

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE
DE
MADRID
FACULTAD DE MEDICINA.

ASTROCITOMAS
DE LOS
HEMISFERIOS CEREBRALES.
FACTORES PRONÓSTICOS.

TESIS DOCTORAL.

SERVANDO DE CASTRO AMAYA.
1.996.

INFORME DEL DIRECTOR DE LA TESIS

El trabajo presentado por SERVANDO DE CASTRO AMAYA "ASTRO-CITOMAS DE LOS HEMISFERIOS CEREBRALES. FACTORES PRONOSTICOS" ha sido realizado bajo mi dirección y reúne los requisitos científicos y metodológicos suficientes para ser defendido como Tesis Doctoral.

Vº Bº
EL TUTOR (2)

El Director de la Tesis

Ramiro Dietz LoSato

Fdo.: _____
(Fecha y firma)

DNI

19-06-96
Fdo.: *[Firma]*
(Fecha y firma)

DNI 9.651.129 F

INFORME DEL CONSEJO DE DEPARTAMENTO

La Tesis Doctoral "ASTROCITOMAS DE LOS HEMISFERIOS CEREBRALES. FACTORES PRONOSTICOS", realizada por D. Servando de Castro Amaya, ha sido considerada apta para ser presentada ante el Tribunal Calificador.

Fecha reunión
Consejo Departamento
1 de julio de 1996

El Director del Departamento

Fdo. Prof. J. L. Balibrea
(Fecha y firma)

AGRADECIMIENTOS.

Al Profesor D. **Ramiro Díez Lobato**, Director de esta Tesis, por su experimentada e inestimable ayuda.

Al Profesor D. **Eduardo Lamas Crego**, mi maestro, por su continua enseñanza durante muchos años.

A todos los **miembros del Servicio de Neurocirugía del Hospital 12 de Octubre**, de la Universidad Complutense de Madrid, por su evidente apoyo. Así mismo a los **miembros del Servicio de Neurocirugía Infantil** por la aportación de algunos casos de esta serie.

Al Profesor **Luis Escudero Pérez** y miembros de la Sección de Neuroradiología, que facilitaron el material iconográfico radiológico necesario con el conocimiento del Jefe del Departamento, Profesor **José Marcos Robles**.

Al Profesor **Francisco J. Martínez Tello**, que amablemente permitió el uso de material anatomo-patológico de su Departamento.

Al Profesor D. **José Ramón Ricoy Campo**, que diagnosticó histológicamente la gran mayoría de los casos, y por su ayuda en los momentos iniciales de este trabajo.

Al Profesor D. **Santiago Madero García**, por la segunda revisión de todas las preparaciones e informes anatomo-patológicos y selección fotográfica de las imágenes más representativas de esta serie.

A la Profesora **Ana Cabello Fernandez**, por su aportación de material a este trabajo.

A los miembros de la Unidad de Estadística, Drs: **Agustín Gómez de la Cámara, Javier de la Cruz Sértolo, Salvador Guillomía Contreras y José Miguel Serrano Díaz**, por su inestimable ayuda en la elaboración de los resultados en un lenguaje informático actual.

A Concha, mi mujer,
mis pañales y mi mortaja,
por su amor y apoyo constantes.

"he mirado el trabajo que Dios ha dado a los hijos de los hombres para que en él se ocupen. Todo lo ha hecho Él apropiado a su tiempo y ha puesto además en su corazón la idea de la perduración, sin que pueda el hombre descubrir la obra de Dios desde el principio hasta el fin."

ECLESIASTÉS (III, 10 y 11).

ÍNDICE.

1.	Introducción.Preámbulo.....	1.
1.1.	Clasificación de los tumores cerebrales neuroepiteliales.....	2.
1.2.	Epidemiología de los tumores intrínsecos de los hemisferios cerebrales.....	3.
2.	Astrocitomas cerebrales.Antecedentes históricos....	4.
2.1.	Periodo descriptivo antiguo.....	6.
2.2.	Periodo de influencia embriogenética.....	10.
2.3.	Periodo de correlación clinico-histológica con rescoldos embriogenéticos.....	12.
2.4.	Periodo descriptivo moderno.....	20.
2.5.	Angioarquitectura de los gliomas. El fenómeno de la angiogénesis.....	24.
2.6.	Indiferenciación,desdiferenciación y anaplasia....	28.
2.7.	Ocaso del periodo disembrionético. Periodo descriptivo anterior a los grados.....	29.
2.8.	Aparición de los grados.....	32.
3.	Estado actual del problema de los grados.....	38.
4.	Las modernas técnicas aclaran cuestiones.....	43.
5.	Circunstancias que contribuyen al mecanismo de la transformación neoplásica en los gliomas cerebrales.....	46.
6.	Últimas técnicas diagnósticas.....	49.
6.1.	Cuantificación del potencial proliferativo	

de los astrocitomas.....	50.
6.2. Genética molecular básica en los gliomas.....	57.
7. Astrocitomas hemisféricos. Variedades.....	59.
7.1. Con relación al cuadro histológico.....	61.
7.1.1. Variedades básicas de astrocitomas.....	61.
7.1.2. Astrocitoma pilocítico.....	61.
7.1.3. Astrocitoma subependimario de células gigantes.....	63.
7.1.4. Astrocitoma gemistocítico.....	64.
7.1.5. Astrocitoma anaplásico.....	65.
7.1.6. Astrocitoma mixto u oligoastrocitoma.....	68.
7.1.7. Xantoastrocitoma.....	70.
7.2. Con relación a la forma de crecimiento.....	71.
7.2.1. Astrocitoma unifocal.....	71.
7.2.2. A. múltiples, multifocales y multicéntricos.....	71.
7.2.3. Astrocitomas difusos o gliomatosis.....	72.
7.2.3a. Gliomatosis cerebral.....	72.
7.2.3b. Gliomatosis meníngea secundaria.....	74.
7.2.3c. Gliomatosis meníngea primaria.....	75.
8. Astrocitomas cerebrales. Asociaciones.....	76.
8.1. Astrocitomas y síndromes neurogenéticos.....	76.
Esclerosis tuberosa.	
Neurofibromatosis...	
8.2. Astrocitomas y enfermedades desmielinizantes.....	79.
8.3. Astrocitomas y otros tipos celulares.....	81.
8.4. Astrocitomas y proliferaciones no neoplásicas.....	82.
8.5. Otras reacciones especializadas de los astrocitos..	85.
9. Objetivos.....	88.

10.	Material y métodos.....	90.
11.	Resultados.....	105.
12.	Discusión.....	130.
12.1.	Factores clínicos en relación con el pronóstico de los astrocitomas.....	131.
	Edad y astrocitomas. Curso y presentación clínica preoperatorias. Situación neurológica en el momento del diagnóstico. Síntomas y signos preoperatorios. La epilepsia como factor pronóstico. Valoración de la Tomografía Computarizada cerebral en el pronóstico de los astrocitomas hemisféricos cerebrales.....	137.
12.2	El problema del edema cerebral asociado al astrocitoma.....	151.
12.3	La localización como parámetro diagnóstico y pronóstico.....	152.
12.4	Evolución de los astrocitomas destacándose el valor de los datos histológicos.....	155.
12.5	El tratamiento quirúrgico como factor pronóstico de los astrocitomas.....	161.
12.6	Evolución y calidad de vida del enfermo intervenido por un astrocitoma cerebral.....	181.
12.7	Diagnóstico y tratamiento de las recidivas en los astrocitomas cerebrales.....	184.
13.	Conclusiones.....	195.
14.	Bibliografía.....	201.

Iconografía.....	230.
Relación de los casos.....	283.

INTRODUCCIÓN.

1) **PREÁMBULO.** Los astrocitos del cerebro adulto(296,391) y sus prolongaciones, constituyen una gran parte del neuropilo y se dividen básicamente, por el tipo de sus prolongaciones en: protoplásmicos, situados en las capas neuronales de la corteza cerebral y en los ganglios basales, y fibrilares o fibrosos, que se extienden por toda la sustancia blanca y sobre todo(2,304) en las zonas límites de los vasos.

Los llamados astrocitomas del Sistema Nervioso Central son crecimientos neoplásicos desarrollados a expensas de la población glial astrocitaria y de su aparato vascular y se incluyen en el grupo de los Tumores Neuroepiteliales, de los que constituyen el porcentaje más elevado, tan sólo superado por el Glioblastoma Multiforme, sin que se sepa aún si éste representa una forma más de astrocitoma.

Estos tumores al derivar de los elementos constitutivos del tejido nervioso, son todos intraparenquimatosos y suponen entre el 50 y el 60% de los tumores intracraneales primarios, dividiéndose en los siguientes grupos según la clasificación de **HARSH**(147):

CLASIFICACIÓN DE LOS TUMORES CEREBRALES NEUROEPITELIALES.

1) TUMORES NEURONALES.

-Gangliocitoma. -Ganglioglioma. -Pineocitoma.

2) TUMORES GLIALES.

- ASTROCITOMA.

1. A. subependimario de células gigantes.

2. A. pilocítico.

a) Hemisférico. b) Diencefálico. c) Óptico-quiasmático.

d) Tronco cerebral. e) Cerebeloso.

3. Astrocitoma protoplásmico.

4. Astrocitoma gemistocítico.

5. Astrocitoma fibrilar. (con anaplasia incipiente o marcada).

a) Hemisférico. b) Diencefálico. c) Óptico-quiasmático.

d) Tronco cerebral. e) Cerebeloso. f) Gliomatosis cerebri.

- TUMORES DE CÉLULAS EPENDIMARIAS.

1. Ependimoma. -Clásico. -Papilar. -Mixopapilar. -Anaplásico.

2. Subependimoma.

3. Tumores del plexo coroideo. (sin y con anaplasia).

- OLIGODENDROGLIOMA. -Clásico. -Mixto. -Anaplásico.

3) TUMORES CON ELEMENTOS NEUROBLÁSTICOS Y GLIOBLÁSTICOS.

-Meduloepitelioma.

-Meduloblastoma.

-Neuroblastoma.

-Astroblastoma.

-Pineoblastoma.

-Espongioblastoma polar.

-Glioblastoma multiforme.

-Gliosarcoma.

-Glioblastoma de células gigantes.

El objeto de este trabajo se relaciona con un grupo de tumores, incluido en el apartado de los tumores gliales, que son los **astrocitomas de los hemisferios cerebrales**, cuyo estudio nos proponemos desarrollar en los siguientes capítulos.

1.2) EPIDEMIOLOGÍA DE LOS TUMORES INTRÍNSECOS DE LOS TUMORES CEREBRALES. Todos los estudios estadísticos sobre los tumores neuroectodérmicos intracraneales coinciden(469) en que casi la mitad de éstos son gliomas; de esta mitad, el 50% son glioblastomas multiformes, el 30% astrocitomas en sus distintas variedades incluida la gliomatosis cerebri y el 20% restante está formado por oligodendrogliomas, ependimomas, meduloblastomas y resto de gliomas.

Según **ZÜLCH**, entre 4,2 y 5,4 personas por 100.000 habitantes, en una población de todas las edades, desarrollan tumores intraparenquimatosos cerebrales y los astrocitomas suponen para él entre 1/3 y 1/4 de todos los gliomas(402). **ANNEGERS** (11) encontró una cifra de gliomas, diagnosticados antes de la muerte, de 4,7 tumores por 100.000 habitante y año, entre 1.965 y 1.977, justo antes del comienzo del uso generalizado de la Tomografía Computarizada.

WALKER(382), recoge la incidencia de tumores cerebrales en 166 Hospitales de los Estados Unidos durante dos años, y de la cifra anual, 34.000, la mitad eran primarios y la otra mitad metastásicos. Los primarios, histológicamente confirmados, suponían un porcentaje de incidencia anual de 8,2 por 100.000 habitantes de todas las edades, cifra superior a la de la época anterior al uso de la TC como medio diagnóstico. De esta cifra, el 58% eran gliomas

en general, el 20% glioblastomas y el 34% astrocitomas y resto de gliomas, excluidos los cerebelosos que suponían un 1%.

HARSH(147), analiza la frecuencia en que aparecen los tumores neuroepiteliales, deduciendo que la proporción de tumores gliales y neuronales es de 100 a 1 y que, con respecto a porcentajes, los glioblastomas supondrían un 50%, los astrocitomas anaplásicos un 30%, los astrocitomas no anaplásicos un 5%, los oligodendrogliomas el 6%, los ependimomas el 4%, los meduloblastomas el 2% y los neuroblastomas, tumores pineales, astrocitomas subependimarios de células gigantes, astrocitomas pilocíticos y tumores del plexo coroideo, cada uno de ellos el 1%.

2) **ASTROCITOMAS CEREBRALES. ANTECEDENTES HISTÓRICOS.**

La consigna que animaba a la **Ilustración**, madre del **Enciclopedismo**, la resumía **GOETHE** en 1.784 con la frase: "**sapere aude**"("atrévete a saber"). La cultura, llegó a la gran mayoría, se popularizó y el cambio fue irreversible.

Las tendencias que predicaban educación, cultura y estudio, se habían repetido desde el comienzo de nuestra Era ("**Tolle Lege**" era el lema de **SAN AGUSTÍN**), pues siempre han existido precedentes, de casi todo(incluso hoy día); y mucho estaba pensado, expresado o diseñado desde antes de ese mágico final del siglo XVIII. Sólo faltaba la posibilidad de la praxis. Estas referencias anteriores y otros acontecimientos más generales, quizás la **Revolución Francesa**, empujaron al hombre europeo del siglo XIX, pues **en esos años se pudieron dar las circunstancias favorables**, a lanzarse a la gran aventura, científico-técnica en general y médica en particular, en la que aún se haya inmerso.

Introducción. 5.

La **Anatomía Patológica**, primogénita(204,237) de las ciencias fundamentales del saber médico, en el periodo aún del predominio de la sola observación macroscópica, durante la primera mitad del siglo XIX, es la que por medio de la figura de **CRUVEILHIER** y su "Traité d'Anatomie Pathologique", nos proporcionó las primeras y detalladas descripciones de los tumores intracraneales. Él creía en el origen meníngeo de los tumores y los situaba por tanto en la corteza o en contacto con las membranas que rodean al cerebro. Hizo la descripción de sus "tumores perlados"(los "colesteatomas" de **MÜLLER** o "margaritomas" de **VIRCHOW**), y otras lesiones extracerebrales como los actuales meningiomas. También parece ser que conocía la existencia de lesiones quísticas intraparenquimatosas, "degenerativas", a las que dió poco valor.

Tiempos de "**revolución cultural permanente**", en los que coexistían vitalismo, romanticismo y positivismo de **COMTE**, para el que "el hecho es la única realidad científica", fueron años muy fecundos en descubrimientos de todo tipo y entre ellos los histológicos e histopatológicos, de los que surgen las primeras aportaciones al conocimiento microscópico del Sistema Nervioso Central, ligadas a las mejoras en las técnicas de manipulación, corte y conservación de los tejidos, y las del microscopio(que se perfeccionó considerablemente con lentes acromáticas hacia 1.830), proliferando las descripciones de los elementos celulares constitutivos de las distintas partes del cerebro y sus cubiertas, y al mismo tiempo, de unas formas tumorales cerebrales intrínsecas, hasta el momento objeto sólo de observación macroscópica.

En pocos años se puso sobre la mesa, el problema de los tumores gliales del Sistema Nervioso Central, que, junto al resto

Introducción. 6.

de las neoplasias en general, sigue planteando incógnitas básicas y que actualmente es motivo de estudio y trabajo para el biólogo, oncólogo, neurólogo, neuro-radiólogo, anatomo-patólogo y neurocirujano, que son los que más directamente deben enfrentarse a las investigaciones básicas y el diagnóstico y tratamiento de tales entidades. Los principales hitos en la historia de este problema han sido los siguientes.

2.1) PERIODO DESCRIPTIVO ANTIGUO.

Tras el comienzo del estudio microscópico de entidades patológicas por **JOHANNES MÜLLER** (1.838), y el descubrimiento de la célula por **SCHLEIDEN** y **SCHWANN** (1.839), se pone fin al periodo macroscópico, siendo destacable en este nuevo periodo el estudio de **LEBERT** en 1.851 sobre los tumores en general, en el que distingue ya dos tipos: los tumores "fibroblásticos" y los "cánceres", reseñándose por vez primera una expectativa de vida distinta para un grupo y para el otro (402). **VIRCHOW** (377,378), en su "Patología Celular", se declaró **solidista** y describió al organismo como una comunidad de células, una "democracia celular", enunciando: "**Omnis cellula ex cellula eiusdem generis**" (toda célula deriva de otra célula de su mismo género), con lo que se oponía al "imperio absolutista" de los humores, aludiendo a la "teoría de las crisis", defendida aún por **ROKITANSKI** durante esos años. "La célula es la forma última, irreductible, de todo elemento vivo y en el estado de salud, como en el de enfermedad, todas las actividades vitales emanan de ella". La célula fué para **VIRCHOW** lo que el tejido fué para **BICHAT**. Esto cambió la forma de pensar del clínico e investigador médico, de cómo venía haciéndose desde tiempos de **HIPÓCRATES**.

VIRCHOW, hacia 1.847, identificó el tejido neuróglíco, al que denominó "sustancia unitiva de los nervios", "pegamento nervioso", "nervenkitt" o **neuroglía**, pensando que servía de sostén o como materia intersticial de las células neuronales. Los tumores que crecían a partir de dicha zona les llamó(377) "**gliomas**" y los consideró como hiperplasia más que como neoformación, ya que parecían preservar la arquitectura del propio cerebro. Distinguió básicamente(después de aislarlas con dificultad de las reacciones provocadas por las encefalitis), dos clases de tumores cerebrales, según el grado de celularidad: el sarcoma, sinónimo de máxima celularidad y el glioma. De éste último describió varios tipos: la **forma blanda**, gliomas celulares o medulares y la **forma dura** o gliomas fibrosos, compuesto de forma dominante por fibras gliales; además, describe dos variedades, la **variedad telangiectásica**, con extensa proliferación vascular y la **variedad mixomatosa o mixoglioma**, más laxa y con espacios claros que le recordaban a los tejidos productores de moco. Destacó la coexistencia de varias estructuras histológicas en un mismo tumor que él llamó "**formas mixtas**". Observó que la demarcación entre estos tumores y el cerebro normal, era muy poco clara o no existía.

Los sarcomas cerebrales de **VIRCHOW**, en oposición a los gliomas, tienen forma esférica, bordes muy definidos y no imperceptible zona de transición al tejido sano; microscópicamente se diferencian de los gliomas por su celularidad más numerosa, mayor tamaño, formas fusiformes, degeneración "grasa" y marcada vascularización.

Parece ser, que ya estaban perfilados por **VIRCHOV**, en 1.871, los dos grupos más numerosos de entre todos los gliomas, es decir,

Introducción. 8.

el Glioblastoma Multiforme y los distintos tipos de Astrocitomas actualmente reconocidos.

Casi simultáneamente en el tiempo, se descubrieron al microscopio nuevos elementos nerviosos peculiares; así **VON KÖLLIKER** en 1.851(195) describió en cerebros normales "unas células radiadas o estrelladas con prolongaciones largas o cortas" muy compatibles con los posteriores astrocitos fibrilares y protoplásmicos. **DEITERS** en 1.865(91) describe sus células, "los astrocitos formadores de fibras" y **JASTROWITZ**, en 1.870, descubre las células "araña" o células aracnoideas. **SIMON** en 1.874(350), a partir de estas últimas, describe el "Spinnenzellgliom" o glioma de las "células en forma de araña", en realidad astrocitomas. **SCHÜLTZE**, en 1.871, descubrió las neurofibrillas intracitoplásmicas y fue un precursor del neuronismo, de la autonomía neuronal. **RINFLEISCH**(301), consideró cambiar el término "glioma" por el de "degeneración gliomatosa de las estructuras del cerebro", al llamarle la atención que el glioma no altera macroscópicamente las regiones cerebrales donde se asienta, estando sin embargo convertidas en tumor al microscopio o "transformadas" y existiendo una transición muy gradual entre tumor y tejido adyacente normal. **KLEBS** pensó también que los gliomas eran "tumores organoides", manifestándose como una "hiperplasia", de una, varias o de todas las partes del cerebro, por lo que los llamó "neurogliomas".

HIS, **FOREL** y **CAJAL**, entre 1.886 y 1.888(61), van dando forma a la teoría de la independencia de la célula nerviosa, basándose en que "sus expansiones acababan libremente tanto en la sustancia gris como en los órganos sensoriales periféricos", confirmada y perfeccionada por **KÖLLIKER**, **RETZIUS** y **VAN GEHUCHTEN** hacia 1.892.

WALDEYER, en 1.891, creó el término **neurona**; aunque la "teoría neuronal" estaba ya en marcha, y, nada más nacer, debió defenderse de otra corriente de opinión encabezada por **GERLACH** que, desde 1.871, en su "teoría reticular" proponía una red continua e interconectada de neurofibrillas, como base de "la gran oficina de la vida mental" (**CAJAL**, 1.933).

Los detalles de la estructura tisular del "nervenkit" de **VIRCHOW** se manifestaron tras introducir **GOLGI** (136) (que fue sin embargo, según **CAJAL**, otro gran reticularista convencido), sus impregnaciones argénticas, cromato de plata y bicloruro de mercurio, que mostraron la existencia, en el "estroma" glial de **VIRCHOW**, de células con prolongaciones largas y cortas (las de **VON KÖLLIKER**), a las que **STROEBE**, en 1.895, dió el nombre de **Astrocitos** y a su proliferación tumoral **VON LENHOSSÉK** (214), en el mismo año, designó como "**Astromas**".

STROEBE (360) fue el que empezó a usar los métodos específicos de tinción que había descubierto **GOLGI**; y aportó las primeras descripciones microscópicas en las que describe de forma comparativa las características del "sarcoma" y del glioma. Así, vio que las células nerviosas pre-existentes estaban conservadas en medio del tejido gliomatoso, pero no en los sarcomas; que existían sarcomas circunscritos dentro de típicos gliomas; que los sarcomas invadían la leptomeninge y los gliomas no; que los gliomas típicos sufrían degeneración quística pequeña; que en los gliomas existían numerosas fibras gliales que no se ven en los sarcomas; que en los sarcomas y no en los gliomas, se observaban un elevado número de mitosis y células altamente polimorfas y por último, que las células del glioma cambiaban su forma redonda o elongada,

dependiendo de influencias mecánicas, ejercidas por el tejido cerebral pre-existente. Dada la existencia de numerosas formas intermedias, introdujo el término "**Gliosarcoma**" que describiría a un tumor mixto sarcomatoso y glial. **HENNEBERG**(150) y **STORCH**(358) confirmaron las descripciones de **STROEBE**, discrepando sólo en cuanto a las fibras gliales, pues ellos no comprendían que tumores tan atípicos pudieran producir estructuras tan típicas. A **STORCH** se debe, años después, el descubrimiento y descripción del Ependimoma.

2.2) PERIODO DE INFLUENCIA EMBRIOGENÉTICA.

Conocido el elemento celular responsable del crecimiento, y nominado éste (si bien las discusiones en relación con la Terminología han durado muchos años), comienzan los autores a preguntarse otras cuestiones, por ejemplo, si el crecimiento comienza en un solo punto o en una zona más o menos extensa, como hizo **RINDFLEISCH**(301), fenómeno que fue estudiado después por **WILLIS**(394) y que aún ocupa. Otro problema, causante de controversias a principios de este siglo (que en la actualidad vuelve a mencionarse), estaba en relación con el origen de los tumores neuro-ectodérmicos, que para unos se producía a partir del crecimiento de células embrionarias en diferentes estadios de su desarrollo y para otros como consecuencia de un proceso regresivo de transformación neoplásica de células adultas.

En una época de auge de estudios embriológicos a finales del siglo XIX, con gran impacto, **COHNHEIM**(76) lanzó su teoría del origen de los tumores a partir de restos embrionarios dispersos.

En 1.904, **HIS** describió lo que él llamó "**espongioblasto**", célula de la neuroglía embrionaria, derivada del epitelio medular

primitivo y el propio **STROEBE**(360), estudiando uno de esos gliomas al microscopio, describió espacios quísticos, cuyas paredes estaban recubiertas por un epitelio cilíndrico ciliado, al que consideró " como fragmentos aislados del tubo neural o epitelio ventricular primitivo", con lo que contrastó los trabajos de **HIS**. Asimismo, **RIBBERT**(297,298), desde principios de siglo, comenzó a introducir discusiones etiologico-histogenéticas, en la literatura de los gliomas; llegando a afirmar, en 1.918, que el origen de los gliomas tenía lugar a partir de "estructuras epiteliales" vistas por él en los tumores, a las que consideró derivadas de unas "células madres embrionarias durmientes"; enumerando los distintos estadios de maduración de los gliomas, desde el "espongioneuroblastoma", "espongioblastoma", "glioblastoma", "glioma" y "neuroblastoma". Otros, que también dieron soporte histológico a la teoría de **COHNHEIM**, fueron **PICK** y **BIELCHOWSKY**(33), que consideraron que el "neurogliocito indiferente"(descrito por **HELD** en 1.909), era el punto de partida(149) del desarrollo celular en tres líneas: células ganglionares(neuronas), glia y células de **SCHWANN**. Mantenían estos autores que la separación de tales elementos multipotenciales de sus zonas normales tisulares podría dar lugar a la subsiguiente transformación neoplásica de neuronas y fibras, de células gliales y fibras e incluso de vainas y células capsulares. Así pues, explicaban la aparición de los tumores "gliomatosos", como debida a la persistencia de elementos celulares embrionarios detenidos en distintos estadios de diferenciación; teniendo importancia el momento y el lugar. La crono-topografía del trastorno disontogenético importaba también para la formación de la estructura del glioma resultante.

Con **RIBBERT** comienza una época en la que predominan claramente los estudios citológicos, pensándose que sólo la célula y su "pedigree" es lo único representativo de todo el tumor. Todos estos investigadores, al fin y al cabo hijos de su tiempo, fueron muy influenciados, primero por **VIRCHOW** y su teoría celular y después por un ambiente en el que dominaban los estudios embriológicos, citológicos y citogenéticos; viéndose favorecidas tales tendencias por el perfeccionamiento de las técnicas metálicas por parte de **CAJAL** y de su teoría neuronal en la que, una vez más, la célula es autónoma y protagonista

2.3) PERIODO DE CORELACIÓN CLÍNICO-HISTOLÓGICA CON RESCOLDOS EMBRIOGENÉTICOS.

En 1.912, **TOOTH**(368) inicia un nuevo periodo, al publicar su experiencia con 500 tumores intracraneales desde 1.902 a 1.911, tratados en el " Hospital for paralytics and epileptics" de Londres, con frío ánimo analítico. Los clasifica según la localización, de acuerdo con la necropsia, comprobando "que los tumores del parénquima de los hemisferios cerebrales suponían un 52%, los del cerebro medio, ventrículos laterales, hipófisis, tálamo, mesencéfalo, pineal y plexos coroideos un 6% y los de la fosa posterior un 34%". De todas las neoplasias del Sistema Nervioso los gliomas eran para él los primeros en frecuencia, siendo ésta de un 49,2%. De un grupo de 65 enfermos no operados y con necropsia, 22 eran gliomas de los hemisferios, estableciendo, sin cirugía, un periodo de supervivencia de 10 meses.

Normalmente, en la imagen histológica de los gliomas las células son uniformes de tamaño y no se agrupan. Pero, en estos cuadros "quiescentes y aparentemente inocentes", a veces las

células se disponen en círculos o "segmentos de círculos", en las formas más malignas. Los vasos, casi siempre, son escasos y cubiertos internamente por una única capa de células endoteliales aplanadas. Hasta aquí, las características de la "fase simple" no maligna de un glioma según **TOOTH**, pero a pesar de que el tumor pudiera conservar estas características histológicas aparentemente indolentes por un periodo indefinido, raramente son extirpados con éxito sin recurrencia.

Ya se preguntó **TOOTH** en qué elementos ocurren los cambios que constituyen la malignidad y cuales son; concluyendo que los elementos a partir de los cuales puede desarrollarse la malignidad son: a) Los núcleos, en cantidad variable, pueden a veces sobrepasar el número de lo considerado como "tipo inocente"; otra evidencia de que esos núcleos están despertando a una proliferación activa es su disposición en círculos o en líneas. b) Las propias células gliales juegan un importante papel en la actividad maligna, siendo las alteraciones que las alejan del patrón normal: el aumento de su tamaño y número, la multiplicación de su núcleo y dislocación de ellos a la periferia de las células hinchadas, la desaparición de la célula original y existencia independiente del núcleo; pareciéndose ahora a un sarcoma de células redondas en un estado de multiplicación activa.

Ésta debía ser para **TOOTH**, casi siempre, la secuencia de acontecimientos de la mayoría de los tipos malignos. Por último nos recuerda que todos estos cambios, en distintos grados pueden verse en el mismo tumor; así la escala de malignidad iría desde las formas de lento crecimiento o quiescentes de tejido glial a un cuadro anatómico que recuerda groseramente al sarcoma maligno

("Gliosarcomas"). Con respecto a la Cirugía, opina que la manipulación de los tejidos predispone a un aumento de la actividad celular y mayor crecimiento.

Mientras tanto, los estudios histológicos continuaban ya que no estaban aislados aún todos los elementos celulares del tejido nervioso. Así el llamado "tercer elemento" de **CAJAL**, sus "corpúsculos apolares o adendríticos" fue identificado por **RIO-HORTEGA** (5,303,304,305), entre 1.918 y 1.921, como dos tipos de células: unas situadas en la sustancia gris o microglía y otras situadas en la sustancia blanca a las que llamó, al principio, "glia interfascicular" y después oligodendroglía o "glia de escasas radiaciones"; de la que, en 1.924, **BAILEY y CUSHING** describieron (16) su "crecimiento" correspondiente, el oligodendroglioma, completándose su estudio(19) en 1.929 por **BAILEY Y BUCY**.

KAUFMANN creó en 1.922(402) el término "**astrocitoma**", que equivalía, según él, a "gliomas compuestos por células aracnoideas o astrocitos con largas prolongaciones".

BAILEY desde 1.926(15,16) tomó como base de su trabajo las descripciones de los embriólogos alemanes sobre todo **HIS** que, desde 1.904, establecieron el normal desarrollo de los tipos celulares del Sistema Nervioso Central y los métodos de tinción metálica descubiertos por **BIELSCHOWSKY** y perfeccionados por **CAJAL y RIO-HORTEGA**; siendo el resultado un cuadro con 15 grupos de tumores del Sistema Nervioso de los que la mitad eran tumores procedentes de células nerviosas en desarrollo. Según manifestaba el mismo **BAILEY**, él nunca estuvo de acuerdo con la teoría de los restos embrionarios dispersos y únicamente se sirvió de la terminología al uso en aquellos años, defendiendo el origen embrionario, sólo de algunos

tumores. Los 15 grupos de tumores del primer cuadro fueron reducidos a 8 en su capítulo del libro de **PENFIELD** (275,276) que estableció la cito-genealogía del astrocito: **EPITELIO MEDULAR PRIMITIVO** (Meduloepitelioma) → **ESPONGIOBLASTO PRIMITIVO** (Neuroepitelioma) → **ESPONGIOBLASTO BIPOLAR** (Espongioblastoma multiforme) → **ESPONGIOBLASTO UNIPOLAR** (Espongioblastoma unipolar) → **ASTROBLASTO** (Astroblastoma) → **ASTROCITOS FIBRILARES** (Astrocitoma fibrilar) y **ASTROCITOS PROTOPLÁSMICOS** (Astrocitoma protoplásmico); siendo una clasificación de base embriogenética, en la que la indiferenciación o poca madurez de las células tumorales más activas proliferativamente era interpretada precisamente como inmadurez; sinónimo para **PENFIELD** y **BAILEY** de malignidad, ya que no era de uso, aún, el término anaplasia. Es una clasificación citológica basada en la citogénesis, siendo sus ideas superponibles a las de **COURVILLE** (81) y **RIO-HORTEGA** (303,304).

Pero la importancia del trabajo de **BAILEY**, además de poner cierto orden en cuanto a terminología y clasificaciones, es que lo desarrolló en un ámbito neuro-quirúrgico y clínico junto a **CUSHING**; se evaluó por primera vez la relación entre histología y supervivencia de los enfermos. El libro (16) que ambos publicaron fue dedicado a **CAJAL**.

BAILEY (20), substituyó el término "espongioblastoma" de **GLOBUS** y **STRAUSS** (133) por el de "glioblastoma", usado ya por **MALLORY** (231) para designar "un tumor de origen epiblastico en el que las células tienden a diferenciarse en células neurogliales". Hay que insistir en que para **BAILEY** las células tumorales no eran, en realidad, "espongioblastos o astroblastos embrionarios", sino "células

inmaduras o que se parecían a ellas".

Ya, después de su trabajo sobre los meduloblastomas, **CUSHING**(16) se dio cuenta que muchos hechos clínicos entraban en contradicción con las clasificaciones doctrinales de la época y llegó al convencimiento que las definiciones histogenéticas, por sí solas, llevaban a conclusiones erróneas, si no se tenía en cuenta las diferentes evoluciones de los gliomas y propuso una nueva clasificación en la que se incluyera, al lado del término dado al tumor, su pronóstico.

La escuela histológica francesa siempre se resistió a las interpretaciones histogenéticas; **MEDAKOVICH**(244), en las conclusiones de su "Étude anatomique du Gliome", escribe en 1.922: " El polimorfismo del glioma es grande. El fibrosarcoma meníngeo y el gliosarcoma no tienen más que un parecido de nombre. Conviene distinguirlos, pues uno es un tumor extirpable y el otro es siempre un vasto proceso infiltrante y difuso, en el que la cirugía es inútil. Incluso, con la pieza anatómica el diagnóstico diferencial de un glioma está erizada de dificultades en su examen histológico. Este examen deberá hacerse de numerosos fragmentos del tumor y de zonas del encéfalo sospechosas. En los quistes cerebrales, se debe examinar cuidadosamente la pared del mismo".

ROUSSY, LHERMITTE y CORNILL(311) en 1.924 y **ROUSSY y OBERLING** en 1.932 permanecen en un terreno puramente descriptivo de la morfología; evitando especulaciones sobre el origen de los tumores basadas en apariencias histológicas. En realidad, no creían que pudiera ser probado el origen de un tumor a partir de células detenidas en un momento dado de su desarrollo y distinguían básicamente tres grupos de tumores y dos "añadidos": 1) Gliomas:

Introducción. 17.

Tumores formados por la neuroglía intersticial (Astrocitomas, Oligodendrogliomas y Glioblastomas). 2) Tumores epéndimo-coroideos (Ependimocitomas, Ependimoblastomas y Plexopapilomas). 3) Ganglioneuromas: Tumores debidos a la proliferación de células ganglionares y neuronas. En estos 3 grupos "se encuentran casi todas las variedades celulares del tejido nervioso adulto, en sus distintas formas evolutivo-involutivas"; pero tambien encuentran "células que se parecen a los elementos del tejido nervioso embrionario , al neuroespongium", que constituyen el 4° grupo: los "neuroespongiomas", y, por último, otros reproducen la estructura del tejido nervioso en estadíos anteriores del desarrollo en la fase de neuroepitelio, constituyendo el 5° grupo de tumores de estos autores: los "neuroepiteliomas". Tienen el mérito de citar por primera vez, los "fenómenos regresivos", las "frecuentes alteraciones secundarias" y cambios vasculares con "tendencia a la estructura periteliomatosa", y la apariencia pseudopapilar(83), tan frecuentes en los gliomas; tambien añadieron el adjetivo "**multiforme**" al término glioblastoma, lo que **BAILEY y CUSHING** consideraron "muy útil".

COURVILLE(81), en 1.930, escribe que: "el intento de asociar los elementos celulares de un glioma con un estadio dado del normal desarrollo histogenético es difícil; ya que la mayoría de los tumores contienen varios tipos de células". Él utilizó el material de los enfermos operados por **RAND**, destacando los factores que influyen en la arquitectura histológica de un glioma como el mayor o menor grado de diferenciación de sus elementos(estadío de la estirpe celular en el momento que comienza la actividad neoplásica), la tendencia de las células a adoptar "disposiciones

primitivas" o cambios degenerativos, la formación de anillos celulares (las "annulations forms" de **TOOTH**) o pseudorosetas, que recuerdan a los que se ven en el tubo neural en periodos tempranos de la vida embrionaria, confundiendo "acúmulos celulares desdiferenciados" con anaplasia. Para **COURVILLE**, "tumor desdiferenciado es igual a tumor embrionario con mayor malignidad y tumor menos desdiferenciado es el maduro menos maligno".

OSTERTAG (269), en 1.936, piensa que un tumor cerebral está siempre en relación con un trastorno ontogenético del Sistema Nervioso. Existirían, para él, 4 grupos de tumores en el Telencéfalo: 1) Los derivados de la anormal dislocación de la célula ependimaria, situados casi siempre en el ventrículo lateral. 2) Los derivados de la fusión anormal de la vesícula primitiva, que da lugar a tumores espongioblásticos. 3) Tumores más difusos y bastante diferenciados, localizados a lo largo de la línea media y derivados de elementos espongioblásticos en una fase migratoria más avanzada. 4) Tumores circunscritos, aislados y relativamente benignos, con anormal distribución del componente conectivo-vascular por el disturbio de la migración de los elementos gliales. **OSTERTAG** correlaciona el tipo de crecimiento con su localización ("onkotopik"), destacando que los tumores compuestos por un tipo celular primitivo tienden a aparecer en las partes, filogenéticamente, más antiguas del cerebro.

Los trabajos de **RIO-HORTEGA** (1.932) sobre los gliomas (303,304,305) fueron considerados de forma muy favorable por todos los autores, incluso por aquellos que no compartían la "teoría histogenética" sobre el origen de los tumores; así, **SCHERER** (331) destacó "el trabajo de **HORTEGA**, el cual usa de manera muy lógica

la concepción histogenética, sin perder la objetividad, sin tener en cuenta localización ni macroscopía, con una excelente técnica...". **RIO-HORTEGA** clasificó los gliomas en: Glioblastoma Isomorfo y Heteromorfo, Astrocitoma fibrilar y afibrilar (protoplásmico), Astroblastoma (esfero, longi y macrocelulares), Oligodendroglioma y Glioepitelioma. Elimina el Meduloblastoma y lo une al grupo de los Glioblastomas isomorfos. El Astroblastoma, para él, se compone de numerosos Glioblastomas de baja malignidad o Astrocitomas protoplásmicos con tendencia a la transformación anaplásica. Así, compagina el principio histogenético con el resto de las consideraciones clínicas, biológicas, patológicas y arquitecturales de los gliomas.

Una clasificación con base morfo-biológica y menor influencia embriogenética es la de **BERGSTRAND** (28), que usó el material extraído de los enfermos operados por **OLIVECRONA** y dividió los tumores gliales en cuatro grandes grupos:

- 1) Grupo benigno: Astrocitoma fibrilar.
Astrocitoma protoplásmico.
Astrocitoma gigantocelular.
- 2) Grupo maligno: Glioblastoma multiforme.
Glioblastoma fusiforme.
Glioblastoma protoplasmáticum.
- 3) Ependimoma. y 4) Oligodendroglioma.

Tiene el mérito de simplificar la nomenclatura, eliminando el astroblastoma, que se incluye con los astrocitomas gigantocelulares. Fue el primero que detalló las diferencias morfo-biológicas entre el astrocitoma supratentorial y el cerebeloso, destacando con sus características arquitecturales y citológicas

(y las transiciones histológicas), por lo que se le llamó "tumor de **BERGSTRAND**" durante años(151) (dato criticado por **ZÜLCH**(402) que consideraba que ningún tumor debía llevar nombre de anatomopatólogo alguno, pues se complicaría más la terminología). Además, **BERGSTRAND**, junto a **COX**(82) y **RUSSELL**(314) (esta última usando cultivos de gliomas), asociaron el Espongioblastoma de **BAILEY** con el Astrocitoma pilocítico de **PENFIELD**; definiéndolo como un Astrocitoma fibrilar con células elongadas y disposición polar de sus fibras en vez de una disposición tipo "malla entrecruzada". Se comprobó en esos cultivos que las células del Espongioblastoma polar formaban astrocitos típicos, por lo que se llegó a la conclusión que el Espongioblastoma polar era en realidad el Astrocitoma pilocítico.

El esquema clasificatorio de **HENSCHEN**(152) se basa en una mezcla del concepto histogenético de **RIO-HORTEGA** y del ontogenético de **OSTERTAG** junto a una indudable influencia de **BAILEY**, estando constituido por diez oncotipos; subdivididos en una "forma primaria" y una "forma secundaria o inmadura", constituyendo esta segunda la desviación maligna de la primera.

2.4) PERIODO DESCRIPTIVO MODERNO.

Paralelamente en el tiempo al llamado "periodo histogenético" algunos autores como **CARMICHAEL**(66) y **COX**(82) desarrollaron técnicamente el examen completo de los gliomas en estudios post-mortem. A este grupo, de talante sumamente descriptivo y poco aficionados a elucubraciones, pertenece **SCHERER** (325 a 335), el cual examina grandes cortes de 20 micras, del cerebro en celoidina, en los que se incluye al tumor y sus zonas límitrofes, usando las tinciones de **NÍSSL**, **VAN GIESSEN** y **ACHÚCARRO**; ya que la tinción

Introducción. 21.

nuclear la consideraba básica, al permitirle distinguir distintos grados de celularidad. Sin embargo, la clasificación de un glioma no la hacía por un detalle histológico aislado, por muy llamativo que fuera, sino por un conjunto de características clínico-patológicas que en su protocolo eran las siguientes: edad, sexo, -duración de los síntomas clínicos, diagnóstico clínico, peso del cerebro, presencia o ausencia de edema cerebral, localización exacta, aspectos macroscópicos, modo de crecimiento y extensión, citología, celularidad, conducta estructural, conducta de los tejidos pre-existentes, estructuras mesenquimales, cambios regresivos, cambios reactivos, inflamación y "particularidades". Siguiendo este método, estudia 125 casos en 8 años, lo que le lleva a definir los Astrocitomas como tumores que reúnen las siguientes cualidades: Modo difuso de crecimiento. Casi siempre alcanzan grandes tamaños. Celularidad moderada y uniforme (salvo casos muy viejos, con gran aumento de ella). Estructura uniformemente amorfa en los casos puros. Carácter astrocítico de sus elementos celulares en un alto porcentaje, y dudosa la histogénesis de algunos. Producción de fibras gliales en pequeñas o grandes áreas. Preservación del parénquima nervioso pre-existente (neuronas y fibras) en el tumor. Tendencia a la degeneración microquística, específica de los astrocitomas. No necrosis. Vascularización, por lo general escasa, sin proliferación adventicial o endotelial. Lento curso clínico. **SCHERER** (328,329,330) analiza la relación de los Astrocitomas con: 1º) La **sustancia blanca y gris**. El tumor de la sustancia blanca suele detener su crecimiento en la corteza, en la capa de las células en U. Más raramente, el crecimiento se desarrolla exclusivamente en la corteza, reemplazando el tumor a

ésta, expandiéndola y deteniéndose, más o menos, en el límite con la sustancia blanca. 2°) Con relación a **las neuronas**. Pueden conservarse aunque infiltradas o bien se lesionan: a) de **forma precoz**, constituyendo el primer signo de crecimiento del blastoma en la sustancia gris ("**neuronofagia precoz**"); b) de **forma tardía** ("**neuronofagia tardía**") una vez que ya están muy rodeadas por elementos astrocíticos. Esta forma de "**crecimiento perineuronal**" ("**satelitosis**") es un patrón típico de conducta de los astrocitomas en la sustancia gris. 3°) Con respecto a la relación del tumor con el **aparato vascular**, recuerda **SCHERER** que sólo **RIO-HORTEGA**, aunque de forma estática, le dió importancia a los "**sistemas gliovasculares**" en la morfología de los gliomas en general. **BAILEY y CUSHING**, al denominarlos "**pseudorosetas**", parecía que le concedían menor importancia. El crecimiento gliomatoso perivascular, muestra ribetes de células gliomatosas que bordean los vasos pre-existentes del cerebro, sin invadir los espacios de **VIRCHOW-ROBIN**, lo que puede verse a distancia del tumor.

Para **SCHERER**(329) los gliomas dependen o se influyen por:

- Las propiedades primarias arquitecturales inherentes a las células del glioma que son las "**estructuras propias o primarias**".
- La acomodación al tumor de las estructuras nerviosas previas; dá lugar a las "**estructuras secundarias**".
- La reacción del tejido conectivo invadido por el tumor, provoca las llamadas "**estructuras terciarias**".

Cuando las células de un glioma se disponen de forma uniforme, **SCHERER** le llama **amorfo**, pero ello no impide que tal tumor posea, además, las "estructuras" mencionadas. Las estructuras propias del tumor o primarias pueden ser de tipo canalicular, papilar, fascicular o con formaciones en cinta o empalizada. Las

estructuras secundarias son la resultante de la colisión del tumor con elementos cerebrales previos, lo que provoca particulares formas de extensión del mismo, como son: El crecimiento perineuronal o neuronofágico (fig 77). El perivascular. El crecimiento superficial, subpial o subaracnoideo. El crecimiento peri e intrafascicular, el interfibrilar y el crecimiento electivo en la sustancia blanca o gris. Las estructuras propias y secundarias son las que más influyen en la arquitectura de la mayoría de los gliomas. Algunos gliomas (ependimomas), con sólo crecimiento expansivo, no poseen estructuras secundarias y algunos infiltrativos (glioblastoma o meduloblastoma) tampoco, por la rapidez con que se destruye el tejido pre-existente. Sin embargo, otros infiltrativos como el astrocitoma típico permanecen por un tiempo "amorfos" debido a la buena conservación de las estructuras previas.

Con respecto a las "**formas de crecimiento**", SCHERER (334) nos muestra que un 30% de los gliomas son tumores relativamente circunscritos, que al microscopio sobrepasan moderadamente los límites macroscópicos. Un 60% tienen un carácter más difuso invadiendo más de un lóbulo y, de ellos, un 35% muestran lo que es probablemente un crecimiento difuso secundario a expensas de "estructuras secundarias" y el otro 25% son procesos neoplásicos difusos primarios. Por último, un 10% de los gliomas, sobre todo glioblastomas, muestran un crecimiento multicéntrico primario. En caso de "desdiferenciación maligna" (no histogenética) de un astrocitoma en glioblastoma, macroscópicamente sólo se vé el glioblastoma, el cual está rodeado por una amplia zona de astrocitoma, visible al microscopio.

De los 125 casos estudiados por **SCHERER**(334), sólo cinco de ellos eran astrocitomas cerebrales puros y en 13 casos había áreas de glioblastoma, por lo que los denominó "astrocitomas derivados" (el posterior glioblastoma secundario) para distinguirlo, por sus características morfológicas, del glioblastoma primario. El resto son formas **intermedias** sólo parcialmente desdiferenciados.

Hay astrocitomas que no muestran desdiferenciación en la necropsia pero son los menos, ya que lo más corriente es que se observe una transformación en glioblastoma, que puede ocurrir desde una pequeña zona no visible macroscópicamente o aparecer un nódulo o extensas áreas. Esta "degeneración maligna" ocurre espontáneamente, a veces sin cirugía previa, y tras un curso clínico muy variable, desde años hasta sólo varios meses. En los astrocitomas parcialmente desdiferenciados se ven con frecuencia extensas "estructuras secundarias" y, a veces, "estructuras propias" circunscritas, las cuales no se ven nunca en los astrocitomas puros; también focos de necrosis, menores que los de los glioblastomas "primarios".

2.5) **ANGIOARQUITECTURA DE LOS GLIOMAS.EL FENÓMENO DE LA ANGIOGENESIS.**

La **angioarquitectura** de los gliomas ("**estructuras terciarias de SCHERER**") es un dato de la mayor importancia para su diagnóstico histopatológico e inclusión de la muestra tumoral, según ella se nos presente, en el grupo de los más o menos quiescentes o en el de los agresivos, por lo que merece un apartado independiente.

Como otros datos tisulares, durante muchos años no se le prestó la debida atención, a causa de que el diagnóstico se basó casi exclusivamente en la citología, en el tipo de célula y en su

"genealogía". Estas referencias a los vasos tumorales, existían ya desde hacía años; así, **KERNOHAN**(180) en su sistema de grados, incluye en cada caso un apartado que hace referencia a los vasos y **TOOTH**(368) destacó ciertos patrones vasculares en los gliomas malignos bajo la forma de "multiplicaciones glomerulares, proliferaciones endoteliales intraluminales y trombos organizados". **COUNCILMAN**, en 1.914, llegó a usar el término de "angioglioma". **ACHÚCARRO**(2) demostró, en excelentes preparaciones con su método de tinción, la relación de los vasos con la neuroglía, por medio de sus "trompas" y **RIO-HORTEGA**(304) escribe: "cada astrocito es un elemento histofisiológico que actúa, por un lado, en relación con los capilares y, por otro, con las células y fibras nerviosas". A esos sistemas gliovasculares les dá el nombre de angio-glioma. **BAILEY y CUSHING**(16) observaron la degeneración hialina y trombosis vasculares; así como las necrosis adyacentes y **CARMICHAEL**(66) ya consideró al glioblastoma multiforme el tumor más vascularizado. **ELSBERG y HARE**(327) contaron el número de vasos en el tumor y en el cerebro adyacente, observando que en el astrocitoma y el meduloblastoma es mayor el número de vasos en el centro del tumor y en el glioblastoma en la perifería de este. Encontraron también aumento del número de vasos en el cerebro peritumoral.

HARDMAN(145) estudió 25 tumores(15 glioblastomas malignos y 10 astrocitomas relativamente benignos), usando las técnicas de **PICKWORTH y RIO-HORTEGA**, observando que la proliferación endotelial, se veía en la porción más activa y superficial de los gliomas malignos, conteniendo el centro necrosado restos celulares y sinusoides trombosados. La proliferación adventicial era constante y bastante marcada en los gliomas malignos, viéndose con

más claridad en los grandes vasos sinusoidales que se situaban en el borde de las zonas necrosadas, en donde, todos los vasos poseían engrosamiento de sus paredes. Los gliomas relativamente benignos mostraban sólo una compleja red de capilares, también con engrosamiento de sus paredes.

BERTRAND (31) piensa en relación a las alteraciones vasculares de los gliomas e hipertrofiando algo el papel de ellas, que el astrocitoma no es un tumor neuróglíco puro, sino que, como en el glioblastoma pero en menor grado, se observa en él una compleja reacción de todos los elementos del tejido cerebral, tanto ecto como mesodérmicos del huesped, incluyendo los vasos; destacando como valor pronóstico, la reacción de los elementos mesenquimatosos vasculares parietales, sobre todo **las mitosis de las células endoteliales** y la disposición glomerular de los capilares.

La **angiogénesis tumoral** ha sido estudiada también por **BREM** (42) en 50 tumores de todo tipo, valorando en ella tres componentes: la vasoproliferación, la hiperplasia celular endotelial y la citología endotelial y en una puntuación de angiogénesis microscópica valorada de cero a cien, ésta fué máxima (100) en el hemangioblastoma y glioblastoma, variable (entre 50 y 16) en el astrocitoma grado II y la menor puntuación, de 11, en el condrosarcoma.

Para **WAGGENER** (380) el estudio del material humano tiene un valor limitado para comprobar la forma en que los tumores adquieren una vascularización dada; por lo que hay que recurrir a datos experimentales. Desde **WOOD** (397), se sabe que los vasos del tumor se originan del huesped, hecho confirmado por **MANUELIDIS** (233), quien estudiando la vascularización de tumores trasplantados

heterólogos (incluido el glioblastoma multiforme humano), comprobó que los capilares del huesped en la región del tumor eran más gruesos y que el endotelio exhibía organelas, patrón indicativo de activa síntesis y proliferación.

La **proliferación endotelial** es el ejemplo más sorprendente (fig 75) de respuesta vascular en presencia de una neoplasia, la cual se ve en un 95 % de los glioblastomas, también en metástasis y en muchos astrocitomas de grado más bajo aunque menos acentuada. Los cambios afectan primero a los capilares con aumento de su número y tamaño y a los núcleos de las células endoteliales con aparición de actividad mitótica. Pueden verse acúmulos de núcleos ocupando la luz vascular. La proliferación de las células adventiciales contribuye al cuadro de hiper celularidad. Los vasos suelen abandonar su forma más o menos lineal, adquiriendo formas tortuosas, "glomeruloides" o bien en espiral. La patogénesis de la proliferación endotelial ha sido motivo de discusión. **STORRING** (359) y **CALVO** (62, 63, 64) han interpretado estos cambios como secundarios a las trombosis de los vasos, pero la mayoría de los autores han encontrado tales cambios, de forma primaria, en la perifería del tumor; mientras que las trombosis son más frecuentes y claras en la zona central del mismo. También, según **RUSSELL y RUBINSTEIN** (314), se ven tales cambios proliferativos en el parénquima contiguo, aún no invadido por el tumor; lo que sugiere que la proliferación endotelial, puede ser inducida, en capilares no neoplásicos, por las células tumorales de la cercanía.

En la actualidad, las investigaciones sobre la angiogénesis, considerada como un factor más de crecimiento, se centran en el glioblastoma multiforme, por ser el tumor en que la

neovascularización es más constante. Así, un factor presente en el glioblastoma, con potencial angiogénico significativo es el **factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF)**, cuyos receptores se limitan a las células endoteliales y se ve asociado a un aumento de la proliferación vascular. En los astrocitomas más benignos y pilocíticos existe también neovascularización, pero no se ha encontrado factores angiogénicos en relación con ella.

2.6) **INDIFERENCIACIÓN, DESDIFERENCIACIÓN Y ANAPLASIA.**

En adelante, los autores intentarán correlacionar, lo más posible, histopatología y pronóstico, lo que implica básicamente distinguir entre tumores benignos y malignos y su capacidad, en estos últimos, de recidivar y metastatizar.

Ya existían antecedentes de esta inquietud pues, el tema de la "malignidad de un cáncer" fué apuntado ya por **LEBERT** en 1.851, que distinguía dos tipos de tumores: los "fibroblásticos" y los "cánceres" (los primeros con mejor pronóstico). Posteriormente, **VON HANSEMANN** (144) designaba, en Cancerología general, a un tumor como maligno, por una parte, si en tal tumor se veían mitosis asimétricas; es decir, con distribución desordenada del material cromatínico y, por otra, **"si estaba presente la anaplasia"** (término griego, que significa "crezco mucho y mal") definiéndola como "el bajo grado de diferenciación de una célula en relación con la célula madre y su desdiferenciación". **La interpretación errónea, que los autores dieron a esta frase, fue la génesis de un equívoco que duró muchos años.** La anaplasia en los astrocitomas, ya fué destacada por **SCHERER** (333), observada en un 10% de ellos por **TELTSCHAROW y ZÜLCH** (365) y en un 23% por **HOSSMANN**; debiéndose mencionar también la descripción hecha de ella por **FINKEMEYER** (114).

En cultivos de tejidos, la observó **KERSTING**(182), con más frecuencia en cultivos de recidivas. **ESCALONA**(110) basado en cultivos tumorales gliales, piensa que tanto el glioblastoma multiforme como el astrocitoma anaplásico son tumores astrocitarios, solo que el **grado de desdiferenciación** es distinto, máximo en el primero y algo menor en el segundo.

PICK y BIELCHOWSKY, en 1.911(33), sugerían que, "cuanto más inmaduras e indiferenciadas" fueran las células de un tumor, más rápido y desordenado sería su crecimiento y peor el pronóstico. Esto fué ampliado por **RIBBERT**(297,298), pero en un sentido distinto al que hoy se acepta, ya que él asociaba "**indiferenciación a malignidad**". También **TOOTH**(368) relacionó "núcleos indiferenciados" (inmaduros), en tumores ricos en células, con malignidad histológica y clínica.

2.7) OCASO DEL PERIODO DISEMBRIOGENÉTICO. PERIODO DESCRIPTIVO ANTERIOR A LOS GRADOS.

Desde **BAILEY y CUSHING**(16), se utilizaban terminológicamente sus subtipos, en el área de influencia anglosajona y en los demás países, terminologías propias, fruto de particulares clasificaciones de sus anatomopatólogos; por lo que en los años cuarenta existía poca uniformidad en este aspecto, lo que pudo influir en la introducción, por **KERNOHAN**(180), de una clasificación en cuatro grados, (usada ya por **BRODERS**(44), para los epitelomas del labio) aplicándola a los gliomas. Poco antes, **BUSCH**(57) ya intentó relacionar, en los glioblastomas, su cuadro histológico con una variable de supervivencia, basándose en 134 casos. Delimitó tres tipos de glioblastomas: el angionecrótico, el multicelular y el magnocelular. Comprobó que el primero era el más agresivo y el de

menor supervivencia y en los otros dos las supervivencias eran más prolongadas, en una proporción de 1 a 4, con respecto a la variedad angioneocrótica. A esta variedad parece que la consideraba como un proceso degenerativo muy agresivo y no neoplásico.

Sin embargo, por otra parte, los que aceptaban como método de trabajo la teoría disembrionética seguían insistiendo aunque como grupo marginal y así **GLOBUS** y **KÜHLENBECK**, llamaron por primera vez la atención sobre la **placa celular subependimaria** en el cerebro adulto y reconocieron su identidad, como estructura celular, con la capa matriz del embrión o mamífero recién nacido; por lo que propusieron, tras el estudio de un cierto número de tumores cerebrales, que podría haber una relación entre las células primitivas de esa placa y los tumores telencefálicos. Concluían que "una de las más importantes fuentes de tales residuos embrionarios y de la que se desarrollarían bajo condiciones desconocidas los tumores neuro-ectoérmicos, es esa placa subependimaria".

CALVO (64) nos propone una división de los astrocitomas en una "forma paratípica" y otra "forma teletípica", según se aleje el tumor, poco o mucho, de la imagen normal astrocitaria. Este autor, ya, no comparte la teoría, según la cual los tumores del sistema nervioso proceden de restos embrionarios; según él, las células necesitan tiempo y relaciones estables con los elementos vecinos para diferenciarse y adquirir estructuras complejas, lo que no les sucede a las células embrionarias que exhiben formas sencillas. Ésto, trasladado a la biología tumoral, quiere decir que las formas celulares de un tumor de crecimiento rápido, con elevada proporción de mitosis o divisiones amitóticas y corto periodo intermitótico, serían sencillas, sin tiempo para desarrollar el aspecto de la

célula de la que tomaron origen. En cambio, en los crecimientos con periodos intermitósicos más largos, su progenie celular podría llegar a adoptar formas que recordaran a astrocitos. Así, los llamados "glioblastos" o "espongioblastos" surgen para **CALVO** por proliferación atípica de los astrocitos tumorales, por lo que consideramos a este autor, como uno de los iniciadores de la época contemporánea en el estudio de los gliomas.

SPIGOLON y GULLOTTA (354) dividen al astrocitoma en fibrilar y afibrilar o protoplásmico, con las variedades en estos últimos de células gigantes y de pequeñas células; lo consideran como "el oncotipo más frecuente después del glioblastoma", con una frecuencia de un 35 % de todos los gliomas y dándoles una supervivencia media de 36 meses.

GLUSZCZ (134) propone un sistema de agrupación de los gliomas supratentoriales, basado en el estudio biópsico o necrópsico de 533 casos, combinando criterios. Cada tumor glial se define de acuerdo con, por una parte, la **dinámica de crecimiento**, estimada por medio de **criterios celulares** que son: **densidad**, grado de **diferenciación** y modo de **extensión** celulares y que son designados como **grados I, II y III**, y por otra, según el tipo de "**patrón tisular**", arquitectural global, expresado por la dominancia de uno de los **tres tipos básicos de crecimiento: ortoplásico(A), anaplásico(B) y displásico(C)**, según reflejen unos patrones tisulares dominantes histoformativos(A) o histodisformativos(B y C). Los grados I, II y III expresan criterios de "dinámica de crecimiento celular" y representan grupos básicos para la valoración de la malignidad tumoral (correspondiéndose mucho con los grados de **RINGERTZ**) (302), mientras que los tipos A, B y C reflejan las tendencias evolutivas

dominantes de la arquitectura tumoral. La unión de criterio tisular más criterio celular nos dá las características biomorfológicas de cada tumor. Por lo tanto, según esta clasificación, existirían 9 clases de tumores, pero, el propio **GLUSZCZ** reconoce que no todos representan entidades definidas, citomorfológicas, pues sobre todo en los grupos II y III, existen numerosas mezclas.

2.8) APARICION DE LOS GRADOS.

KERNOHAN(180), en un intento de simplificar y unificar las denominaciones de los tumores gliales, en unos años en que los anatomopatólogos elaboraban informes sumamente descriptivos con diagnóstico final compuesto por varios términos(entre los que se deslizaban todavía algunos con alusiones embriogenéticas) y que suponían cierta dificultad al neurocirujano a la hora de establecer un pronóstico, aplicó el sistema de los grados a los tumores cerebrales neuroepiteliales, lo cual tuvo éxito, dada la oportunidad del momento. Los nuevos términos y sus equivalencias pueden verse en el siguiente cuadro:

GRADOS DE KERNOHAN.	
Sistema de 4 grados para los Astrocitomas.	
Nombre antiguo.	Nuevo término.
Astrocitoma.	Astrocitoma grado I.
Astroblastoma.	Astrocitoma grado II.
Glioblastoma Multiforme.	Astrocitoma grado III y IV.

Pronto, los 4 grados se convirtieron para algunos, como **RINGERZT**(302) y **SCHRÖEDER**(341), en 3, siendo el grado 3 para ellos el "glioblastoma secundario"(39), una "prolongación" del Astrocitoma anaplásico, así como del oligodendroglioma o ependimoma cuando estos se malignizan. Pero todos no pensaban que el

Glioblastoma Multiforme fuera la vía final común, a través de la anaplasia, de todos los tumores gliales, sino que lo consideraban una **entidad aparte** con su propia personalidad, clínica e histopatológica(49,114,402).

Por lo tanto, el mérito de **KERNOHAN**, aparte del feliz préstamo cultural de **BROEDERS**, desde la Cancerología General, es el de resaltar(64), que "las células de los gliomas de crecimiento más rápido representan fases diferentes de **desdiferenciación** más que de **indiferenciación**". Así pues, el término "**anaplasia**" tisular y celular entra en la literatura, interpretándose en un sentido correcto, lo que condicionará la mentalidad de los autores en cuanto a diagnóstico histopatológico y terminología desde 1.949 hasta nuestros días. Debido a ello, toda la influencia doctrinal de las teorías de **BAILEY**, **CUSHING**, **RIO-HORTEGA** y **PENFIELD**, simplemente desaparece, tras la propuesta "simplificadora" de los grados. **KERNOHAN**, **SVIEN**, **MABON** y **ADSON**, lo publicaron en 1.949(180)(después de soslayar como entidades tumorales al astroblastoma, espongioblastoma polar y glioblastoma multiforme, a los que consideraban fruto de las erróneas interpretaciones embriológicas de los tumores) partiendo de la base que, tras establecerse el fenómeno neoplásico, los astrocitos normales y su entorno son alterados-deformados, con mayor o menor intensidad por la anaplasia-desdiferenciación. Según la intensidad de ella, establecieron 4 grados en los astrocitomas(sin el conocimiento de la clínica ni de la evolución), sino solamente del cuadro histológico.

Un año después, **RINGERTZ**(302), publica sus propios grados(basándose en el material operado por **OLIVECRONA**), los cuales

se diferencian sólo en detalles a los referidos por **KERNOHAN**. **RINGERTZ** propone el primer sistema de tres grados con el **Astrocitoma**, el **Tipo Intermedio** y el **Glioblastoma**. Los detalles de ambos grupos son los siguientes:

Grados de KERNOHAN.

Astrocitoma grado 1. Todas las células son astrocitos normales. No pleomorfismo. Celularidad elevada con respecto al cerebro normal. No mitosis. Vascularización como en el cerebro normal. Amplia zona de infiltración.

Astrocitoma grado 2. Mayor proporción celular de astrocitos normales y ligero a moderado pleomorfismo de una menor proporción de células. Celularidad como en el grado 1. No mitosis. Vascularización como en grado 1. Ligera proliferación de paredes vasculares. Amplia zona de infiltración.

Astrocitoma grado 3. Astrocitos normales en el 50-75% de las células y moderado pleomorfismo en el resto. Ocasionales células gigantes multinucleadas o polimorfonucleadas. Celularidad 1,5 veces la del cerebro normal. Mitosis, una en un campo sí y otro no. Vascularización aumentada. Frecuente y a menudo pronunciada proliferación de las paredes vasculares. Hay necrosis. Estrecha zona de infiltración.

Astrocitoma grado 4. Pocos astrocitos normales. Marcada transformación anaplásica, con formas celulares "bizarras" y abundantes células gigantes, multinucleadas o polimorfonucleadas. Celularidad el triple que la del cerebro normal. Mitosis frecuentes 4-5 por campo. Elevada vascularización. Marcada proliferación de las paredes vasculares. Necrosis frecuentes y extensas. Estrecha zona de infiltración.

Grados de RINGERZT.

Astrocitoma. (equiparable al astrocitoma grado 1 de KERNOHAN).

Todas o casi todas las células son astrocitos normales. No hay o es muy ligero el pleomorfismo. Variable tamaño nuclear en el 25% de las células. Celularidad entre 1 ó 2 veces la del cerebro normal en el 75% de los casos y entre 2 ó 3 veces en el 25%. No mitosis. Vascularización como en el cerebro normal. Ligera proliferación de la pared vascular en el 10%. Amplia zona de infiltración.

Tipo intermedio. (equiparable a los grados 2 y 3 de KERNOHAN).

Mayor proporción de células normales o de astrocitos gemistocíticos. El resto moderadamente pleomórfico. En un 33%, acentuada variación del tamaño nuclear y ocasionales células polimorfonucleadas o multinucleadas. Celularidad de 1 a 2 veces la del cerebro normal en un 75% de los casos y de 3 a 4 veces, en un 25%. Mitosis en la gran mayoría, pero sólo una cada 3 campos. Vascularización como en el astrocitoma. Ligera proliferación de las paredes vasculares en el 50% de los casos y moderada en el 10%. Necrosis ausente o dudosa. Amplia zona de infiltración.

Glioblastoma. (equiparable al astrocitoma grado 4 de KERNOHAN).

Al menos la mitad de las células muestra cambios pleomórficos muy marcados con abundantes células polimorfonucleadas-multinucleadas. Ocasional patrón celular maligno monomorfo. Celularidad como 3 ó 4 veces la del cerebro normal en el 10% y como 5 veces en el resto. Mitosis varias en cada campo. Vascularización muy aumentada. Proliferación de paredes vasculares muy marcada. Necrosis frecuente. Estrecha zona de infiltración.

RINGERZT insiste en que, cada caso, debe ser etiquetado con arreglo a la zona más anaplásica que se vea en la biopsia. En el nuevo grupo **astrocitoma**, la gran mayoría son astrocitomas fibrilares, aproximadamente el 25% son protoplásmicos (con tendencia en unos pocos al tipo gemistocítico) y, en algunos, existen zonas con la estructura del llamado entonces "espongioblastoma polar".

En el nuevo grupo **intermedio**, el 60% son francos astrocitomas gemistocíticos (incluyéndose en este grupo los "astroblastomas" de antes); el resto, son astrocitomas fibrilares o protoplásmicos con elevada celularidad y moderado pleomorfismo. En el nuevo grupo **glioblastoma**, la mayor parte de los tumores lo son, en efecto, pero en algunos, se ven ciertas peculiaridades, como un cuadro celular pronunciadamente monomorfo, como oligodendrogliomas malignos y en otros, el tejido tumoral adopta un patrón perivascular que recuerda a los sistemas gliovasculares de los ependimomas.

Resume **RINGERZT** su trabajo haciendo énfasis sobre la búsqueda de los signos de anaplasia en el tumor. El sistema de grados, para él, no es importante, ya que 3 ó 4 grados es un problema de gustos. Reconoce que puede haber cierta dificultad al decidir si un tumor es del tipo intermedio o glioblastoma, debiéndose contar entonces el número de mitosis y valorar bien el grado de pleomorfismo y cambios vasculares. **RINGERZT** no incluye en los grados al astrocitoma cerebeloso, pilocítico, por ser distinto su cuadro histológico (48) y su comportamiento biológico benigno. Por razón inversa, malignidad histológica y clínica, desde el principio, tampoco puede incluir al meduloblastoma del cerebelo.

En 1.979, con objeto de unificar criterios, la **Organización Mundial de la Salud** encargó a **RUBINSTEIN** y **ZÜLCH** la confección de

una clasificación(401) de los tumores del sistema nervioso. Las características de los tumores astrocitarios eran:

- 1) Se dividen en 3 grupos, astrocitoma fibrilar, protoplásmico y gemistocítico, todos de grado II.
- 2) Se añade otro grupo, el astrocitoma pilocítico, antiguo espongioblastoma polar, separado de los anteriores por su mejor pronóstico. Sería el único de grado I.
- 3) Se incluye en el grupo astrocitario, el tumor de la Esclerosis Tuberosa o astrocitoma subependimario de células gigantes.
- 4) El término "astroblastoma" se debe usar siempre con cautela.
- 5) La forma maligna del astrocitoma(el astrocitoma anaplásico grado III) es el que en alguna zona del tumor ocurre la transformación anaplásica o experimenta una transición a glioblastoma, etiquetado entonces como "glioblastoma secundario".
- 6) No hay experiencia que sostenga que la mayoría de los glioblastomas surjan de astrocitomas pre-existentes, por lo que no se debe equiparar al glioblastoma con el astrocitoma III-IV.

GULLOTTA(141) hace algunas observaciones a ella:

- al astroblastoma, lo considera un tumor ependimario, aunque plantea aún incógnitas por lo que es una cuestión abierta.
- no está convencido de la naturaleza astrocitaria del astrocitoma pilocítico, por su conducta y por su frecuente localización paleocerebral, en la línea media.
- el xantoastrocitoma de **KEPES** es un glioma de células gigantes, de lento crecimiento y naturaleza astrocitaria.
- el oligoastrocitoma, si la localización para la cirugía lo permite, es más benigno que el astrocitoma u oligodendroglioma puros, por lo que debería dársele un grado I y no un II.

-respecto a los gliomas con anaplasia, se ven muchos que revelan su estructura básica original (astrocitaria u oligodendroglial) y se designan como glioblastomas, ni siquiera, como astrocitomas u oligos malignos cuya supervivencia es mayor. El uso de los grados II y III sólo lleva al anatomopatólogo, a la vista de áreas con tendencia atípica, a clasificarlo como de grado III.

3) ESTADO ACTUAL DEL PROBLEMA DE LOS GRADOS.

Los criterios de uso en la actualidad, sobre nomenclatura y sistemas de grados en los astrocitomas, han sido recogidos por **FIELDS**, en 1.989, destacándose por su interés las siguientes opiniones.

DAVIS (88) es muy crítico con los sistemas de grados. Nos recuerda que la clasificación de **KERNOHAN**, de 1.949, fue muy bien recibida por ser más asequible a clínicos y neurocirujanos que las terminologías previas. Pero pronto surgieron problemas, ya que, al equipararse los grados III-IV con el glioblastoma multiforme y el grado I con el astrocitoma pilocítico-benigno, quedaba el llamado grado II, cubriendo una amplia zona en cuanto a morfología tumoral, en la que pueden darse variados eventos, por lo que los tumores se catalogaban con 2 grados, sobre todo I-II y II-III, induciendo a cierta confusión.

La clasificación de la OMS de 1.980, para **DAVIS**, presenta anomalías como la inclusión en el grado II del astrocitoma gemistocítico (tumor con potencial crecimiento). Pero sobre todo, lo que le sorprende es el hecho de designar, en general, como "benigno o semibenigno" a una lesión que, aunque es grado I, no tiene límites, es infiltrativa y, por lo tanto, potencialmente letal. También la distinción entre los grados III y IV, no está

bien conseguida. Según ella, un tumor sería grado III si se ve **una** zona focal de anaplasia en una lesión difusa y el grado IV si son **varias** zonas de anaplasia. Es más práctico considerar, a ambos, como glioblastomas multiformes. Tampoco está de acuerdo, con el criterio de **BURGER**(49,50,51), por el que la necrosis es indispensable para el diagnóstico de glioblastoma multiforme, **pero no la proliferación vascular**; además, la necrosis, no la acepta para el diagnóstico de astrocitoma anaplásico, por lo que es difícil catalogar a un tumor con necrosis sólo y no con el resto de los caracteres de un astrocitoma de grado elevado.

Tampoco comparte los criterios de **NELSON**(257,258) para la distinción del Astrocitoma con caracteres atípicos o anaplásicos y el glioblastoma multiforme. Así, para **NELSON**, en el Astrocitoma anaplásico tiene que haber una marcada proliferación de las paredes vasculares, pero no tiene porqué haber necrosis, siendo ésta obligada para un glioblastoma multiforme, así como los demás caracteres del Astrocitoma Anaplásico. **DAVIS**, no cree que tenga que verse necrosis para diagnosticar un glioblastoma multiforme, ya que, en muchas biopsias, puede no verse y aparecer posteriormente tras una cirugía más radical o en la necropsia.

Los **criterios histológicos diagnósticos** de **DAVIS**, comenzando por los del tipo más maligno, pueden resumirse así:

-Glioblastoma Multiforme:

- neoplasia glial altamente celular aunque sea focalmente, y
- pleomorfismo nuclear, y
- pleomorfismo citoplásmico, y
- proliferación vascular endotelial.

-Astrocitoma gemistocítico:

-no es un glioblastoma multiforme.

-población de gemistocitos al menos del 60 %.

-Astrocitoma altamente anaplásico, infiltrativo:

-foco de hiper celularidad de moderada a alta, y

-elevada relación n/c, o

-hipercromatismo nuclear, o

-elevada actividad mitótica, o

-pleomorfismo nuclear, o

-pleomorfismo citoplásmico.

(de los 5 últimos items son necesarios 2 de ellos).

-Astrocitoma moderadamente anaplásico, infiltrativo:

-hiper celularidad ligera o moderada, y

-núcleos aumentados de tamaño, y

-citoplasmas relativamente uniformes.

-Astrocitoma ligeramente anaplásico, infiltrativo:

-ligero aumento de la celularidad, y

-núcleos uniformes pero aumentados de tamaño, y

-citoplasma uniforme pero no gemistocítico.

DAVIS separa al astrocitoma gemistocítico por su morfología única, si bien debiera estar entre los "altamente anaplásicos". Los "ligeramente anaplásicos", que son muy escasos, deberían llamarse, por razones prácticas, "moderadamente anaplásicos".

BURGER(49) cree necesario un sistema común de nomenclatura y clasificación como el libro de **ZÜLCH**(402), el cual puede revisarse periódicamente.

CUADRO COMPARATIVO DE LOS SISTEMAS DE TRES GRADOS.		
Astrocitoma.	Astrocitoma anaplásico.	Glioblastoma multiforme.
RINGERTZ 1.950.		
Tumor infiltrativo. Hiper-celularidad normotípica. Ligeras anomalías nucleares.	Tumor infiltrativo. Moderado pleomorfismo, proliferación celular, mitosis. No necrosis.	Tumor astrocitario pleomórfico. Alta celularidad, vasos y mitosis. Hay necrosis. Escasa infiltración.
RUBINSTEIN 1.972.		
Aumento densidad celular. Hiperchromatismo nuclear. Pocas mitosis. No proliferación endotelial.	Aumento nº células. Núcleos pleomórficos, hiper cromáticos. Células gigantes. Mitosis. Proliferación endotelial.	Alto nº células. Pleomorfismo-hiperchromatismo-oligomorfismo. Mitosis atípicas, proliferación endotelial y necrosis.
BURGER 1.982.		
Hiper celularidad ligera con pleomorfismo. No proliferación vascular ni necrosis.	Hiper celularidad y pleomorfismo moderados. Proliferación vascular. No necrosis.	Moderado/marcado hiper celularidad-pleomorfismo. Necrosis. No necesaria la proliferación vascular.
NELSON 1.983.		
Uniformidad celular. Moderada densidad celular. Raras mitosis.	Tumor difuso. Pleomorfismo celular/nuclear. Aumento densidad celular. Mitosis. Prominencia vascular. No necrosis.	Caracteres del astrocitoma anaplásico más focos de necrosis de coagulación.
ZÜLCH 1.986.		
Tumor compuesto por astrocitos protoplásmicos, fibrilares, gemistocíticos, gigantes o combinaciones.	Astrocitoma con zonas de transformación anaplásica, difíciles de distinguir del glioblastoma.	Tumor glial anaplásico. Alta celularidad y necrosis. Poco reconocible el astrocitoma como lesión subyacente.

Las **principales propiedades** de las **neoplasias gliastrocitarias, fibrilares o difusas**, como él las llama, son: 1ª) **Todas son malignidades histológicas**, desde el astrocitoma bien diferenciado, hasta el glioblastoma multiforme. 2ª) Existe **interrelación** entre grado histológico, tres variables clínicas específicas (edad, duración de los síntomas y estado neurológico al diagnóstico) y supervivencia. 3ª) La **variación regional intratumoral**. Se ve en el glioblastoma multiforme y en otras neoplasias de más bajo grado (en las que todo es monótono, salvo focos de hiper celularidad y aumento de la actividad mitótica). 4ª) Tendencia, con el tiempo, a disminuir el grado de diferenciación tumoral ("**fenómeno de progresión tumoral**").

DAUMAS-DUPORT (84,85) con muestras reducidas de tumores (biopsias estereotáxicas), llegó a la conclusión que el grado de los gliomas se basa en la **presencia o ausencia** de 4 parámetros (huyendo en lo posible de lo subjetivo y del uso de adjetivos como "moderado", "marcado", etc...) que son, **atipia nuclear, mitosis, necrosis y proliferación endotelial** y la intensidad es "hay" o "no hay". Si no se observa ningún criterio es grado I, si se ve un criterio es grado II, dos criterios grado III y tres o cuatro criterios es un grado IV. **KIM** (185), con este método, consiguió contrastar los grados I y II en un 81% y en un 96% para los grados III y IV.

BRUCHER (46) señala que la necrosis focal y el pleomorfismo (células gigantes que se asocian a veces a supervivencias prolongadas y son el resultado de cambios regresivos celulares), no son, para él, sinónimas de pobre pronóstico. Respecto a la proliferación vascular endotelial también puede verse, ampliamente,

en astrocitomas quísticos pilocíticos. Para **BRUCHER**, el criterio más seguro de anaplasia sería la combinación de alta celularidad, pobre diferenciación, aparición de células pequeñas e inmaduras y figuras mitóticas. El tema, que suele evitarse, sobre el origen y naturaleza del glioblastoma para **ZÜLCH**(402), tiene un origen y crecimiento primario, es una entidad autónoma e independiente, en contra de todos los sistemas de grados que, desde **KERNOHAN**(180) y **SAYRE**(319), nos lo presentan como el resultado de la progresiva desdiferenciación del astrocitoma. **BURGER**(49) también considera entidades distintas al glioblastoma multiforme y al astrocitoma anaplásico. **RUBINSTEIN**(313), en 129 necropsias, de enfermos con diagnóstico previo de glioblastomas, pudo reclasificar 78 casos como glioblastomas primarios o puros, existiendo en el resto tejido astrocitario incluido en el tumor.

4) **LAS MODERNAS TÉCNICAS ACLARAN CUESTIONES.**

En los últimos años, según **GULLOTTA**(140,141), ha aumentado el conocimiento sobre los tumores cerebrales, obteniéndose resultados concretos, así:

1) La **Microscopía Electrónica**(39,89,227,324) ha resuelto: la diferenciación entre astrocito fibrilar y protoplásmico en función del aspecto de su citoesqueleto fibrilar intracitoplásmico(en forma de compactos manojos en el fibrilar y escasos en el protoplásmico); la naturaleza astrocitaria del "espongioblastoma polar" y de las fibras de **ROSENTHAL**; el origen de las células del neurinoma a partir de las células de **SCHWANN**; la composición polimorfonuclear de algunos tumores astrocitarios y la actividad secretora de los ganglioneuroblastomas. Pero aún no ha resuelto: el origen del meduloblastoma; la naturaleza del sarcoma monstrocelular y, sobre

todo, el poder identificar por medios ultraestructurales **la anaplasia precoz**, dato de valor en los astrocitomas, ya que sus signos celulares (desorganización de las organelas, alteración de la proporción núcleo/citoplasma, repliegues en las membranas nuclear o citoplásmica) son indistinguibles de los que se ven en elementos reactivos no neoplásicos.

2) Los **Cultivos de Tejidos** (41) se han usado en tumores cerebrales (según **KERSTING**) (182) por **EISENHARDT** desde 1.928, consiguiendo **SELIGMAN y SCHEAR** cultivar gliomas en 1.939. Es un método excelente para investigar problemas citológicos individuales, pero la neoplasia en su conjunto se compone de una población celular, cuyo medio de cultivo es el intersticio o estroma del tumor (en los gliomas es el propio neuropilo), que también participa de su biología, por lo que las conclusiones deben ser muy prudentes. Los cultivos de tumores han ayudado a la neuro-oncología humana con los siguientes hallazgos: 1) Haber demostrado la naturaleza mixta, gliomesenquimal de muchas células gigantes tumorales, como las del sarcoma monstrocelular de **ZÜLCH**. 2) El origen predominantemente astrocitario del glioblastoma multiforme. 3) El origen ependimario o ependimo-astrocitario del subependimoma y 4) La naturaleza mixta de los meduloblastomas.

KORNBLITH, en 1.978, propuso, incluso, basándose en cultivos organotípicos tridimensionales, una escala de criterios de malignidad en tumores cultivados, en la que se valoran, por una parte, factores intrínsecos celulares del tumor (morfológicos, cinéticos, cromosómicos y bioquímicos) y, por otro, los factores de respuesta del huésped como linfocitos y anticuerpos (141).

3) La **Inmunohistoquímica** (37,140,169) nos ha permitido la

identificación de proteínas específicas, presentes en los distintos tipos de células cerebrales. La que más valor diagnóstico tiene es la **proteína gliofibrilar ácida** (PGFA), polipéptido aislado sólo en el Sistema Nervioso como un componente específico de las fibrillas intracitoplásmicas (fig 70) de la astroglia. Los niveles más altos de proteína gliofibrilar ácida se han visto en astrocitos reactivos no tumorales, esclerosis en placas, tras la llamada gliosis fibrilar (en la que los astrocitos protoplásmicos se convierten en fibrilares) y en los astrocitomas muy diferenciados. Los glioblastomas, oligodendrogliomas, ependimomas, gliosarcomas, meduloblastomas, meningiomas, plexopapilomas y metástasis dan un resultado parcialmente positivo en cuanto a su captación.

Respecto al grado, se sabe que a menor contenido de PGFA más maligno es el tumor, al menos en los de la serie astrocitaria. La glia radial embrionaria es también muy rica en PGFA, sobre todo en la fase amitótica situada hacia la mitad del periodo embrionario, hasta el periodo fetal tardío, en que las células vuelven a entrar en el ciclo mitótico para convertirse en células adultas fibrilares o protoplásmicas. Otra proteína diagnóstica es la **S100P**, que está presente en el Sistema Nervioso central y periférico, es de origen glial o neuronal y su nivel es siempre alto en los neurinomas.

GULLOTTA (141) insiste en que la identificación, clasificación y gradación de los tumores cerebrales, aún con todos estos métodos, se basa aún en el trabajo clínico diario con el microscopio óptico.

5) **CIRSCUNSTANCIAS QUE CONTRIBUYEN AL MECANISMO DE LA TRANSFORMACIÓN NEOPLÁSICA EN LOS GLIOMAS CEREBRALES.**

Las neoplasias intracraneales muestran características biológicas especiales, que JELLINGER y otros(170) resumen en dos apartados:

1) El desarrollo particular de los tumores cerebrales y sus propiedades neoplásicas. Los tumores cerebrales intrinsecos se desarrollan por transformación neoplásica de células nerviosas diferenciadas preexistentes, dentro de ciertas áreas o campos (placa subependimaria, regiones subcorticales, etc...), en los que la neuro y gliogénesis se prolonga. Esta transformación puede ser mono o multiclonal y parece ser el resultado de una serie de acontecimientos mutacionales, provocados por múltiples y progresivos pasos tras los que, las células proliferantes desarrollan propiedades biológicas anómalas, con una secuencia característica. Existe cada vez mayor evidencia, que **las alteraciones estructurales del DNA en la cromatina son los primeros eventos**, que conducen a la transformación maligna.

La **neuro-oncología experimental**, al fin, ha confirmado la **teoría de WILLIS**, por la que campos extensos de tejido se afectan por el estímulo neoplásico, manteniendose la desdiferenciación de forma continuada. Los tumores cerebrales podrían crecer, no sólo por multiplicación, sino también por **progresiva transformación neoplásica de las células de la periferia de ese campo o zona, ya "tocada" por la anaplasia**. Y esas células tumorales, en división, se filtrarían, a través de un medio "durmiente", de neuronas y células gliales normales. Los tumores neuro-ectodérmicos bien diferenciados, no encapsulados, infiltran de forma difusa el tejido

de alrededor y, a pesar de su baja tasa de crecimiento, pueden causar la muerte del huésped, según la localización. Los tumores cerebrales malignos invaden de una forma especial, al lograr grandes migraciones-extensiones del tejido neoplásico, con mínima destrucción del tejido pre-existente.

Aunque esta capacidad para invadir es fundamental en la conducta maligna de los gliomas anaplásicos, se sabe aún poco de la biología celular-molecular de este proceso. Estudios "in vitro", nos dice **JELLINGER**, han mostrado, la capacidad invasiva de líneas celulares de gliomas humanos, por reemplazamiento y destrucción, progresivo e irreversible del tejido normal. **A la vista de estos hechos, el criterio de "resección quirúrgica radical" y los de "recurrencia" o "recidiva" necesitan de una reconsideración.**

2) Reacciones del órgano objeto del crecimiento tumoral. Aunque los tumores cerebrales se agrupan y definen por criterios cito e histológicos, algunos tipos como los gliomas malignos constituyen **grupos heterogéneos de neoplasias** (desde el punto de vista morfológico, bioquímico, genético y de su comportamiento biológico). La heterogeneidad se manifiesta en sus características genotípicas (diferentes cromosomas marcadores y contenido distinto de DNA) y fenotípicas (distintas velocidades de crecimiento, diferencias en la expresión de marcadores bioquímicos y antígenos de superficie, diferente tumorigénesis experimental y distinta sensibilidad a los agentes antitumorales).

La desdiferenciación celular está determinada por la memoria ontogénica de la célula clónica, originalmente tocada, asociándose a un acortamiento de sus ciclos mitóticos en las poblaciones proliferantes. Así, la anaplasia resultaría del reclutamiento de

células proliferantes, del "pool" no proliferante y de la selección progresiva de subpoblaciones clonogénicas que, finalmente, fabrican una neoplasia heterogénea.

Contrariamente a los sistemas "in vitro", en los que normalmente destaca la diferenciación celular, "in vivo", el balance de fuerzas, en la situación maligna en general, favorece a la anaplasia sobre la diferenciación, tendencia que se ve también en los cultivos de recidivas de gliomas. La existencia de subpoblaciones tumorales distintas, con relación a los caracteres neoplásicos fundamentales, explica la capacidad, bien conocida en la conducta de un cáncer dado, de cambiar durante el curso de la enfermedad. Es el fenómeno llamado **progresión tumoral**, que consiste en un aumento en la rapidez de los patrones de crecimiento. Ésto se considera debido a la producción de clones celulares y subpoblaciones en las células del tumor, debido al parecer a: su inestabilidad, a cambios en el balance citoquinético y expresión genética, así como al crecimiento excesivo de las poblaciones celulares anaplásicas primitivas, con acentuada capacidad proliferativa. Otras variables carecen aún de explicación como los factores reguladores de la inestabilidad de base entre los "pools" proliferante y no proliferante de la población celular neoplásica, y los caminos de diferenciación-desdiferenciación en el desarrollo neoplásico. Debe citarse la exhumación que **VICK**(376) hace de la teoría disembrionogénica, recuperando la teoría de **GLOBUS** y **KÜHLENBECK** de 1.942, por la que existe cierta aceptación, sobre todo por bio-oncólogos experimentales para los que los términos desdiferenciación y anaplasia siguen siendo difíciles de definir, prefiriendo el de **transformación neoplásica** y que piensan que tanto

las células embrionarias, indiferenciadas, como las adultas muy diferenciadas, pueden ser neoplásicamente transformadas, expresando las características morfológicas, fenotípicas, de las células tumorales "desdiferenciadas".

6) ÚLTIMAS TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS.

Recientes técnicas isotópicas y de laboratorio(284), aplicadas al estudio de los gliomas, pueden además servir como vías de investigación para caracterizar a los astrocitomas de bajo grado, en su diversidad biológica, pues los datos basados en la clínica, al parecer **han sido sobrepasados en validez** por los métodos radiológicos de diagnóstico por imagen, TC o RM, al conseguirse diagnósticos más precoces e incluso relacionarse con el pronóstico.

Un recurso diagnóstico reciente para los gliomas tiene que ver con el **metabolismo de la glucosa y el estado de la barrera hematoencefálica**, datos que son puestos en evidencia por la llamada **Tomografía por emisión de positrones (PET)**, que nos proporciona una imagen de los gliomas malignos. Se basa en el aumento de la demanda metabólica de glucosa y en las diferencias de captación de la glucosa radio-marcada(18 F-2-fluoro-2-desoxi-D-glucosa) (FDG), diferenciando lesiones no neoplásicas, incluso necrosis post-radioterapia y gliomas existiendo en estos una relación inversa entre captación de FDG y supervivencia. También detecta áreas de distinta malignidad en tumores con zonas de histología distinta. **HERHOLZ**(153) estudió una serie de gliomas con FDG-PET y Espectroscopia por Resonancia Magnética protónica(1 H MRS), para examinar la relación entre metabolismo(determinado por la captación de glucosa y producción de lactato), y el grado histológico, viendo que existe correlación. Los astrocitomas de bajo grado, por lo

general, tienen disminuída, tanto la captación de glucosa como la producción de lactato, por lo que el PET es poco útil. Sin embargo, algunos sí tienen aumentadas la producción de lactato y la utilización de la glucosa que son los que tienen tendencia a captar contraste; este activo metabolismo es un signo de mal pronóstico(284).

En los últimos años, ha surgido bastante bibliografía sobre **numerosas técnicas de laboratorio** para el estudio de las neoplasias gliales, del Sistema Nervioso Central, a fin de intentar aclarar tres cuestiones: 1) El potencial de crecimiento del tumor. 2) Los mecanismos biológico-moleculares implicados en su formación y desarrollo. 3) La transformación maligna del mismo o la llamada "progresión tumoral".

Tales técnicas, ya que los tumores astrocitarios cambian de bajo a alto grado, pretenden identificar en astrocitomas de bajo grado, similares histológicamente, algunas diferencias biológicas, pero **no existe, aún, ningún test que seleccione una lesión de bajo grado, como agresiva y con riesgo de evolucionar a tumor maligno.**

6.1) Procedimientos para cuantificar el potencial proliferativo de los astrocitomas.

1º) La observación de las mitosis al microscopio óptico(155,166). Se expresa, en los astrocitomas intermedios, ya que no son frecuentes, como el número de mitosis por 10 ó 20 campos a gran aumento. Es el llamado **índice mitósico**, debiéndose excluir los casos dudosos y los núcleos picnóticos, lo que conlleva carga subjetiva. Pero sigue siendo, el procedimiento diario.

2º) Marcadores de la síntesis del DNA. Las células se presentan bajo la forma de dos tipos de poblaciones. Las que se están

dividiendo activamente y las que no son proliferativas, llamadas de diferenciación terminal, y que, parte de ellas, acaban muriendo por apoptosis o por necrosis. Las células en división se subdividen, además, según los distintos estadios del **"ciclo celular mitótico"**(intervalo entre el momento medial de una mitosis y el punto medio de la mitosis siguiente, de las células hijas) en: a) células en mitosis, en la fase M, el periodo más corto; b) células en la fase post-mitótica, en la fase G1("gap 1"); c) células en la fase de síntesis del DNA o fase S, en la que se duplica el genoma; d) células en la fase premitótica o fase G2("gap 2")(estos tres últimos periodos son los que más duran); e) las células que no están en división, se consideran como en una subfase de la G1, un "estado durmiente" o G0("gap 0"). **a)** Una medida del potencial proliferativo de un tumor es **determinar la proporción de células que están en división, lo que nos da la "fracción de crecimiento o proliferación celular"**, que es el cociente entre las células en división o formando parte del ciclo mitótico(marcadas) y la población celular total(marcadas más no marcadas). Es el llamado **"índice de marcado"**, que puede conseguirse: 1) Los primeros estudios consistían en la detección autorradiográfica de la timidina tritiada; un nucleótido que se incorpora al DNA en la fase S. Se debía administrar el día antes de la cirugía la Timidina H³ e incluir el tejido en parafina-frío durante 2 meses antes de la observación. 2) Un método parecido consiste en **etiquetar a las células que están sintetizando activamente el DNA, en la fase S**, con un compuesto que se incorpora al DNA y se identifica después por inmunohistoquímica(anticuerpos monoclonales específicos). La bromo-desoxi-uridina(BrdU) y la iododesoxiuridina (IdU)(análogos

halopirimidínicos de la timidina), se incorporan a los ácidos nucleicos de las células en fase S. Esta técnica se ha usado para examinar el potencial proliferativo de los astrocitomas de bajo grado, administrando por vía venosa BrdU o IdU a los enfermos antes de la craniotomía y exponiendo después las muestras del tejido tumoral resecado al antisuero BrdU. Los núcleos, que incorporan la BrdU, son identificados por el anticuerpo anti-BrdU, visualizándose en secciones fijadas en alcohol e incluidas en parafina. No se necesita autorradiografía, el procedimiento es más rápido y se obtienen **índices de proliferación o de marcado** similares a los obtenidos "in vivo".

Los astrocitomas de bajo grado, con un índice de marcado de menos del 1%, indican un promedio de proliferación bajo, con un pronóstico más favorable que los tumores con un índice de marcado de 1 ó poco más de 1. Un índice de marcado de menos del 1% se asocia, pasados 3 años, a un 10% de recurrencia media tumoral y 85% de supervivencia; y un índice de marcado del 1% ó algo mayor, se asocia a los 3 años, a un 67% de recurrencia media tumoral y a un 10% de supervivencia. Por lo tanto, un mínimo aumento del índice de marcado para los astrocitomas de bajo grado supone una variación importante sobre la recurrencia y supervivencia tumorales.

Pero, ya que los astrocitomas de bajo grado contienen subpoblaciones de células con variados índices de marcado, **si no se toma la muestra de la zona más agresiva, el resultado tendría la misma fiabilidad que el examen histológico** (128, 161, 163, 164, 356) y sus mismas limitaciones. 3) Las proporciones relativas de DNA durante las distintas fases del ciclo mitótico son, por otra parte, **la base para la comprensión de la citometría de flujo** (194) (en la

fase G1 y G0 se ve un complemento normal, diploide, de DNA(2C) y durante la fase de síntesis de DNA(fase S) el complemento de DNA se hace tetraploide(4C) para pasar, la cantidad de DNA por célula, a ser de nuevo diploide en la anafase de la fase mitótica). Los núcleos se marcan con sustancias fluorescentes y se hacen pasar por una fina apertura, en la que, la luz que reflejan se recoge electrónicamente y se analiza en "**citofluorogramas**". El procedimiento, es a nivel estadístico fiable por los miles de nucleos que se analizan, pero la interpretación de los datos es compleja y, al deber obtenerse una suspensión de células a partir de un tejido, se pierde la disposición espacial de las subpoblaciones y su aplicación en tumores fibrosos es difícil.

3°) **Métodos inmunohistoquímicos.** a) Durante la fase de proliferación celular aparecen antígenos nucleares en los cromosomas que aumentan en número de forma exponencial, desde la fase G1, S y, sobre todo en la G2 y M. Estos antígenos son reconocidos por anticuerpos monoclonales(como el **Ki-67**), tras el examen del tejido teñido con dicho anticuerpo, pudiendose obtener un **índice de proliferación o marcado**(similar al obtenido tras la incorporación al DNA con el BrdU). Los astrocitomas de bajo grado tienen, por este procedimiento, un índice de marcado de menos del 1%, mientras que, en los tumores de alto grado es superior al 10%. Estas diferencias de porcentaje tienen valor, ya que están en relación con una mayor o menor actividad proliferativa(en tumores con similar aspecto histológico), informándonos sobre cual de ellos tendería a proliferar de forma más agresiva. b) Las llamadas **regiones organizativas nucleolares**(NORs) son segmentos del DNA, asociados a constricciones en los 5 cromosomas acrocéntricos(los

13,14,15,21 y 22) y representan los lugares, en los que genes del ácido ribonucleico(RNA) efectúan la transcripción del RNA a proteína(obtenido por medio de técnicas de hibridación). Estas cadenas de DNA ribosómico(DNAr), que son transcritas a RNA ribosómico(RNAr), participan en la síntesis de ribosomas y proteínas. Los primeros trabajos sobre las NORs se efectuaron en cromosomas con núcleos en metafase; pudiéndose identificar al microscopio electrónico, tres subestructuras a nivel del nucleolo: 1) el **centro fibrilar**, lugar donde se produce la transcripción a RNAr. 2) el **componente fibrilar denso**, lugar de procesamiento del RNA pre-ribosómico y 3) el **componente granular**, que son partículas precursoras de ribosomas como los centros fibrilares. Las NORs, tras varios cambios de posición durante la mitosis, se reordenan en la metafase bajo la forma de diminutos gránulos y se asocian con los cromosomas portadores de NORs para formar las estructuras nucleolares. Con un método argirófilo se ha encontrado una **alta correlación entre estas regiones de organización nucleolar(AgNOR) y la proliferación celular**, estimada por el Ki-67 y la bromodesoxiuridina. El teñido intranuclear AgNOR, al reflejar el nivel de transcripción ribosómica del RNA, nos da información sobre el nucleolo, en situaciones de mayor o menor actividad neoplásica.

c) Otros análisis inmunohistoquímicos, también son útiles para conocer la **ontogenia de las células tumorales astrocitarias**, aumentando la sensibilidad diagnóstica, al identificar antígenos específicos de un tumor con imágenes histologicamente imprecisas. Aunque la mayoría de los anticuerpos(mono y policlonales) disponibles no son específicos para un único tipo celular, pueden ayudarnos a determinar la histogénesis de un tumor dado. Los

astrocitomas de bajo grado se componen de células neoplásicas, bien diferenciadas, que recuerdan a los astrocitos, pero sin otra distinción, salvo la expresión antigénica que caracteriza a los distintos linajes astrocitarios. Las variaciones en la expresión de estos antígenos (evidenciada por la inmunohistoquímica), deben relacionarse, no sólo con la ontogenia de los astrocitos, sino también con su actividad más o menos agresiva. Se pueden identificar al menos 2 tipos de astrocitos, que derivan de distintas células precursoras (303,350), que son: **Los astrocitos tipo 1**, equiparados a los astrocitos protoplásmicos corticales. Éstos responden con proliferación, tras ser estimulados por el factor epidérmico de crecimiento y otros mitogénicos, pero no ligan con el antisuero de la toxina tetánica, ni con el A2B5. **Los astrocitos tipo 2** o fibrilares se encuentran en la sustancia blanca y derivan de la célula 02A, un precursor bipotencial que puede diferenciarse en astrocito u oligodendrocito. Estos astrocitos tipo 2 ligan con la toxina tetánica y los anticuerpos A2B5, no siendo estimulados por el factor epidérmico de crecimiento.

d) Las **variaciones en la expresión de la proteína glial fibrilar ácida (PGFA)** también se usa para diferenciar linajes astrocitarios. La anti-PGFA reconoce selectivamente los filamentos intermedios de los astrocitos fibrilares de la sustancia blanca. Y dado que los astrocitos protoplásmico-corticales poseen menos cantidad de esos filamentos intermedios, se tiñen menos con la anti-PGFA. La localización topográfica, cortex y sustancia blanca de estos 2 linajes de astrocitos tiene relación con la presentación clínica; así, los tumores localizados dentro del córtex se asocian a largos periodos de síntomas y su crecimiento es muy lento. Los tumores

difusos de la sustancia blanca provocan historias más cortas, dado que su crecimiento es más rápido. Así, los astrocitomas corticales de bajo grado poseen antígenos que se corresponden con el fenotipo del astrocito tipo 1, mientras que los astrocitomas de la sustancia blanca contienen antígenos que recuerdan al linaje del astrocito tipo 2.

4°) El estudio de los llamados "factores de crecimiento tumoral" es útil para tipificar tumores en el sistema nervioso; sobre todo el glioblastoma multiforme y menos en los astrocitomas más benignos. Los más estudiados son:

1) **El receptor del factor epidérmico de crecimiento (EGF)**, (una proteína, la 6-kD), estimula in vitro la proliferación, crecimiento, migración e invasión de las células de un glioma. El gen receptor del EGF es el más común del glioblastoma multiforme, el c-erbB1, limitado sólo a los gliomas malignos.

2) **El factor transformador del crecimiento- β** y sus isomorfos TGF- β_1 , TGF- β_2 y TGF- β_3 , identificados todos en el glioblastoma multiforme favorecen el crecimiento del mesénquima e inhiben el de las células epiteliales.

3) El resto de los factores de crecimiento son todos **angiogénicos** y también presentes en el glioblastoma multiforme. Son: El **factor de crecimiento vascular endotelial**, con receptores, sólo en las células endoteliales, estando su mRNA muy elevado en el glioblastoma y muy poco en el astrocitoma. El **factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF)**, que son 2 cadenas de péptidos A y B, y que pueden asociarse en tres isoformas (AA, BB y AB) y que ligan con dos tipos de receptores de superficie celular (α y β), es un factor importante del crecimiento glial sobre todo del

glioblastoma multiforme. El **factor básico de crecimiento fibroblástico** (FGF) al que el glioblastoma multiforme muestra una marcada reactividad inmunohistoquímica.

6.2) **Genética molecular básica en los gliomas. Genes amplificadores y genes supresores o Tumorsupresores.** Se conoce la existencia de dos tipos de genes que podrían estar implicados en el inicio de tumores malignos, unos por mayor presencia o amplificación de sus productos codificados (oncogenes) y otros, que controlan a los anteriores, escasos en número e incluso ausentes, que son los genes supresores o anti-oncogenes. Los primeros representan una versión alterada de los proto-oncogenes que serían los oncogenes celulares normales y los segundos controlan una función fisiológica en la regulación del crecimiento y diferenciación celulares. La transformación neoplásica se produciría a través de un proceso escalonado, en el que se pierde, el control normal de la proliferación celular, transformándose un fenotipo benigno en otro maligno. Este proceso tumorigénico(225) tiene lugar a través de la interacción entre los dos tipos de genes, antes mencionados, los oncogenes y los genes tumorsupresores. La versión, anormalmente activada de un gen, es un proto-oncogen que favorece, el crecimiento y la proliferación celular, codificando proteínas, receptores celulares de superficie o proteínas reguladoras nucleares en relación con factores de crecimiento. El proto-oncogen puede convertirse en oncogen por diversos mecanismos genéticos (mutación, translocación o amplificación); es este último el que con más frecuencia se vé en los gliomas en los que se produce un número aumentado de copias de un gen determinado.

Los genes tumoresupresores se consideran **genes recesivos que controlan y limitan el crecimiento, regulando la proliferación celular**. Se demostró su existencia (**LEVINE** en 1.993) (215) al verse que, tras su supresión en cromosomas específicos, se producen crecimientos incontrolables y que la reposición de los segmentos suprimidos vá seguida de una disminución del crecimiento. Esto sugiere que la mutación de los "genes supresores de tumor" es un acontecimiento importante en la génesis tumoral. El más estudiado es una fosfoproteína, la **p53** que reside en el cromosoma 17p. En los tumores astrocitarios se ve, con frecuencia, **su inactivación por mutación del gen p53 y pérdida de alelo en el cromosoma 17**. Para detectar esta mutación, se han usado anticuerpos monoclonales y policlonales, que nos pueden decir si existe expresión anormal de un gen p53 (**BARBARESCHI**, 1.992) (23). Otros estudios (**FULTS**, 1.992) (122) sobre alteraciones estructurales en el cromosoma 17 (pérdida de un alelo en un locus ó pérdida de la heterozigocidad), ven las anomalías del gen p53 con más frecuencia en los astrocitomas de alto grado. Por lo tanto, la pérdida de la heterozigocidad para el cromosoma 17 es un evento intermedio, muy característico del astrocitoma de alto grado. Hallazgos más recientes (**KIKUCHI**, 1.993) (184) muestran que la expresión anormal del gen p53 puede verse en un 80% de los astrocitomas de bajo grado, que progresaron a astrocitoma anaplásico y sólo en un 8% de los astrocitomas de bajo grado, que no han mostrado evidencia de transformación maligna o recidiva (observados durante 4,7 años de media). Por lo tanto, **el gen mutante p53 podría estar expresado, sólo, en los astrocitomas destinados a evolucionar a glioblastomas**. **SIDRANSKI** (1.992) (348), encontró mutaciones del gen p53 en 3 glioblastomas que surgieron

de tumores de bajo grado. Los de bajo grado, que expresan un gen anormal p53, pueden estar en un estadio transicional a lesión de alto grado. Sin embargo, **los glioblastomas que surgen sin astrocitoma previo deben ser por un mecanismo distinto**, ya que la alteración del gen p53 no se ha encontrado en estos tumores (CHOZICK, 1.993) (72).

En resumen: a) Los marcadores genéticos específicos pueden predecir la progresión biológica a la malignidad. b) Dos tumores de bajo grado, aunque tengan similar histología, pueden contener diferentes cariotipos. c) Las anomalías genéticas se ven más en las recidivas o tumores de bajo grado más agresivos.

7) **ASTROCITOMAS HEMISFÉRICOS. VARIEDADES.**

Como variedades dentro de la entidad clinico-patológica, "astrocitoma", consideramos a aquellas formas de crecimiento en las que la célula dominante tumoral es el astrocito, aunque puede verse más o menos deformado en su cuadro histopatológico (aspecto citológico o disposición arquitectural). Pero siguen siendo astrocitos, atípicos, que por razones aún no conocidas, simplemente modifican su forma y aspecto en variadas maneras tras ser alcanzados por la transformación neoplásica.

Es pues, la misma progenie derivada de una alteración común, **la transformación neoplásica astrocitaria**, por lo que son igualmente astrocitomas; si bien su cuadro clínico, imagen en la TC, aspecto histológico e incluso evolución se apartan del **patrón ortodoxo**, entendiéndolo por él, a **la variedad intermedia actual** o sea el que vemos al microscopio óptico como una **"proliferación celular astrocitaria de densidad mediana, con degeneración microquística y sin signos visibles de anaplasia"**.

Estas variedades nos llevan a considerar la entidad "astrocitoma", más rica y menos monomorfa y no simplifica la cuestión, sino que multiplica los interrogantes, sobre la génesis de los factores que conducen a la transformación neoplásica de los astrocitos, con tan variadas formas celulares de expresión y tan diferentes tipos de crecimiento. Dichas **variedades** de astrocitomas las podemos agrupar: - **de acuerdo con su cuadro histológico al microscopio,** o - **según su dinámica de crecimiento.**

Todo ello, con el fenómeno de la anaplasia al fondo, presente o no, dato que nos interesa detectar cuanto antes. Al astrocitoma anaplásico lo consideramos una de estas variedades, en el que está presente la anaplasia de igual forma que en otros grupos dominan otras formas celulares **transformadas**, como células gigantes, gemistocitos, o "espongioblastos".

VARIEDADES DE ASTROCITOMAS.

- 1) **Con relación al cuadro histológico.**
 - a) **Cuadro ortodoxo con los tipos básicos.**
 - A. protoplásmico. -A. fibrilar.
 - b) **Cuadro heterodoxo con sus variedades**
 - A. pilocítico. -A.gemistocítico.
 - A. subependimario de células gigantes.
- A. mixto. -Xantastrocitoma. -A.anaplásico.
- 2) **Con relación a la forma de crecimiento.**
 - Tipo unifocal.
 - Tipo multifocal o multicéntrico.
 - Tipo difuso o Gliomatosis cerebri.

7.1) DESCRIPCIÓN DE LAS VARIEDADES CON RELACIÓN AL CUADRO HISTOLÓGICO.

Macroscópicamente, casi todos los astrocitomas ofrecen un aspecto parecido, grisáceo, con relación a la sustancia blanca y de consistencia muy parecida al cerebro normal en el astrocitoma fibrilar y menor, blando-gelatinoso, en el astrocitoma protoplásmico. La tendencia a la degeneración micro-multiquística o quiste único gigante es muy frecuente en todas la variedades y con respecto a la separación entre el tumor y el cerebro, simplemente, no existe.

7.1.1) Los datos comunes, microscópicos, de las variedades básicas u ortodoxas (el astrocitoma protoplásmico y fibrilar) (fig 68) son:

- Celularidad relativamente escasa. -Disposición celular ordenada.
- Formación de fibras gliales, en el astrocitoma fibrilar, y menos en el protoplásmico. -Mitosis ausentes o muy pocas. -Vascularización escasa de tipo capilar, normalmente, sin proliferación de las células de su endotelio. -Ausencia de necrosis, -Tendencia a la degeneración mucosa y formación de quistes. El tamaño de los citoplasmas (más amplios en los protoplásmicos que en los fibrilares) y la forma, grosor y longitud de las prolongaciones citoplásmicas (más cortas y menos abundantes en el protoplásmico) completan las diferencias entre los dos tipos básicos de astrocitomas. A continuación se describen los caracteres generales y microscópicos de los tipos heterodoxos.

7.1.2) **Astrocitoma pilocítico**. Desde **RIBBERT** (298), **KAUFFMANN** (402) y **GLOBUS y STRAUSS** (133), e incluso en la serie de **BAILEY y CUSHING** de 1.926(16) se le designaba con el término de espongioblastoma polar debido a las ideas dominantes de esos años, por las que el

objetivo del patólogo parecía ser buscar y encontrar el "doble" de la célula tumoral en algún momento de la ontogenia del sistema nervioso humano. El término pilocítico ("células alargadas como pelos") se debe a **PENFIELD** (1.931) (275,276). También fue definido como pilocítico por **BAILEY y EISENHARDT** (20), sin embargo, **RUSSELL y RUBINSTEIN** (314) lo describen como "astrocitoma de tipo juvenil". **BERGSTRAND** (1.932) (28) le llamó "gliocitoma embrionario" por el parecido de sus células con las del periodo prenatal, atribuyéndole un carácter teratoide.

Son tumores de la línea media, o paramedianos, más frecuentes en la infancia y juventud, y suponen en esas edades un tercio de la cifra total de gliomas; de una serie de **ZÜLCH** de 4.000 tumores, sólo los astrocitomas pilocíticos cerebelosos, suponían un 4,7%. Su localización preferente es el cerebelo en un 60%, las vías ópticas e hipotálamo en un 30% y los hemisferios cerebrales del niño, joven e incluso adulto en un 10% (124).

Los cerebelosos fueron descritos por **HILDEBRANDT** en 1.906 y considerados por **CUSHING** como una entidad independiente. **ZÜLCH** (400,401,402) confirmó los hallazgos de **RUSSELL** en cultivos tumorales, en el sentido que tanto el tumor descrito por **BAILEY** como por **BERGSTRAND y PENFIELD** era la misma entidad. La apariencia microscópica (fig 71) era igual en todas las localizaciones, con celularidad moderada, con formas uniformes, elongadas o fusiformes, uni o bipolares (células con una cola o dos colas), "piloides" o fibrilares. Las agrupaciones celulares en verticilo se interdigitan en bandas paralelas u onduladas y las prolongaciones de las células semejan manojos de cabellos o acúmulos paralelos, sobre todo cuando invaden el espacio aracnoideo por el que tienen apetencia. Forman

abundantes fibras gliales, positivas a la PTAH. No hay mitosis. El estroma muestra escasos vasos, a veces agrupados, en las márgenes de un quiste o área de degeneración mucosa. Marcada tendencia a la hialinización. Las células se disponen, con frecuencia, en panal de abeja como en los oligodendrogliomas. La degeneración mucoide está presente, formando microquistes rellenos de fluido rico en proteínas y muy eosinófilo, que recuerdan al astrocitoma protoplásmico. Existen con regularidad fibras de **ROSENTHAL**(310) descritas por él mismo, en 1.898, en un "ependimoma espiral".

7.1.3) **Astrocitoma subependimario de células gigantes**. Este tipo tumoral(fig 69) aparece, de forma casi constante, asociado a la entidad patológica descrita por **BOURNEVILLE**(38), en 1.880, como "Esclerosis tuberosa de las circunvoluciones cerebrales", una de las Facomatosis o displasias con tendencia blastomatosa, cuyo cuadro clínico puede verse florido, o bien quedarse en "formas frustradas", sin la típica triada clínica, como ya destacaron **STENDER y ZÜLCH** en 1.943.

El tumor se sitúa en la pared interna anterior ventricular, siempre muy cerca del agujero de **MONRO**(109), pudiendo crecer de forma uni o bilateral y obstruir uno o los dos agujeros. El tumor se compone al microscopio de células gigantes, dispuestas radialmente alrededor de los vasos. Los núcleos, redondos, muestran un centro claro y un gran nucleolo. Las células pueden ser fusiformes disponiéndose en grandes grupos y a veces se las vé polinucleadas. Forman siempre fibras gliales y existe tendencia a la calcificación. Suelen acompañarse de múltiples nódulos más pequeños("tubers") que el tumor principal, distribuidos por la superficie endependimaria. Se duda sobre(37) la naturaleza neuronal

o astrocitaria de estas células, sin par en la patología tumoral del Sistema Nervioso, relacionándolas con la placa germinal matriz subependimaria. Tal entidad se asocia raramente a astrocitomas "intermedios" o anaplásicos.

7.1.4) **Astrocitoma gemistocítico.** Descrito como variedad de astrocitoma por **ELVIDGE**, en 1.935(105), con el término griego "gemistós", que ya fué usado por **NISSL** para designar a la "gemastete glia", glia repleta, gorda o grasosa. Son tumores de frecuencia intermedia(fig 74), entre el más común astrocitoma fibrilar y el menos frecuente astrocitoma protoplásmico. Se caracteriza por poseer células con citoplasma hinchado, núcleo excéntrico, normalmente picnótico o hipercromático con fibrillas y sin pleomorfismo. Los vasos son muy abundantes y de forma tortuosa y poseen tendencia a la degeneración microquística o al gran quiste. La mayoría de las veces, el gemistocito se vé como individuo aislado o formando aislados focos, siendo muy raros los casos en que toda la extensión tumoral está compuesta por gemistocitos.

HOSHINO y WILSON(162) sugieren que los gemistocitos se multiplican muy despacio en relación con cambios regresivos en el tumor y atribuyendose la actividad proliferativa más acentuada a las células neoplásicas restantes, lo que se comprobó tras administración intravenosa de timidina tritiada y autorradiografía de los especímenes quirúrgicos o necrósicos.

Estos tumores no deben confundirse con el astrocitoma anaplásico o glioblastoma multiforme, como advierte **KROUWER**(201), en su revisión de 59 casos en los que al final sólo eran gemistocíticos puros 13 y 15 mixtos. Así, focos de gemistocitos se

pueden encontrar en cualquier tipo de astrocitoma, incluso anaplásico, de ahí el peligro de biopsiar áreas pequeñas. Se acompañan mucho del fenómeno de infiltración linfocitaria perivascular, hecho(300,363) que no se ha demostrado que influya en el pronóstico. Con respecto a la transformación maligna, usando biopsias quirúrgicas, sólo se vió en una de 12 casos recidivados; sin embargo, **RUSSELL y RUBINSTEIN**(314), en material de autopsias, encontraron una transformación a glioblastoma multiforme en el 90% de los astrocitomas gemistocíticos. Por ello, **KROUWER** concluye en que la presencia de un 20% de gemistocitos en la población celular de una neoplasia glial, autoriza a catalogarlo como de alto grado, aconsejando una extensa resección quirúrgica.

7.1.5) **Astrocitoma anaplásico.**- Según estudios del "Brain Tumor Study Group"(53), la relación entre astrocitoma anaplásico y glioblastoma es de 175 por 1.265, por lo que suponen el 22% de los tumores malignos astrocitarios y pueden definirse como crecimientos que, sin perder su identidad glioastrocitaria, exhiben, aunque sólo sea focalmente, signos celulares y tisulares de anaplasia o bien éstos son patentes en casi todas las zonas examinadas del tumor, salvo algunas que conservan caracteres de astrocitoma diferenciado-intermedio tipo fibrilar, protoplásmico o gemistocítico. La anaplasia afecta a las células(pleomorfismo nuclear y citoplásmico, aumento del número y presencia de figuras mitóticas) o al "estroma", con cambios en el patrón vascular(proliferación vascular endotelial) o focos de necrosis(fig 76) con pseudo-empalizadas.

Parece ser, según **FULLING**(120,121), que los datos histológicos más relacionados con un mal pronóstico, son los cambios vasculares y el aumento de la actividad mitótica, mientras que el pleomorfismo

nuclear, densidad celular, presencia de las llamadas "estructuras secundarias" (figs 78 y 79) y crecimiento perivascular y subpial, no han podido asociarse a una supervivencia más corta.

BURGER (51,53) ha investigado diez variables histológicas en 150 casos de astrocitomas anaplásicos, encontrando sólo una clara relación pronóstica en los cambios vasculares. A más cambios vasculares, más corta supervivencia. Su **diferenciación histológica** con el **Glioblastoma multiforme** se basa en que las células del astrocitoma anaplásico son positivas al marcaje con la "proteína fibrilar astrocitaria" (PGFA) y por la ausencia de necrosis. En el Glioblastoma multiforme domina la apariencia variada (multiforme), con hemorragias, necrosis y degeneración grasa; así como el típico estroma vascular, con vasos gruesos sinusoidales y formación de glomérulos, con trombosis intraluminal o fístulas arteriovenosas. El patrón celular está desorganizado, no recuerda ya al astrocitario, con ausencia de fibras gliales, pleomorfismo, multinucleación, mitosis anómalas, células pequeñas redondas e invasión extrema de la aracnoides. También existen diferencias en sus respectivas características cinéticas celulares, siendo en el astrocitoma anaplásico el "índice de marcado" más bajo y más largos el tiempo de ciclo celular y el tiempo potencial para doblar el tamaño del tumor.

Así mismo, aparecen en número variable, **células gigantes** (fig 73) con forma irregular, multinucleadas, con extensas "inclusiones acidófilas intranucleares", que la microscopía electrónica muestra que son invaginaciones citoplásmicas de proteínas fibrilares o estructuras del ácido ribonucleico y lípidos. Estas células, según **JELLINGER** (170,171), tienen el mismo origen y potencial de

crecimiento que los astrocitos gemistocíticos, apareciendo en cuatro circunstancias: a) Como la célula de mayor tamaño en algunos gliomas bien diferenciados, displásicos. b) Como células aisladas en tumores bien diferenciados o en los focos anaplásicos de los menos diferenciados. c) Bajo la forma de agrupaciones celulares, en o cerca de las áreas degeneradas de los gliomas malignos. d) Como la célula de gran tamaño que aparece en los gliomas tras radioterapia y quimioterapia.

Si bien, la presencia de astrocitos gigantes con elevado contenido en DNA se considera signo de malignidad, los estudios auto-radiográficos han mostrado que las células pequeñas indiferenciadas(fig 72) son las que tienen un índice de marcado y proporción de crecimiento más elevados. Las células gigantes se multiplican despacio pues la elevada actividad enzimática, y las inclusiones nucleares, significan cambios regresivos, que pueden surgir aislados o coexistir con una profunda actividad proliferativa en las células tumorales adyacentes. Las células gigantes, representan situaciones terminales de la proliferación celular y, junto con la necrosis y la respuesta vascular, podrían representar indicadores sólo indirectos de malignidad(171). **La variedad de Glioblastoma Multiforme de células gigantes o Monstrocelular** con abundancia de células gigantes multinucleadas, (descrito por **TÖNNIS y ZÜLCH** en 1.939 y posteriormente con el término "magnocelular" por **BUSCH y CHRISTIENSEN** en 1.947) (57) ha sido considerada por algunos autores, como **KERNOHAN y UIHLEIN**(181) y **ARENDT**(12,13), como "**sarcoma monstrocelular**"; sin embargo, **HADFIELD y SILVERBERG**(173), tras estudio ultraestructural evidencian abundantes fibrillas gliales en el citoplasma de las

células monstruosas, que demuestra el origen astrocitario de estos tumores, por lo que lo consideran también como una variedad del astrocitoma gemistocítico anaplásico.

La supervivencia en los tumores con células gigantes es algo mayor(51), con una supervivencia de 106,5 semanas, frente a las 37,8 semanas del grupo en el que no existían.

Otra población celular, que es típica del Glioblastoma Multiforme(forma multinucleada de **BUSCH** y, en ocasiones, de los Astrocitomas Anaplásicos), es la constituida por las llamadas "**células pequeñas indiferenciadas o anaplásicas**" muy activas mitóticamente y que aparecen como típicas en los cultivos tumorales y exámenes citológicos de LCR de glioblastomas, así como en sus metástasis extraneurales(170,171,172). Estas células pequeñas poseen un índice de marcado máximo y aneuploidía, siendo mucho más agresivas que las células gigantes o los gemistocitos. **BURGER**(56) responsabiliza a las células pequeñas de los rebrotes de crecimiento, relacionando en el glioblastoma, la recidiva con las células pequeñas y el periodo de remisión con las células gigantes pleomórficas. También **GIANGIASPERO y BURGER**(129), en 50 autopsias de glioblastoma, analizan las zonas con efecto masa en el propio tumor, infiltración de estructuras adyacentes y depósitos a distancia, comprobando que esta población de células pequeñas es la que siempre es la causa. Piensan que es una neoplasia dentro de otra, con capacidad para proliferar, moverse y sobrevivir. Tras la radioterapia suele desaparecer esta población celular, como ocurre con las células indiferenciadas más radiosensibles.

7.1.6) **Astrocitoma mixto(Oligoastrocitoma)**. Que los gliomas pueden estar compuestos por distintos tipos de células, ya fué destacado

por **BAILEY y CUSHING**(16) y **COOPER**, en 1.935, describió los primeros oligoastrocitomas, compactos y difusos. Según **HART**(148), que estudió 102 neoplasias gliales mixtas(el 86% oligoastrocitomas y el 14% oligoependimomas), éstas se presentan histologicamente de dos maneras: el tipo compacto, en el que las areas de cada tipo de población están separadas, y el tipo difuso, en el que las células de cada estirpe están entremezcladas en casi igual número. El oligoependimoma siempre aparece bajo la forma compacta. **ZIMMERMAN**(402), de 1.633 tumores, encontró un 3,4% de gliomas mixtos, pero la mayoría eran glioblastomas multiformes con areas oligodendrogliales, por lo que se consideraron como glioblastomas y no como oligoastrocitomas. Los gliomas mixtos que describe **HART** son todos de grado I o II, casi a partes iguales, y, con respecto al tipo, 2/3 eran del tipo compacto y 1/3 del tipo difuso. La supervivencia fue de 60 meses para los de grado I y 16 meses para los de grado II. **ESCALONA**(108) piensa que no son tan abundantes los oligoastrocitomas, ya que, de 100 oligodendrogliomas estudiados por él, 28 exhibían formas atípicas, alejadas del clásico patrón en "panal de abejas". En esa tercera parte de oligos atípicos se incluyen: el oligoastrocitoma(8 de los 28), el oligo eosinófilo, el oligo pseudoglioblastomatoso, el oligo polimorfo y el oligo fusiforme. Estas variedades son fuente de frecuentes errores diagnósticos con implicaciones pronósticas, ya que el oligo polimorfo y el pseudoglioblastomatoso son menos malignos que el glioblastoma clásico y por otra parte, el oligo eosinófilo y el fusiforme tienen una supervivencia más larga que los tumores astrocíticos con los que se confunden. Asi mismo, **ESCALONA** advierte, en relación a los gliomas mixtos con cierta inquietud

celular-tisular, de la posibilidad de confundir población astrocitaria tumoral mixta con población astrocitaria normal pre-existente **incluida** en la masa tumoral.

7.1.7) **Xantoastrocitoma**. Descrito por **KEPES** (178,179). Se trata de un tipo tumoral que afecta superficialmente al cortex y leptomeninge, casi siempre temporo-parietales, y constituido al microscopio por células en huso, gigantes, multinucleadas y con gotas lipídicas, rodeadas de fibras de reticulina, por lo que se describieron como "xantomas fibrosos" de las meninges y el cerebro. Sin embargo, tras verse nuevos casos, **KEPES y RUBINSTEIN**, (usando el método de la inmunoperoxidasa para la demostración de la proteína ácida glial fibrilar) (PAGF), pensaron que estaban ante una nueva entidad tumoral clinico-patológica de naturaleza astrocitaria, el "xantoastrocitoma pleomórfico", para distinguirlo de los auténticos "xantomas fibrosos" craneo-espinales, con células negativas a la PAGF. Todos son jóvenes, se presentan con crisis y la localización es superficial; las supervivencias son de 10 y 25 años. El cuadro microscópico muestra moderada celularidad bastante pleomórfica, con células variables, dominando la forma de huso, con nucleos grandes y abundantes fibras de reticulina. La PAGF es demostrable en su citoplasma. Otras veces las células son redondas con uno o varios núcleos y citoplasma eosinófilo, con material hialino proteico y gotas lipídicas, ocupando estas la mayor parte del citoplasma y reduciendo a un delgado margen el material eosinófilo. Son frecuentes las células gigantes multinucleadas, pero las mitosis son raras. No necrosis. En nuestra serie no disponemos de ningún caso de este tipo.

7.2) **DESCRIPCIÓN DE LAS VARIEDADES CON RELACIÓN A LA FORMA DE CRECIMIENTO.**

7.2.1) El **crecimiento unifocal** es el que vemos en la mayoría de las ocasiones. El astrocitoma crece por transformación tumoral de los astrocitos de la periferia de un foco tumoral predeterminado.

7.2.2) **Astrocitomas múltiples, multifocales o multicéntricos.** El crecimiento de los astrocitomas, a partir de más de un foco o zona tumoral, es un hecho ya conocido desde 1.895, en que **STROEBE**(360) describió dos zonas tumorales sin aparente conexión, en el mismo glioma. **TOOTH**(368), en su serie de 500, sólo refiere uno bifrontal y por lo tanto dudoso. **BAILEY y CUSHING**(16), de sus 378 gliomas verificados, sólo mencionan como múltiples dos ejemplos en la serie glioma, de distinta naturaleza histológica, por lo que no se trataban de gliomas múltiples sino de asociaciones tumorales. Para que un glioma sea múltiple la estirpe histológica de los distintos focos debe ser la misma, pudiendo variar el grado de atipia de una zona a otra. **BATZDORF**(25) considera gliomas **múltiples** aquellos que aparecen o surgen como resultado de la diseminación de éstos por rutas conocidas, como las comisuras(cuerpo calloso, fornix, masa intermedia, etc..) o los canales por donde circula el LCR; mientras que, denomina **multicéntricos**, a los tumores separados ampliamente sin conexión entre ellos, en el mismo o distinto hemisferio y que pueden surgir de forma sincrónica o bien en distintos momentos de la evolución de la neoplasia; son los gliomas sincrónicos y diacrónicos descritos por **VAN TASSEL**(371) (todos son igual entidad). La incidencia de los gliomas multicéntricos es del 2,4%, de los estudiados en necropsias por **BATZDORF**. **WILLIS** sugiere sobre su origen, que la **transformación neoplásica** sucede en una amplia zona,

quizás en todo el cerebro(165,173). Otros porcentajes de gliomas múltiples-multicéntricos son: Para **SCHERER**(335) el 10%. Para **COURVILLE**(97) el 9,4% de los glioblastomas y el 6% de los astrocitomas. **BARNARD**(24) encuentra un 7,5% de gliomas multicéntricos tras examinar 241 cerebros, incluidos en celoidina, durante 25 años. De ellos 201(85%) eran tumores solitarios y 40 múltiples.

7.2.3) **Gliomatosis**.- Las **gliomatosis difusas**(14,22,30,115) son otras forma de crecimiento astrocitario, que pueden producirse en el parénquima nervioso de forma extensa(**gliomatosis cerebral**) o aparecer también en el espacio leptomeníngeo de forma secundaria a un crecimiento astrocitario solitario(**gliomatosis meníngea secundaria**). Además se ha descrito una tercera forma, que es la ocupación generalizada del espacio subdural-subaracnoideo por una neoformación glioastrocitaria sin tumor parenquimatoso detectable, la **gliomatosis meníngea primaria**.

a) **Gliomatosis cerebral**. Descrita en 1.906 por **HILDEBRANDT** como "hipertrofia gliomatosa hemisférica" y posteriormente incluida bajo distintos términos. **LANDAU**(206) la designó como "glioma difuso del cerebro", **FOERSTER y GAGEL**(115) como "schwannosis central difusa" y **PENFIELD y CONE** como "astrocitoma difuso". **SCHEINKER y EVANS**(323) le dan el nombre de "glioblastosis difusa", estableciendo las características anatomopatológicas de la entidad que son: Aumento difuso de las regiones afectadas, conservándose la configuración general. Amplísima extensión del proceso. Ausencia de demarcación entre areas afectas y sanas. Proliferación microscópica blastomatosa de la glía que infiltra el tejido nervioso normal destruyéndose mielina con afectación de

cilindroejes y neuronas. Las descripciones **macroscópicas** de los autores, **NEVIN**(259), **MALAMUD**(230), **DUNN** y **KERNOHAN**(102) y **GRANT**(138), suelen ser superponibles. Se destaca la generalización del proceso, aumento de tamaño bilateral de ambos tálamos, los ventrículos suelen estar colapsados, las circunvoluciones ensanchadas y existen siempre conos de presión uncales-amigdalares. No se ve ninguna zona necrótica macroscópica, condición propuesta(402) por la clasificación de **ZÜLCH** de 1.980 para esta entidad. La apariencia **microscópica** esencial es la de un crecimiento celular difuso, asociado a neoformación de fibras gliales. Los núcleos son casi siempre ovales o elongados, agrupados de forma paralela a los ejes longitudinales de los vasos, rodeándolos. Se ven acúmulos de elementos celulares alrededor de neuronas. Las células, en las tinciones de plata, se ven como espongioblastos bipolares o astrocitos maduros, así como algunos tipos celulares intermedios. Las fibras gliales en los citoplasmas forman una densa red. La densidad del crecimiento celular en la corteza es máxima subpial, donde masas de células se entremezclan en todos los sentidos con paquetes de fibras. El crecimiento se extiende bajo la pía, formándose como elevaciones o verrugas responsables del aspecto granuloso. En las capas corticales celulares, el crecimiento glial es de forma más laxa, formada por fibras gruesas y células astrocitarias uni o bipolares. En la sustancia blanca subcortical, las fibras astrocitarias forman una red fina y densa. La población neuronal está muy disminuída, los elementos que quedan están distorsionados y las fibras mielínicas degeneradas, por lo que es imposible el reconocimiento de las capas celulares de la corteza. En áreas como el tálamo o cápsula interna,

la gliosis, en forma de bandas fibrosas, es más intensa que en el cortex, extendiéndose vía mesencéfalo a protuberancia, bulbo y médula cervical alta. A veces, se observa una zona con mayor anaplasia o con franco aspecto de glioblastoma (nuestro A14), como **NEVIN** (259), que lo vio sólo en uno en el lóbulo temporal y **RUSSELL y RUBINSTEIN** (314) en el tuber cinereum de otro; en los dos casos de **DUNN y KERNOHAN** (102), se vieron figuras mitóticas e hipercromatosis, dominando los elementos inmaduros y hechos anaplásicos.

El diagnóstico diferencial de esta entidad, según **FELSBERG** (113) y **ROGERS** (309), es difícil y en muchas ocasiones se han interpretado como LMP, esclerosis en placas, alteraciones en relación con isquemia e incluso encefalitis. La RM cerebral es la exploración que más ayuda a su diagnóstico (353).

b) **Gliomatosis meníngea secundaria**. Se trata de la ocupación de una parte de la leptomeninge (o de forma generalizada), secundaria a la existencia de un tumor neuroectodérmico. La primera descripción de "afectación difusa de la leptomeninge" por un tumor la hizo **LEUSDEN** (402), quien denominó "gliosarcoma" al tumor responsable. **SPILLER** (355) la describió en un ependimoma del IV ventrículo. Hasta **BAILEY y CUSHING**, que al parecer usaron por primera vez el término, estas situaciones eran etiquetadas como "sarcoides" (342) o "sarcomatosis meníngeas". **CAIRNS y RUSSELL** (59), de 22 necropsias de gliomas, vieron infiltración leptomeníngea craneal o raquídea en 8 casos, siendo uno de ellos un astrocitoma fibrilar. **POLMETEER y KERNOHAN** (286) revisaron 42 casos de gliomatosis meníngea generalizada, causadas por: el meduloblastoma (20), glioblastoma multiforme (8), ependimoma y oligodendroglioma

(7), astrocitoma(3), retinoblastoma(2) y pinealoma(2). Con respecto a los 3 astrocitomas, dos eran de tipo protoplásmico(del cuerpo calloso y III ventrículo) y el tercero era un astrocitoma fibrilar primario del tronco cerebral. Los depósitos leptomeníngeos, hacían aparecer a ésta, opaca y engrosada. Existían implantes en la cauda equina. La revisión histológica de los tumores de origen mostró signos de malignización(células multinucleadas, divisiones amitóticas, proliferación endotelial) en los etiquetados como protoplásmicos, mientras que no se vieron en el astrocitoma fibrilar del tronco. La extensión leptomeníngea puede ocurrir pronto en el curso de la enfermedad o puede ser el primer signo de recidiva, al presentarse ésta con signos meníngeos e hidrocefalia, a veces de difícil identificación clínica. Se ha invocado, sobre todo, en los astrocitomas medulares el factor manipulación quirúrgica.

c) **Gliomatosis meníngea primaria.**- Es la ocupación extensa o generalizada por el tejido neoplásico gliomatoso del espacio leptomeníngeo sin relación alguna, ni coexistencia, con ningún tipo de tumor intraparenquimatoso, comprobado por la necropsia total del Sistema Nervioso. La observación de **KITAHARA**(189) cumple todas las condiciones, citando él, sólo tres observaciones anteriores, dos astrocitomas y un oligodendroglioma. El cuadro clínico cursó con cefaleas, vómitos, ataxia de la marcha y edema papilar bilateral. La TC cerebral mostró una hidrocefalia, iluminándose los espacios cisternales silvianos y de la base tras la inyección de contraste. El tiempo de enfermedad fue de 3,5 años, mostrando el estudio necrópsico engrosamiento de la leptomeninge cerebral y cerebelosa sobre todo en la base, alrededor del tronco cerebral y a lo largo

de la médula. La población celular que infiltraba la leptomeninge, eran células con núcleos redondos hipercromáticos con prolongaciones astrocíticas. La tinción para la PGFA del citoplasma y prolongaciones de las células tumorales, fue positiva, por lo que se etiquetó el tumor como un astrocitoma grado II. Se ha relacionado el origen de la gliomatosis difusa leptomeníngea primaria, a la existencia de heterotopias de tejido neuroglial en el espacio subaracnoideo, que fueron vistas por vez primera por **WOLBACH**, en 1.907(402), en un niño con espina bífida, hidrocefalia y rabdomioma cardiaco congénito. Los nidos gliales aracnoideos, se componen de un denso entramado de fibras gliales que se extienden en todas direcciones, rodeadas de una pequeña cantidad de tejido conectivo y vasos derivados de la piamadre. Los nucleos se localizan en el centro y son iguales a los intraparenquimatosos. Estos nidos ya fueron invocados por **O.T.BAILEY**, en 1.936(21), como origen de su astrocitoma de la leptomeninge, pero la ausencia de estudio necrópsico invalidó su observación.

8) **ASTROCITOMAS CEREBRALES. ASOCIACIONES.**

La posibilidad que en el periodo postnatal, los astrocitos adultos sean inducidos a pasar de una fase G0 e iniciar nuevamente el ciclo mitótico, con mayor o menor actividad, puede ocurrir en el contexto de entidades malformativas (38,43,45,104,115,187,267,289), condicionadas genéticamente (72,184,192,207,225), tales como las Neurofibromatosis, la Esclerosis Tuberosa de **BOURNEVILLE**, el síndrome neoplásico de **LI-FRAUMENI**, el síndrome de **TURCOT**(225), enfermedades desmielinizantes, e incluso, **tras traumatismos seguidos de cicatriz glial**(68).

SCHERER, en 1.938(331), ya delimitó anatómicamente las

gliomatosis o astrocitomas difusos de los "procesos escleróticos progresivos como la esclerosis en placas, esclerosis difusa de **SCHILDER** y esclerosis concéntrica", basandose en uno de sus casos en el que "la gliomatosis, principalmente periventricular, se asociaba a numerosos focos de células, inflamatorias, perivasculares y periventriculares, idénticas a las que se ven en la esclerosis múltiple aguda".

8.1) **Astrocitomas y Displasias con tendencia blastomatosa.** Forman parte de los llamados **síndromes neurocutáneos, facomatosis o síndromes neurogenéticos neoplásicos hereditarios**, causantes de neoplasias neurológicas o no neurológicas y que han proporcionado importantes líneas de investigación sobre las bases genéticas de los gliomas y otros tumores cerebrales.

Esclerosis Tuberosa. Enfermedad familiar autosómica dominante, debida a un defecto genético múltiple, que ocurre en uno de cada 10.000 nacimientos, con 2 fenotipos genéticos, uno ligado al cromosoma 9q32-34 y otro al 11q, descubierto tras estudios sobre los polimorfismos o variaciones en la secuencia de los nucleótidos, que puede no ser patológica; pero cuando se producen restricciones fragmentarias en la longitud de los polimorfismos o bien repeticiones de ellos o secuencias cortas y repetidas de nucleótidos, se consideran como anomalías. La neoformación surge en un 10% de los casos de este defecto hamartomatoso embrionario (que afecta a los derivados ecto y mesodérmicos), y es la descrita anteriormente en las **Variedades** como Astrocitoma subependimario de células gigantes. Otras lesiones cerebrales, son unas regiones de astrocitosis disgenética: los "tubers corticales" y los nódulos subependimarios, ambos con la misma estructura histológica de

células gigantes poliédricas multinucleadas astrocitarias. Aparecen también astrocitomas en sus distintos grados, como nuestro C14. Otras lesiones extraneurológicas asociadas son el rabdomioma cardíaco, angiofibromas cutáneos, adenomas sebáceos, "peau de chagrin" por fibrosis subepidérmica, vitíligo, manchas café con leche, facomas de la retina, angiomiolipomas y quistes renales.

Aparte de los astrocitomas (**STENDER y ZÜLCH** 1.943) (402), se han descrito otros tumores del Sistema Nervioso asociados como neurinomas y ependimomas. **COOPER** (79) resalta la casi segura relación de los tumores con los nódulos subependimarios, proponiendo para ellos el término **hamartomas** por lo que el "complejo Esclerosis Tuberosa" debería ser considerado como una "Hamartomatosis multisistémica hereditaria".

Neurofibromatosis (Enfermedad de Von Recklinghausen). Es un desorden autosómico dominante, que ocurre en uno de cada 3.000 nacidos vivos (**CROWE**, 1.956) (104). Los principales signos clínicos son manchas de café con leche y neurofibromas cutáneos. Los sistemas nervioso y esquelético son los más afectados con aparición de neoplasias en el curso de la enfermedad, siendo las más frecuentes las del Sistema Nervioso central y periférico, sobre todo los astrocitomas de los nervios ópticos o quiasma y astrocitomas hemisféricos en igual proporción que oligodendrogliomas y neurinomas. Siguen en frecuencia neurofibromas del sistema nervioso periférico, mama y estómago. La frecuencia en mujeres es el doble que en hombres.

GOLDMAN, en 1.893 (265), fue el primero en relacionar glioma del nervio óptico con enfermedad de **RECKLINGHAUSEN**. **BIELSCHOWSKY y ROSE** (1.928) (34) separaron en dos grupos las alteraciones

"centrales" de la enfermedad de **RECKLINGHAUSEN**: el 1° con las anomalías de arquitectura (displasias y heterotopias) y un 2° grupo con las gliosis o gliomas. **ORTIZ DE ZARATE** (1.954) (267) situó la alteración embriológica de la enfermedad antes del desarrollo de la "placa alar" o cresta neural del tubo neural (embrión de 20 mm). Esto se relaciona con el hecho de que los gliomas del nervio óptico no lleguen nunca más allá del quiasma.

ELDRIDGE (104) distingue dos tipos de neurofibromatosis. La **central o Neurofibromatosis 2**, cuyo gen responsable se asigna al cromosoma 22q11.2-q12, con: neurinoma del acústico bilateral, reducido número de manchas café con leche, comienzo en 2ª ó 3ª década, herencia autosómica dominante, tasa de mutación baja, incidencia de 0,1 por 100.000, sin transformación maligna ni malformaciones óseas asociadas y con actividad sérica antigénica aumentada del Factor de Crecimiento Nervioso (NGF), en la que los astrocitomas que surgen son casi siempre medulares. Y la **neurofibromatosis periférica o Neurofibromatosis 1** (gen responsable asignado al cromosoma 17q11.2), más frecuente que la anterior, con: 60 casos por cada 100.000 nacimientos, comienzo más precoz (1ª década), herencia autosómica dominante, muy alta proporción de mutación, frecuentes manchas cutáneas del tipo de café con leche y pecas axilares, displasias óseas, hamartomas del iris (nódulos de **LISCH**) y actividad normal antigénica del NGF en el suero. Ambas son **neurocristopatías**, secundarias a disontogénesis del tejido de la cresta neural.

8.2) **Astrocitomas y Enfermedades desmielinizantes. Virus.**
ANDERSON (10) describe tres casos de **esclerosis múltiple** en los que los focos de esclerosis y desmielinización con gliosis se

continuaban sin solución de contigüidad con tumores gliales (dos astrocitomas y un oligoastrocitoma) que fueron la causa de la muerte. De este tipo de asociaciones, hasta 1.977, se habían publicado 17, por lo que se trata de un problema no muy frecuente; si bien, no se necropsian (255) todas las esclerosis múltiples de curso progresivo y fatal.

El curso de la evolución histológica de la lesión focal de la esclerosis múltiple es bien conocido. Primero se produce en el centro de la placa una rotura de la subestructura laminar de la mielina, fragmentándose ésta y produciéndose en la neuroglía la desintegración y desaparición de los oligodendrocitos, junto a fenómenos reactivos en los astrocitos, que se hinchan y proliferan. La microglía se moviliza y se fagocitan los productos catabólicos de la mielina. Cuanto más vieja sea la placa la desmielinización es menos acentuada, viéndose sólo en la perifería, mientras que el centro de forma progresiva se consume.

Datos clínicos para sospechar el desarrollo de un tumor en el curso de una esclerosis múltiple, sería la aparición de epilepsia o bien un síndrome de hipertensión endocraneal en el que el edema papilar sería difícil de valorar por la atrofia óptica previa. Los casos descritos por **RUSSELL y RUBINSTEIN** (314) eran astrocitomas sin anaplasia, fibrilares y gemistocíticos, con gran semejanza con la neuroglía reactiva de la placa de esclerosis.

La estirpe JC de los virus humanos Papova, que causan la **Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)**, han sido considerados por **WALKER** (383) como altamente neuro-oncogénicos, ya que, inyectados al hamster recién nacido, se obtienen meduloblastomas cerebelosos multicéntricos y pineocitomas, así como

astrocitomas. **CASTAIGNE** (67) describió una proliferación multifocal con elevada densidad celular astrocitaria de formas gigantes con núcleos polilobulados o múltiples, alternando con zonas monomorfas de astrocitos protoplásmicos o gemistocitos, extendida por casi toda la sustancia blanca subcortical, coexistiendo con desmielinización severa en placas de distintos tamaños, propias de la LMP, identificándose además partículas intranucleares, similares a las de un subgrupo (la estirpe JC) de la familia Papovaviridae.

También **RUSSELL y RUBINSTEIN** (314) destacan la gran similitud citológica de los astrocitos "transformados", que se ven en lesiones de la sustancia blanca, con los de los gliomas, particularmente en la LMP, por lo que se comprende el interés en demostrar la hipótesis según la cual los gliomas fueran el resultado de una infección por la estirpe JC de los virus humanos polyoma. Sin embargo, la no demostración de anticuerpos circulantes contra los virus JC, reduce tal posibilidad.

8.3) **Astrocitomas con otros tipos celulares.** Los tumores compuestos por astrocitos pueden contener además otros tipos celulares, neoplásicos o no neoplásicos (203). Entre estos elementos (de carácter reactivo), destacan los de la **gliosis o astrogliosis**, que puede acompañarse de proliferación del tejido conectivo (desmoplasia) y que suele asociarse también a hiperplasia vascular. La desmoplasia, sola, se ve sobre todo en astrocitomas de bajo grado, que invaden leptomeninge-espacio subaracnoideo, en el xantastrocitoma pleomórfico y en astrocitomas con población neoplásica neuronal (gangliogliomas). La desmoplasia con proliferación vascular, es más frecuente en los astrocitomas malignos, apareciendo una transformación neoplásica de los

componentes del tejido conectivo; lo que, unido a la existencia de astrocitos anaplásicos, da lugar(46,112,250) a un cuadro histológico conocido por el término de **Gliosarcoma**. La distinción con el verdadero sarcoma puede ser difícil; se distingue del componente glial, en que producen fibras de reticulina y colágenas, así como la ausencia, en ese componente del tumor, de marcadores gliales. A veces, aparecen otros componentes del tejido conectivo (205), como cartílago o hueso. En raras ocasiones, un sarcoma primario de la leptomeninge puede inducir el desarrollo de un tumor anaplásico glial en el cerebro subyacente(181).

En la asociación de astrocitomas con otros elementos neuro-ectodérmicos el componente asociado puede ser: a) Glial. Otras células gliales no astrocitarias (oligodendrocitarias o ependimarias) surgiendo los gliomas mixtos, que se designan mencionando cada componente celular, de mayor a menor población, seguido del subfijo "oma", así "oligoastrocitoma", etc... b) Neuronal, con componente neuronal neoplásico, que son los gangliogliomas o tumores mixtos gliales y neuronales. Deben distinguirse de grupos neuronales incluidos en un tumor glial, que no es lo mismo que el componente neuronal neoplásico en sí mismo. El componente glial puede ser astrocitario o mixto y la anaplasia, de surgir, lo hace en estas áreas. El ganglioglioma es típico en el lóbulo temporal y fosa posterior en jóvenes.

5.4) **Astrocitoma y cicatriz. Proliferaciones astrocitarias no neoplásicas.** Los astrocitos son para el Sistema Nervioso, como los fibrocitos para los tejidos extraneuronales, formadores de cicatrices. Reparán el daño de dos maneras, **hipertrofiándose y/o proliferando**, con lo que consiguen densas escaras o cicatrices

gliales (**gliosis o astrocitosis**).

La prueba de que los astrocitos se dividen la consiguieron **MORI** y **LEBLOND** (251), usando timidina tritiada marcada, en el cuerpo calloso de ratas. Los factores que ponen en marcha la proliferación astroglial no son conocidos; pueden tener relación, con el estímulo productor de angiogénesis (estímulos endoteliales) o con factores del propio tumor, ya que con frecuencia se desarrollan astrocitos hipertróficos (no neoplásicos) en la perifería de las neoplasias. La gliosis es particularmente marcada **tras un traumatismo**. También se ve con **la edad** en zonas subpiales y subependimarias. Tras ciertos procesos, podrían liberarse sustancias con factores productores de un "estímulo astrocitario", como en la **Esclerosis múltiple** o en la **Encefalitis esclerosante subaguda** y por otras causas como **necrosis, isquemia, edema, infecciones, quistes congénitos y adquiridos, enfermedades degenerativas con destrucción de neuronas, enfermedades metabólicas, hemorragia y neoplasias**.

Los detalles, al microscopio óptico y electrónico de las gliosis muestran que, de forma muy precoz, se ven grandes cuerpos celulares astrocitarios con bastantes prolongaciones por la intensa proliferación. **Los astrocitos protoplásmicos de la sustancia gris se convierten en fibrilares**. La abundancia de prolongaciones se ha visto con el PTAH de **MALLORY**. Esta capa fibrilar, relativamente acelular, es característica de gliosis antigua; en la siringomielia vemos la disposición densa y paralela de las prolongaciones, que forman la pared del syrinx (101).

La hipertrofia de los astrocitos se manifiesta por aumento irregular del cuerpo celular, situado excéntrico, en el lado opuesto a la mayor concentración de las prolongaciones. El

citoplasma al microscopio electrónico, está plagado de organelas y filamentos, con positividad elevada para la PGFA.

El tipo de cicatriz, depende del tipo de estímulo y localización de la lesión; así, en heridas incisas, existe proliferación de astrocitos según **SCHULTZ y PEASE**(343), y sin embargo, tras degeneración walleriana de los nervios ópticos, predomina la hipertrofia sobre la proliferación de los astrocitos.

Con respecto a la **secuencia de acontecimientos en el tiempo** de la **astrocitosis**: A los pocos días de las lesiones se observa la mayor actividad mitótica; también hay indicios(aumento de DNA sin mitosis, en los grandes núcleos de los astrocitos reactivos), de división amitótica.

Un dato técnico a tener en cuenta es el **retraso en la fijación del tejido**, ya observado por **CAVANAGH**(68), en minutos; así, 5 minutos de retraso suponía ver un 50% menos de mitosis. A las 2 ó 3 semanas de la lesión, ya están establecidas necrosis y encefalomalacia y es cuando se vé el máximo de población de astrocitos proliferantes.

Las **diferencias** fundamentales entre gliosis reactiva y neolasia gliomatosa se resumen en el siguiente cuadro.

Gliosis reactiva.	Neoplasia glial.
Células uniformes.	Células variadas.
Celularidad aumentada.	Celularidad aumentada.
Distribución regular.	Distribución irregular.
Límite sustancia gris-blanca conservado.	Límite sustancia gris-blanca perdido.
Mitosis raras.	Mitosis infrecuentes.
Microcalcificaciones raras.	Sí microcalcificaciones.
Microquistes raras.	Microquistes frecuentes.

5.5) **Otras reacciones especializadas de los astrocitos.** Bajo condiciones adversas, ligeras o de breve duración, el astrocito reacciona con un "swelling" de sus cuerpos celulares dentro de las 24-48 horas de iniciarse el estímulo, lo cual puede ser reversible. Esto ocurre tras **hipoxia**. El citoplasma de los astrocitos hinchados, visto al microscopio electrónico, contiene bastantes gránulos de glucógeno y filamentos finos. Tras repetidos y prolongados estímulos nocivos, los núcleos de los astrocitos se hacen muy lobulados y desarrollan inclusiones: filamentos densamente empaquetados, de disposición cristaloidea o acúmulos esféricos de gránulos. No deben confundirse con las verdaderas inclusiones intranucleares eosinófilas virales (masas de material virásico), que aparecen en la Encefalitis esclerosante subaguda, en la LMP y el Herpex simple.

Las **Fibras de ROSENTHAL** son unas dismorfias que surgen en el interior de las prolongaciones astrocitarias y que aparecen, a veces, en astrocitosis de larga duración como la pared del quiste de la siringomielia, viéndose también en la Esclerosis múltiple, y en tumores. Dónde aparecen con más frecuencia es en la **Leucodistrofia con megacefalia o Enfermedad de ALEXANDER**(119), concentrándose cerca del epéndimo, debajo de la pía y alrededor de los vasos sanguíneos. El identificar fibras de **ROSENTHAL** en un tumor quiere decir que su origen es astrocitario, por lo que ayuda a distinguir gliomas de sarcomas. Las fibras de **ROSENTHAL** en las tinciones con hematoxilina-eosina son muy eosinófilas y refractarias. Son además PTAH positivas, apareciendo de color púrpura y con las tinciones para la mielina, negras. Con la microscopía electrónica se las ve, claramente situadas en las

prolongaciones astrocitarias y contienen numerosos gránulos electrodensos y filamentos gliales.

Los **Cuerpos Amiláceos** son otro tipo de alteración morfológica, que pueden verse en cerebros normales y que aparecen en el interior de las prolongaciones de los astrocitos o bajo la pía. Compuestos por material parecido al glucógeno con grupos sulfatos y fosfatos; PAS positivos y, con la hematoxilina-eosina, basófilos. Al microscopio electrónico se ven en el interior de las prolongaciones astrocitarias, cuya anchura varía a intervalos irregulares, por esas masas esféricas electrodensas, rodeadas de abundantes mitocondrias. Su significado no se conoce. Su aparición aumenta con la edad. En niños y jóvenes, aunque existan procesos que provoquen intensa gliosis, no aparecen.

La **célula de ALZHEIMER tipo II** es otro tipo de astrocito reactivo que, con la hematoxilina-eosina, muestra un núcleo polilobulado, grande y pálido, con densa membrana nuclear y aumento de la cromatina, sin que sea muy visible el cuerpo celular. Se ve en el globus pallidus, núcleo dentado y córtex cerebral. Se trata de un astrocito reactivo **semiespecífico**, ya que es más frecuente en la población con enfermedad hepática, pero no específico de ella. **DOYLE**(98) relacionó la disfunción hepatocelular(y anastomosis o transposición porto-cava), con los cambios astrocitarios en la encefalopatía hepática. La positividad a la PGFA no está aumentada en ellos(101). Por último, otro cambio reactivo astrocitario mucho menos común es la **célula reactiva tipo I de ALZHEIMER**. Estos astrocitos grandes-gigantes, con núcleos también grandes y polilobulados, aparecen de degeneración hepato-lenticular o Enfermedad de **WILSON**, demostrándose que tenían un contenido de DNA

doble del normal según **CAVANAGH** y **KYN**(69), que vieron un DNA nuclear casi tetraploide, ya que la disfunción hepática interfiere la división nuclear de los astrocitos.

OBJETIVOS.

Aunque las proporciones varían con la edad, el 50% aproximadamente de todos los tumores cerebrales neuro-epiteliales son glioblastomas multiformes y el 30% astrocitomas anaplásicos, ambos de alto grado de malignidad. Del resto, el 7% son astrocitomas no malignos, con grados intermedios o bajos de malignidad.

Los astrocitomas anaplásicos y el glioblastoma multiforme son tumores bastante homogéneos, tanto en lo que se refiere a imagen en la Tomografía Computarizada y la Resonancia Magnética, como a su cuadro histológico y su alta agresividad biológica, que conlleva cortas supervivencias, por lo que no plantean problemas para establecer su pronóstico.

Sin embargo, los astrocitomas no malignos muestran, por el contrario, una gran variabilidad, tanto en sus patrones de presentación clínica y radiológica, lo que es causa de confusiones y retrasos diagnósticos, como en su presentación histológica al exhibir a veces algún tipo de inquietud celular-tisular y finalmente en su comportamiento en los años posteriores al diagnóstico y tratamiento iniciales.

En efecto, estos tumores evolucionan de manera muy distinta, ya que mientras unos recidivan en un tiempo variable pero de forma tan explosiva que hace inútil intentar una nueva cirugía no permitiendo ni siquiera una nueva verificación histológica en vida, otros permanecen quiescentes durante muchos años y recidivan de manera mucho menos agresiva, lo que permite planear una segunda resección quirúrgica.

Debido a esta heterogeneidad en el comportamiento biológico, resulta difícil fijar el pronóstico de los Astrocitomas de grado intermedio de malignidad en la práctica clínica.

El propósito de este trabajo ha sido tratar de determinar si existen diferencias reconocibles en la presentación clínico-radiológica en pacientes inicialmente diagnosticados de astrocitomas supratentoriales, de grado intermedio de malignidad, que mostraron evoluciones clínicas diferentes. Por ello los objetivos del trabajo fueron los siguientes:

1) Intentar determinar qué parámetros clínicos pueden tener influencia en el pronóstico de los pacientes portadores de astrocitoma supratentorial de grado intermedio de malignidad.

2) Analizar los datos diagnósticos, radiológicos e histológicos, de la tumoración que pudieran influir de forma significativa en la evolución posterior al tratamiento inicial.

3) Determinar qué variables relacionadas con la técnica quirúrgica empleada pudieron influir de manera significativa en el pronóstico final, expresado en términos de supervivencia y de calidad de vida.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Para la realización de este trabajo de carácter retrospectivo nos basamos en la observación, tratamiento y seguimiento clínico, **durante 21 años (desde Abril de 1.967 al mismo mes de 1.994)**, de **60 enfermos consecutivos** seleccionados entre el total de los que fueron intervenidos quirúrgicamente en el Servicio de Neurocirugía del Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid por padecer una neoformación intracraneal de origen neuro-epitelial.

El conjunto de los enfermos estudiados en esta serie desarrolló sus síntomas a lo largo de dos décadas

Década comienzo de los síntomas.	Frecuencia relativa.	Porcentaje.
1.973 a 1.980. (1)	37.	61 %.
1.981 a 1.988.	23.	39 %.

y fueron intervenidos, con variable frecuencia en cada una de ellas, hasta Abril de 1.988, fecha límite para la **inclusión de casos**. En Abril de 1.994, se cerró el **periodo de observación evolutiva**, que fue de 6 años como mínimo y de 11 años (rangos 6-18) para el conjunto de los pacientes vivos desde la primera cirugía.

(1) Un enfermo (C19) fue intervenido por 1ª vez en 1.967.

Década de la primera cirugía.	Frecuencia relativa.	Porcentaje.
1.973 - 1.980.	35.	58 %.
1.981 - 1.988.	25.	42 %.

No obstante, se incluyeron las recidivas producidas desde 1.988 hasta Abril de 1.994, fecha del cierre del estudio.

Año de la segunda cirugía.	Frecuencia relativa.	Porcentaje.
Años ochenta.	22.	91,3 %.
Años noventa	2.	8,7 %.

Al cierre de la inclusión de los casos(1.988) la situación de los enfermos era de 20 supervivientes (33,3 %) y 40 fallecidos (66,7 %). Entre esa fecha y el cierre final de observación evolutiva (1.994) surge la recidiva en 3 casos(B1, B3, B15), por lo que paulatinamente va descendiendo el porcentaje de vivos.

Homogeneidad de la muestra. La principal dificultad para conseguir la mayor homogeneidad posible en el conjunto de los casos es que la mayoría de **los astrocitomas supratentoriales son tumores heterogéneos en todas sus manifestaciones, incluida su propia composición histológica.** Salvo este dato, que no puede modificarse, los 60 pacientes tuvieron en común el ser portadores de una neoformación a expensas de la población celular astrocitaria,

cortical, subcortical o difusa de los hemisferios cerebrales.

En todos ellos el examen histopatológico de las piezas quirúrgicas o necrópsicas mostró claramente el **origen astrocitario** de la tumoración, **algunas con signos poco marcados de anaplasia celular o del neuropilo** ("estroma"), pero que no perdían por ello su carácter de astrocitomas de grado intermedio de malignidad. Por lo tanto, ninguno de los 60 casos estudiados debe considerarse como representativo de la entidad clínico-histológica denominada Glioblastoma Multiforme de novo o primario, ni de la del Astrocitoma francamente anaplásico; al menos no lo fueron en el momento de la primera observación histopatológica. Por lo tanto, un primer criterio de exclusión fue el llamado "grado de anaplasia", cuando éste era máximo desde el principio.

Los enfermos incluidos constituyen pues una serie consecutiva, **siendo la base de la selección el factor neoplasia**, con el perfil histológico previamente expresado (astrocitoma sin excesiva anaplasia), siendo este proceso patológico la causa exclusiva y responsable de la evolución. Se excluyeron durante el periodo de recogida de la serie un número mínimo de enfermos en los que la evolución fue condicionada por factores extraños a la misma, como muerte, bien post-operatoria o bien tardía, por otras causas de origen extratumoral o por complicaciones de los tratamientos coadyuvantes. Por lo tanto, el factor mortalidad operatoria o post-operatoria no es objeto de estudio en este trabajo. Sin embargo, sí se estudia el comportamiento del resto de factores **clínicos, diagnósticos y terapéuticos**, en relación con la **evolución posterior** que se cualifica sobre todo por dos parámetros: **la supervivencia y la calidad de vida**.

Se incluyen 4 casos necropsiados por su interés documental y didáctico, en los que la supervivencia fue cero, incluidos en el grupo A. También hemos perdido información actualizada de 2 casos (B19 y C20) por traslado de domicilio.

Las principales **características clinico-evolutivas** durante los 21 años de observación de los tres grupos artificialmente creados y que se describen con detalle en el apartado de "casos" pueden resumirse así: **Grupo A:** Son 20 casos observados, biopsiados, intervenidos o necropsiados. Tienen en común que, tras supervivencia variable, todos recidivaron y fallecieron **sin posibilidad de reintervención** por el rápido deterioro clínico final (a veces inesperado) y presencia de recidiva en la TC con extensiones secundarias que desaconsejaban la práctica de una nueva Cirugía. **Grupo B:** Compuesto de 20 enfermos operados y vivos en su mayoría en la actualidad. **Grupo C:** Compuesto por 20 enfermos intervenidos y en los que, tras un período de regresión clínica, al recidivar la neoplasia se **puede plantear** (por la forma más sosegada de presentación, localización de ésta, condiciones del huesped y tiempo transcurrido) **una segunda intervención.**

De modo global podemos estimar, a priori, que las circunstancias clinico-patológicas del grupo A serían **desfavorables**, las del grupo B, al parecer, las **más favorables** y las del grupo C **intermedias entre las de los dos grupos anteriores.**

Ocho enfermos fueron tratados con radioterapia post-operatoria (60 Gy) tratamiento que no es objeto de consideración en este trabajo.

En el cuadro siguiente se exponen las condiciones requeridas para la inclusión de los casos en este estudio.

FACTORES DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN DE LOS ENFERMOS EN ESTA SERIE.	
Factores de inclusión.	Factores de exclusión.
Portador de neoplasia glio-astrocitaria incluso gliomas mixtos.	Portador de Glioblastoma multiforme de novo.
Pautas de diagnóstico y tratamiento con criterios uniformes, según protocolo de nuestro Servicio.	Documentación incompleta.
La neoplasia es el factor que influye únicamente en la evolución.	Evolución interrumpida por muerte debida a causas ajenas a la neoplasia.
Localización en hemisferios cerebrales, cortical, subcortical o en contacto con las estructuras de la LM.	Localización cerebelosa, en tronco cerebral, o quiasmático-diencefalica.
Haber sido sometido a un procedimiento quirúrgico o necrópsico con diagnóstico histopatológico fiable.	Extracción de muestras de tejido histológicamente no concluyentes.

MÉTODOS.

Entre las variables analizadas se incluyen: la **presentación clínica**, la **localización** de la neoplasia, el **diagnóstico radiológico** basado en algunos casos en la **angiografía cerebral** y, en la gran mayoría, en la **tomografía computarizada cerebral**, el tipo de **Cirugía** practicada, las **características histopatológicas observadas tanto al inicio como a lo largo de la evolución** y las **formas de extensión** local de la neoplasia. Dichos parámetros se han relacionado con otros representativos de la evolución posterior, sobre todo, **la supervivencia y la calidad de vida, intentando la búsqueda de los factores pronósticos más significativos.**

Los parámetros mencionados se agrupan, se definen y se dividen de la forma siguiente:

PARÁMETROS CLÍNICOS.

- 1) **Edad.** Variable cuantitativa.
- 2) **Sexo.**
- 3) **Tipo de curso clínico preoperatorio.** Larvado o progresivo, desde el primer síntoma referido en la anamnesis.
- 4) **Presentación clínica.** Se consideró aguda cuando la causa de la hospitalización fue una crisis convulsiva o ictus, debido a hemorragia intratumoral, y subagudas las restantes, incluyéndose aquellas en las que pueden figurar antecedentes comiciales ocasionales, meses o años atrás.
- 5) **Duración de los síntomas previa al diagnóstico.** Variable cuantitativa, en meses.

- 6) **Duración total de la enfermedad** (cuantitativa). Expresa, en meses, el tiempo desde el primer síntoma hasta el fallecimiento del enfermo, o bien hasta la fecha del cierre del estudio en Abril de 1.994.
- 7) **Síntoma inicial**, referido como fenómenos comiciales, cefaleas o síntomas de hipertensión endocraneal como forma de presentación clínica.
- 8) **Tipo de epilepsia**, sea generalizada, focal motora o sensitiva y temporal (crisis parciales simples o complejas).
- 9) **Tipo de cefalea**, considerándola por sus caracteres como orgánica y valorada como tal, y orgánica, pero no valorada en su momento.
- 10) **Los signos clínicos en el momento del diagnóstico** se agrupan principalmente en dos apartados, la demencia y la existencia de trastornos de vías largas en forma de déficit motor o alteraciones sensitivas invalidantes; creándose un tercer apartado para agrupar el resto de los signos hallados, aunque de menor importancia cualitativa que los dos primeros, salvo la amaurosis.
- 11) **La situación neurológica preoperatoria**, deficiente o buena, la proporciona la existencia o no de los dos signos clínicos mencionados (demencia y afectación de vía larga); calificándose también de buena si aparece otro signo deficitario neurológico incluido en un tercer grupo, que nunca serán (con la excepción de una amaurosis), como los dos primeros, motivo de dependencia.

PARÁMETROS DIAGNÓSTICOS.

- 1) La angiografía cerebral fue el medio diagnóstico empleado, antes de disponer de Tomografía Computarizada, valorándose en ella la imagen de la vascularización directa tumoral y la del vacío

vascular expansivo.

2) En la Tomografía Computarizada cerebral se valoran los siguientes parámetros: a)

En el estudio sin contraste, se valoran 4 tipos de imágenes: **hipodensa, isodensa, hiperdensa y mixta**. La gran mayoría de estas imágenes se obtuvieron por medio de un modelo de TC de primera generación (EMI Brain Scanner 1010, 160×160 matrix, EMI Ltd, X-ray Systems Division, Hayes, Middlesex, England), que fue instalado en 1.977.

b) Tras introducir contraste intravenoso en la TC puede verse o bien que **la imagen permanezca igual o que haya captación**, la cual puede ser **homogénea, heterogénea o en anillo**.

3) La **Localización**, adaptándonos a la primera imagen TC conseguida de cada caso con cortes axiales, se divide en tres tipos: la que llamamos **L1** es cortico-subcortical, lobar, localizada; la **L2** que se sitúa en la sustancia blanca hemisférica con límites difusos y la **L3** que parece infiltrar, contactar o situarse en las estructuras de la línea media (figs. 25 y 26).

4) Para el **edema**, supuestamente asociado, se ha confeccionado una escala con 4 grados que son desde la ausencia de edema (**E0**), el edema que afecta sólo a la cápsula externa-interna (**E1**), el que provoca colapso del ventrículo lateral ipsilateral (**E2**) y, por último, el que provoca desplazamiento de la LM con amputación de cisternas e inflación del VL contralateral (**E3**).

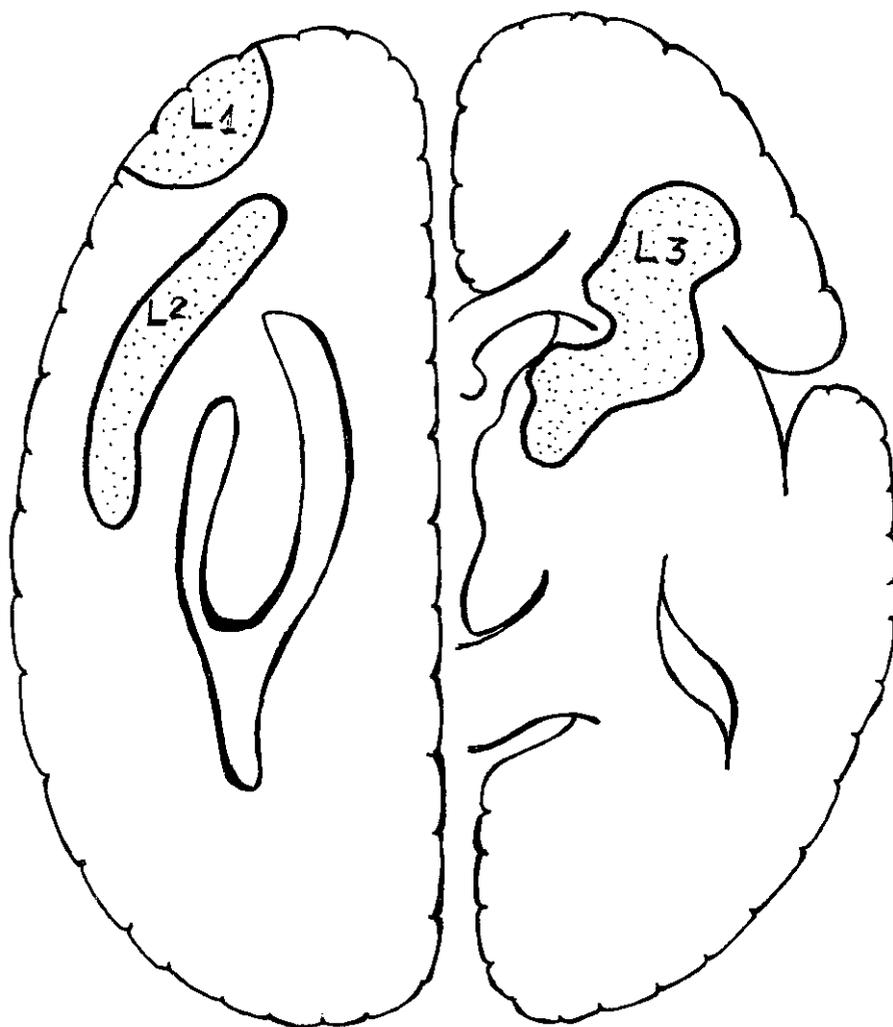


Fig 25.- Localizaciones básicas, según nuestra clasificación, en esta serie.

L 1.- Cortical - Localizado.

L 2.- Subcortical - Difuso.

L 3.- Contacta con las estructuras de la LM.

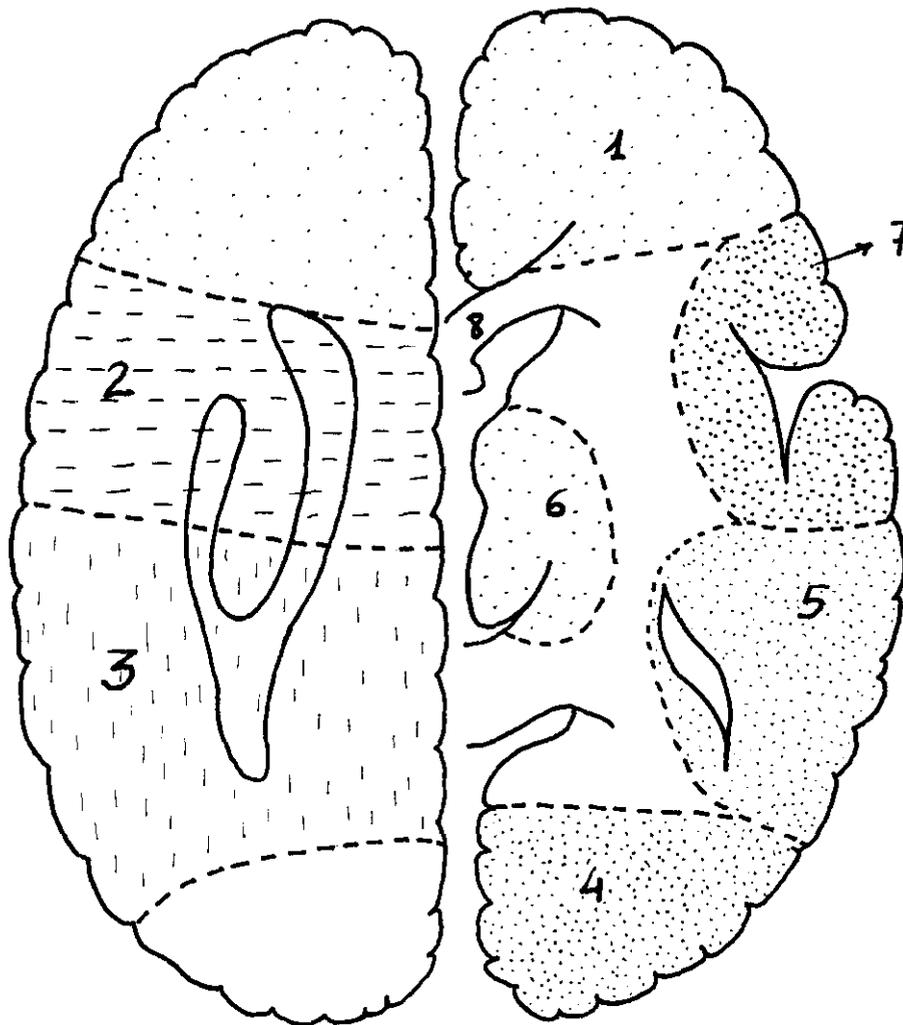


Fig 26. Situación topográfica, según TC, de los distintos grupos y subgrupos afines de astrocitomas, estudiados en esta serie.

- 1.- Frontal, fronto-rolándico y fronto-callosa.
- 2.- Rolándico y célula media ventricular.
- 3.- Parietal, parieto-rolándico y parieto-temporal.
- 4.- Occipital.
- 5.- Temporal y encrucijada ventricular.
- 6.- Talámico y talamo-mesencefálico.
- 7.- Silviano y cuerpo calloso.
- 8.- Trigono-septal.

6) En cuanto a **la histopatología**, se dispone de 60 imágenes histológicas, tras las primeras cirugías, y 24 muestras histológicas de los tumores recidivados que fueron observadas en 2 ocasiones por 2 patólogos distintos. Tanto la histología primera (**HISTO 1**) (n=60) , como la de las recidivas (**HISTO 2**) (n=24) se han dividido en 4 subgrupos cada una: **Histo 1-1, 1-2, 1-3 y 1-4**; según posea cada subgrupo los parámetros siguientes de forma focal o marcada.

El **subgrupo Histo 1-1** se forma con los casos en los que aparezcan todos o algunos de los parámetros siguientes:

- densidad celular aumentada.
- pleomorfismo celular-nuclear(gemistocitos y células gigantes incluidas).
- degeneración microquística.
- hiperplasia endotelial.
- infiltración linfocitaria.
- satelitosis.
- infiltración meníngea(subpial/subaracnoidea).
- fibras de Rosenthal.

El **subgrupo Histo 1-2** se forma con los casos que posean todos o algunos de los parámetros anteriores, más:

- mitosis.

El **subgrupo Histo 1-3** se forma con los casos que posean todos o algunos de los parámetros de Histo 1-2, más:

- aumento claro del número de mitosis típicas/atípicas o
- proliferación endotelial(mitosis células endoteliales).

Por último, el subgrupo **Histo 1-4** estará formado por los casos que posean todos o algunos de los parámetros de Histo 1-3, más:

- células pequeñas-indiferenciadas o
- necrosis.

La misma agrupación de los parámetros histológicos es válida para el grupo de la histología tras la segunda cirugía o **HISTO-2**, que se divide así mismo en 4 subgrupos: **Histo 2-1, Histo 2-2, Histo 2-3 e Histo 2-4.**

PARÁMETRO DE TRATAMIENTO.

El Tipo de cirugía, único parámetro de tratamiento utilizado, es en su mayoría altamente subjetivo, por lo que lo hemos considerado básicamente la cirugía "**radical**" cuando el tumor se incluía dentro de la resección de un lóbulo (casi siempre frontal o temporal y algunos casos localizados-corticales en los que la fue considerada completa macroscopicamente) y la cirugía "**limitada**" cuando las extirpaciones fueron incompletas. Se dedica un apartado para **los casos en los que se realizó meramente una o más biopsias** con resultado concluyente. En un último apartado se incluyen los casos de cuatro pacientes, que plantearon serios problemas diagnósticos y que fueron tratados quirúrgicamente uno de forma indirecta (derivación de LCR e intervención descompresiva) y los otros tres con medicación antiedema, sin resultado positivo por su curso inexorable. Dado que los 4 casos se necropsiaron, se incluyen por su interés didáctico, ya que ilustran sobre casi todos los aspectos del grupo de las llamadas gliomatosis cerebri.

PARÁMETROS EVOLUTIVOS.

1) **Supervivencia.** Se consideraron los periodos transcurridos desde la primera cirugía (n=60) hasta la segunda cirugía, hasta el éxitus o hasta el cierre del estudio. La muerte se debió a la extensión del propio tumor sin interferencia de patología sistémica coadyuvante. En un segundo apartado se estudia la Supervivencia tras la segunda cirugía en los casos en que se realizó ésta (n=24).

2) **Calidad de vida durante la Supervivencia.** Según la escala de **KARNOFSKY** adaptada a nuestra calificación de las situaciones residuales como:

- independiente..... (Karnofsky 100-70).
- dependencia parcial..... (Karnofsky 70-60).
- dependencia total..... (Karnofsky 60-40).
- hospitalización..... (Karnofsky 40-0).

3) **Dinámica de la extensión tumoral o extensión tumoral final en la TC.** Nos informa sobre la situación del tumor en la última TC realizada, antes del fallecimiento o, en los supervivientes, antes de la fecha del cierre del estudio en Abril de 1.994. Los casos se dividen en tres grupos: **F1 (o Final 1)** que indica imagen quiescente, **F2** que significaría completa ocupación del hemisferio homolateral al tumor y **F3** que supondría la invasión de las estructuras de la línea media o aparición de imágenes tumorales múltiples (fig. 27).

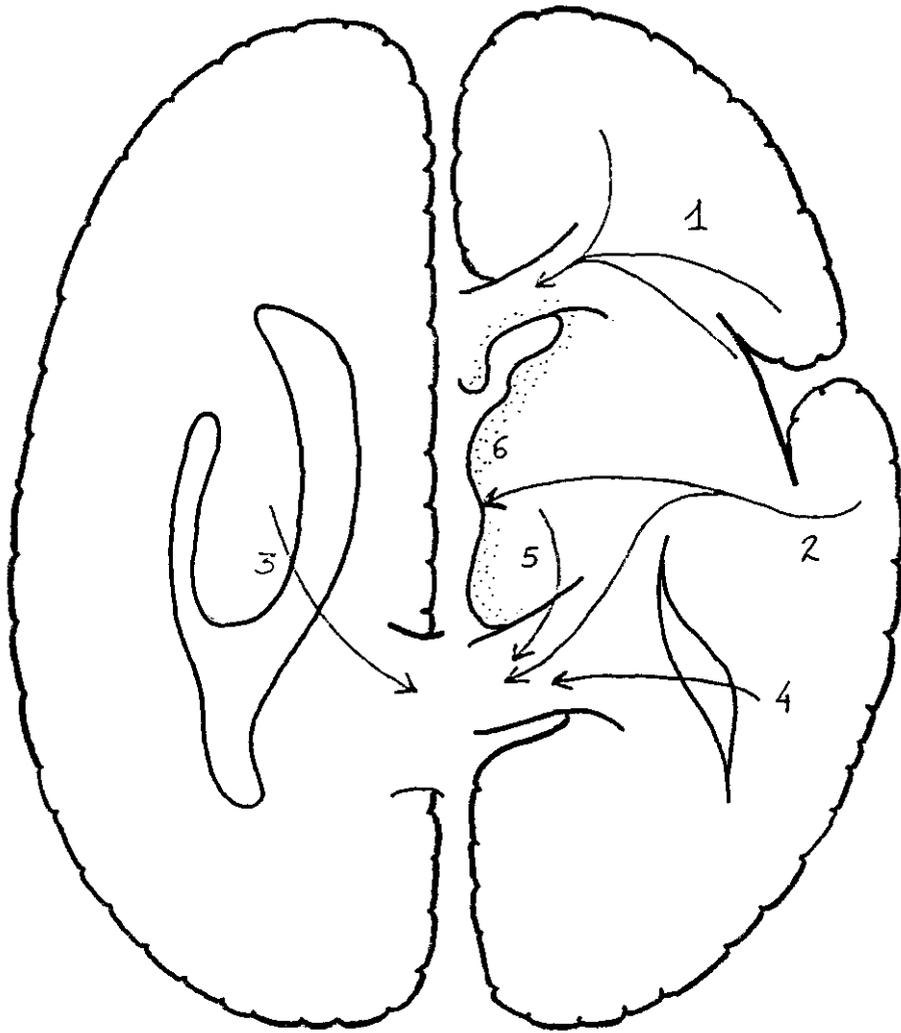


Fig 27. Análisis aproximativo de la extensión final en la TC de los grupos topográficos descritos.

- 1.- Frontales y silvianos, al cuerpo calloso.
- 2.- Temporales, a ganglios basales y mesencéfalo.
- 3.- Rolándicos y parietales al esplenio del cuerpo calloso.
- 4.- Encrucijada ventricular al mesencéfalo.
- 5.- Talámicos al mesencéfalo.
- 6.- Siembra endimaria, sin relación con localización.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Toda esta información codificada fue almacenada en una base de datos (DataBase IV, Borland) y analizada mediante el programa estadístico SAS System (SAS Institute Inc, versión 6.8, New York, U.S.A.), realizando con ella:

- a) **Un estudio univariable** o análisis estadístico descriptivo de cada una de las variables incluidas en el estudio, expresando los resultados para las variables cuantitativas con parámetros de tendencia central (media y mediana) y medidas de dispersión (desviación estandard y rango), y para las variables cualitativas con una distribución de frecuencias absolutas (número) y relativas (porcentajes).
- b) **Una estimación de asociaciones o estudio bivariable**, para contrastar la **significación estadística de las asociaciones entre las variables del estudio**, comparándose proporciones (entre las cualitativas) por los procedimientos de χ^2 y test de Fisher. La comparación de medias, en las cuantitativas, se realizó con un análisis de la varianza, no paramétrico o prueba de Kruskal Wallis.

RESULTADOS.

ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA O ANÁLISIS UNIVARIABLE.

PARÁMETROS CLÍNICOS.

1) La **edad** de los enfermos se distribuía entre entre los 2 y los 72 años, indicándonos que existe un pico en la 2ª década, disminuyendo ligeramente en las dos siguientes y viéndose un nuevo incremento del número de estos tumores en la 5ª década, la de los 40, para disminuir posteriormente a partir de los 60 años.

Edad. (K) .	Media.	Mediana.	D.E.	Intervalo.
	35,15 años.	35 años.	16,78.	2-72 años.

Tomando los 40 años como referencia, 33 pacientes tenían menos de 40 y 27 casos más de 40. La edad media fue de 35 años.

	Edad en décadas.						
Años	1-10	11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70
Casos	2	14	10	8	15	8	3

2) Respecto al **sexo** existe un ligero predominio de hombres.

Sexo de 60 astrocitomas.		
Sexo.	Frecuencia.	Porcentaje.
varón.	34	56.7%.
hembra.	26	43.3.

3) Tipo de **curso clínico** preoperatorio.

Tipo de Curso.	Frecuencia.	Porcentaje.
Larvado.	15	25%
Progresivo.	45	75%

Existe en nuestra serie un predominio de la clínica progresiva en la presentación de estos tumores.

4) La **Presentación clínica** se hace casi a partes iguales de modo agudo por epilepsia (sólo en 2 casos por hemorragia intratumoral), y en el resto la presentación fue de forma subaguda en el periodo final de un curso clínico larvado.

Presentación.	Frecuencia.	Porcentaje.
Subaguda.	29	48.3%
Aguda.	31	51.7%

5) La **Duración de los síntomas antes del diagnóstico** fue de 25,4 meses de media (rangos entre 1-192 meses y desviación estándar de 41,3).

6) La **Duración total de la enfermedad** fue de 116,6 meses de media (rangos entre 3-384 meses y desviación estándar 95.4).

7) **Síntomas iniciales.**

Primer síntoma/signo.	Frecuencia.	Porcentaje.
Epilepsía.	39	65%
Cefalea.	9	15%
Hipertensión endocraneal.	14	23,3%
Otro.	4	6.7%

Otro = diplopia(1), disfasia(1), paresia(2).

8) Tipo de epilepsia.

Tipo de crisis.	Frecuencia.	Porcentaje.
Generalizada.	20	33.3%
Focal.	12	20%
Temporal.	7	11.7%
No epilepsia.	21	35%

9) Tipo de cefalea en el momento del diagnóstico.

Orgánica.	28	46.7%.
No valorada.	10	16.7%
No cefalea.	22	36.7%.

10) Signos clínicos en el momento del diagnóstico.

SIGNOS CLÍNICOS POTENCIALMENTE MÁS INVALIDANTES.		
	Frecuencia.	Porcentaje.
Demencia.	Sí en 24.	40%.
	No en 36.	60%.
Déficit o Alteración de vía larga.	Sí en 28.	46.7%.
	No en 32.	53.3%.

11) **Situación neurológica preoperatoria.**

Los dos signos clínicos, que más pueden comprometer la calidad de vida durante el periodo de supervivencia, son la demencia y el déficit motor (potencial paresia) o sensitivo (potenciales parestesias) en miembros. Cuando existían en el preoperatorio estos signos se catalogó la situación neurológica de deficiente. Si no existían se consideró buena (salvo amaurosis), por lo que el estudio univariable de este parámetro se resume así:

Situación neurológica preoperatoria.	Frecuencia.	Porcentaje.
Buena.	18.	30%.
Deficiente.	42.	70%.

PARÁMETROS DIAGNÓSTICOS.

1) La **angiografía cerebral** se practicó en 10 ocasiones, siendo diagnóstica en todos los casos.

Angiografía cerebral.	Frecuencia.	Porcentaje.
Vascularización tumoral.	1	1.7%.
Desplazamiento avascular.	9.	16.7%.
No angio.	50.	83.3%.

2) La **Tomografía computarizada cerebral sin contraste** nos proporcionó la siguiente frecuencia de los 4 tipos de imágenes, según los distintos coeficientes de atenuación, reflejados en la siguiente tabla:

Tipo de imagen.	Frecuencia.	Porcentaje.
Hipodensa.	30.	58.8%.
Isodensa.	6.	11.8%.
Hiperdensa.	4.	7.8%.
Mixta.	10.	19.6%.

siendo la imagen hipodensa la que con mayor frecuencia aparece.

3) La **Tomografía computarizada cerebral tras la introducción de contraste** nos permite ver el grado de alteración de la barrera hemato-encefálica en cada caso, dependiendo del tipo e intensidad de la captación.

Tipos de captación de contraste en la TC.		
Tipo.	Frecuencia.	Porcentaje.
No capta.	31.	60.8%.
Capta homogéneo.	5.	9.8%.
Capta heterogéneo.	10.	19.6%.
Capta en anillo.	4.	7.8%.

La ausencia de captación de contraste se observó en la mayoría de

los casos en esta serie, seguida por la captación heterogénea, casi siempre tenue, del mismo.

4) Se valoró el **edema asociado al tumor** por medio de una escala basada en signos directos e indirectos.

Edema asociado en la TC de los astrocitomas hemisféricos cerebrales.		
Grado de edema.	Frecuencia.	Porcentaje.
E 0. No edema.	15.	26.3%.
E 1. Capsular.	8.	14%.
E 2. Colapso VL homolateral.	33.	57.9%.
E 3. Desplazamiento estructuras LM.	1.	1.8%.

5) Según nuestra escala de los 3 tipos de **Localización tumoral** en el momento del diagnóstico, y basados en las imágenes de la TC, se estima:

Localización.	Frecuencia.	Porcentaje.
Superficial y delimitado.	12.	20%.
Difuso en sustancia blanca.	38.	63.3%.
Contacta con estructuras de LM.	10.	16.7%.

que la mayor parte de los tumores de esta serie se sitúan en la

sustancia blanca hemisféricas, con límites indefinidos. (ver figura 25).

6) **Histopatología.** Los 4 subgrupos fabricados en "métodos", en función de la posesión de determinados parámetros histológicos, se agrupan de forma que predominan las formas menos agresivas de este tipo tumoral (Histo 1 y 2) y son minoritarios los casos en los que, desde el principio, existen discretos signos de anaplasia histológica (Histo 1-3 y 1-4) como podemos ver en las siguientes tablas.

Primera gradación histológica de nuestros 60 astrocitomas hemisféricos(HISTO-1), tras la 1ª cirugía.		
Grado.	Frecuencia.	Porcentaje.
HISTO 1-1.	38.	63.3%.
HISTO 1-2.	17.	28.3%.
HISTO 1-3.	2.	3.3%.
HISTO 1-4.	3.	5%.

Primera gradación histológica de 60 astrocitomas hemisféricos(HISTO-1) agrupando los 1-2 y 3-4.		
Grado.	Frecuencia.	Porcentaje.
HISTO 1-1 y 1-2.	55.	91.7%.
HISTO 1-3.	5.	8.3%.

por consiguiente, la entidad Astrocitoma de grado intermedio o grado II o de bajo grado era claramente mayoritaria en esta serie.

PARÁMETRO DE TRATAMIENTO.

El único usado en nuestra serie es el que hace referencia a la **Cirugía**, como vemos en la tabla siguiente

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LOS ASTROCITOMAS HEMISFERICOS.		
Tipo de Cirugía.	Frecuencia.	Porcentaje.
Radical.	27.	45%.
Limitada.	25.	41.7%.
Biopsia.	4.	6.7%
Otra.	4.	6.7%.

siendo la cirugía directa, considerada como radical o limitada, la forma de tratamiento en la mayoría de los tumores astrocitarios estudiados en esta serie.

PARÁMETROS DE EVOLUCIÓN.

1) La **Supervivencia** tras la primera cirugía es una variable cuantitativa, siendo la media de supervivencia de **81.5 meses** (rangos 0-230 meses y desviación estándar de 72.9). La supervivencia cero es debida a los 4 casos necropsiados, 3 de ellos sin cirugía y uno sometido a una descompresiva subtemporal, que falleció días después.

2) Los detalles de la **calidad de vida** tras la primera cirugía pueden resumirse en la siguiente tabla:

CALIDAD DE VIDA TRAS LA CIRUGÍA 1.		
Situación clinica.	Frecuencia.	Porcentaje.
Karnofsky 100-70. Independiente.	26.	45.6%.
Karnofsky 70-60. Dependencia parcial.	17.	28.3%.
Karnofsky 50-40. Dependencia total.	12.	20 %.
Karnofsky 30-0. Hospitalización.	5.	8.3 %.

3) **Extensión Tumoral final en la TC (F)**. Es un parámetro evidentemente diagnostico-evolutivo, basado en las sucesivas TC realizadas tras las cirugías. (F1:Imagen quiescente. F2:Extensión hemisférica. F3:Invasión estructuras de la LM). No existe, en este parámetro, ninguna situación final intermedia que pudiera catalogarse, como F2 ó "difusa hemisférica", en las imágenes TC; viéndose sólo las situaciones extremas, imagen quiescente, o invasión de las estructuras de la línea media.

Extensión tumoral FINAL en la TC según la Localización primera.			
Localización primaria.	Extensión final.	Frecuencia.	Porcentaje.
L1.	F1.	10.	16.6 %.
	F3.	2.	2.3 %.
L2.	F1.	7.	11.6 %.
	F3.	31.	51.6 %.
L3.	F1.	3.	5 %.
	F3.	7.	11.6 %.

Las cifras de este parámetro coinciden con la situación actual de los enfermos al cierre del estudio, esté éste vivo o haya fallecido.

Extensión final.	Frecuencia.	Porcentaje.
F1. (vivos).	20.	33.3 %.
F3. (fallecidos).	40.	66.7 %.

ANÁLISIS DESCRIPTIVO UNIVARIABLE DE LAS RECIDIVAS.

En 24 casos de esta serie y a lo largo de 14 años, entre 1.980 y 1.994, se produjo la recidiva del tumor que fue causa de una segunda cirugía o biopsia con nuevo examen histopatológico y posterior evolución no siempre fatal.

1) El periodo de tiempo entre la cirugía 1 y la cirugía 2 (variable cuantitativa) fue de **66 meses de media** (rangos 12-192;

desviación estandard 4 meses).

2) La indicación de esa segunda cirugía se debió

Causa de la segunda Cirugía.	Frecuencia.	Porcentaje.
Sólo progresión clínica.	1.	4.2%.
Sólo progresión de la imagen TC.	3.	12.5%.
Se dan las dos circunstancias.	20.	83.3%.

mayoritariamente a la coexistencia de progresión clínica unida a un cambio de imagen en la TC.

3) Las imágenes obtenidas en los estudios TC, previas a la segunda cirugía, cambiaron respecto a las anteriores a la primera cirugía, ya que ahora se muestra un equilibrio entre lesiones hipodensas y de otros caracteres.

Imagen TC previa a Cirugía 2.	Frecuencia.	Porcentaje.
Hipodensa.	10.	50.0%.
Isodensa.	1.	5.0%.
Hiperdensa.	1.	5.0%.
Mixta.	8.	40.0%.

4) Tras introducir contraste, los tipos de captación que se obtienen son superiores en número a aquellas que permanecen hipodensas, sin captación.

Tipos de captación de contraste de las recidivas.	Frecuencia.	Porcentaje.
No captación.	6.	30%.
Capta homogéneo.	5.	25%.
Capta heterogéneo.	8.	40%.
Capta en anillo.	1.	5%.

5) **La histopatología del tumor recidivado**, si bien 24 casos del total de 60 es un número reducido, vemos con algo de sorpresa, que sólo un tercio de los tumores aumentan su malignidad histológica al producirse la recidiva y que 2/3 de ellos permanecen, a pesar de la progresión clínica de la enfermedad, con parecido cuadro histológico que en la primera observación.

Grado histológico.	Frecuencia.	Porcentaje.
Histo 2 - 1.	9.	37,5%.
Histo 2 - 2.	7.	29,2%.
Histo 2 - 3.	2.	8,3%.
Histo 2 - 4.	6.	25%.

Grado histológico.	Frecuencia.	Porcentaje.
Histo 2 -1. (1 y 2)	16.	66,7%.
Histo 2 -2. (2 y 3)	8.	33,3%.

6) **El Tipo de Cirugía** que se practicó, en los 24 casos en que se decidió ésta, es ya distinta cualitativamente de los tipos de cirugía practicados inicialmente ya que predominan los tipos de cirugía limitada.

Tipo de Cirugía 2.	Frecuencia.	Porcentaje.
Radical.	4.	16,6%.
Limitada.	17.	70,8%.
Biopsia.	3.	12,5%.

7) La supervivencia tras la segunda cirugía (variable cuantitativa) fue de **26.1 meses de media** (rangos 2-124 meses; desviación estandar 34.7 meses).

8) La calidad de vida tras la segunda cirugía es más deficiente que tras la primera como puede verse.

Calidad de vida tras la cirugía 2.	Frecuencia.	Porcentaje.
Karnofsky 100-70. Independiente.	3.	12.5%.
Karnofsky 70-60. Dependencia parcial.	6.	25%.
Karnofsky 50-40. Dependencia total.	14.	58.3%.
Karnofsky 30-0. Hospitalización.	1.	4.2%.

ESTIMACIÓN DE ASOCIACIONES O ESTUDIO BIVARIABLE.**(ANÁLISIS GLOBAL) .**

En este apartado se intenta comprobar si existe asociación estadísticamente significativa al relacionar las distintas variables motivo del estudio, estableciéndose para ello 4 tipos de agrupaciones más el estudio bivariable de las recidivas tumorales. Así pues, se establecieron las siguientes correlaciones:

1) Cada variable clínica con:

- el resto de las variables clínicas,
- las variables diagnósticas,
- la única variable de tratamiento
- las variables evolutivas.

2) Las variables diagnósticas con:

- las otras variables diagnósticas',
- la variable de tratamiento,
- las variables evolutivas.

3) La variable de tratamiento con las variables evolutivas.

4) El estudio bivariable de las recidivas tumorales.

VARIABLES CLÍNICAS CON VARIABLES CLÍNICAS Y RESTO DE VARIABLES.

1) La **Edad en relación con la Duración total de la enfermedad**, ambas variables cuantitativas(K) con un coeficiente de correlación de Pearson($r = -0,55$) e intervalo de confianza al 95%, ($-0,71 < R < -0,34$), **muestra que esta asociación es significativa en el sentido de que a más edad, menos duración total de la enfermedad;** ya que ($r^2 = 0,30$) nos indica que un 30% de la duración total de la enfermedad, está en relación con la edad.

2) La edad, desglosada, considerada en 2 grupos, menos de 40 y más de 40 años(transformada en variable cualitativa), relacionada con la Duración total de la enfermedad(K) por medio de pruebas no paramétricas, nos proporcionan un Kruskal-Wallis(equivalente a χ^2) de 10.592 y $p=0,001$ por lo que **la asociación es estadísticamente muy significativa.**

3) La edad, así mismo comprimida en dos grupos(Q) menos de 40 y más de 40, se ha relacionado con 2 parámetros diagnósticos:

a) con la imagen en la TC sin contraste, en 2 grupos (hipodensidad frente a resto de imágenes) obteniéndose un $\chi^2=0,36$ y $p=0,54$)

b) con la imagen de la TC tras administrar contraste, en 2 grupos(no captación frente al resto de captaciones positivas) obteniéndose un $\chi^2=0,08$ y $p=0,7$.

No se encuentra relación por lo tanto, entre la edad y las imágenes que aparecen en la TC, sin y con contraste.

4) La edad (K) se relacionó con el tipo de Histología primera dividida en 2 grupos, los de bajo y alto grado ($\chi^2=2.051$,K-W y $p=0,1$,ANOVA) no encontrándose significativa tal correlación.

5) La edad (Q) en 2 grupos, menos de 40 y más de 40, se contrastó con el Tipo de Cirugía también en 2 grupos (Radical frente a resto de Terapias) no siendo significativa la relación ($\chi^2=1.24$,M-H y $p=0,2$).

6) La edad (K) se comparó con la Supervivencia tras la primera Cirugía (tambien cuantitativa, K), resultando un coeficiente de Pearson ($r = -0,56$) negativo e intervalo de confianza al 95 % de $-0,72 < R < -0,36$, **pudiéndose considerar como significativa en el sentido de a menor edad más supervivencia.**

7) La edad (Q), en 2 grupos (+40 y -40) se comparó con la calidad de vida tras la 1ª Cirugía (dividida en 2 grupos(K>60 y K<60)) no existiendo relación estadísticamente significativa entre ambas variables ($\chi^2=0,10$,M-H y $p=0,7$).

8) La Presentación clínica (Q) se relacionó con la Localización, dividida en 2 grupos (L1 y L2-L3) ($\chi^2=1,48$,M-H y $p=0,2$), así como con el Tipo de Histología primera en 2 grupos(de bajo y de alto grado) resultando un $\chi^2=0,29$,M-H y $p=0,46$, Fisher, por lo que ninguna de las dos asociaciones fueron significativas.

9) La Duración de los síntomas antes del diagnóstico (K) se comparó con la Supervivencia tras la primera Cirugía (K), resultando un coeficiente de correlación de Pearson positivo, $r=+0,24$, e intervalo de confianza muy amplio, inferior al 95 %, de $-0,01 < R < +0.47$; por lo que no es significativa la asociación "a mayor duración de los síntomas preoperatorios, mayor supervivencia".

10) Tampoco hubo asociación significativa entre la Duración preoperatoria de los síntomas (K) y la Localización(Q) en 2 grupos (L1 y L2-L3) con $p=0,9$ (K-W).

11) **La Duración total de la enfermedad (K) está muy asociada a la Localización(Q)**, con un $p=0,002$ (ANOVA) y más aún, si la Localización es desglosada en 2 grupos (L1 y L2-L3), siendo entonces la $p=0,0004$ (ANOVA).

12) La Situación Neurológica preoperatoria deficiente, es decir con signos potencialmente invalidantes o buena con otros signos clínicos menores, se analizó en su posible relación con:

a) La Localización, desglosada, (L1 y L2-L3) ($\chi^2=2.65$ y $p=0,1$).

b) El grado de Edema detectable en la TC ($\chi^2=0,08$ y $p=0,7$).

c) El tipo de Histología, dividida en 2 grupos, los de bajo y alto grado ($\chi^2=2,30$ y $p=0,1$).

d) La supervivencia tras la primera cirugía ($\chi^2=2,6$ y $p=0,1$)

e) La calidad de vida tras la misma ($\chi^2=2,6$ y $p=0,1$), no existiendo relación estadísticamente significativa entre la situación neurológica preoperatoria y estas variables.

VARIABLES DIAGNÓSTICAS CON VARIABLES DIAGNÓSTICAS
Y RESTO DE VARIABLES.

1) La Localización desglosada, L1 y L2 -L3 (Q), se analizó para ver su posible relación con el tipo de Histología(Q), también dividido en 2 grupos(los de bajo y alto grado), no encontrándose correlación significativa ($\chi^2=1,08$ y $p=0,39$).

2) Sin embargo, la Localización desglosada, L1 y L2-L3, (Q), comparada con el Tipo de Cirugía realizada (Radical frente al resto de terapias quirúrgicas) nos informa sobre **la fuerte correlación que existe entre las dos variables** ($\chi^2=12,57$ y $p=0,0003$).

3) **La correlación entre la Localización(Q) desglosada (L1 y L2-L3) y la Supervivencia tras la primera cirugía(K) es altamente significativa**($\chi^2=13,9$ y $p=0,0001$).

4) La Localización, comprimida, L1 y L2-L3(Q), se analizó también para ver su posible relación con la calidad de vida tras la primera cirugía, también asimismo desglosada en $K>60$ y $K<60$, no existiendo ningún tipo de correlación significativa ($\chi^2=1,04$ y $p=0,25$).

5) Sin embargo, la Localización en sus 3 grupos, L1, L2 y L3, se compara con la Extensión Tumoral Final en la TC, expresada por una situación quiescente(F1), o una situación de invasión de las estructuras de la Línea Media(F3), ya que no se dio en ningún caso una situación final intermedia(F2), **comprobándose una fuerte correlación entre las 2 variables** ($\chi^2=17,35$ y $p=0,0001$).

6) Así mismo, la variable Localización dicotomizada (L1 y L2-L3), frente a Extensión Tumoral Final en la TC (E.F..T.C.) F1 y F3, **mostraron una correlación estadísticamente muy significativa** ($\chi^2=14,18$ y $p=0,0001$).

7) La imagen espontánea en la TC cerebral(Q) (en dos grupos hipodensa y otras) se analizó para ver su posible relación con la Histología tras la 1ª cirugía(en 2 grupos, las de bajo y alto grado), no encontrándose correlación significativa ($\chi^2=5,76$ y $p=0,13$).

8) La imagen TC con contraste(Q), desglosada (ausencia de captación frente a los otros 3 tipos de captación), también fue analizada buscando una posible relación con el tipo de Histología en 2 grupos(bajo y alto grado), encontrándose sólo **tendencia** a ser significativa tal correlación ($\chi^2=4,08$, M-H y $p=0,06$, Fisher).

9) La variable "edema asociado al tumor"(Q), comprimido en 2 grupos(E0-E1 y E2-E3), se analizó para ver su posible correlación con las imágenes tumorales en la TC con contraste, comprimida también en 2 grupos(no captación y tres tipos de captaciones), no encontrándose correlación estadísticamente significativa ($\chi^2=3,03$ y $p=0,08$).

10) De la misma forma se comparó el edema(Q) con la Histología (Q) tras la primera cirugía ($\chi^2=0,93$ y $p=0,32$), no existiendo correlación significativa entre ambas.

VARIABLE DE TRATAMIENTO Y EVOLUTIVAS CON OTRAS VARIABLES.

1) **La correlación entre el Tipo de Cirugía(Q)** desglosada, (Radical frente a otras terapias quirúrgicas), **y la Supervivencia (K) es estadísticamente muy significativa** ($\chi^2=21,85$, K-W y $p=0,00008$, ANOVA).

2) **La correlación entre Tipo de Cirugía(Q)**, desglosada, (Radical frente a otras) **y la variable "Calidad de vida"(Q)**, ($k>60$ y $K<60$), **es también estadísticamente significativa** ($\chi^2=5,43$ M-H y $p=0,01$).

3) **La correlación entre la Supervivencia tras la primera Cirugía(K) y la Histología 1**, desglosada en 2 grupos (de bajo y alto grado), **fue estadísticamente muy significativa** (K-W equivalente a $\chi^2=9,234$ y $p=0,002$).

ESTUDIO BIVARIABLE DE LAS RECIDIVAS.

En el análisis estadístico de las recidivas, al ser su número más reducido (24 casos), el número a relacionar se reduce, por lo que sólo hemos desarrollado 5 asociaciones que pudieran tener sentido:

1) La edad (Q) (+40 y -40) se intentó relacionar con la Histología segunda, en 2 grupos (de bajo y alto grado), no siendo significativa dicha correlación ($p=0,2$).

2) La correlación entre la **Histología tras la segunda cirugía(Q)**,

en 2 grupos de bajo y alto grado y la supervivencia(K), tras esta segunda cirugía **es estadísticamente significativa** con un $p=0,01$.

3) Así mismo **la correlación entre la Histología tras la 2ª cirugía (Q) y la Calidad de vida comprimida ($K>70$ y $K<70$) es estadísticamente significativa** con una $p=0,06$.

4) **El Tipo de la segunda cirugía(Q), radical frente al resto de terapias quirúrgicas,** se relacionó de forma estadísticamente significativa con la **supervivencia(K)** tras dicha segunda cirugía con una $p = 0,01$.

5) La correlación entre el **tipo de la segunda cirugía (Q), también en 2 grupos, radical frente la resto de terapias quirúrgicas y la calidad de vida(Q) tras ella ($K>70$ y $K<70$), es también estadísticamente significativa** con una $p=0,01$.

RESUMEN DE LOS RESULTADOS.

ASOCIACIONES SIGNIFICATIVAS.

- 1) La edad se correlacionó con:
 - la duración total de la enfermedad. A más edad menos duración total de la enfermedad.
 - la supervivencia tras la cirugía 1, en el sentido de a menos edad más supervivencia.
- 2) La localización anatómica se correlacionó con:
 - la duración total de la enfermedad
 - el tipo de cirugía,
 - la supervivencia tras la cirugía primera
 - la extensión final del tumor en la TC.
- 3) La histología se correlacionó con:
 - la supervivencia tras la primera cirugía.
- 4) El tipo de cirugía se correlacionó con:
 - la supervivencia,
 - la calidad de vida durante ella.

ASOCIACIONES NO SIGNIFICATIVAS.

A) VARIABLES CLÍNICAS CON RESTO DE VARIABLES.

- 1) La edad no se correlacionó con:
 - el tipo de imagen que aparece en la TC, ni la espontánea, ni la que surge tras inyectar contraste.
 - la benignidad o malignidad histológica tras la cirugía

primera o la observada tras las recidivas operadas.

- la obtención de un tipo de cirugía más o menos radical,
- el tipo de calidad de vida tras la cirugía.

2) El tipo de presentación clínica (aguda o subaguda) no se correlacionó ni con la localización tumoral, ni con el tipo de histología.

3) La duración de los síntomas previa al diagnóstico no se correlacionó ni con la localización, ni con la supervivencia tras la cirugía.

4) La situación neurológica preoperatoria (deficiente o buena) no se correlacionó con:

- la localización,
- el grado de edema estimado en la TC,
- el tipo de histología (bajo o alto grado),
- la supervivencia tras la cirugía,
- la calidad de vida durante la supervivencia.

B) VARIABLES DIAGNÓSTICAS CON RESTO DE VARIABLES.

1) La localización no se correlacionó con el tipo histológico, ni con la calidad de vida durante la supervivencia.

2) El tipo de imagen espontánea en la TC (hipodensa y otras) no se correlacionó con el tipo de histología; sin embargo, al correlacionar las imágenes TC con contraste (ausencia de captación y existencia de captación) con las características

histológicas (bajo o alto grado) se ve una tendencia a la asociación de ellas.

3) El edema estimado que acompaña al tumor, no se correlacionó con la imagen TC tras introducir contraste; en el sentido que es igualmente difícil detectarlo en las imágenes TC tanto sin, como con contraste. Tampoco existe relación entre grado de edema y características histológicas.

ASOCIACIONES SIGNIFICATIVAS EN LAS RECIDIVAS.

1) La histología tras la segunda cirugía se correlacionó con la supervivencia, pero no con la calidad de vida, existiendo sólo tendencia en relación con esta última asociación.

2) El tipo de la segunda cirugía (radical y otras) se correlacionó con la supervivencia y con la calidad de vida durante ella.

DISCUSIÓN.

Se ha llevado a cabo un análisis de la literatura en relación con los gliomas en general y más detalladamente con los astrocitomas hemisféricos cerebrales, considerando el pronóstico ligado a estos tumores y una serie de variables biológicas y clínicas que lo condicionan.

Por ello, hemos realizado una separación de estas correlaciones entre diferentes parámetros y el pronóstico final en diferentes apartados, recordando que establecer un juicio pronóstico con los astrocitomas de grado intermedio de malignidad, sigue siendo uno de los problemas más inciertos de la Neuro-oncología, que presenta incógnitas múltiples y que en términos generales y prácticos, requiere una gran paciencia y prudencia en la relación entre el médico y el enfermo y su familia.

A pesar de la compleja interconexión entre los factores pronósticos clínicos, diagnósticos, de tratamiento y evolutivos que se da en este modelo clínico, se ha intentado al máximo demarcar cada grupo de factores pronósticos, con significación clínica.

1) FACTORES CLÍNICOS EN RELACIÓN CON EL PRONÓSTICO DE LOS ASTROCITOMAS.

a) Edad y Astrocitomas.

Según **HARSH**(147), la aparición de astrocitomas en general tras darse con baja frecuencia en la primera década, sube, a los 10 años, a 2 casos por 100.000 habitantes/año, y a los 40 años, a 8 por 100.000 habitantes/año. La frecuencia aumenta a los 70 años a 20 casos por 100.000 habitante/año, bajando de nuevo en la siguiente década.

Según **RUSSELL**(314), un dato típico de los gliomas es su alta incidencia en la infancia y juventud; así por debajo de los 15 años los gliomas suponen entre un 70 a un 85 % de los tumores primarios intracraneales, debido a la rareza en estas edades de los meningiomas, los schwannomas del VIII par y los adenomas hipofisarios, que en los adultos nivelan algo los porcentajes.

La frecuencia relativa de las distintas formas de gliomas en jóvenes, según las series de **MATSON**(241) y **SCHOENBERG**(339), es del 26 al 28% para los astrocitomas, del 18 al 25% para los meduloblastomas, del 6 al 16% para los endimomas, del el 5 al 20% para los glioblastomas y del 10% para los gliomas del tronco cerebral.

En nuestra serie, el mayor número de casos aparecen en la segunda y quinta décadas, seguidas de la tercera y la cuarta, siendo la edad media de los pacientes de 31,1 años.

b) Curso y presentación clínica preoperatorias.

El tipo de curso clínico previo al diagnóstico, y la forma de presentación de los astrocitomas han sido estudiados por **THOMAS y Mc KERAN**(366), basandose en una serie de 653 casos de gliomas en

encuentra en el momento del diagnóstico: déficit motor en 36 casos, trastornos mentales en 14 e hipertensión endocraneal en 11. Establece 3 categorías de "estado funcional pre-terapéutico", dominando los grados bajos en los jóvenes y los altos a partir de los 60 años.

En nuestra serie, hemos catalogado la situación neurológica preoperatoria como buena en un 30% y deficiente en un 70%. Esta 2ª situación se debe a que existe demencia en un 40% de los pacientes(42) y alteración de vías largas en un 46,7%. Debemos destacar algunos detalles clínicos en algunos casos de nuestra serie, como el de un joven de 15 años(B16), en el que una hemiparesia, acompañada de gran espasticidad, provocaba incluso una escoliosis secundaria, actitud extrema de la mano "en garra" y gran equinismo. Considerado como enfermo psiquiátrico fue tratado como tal durante un año. El fenómeno de la hipertonia en jóvenes, causa de actitudes distónicas, se vio en otro(A5), con marcado opistótonos, por hipertonia de la musculatura medial, paravertebral cervico-dorsal. En ambos casos, se debió a compresión crónica peduncular.

Con respecto a la monoparesia(C13,A17): en el primero, la paresia parcial de la mano se extendió en dos semanas a toda la musculatura del miembro superior, resolviéndose el conflicto diagnóstico; pero en el segundo caso, la enferma refirió, durante más de 2 años, pérdida de fuerza en dedos pulgar e índice de la mano derecha, objetivable en la exploración, pero se infravaloró, a pesar de contarse con exploraciones TC, que se catalogaron como poco expresivas.

d) La epilepsia como factor pronóstico.

GONZALEZ y ELVIDGE(137) en 209 astrocitomas encontraron que la epilepsia formaba parte del cuadro clínico en un 48% de los casos. Además fue el motivo del ingreso y síntoma inicial en el 90% de los enfermos que la padecían(desde 1 día a 30 años antes; media de 47,5 meses). En un 62% no existía déficit neurológico acompañante y en el 38% restante, se observó una hemiparesia o monoparesia post-crítica.

El 80% de las crisis eran focales y el 20% generalizadas. El lóbulo frontal era el más implicado(58%), seguido del lóbulo temporal(14%), y del parietal en un 13%.

THOMAS y MAC KERAN(366), en el estudio de su serie de gliomas, constituida por: 48 de grado I, 345 de grados II-III, 181 de grado IV o glioblastomas, 36 oligodendrogliomas, 4 ependimomas y una astrocitosis difusa, encontraron que la epilepsia contribuyó al diagnóstico en un 54%, siendo las crisis focales en un 23% de los casos, generalizadas en un 20% y temporales o parciales complejas en el 11% restante. No apareció fenómeno comicial alguno en el 46% de los enfermos, si bien fue el síntoma más frecuente después de la cefalea. Así, la epilepsia es un síndrome muy precoz en los pacientes con astrocitomas que aparece incluso antes que los signos deficitarios y el papiledema, según no sólo estos autores sino también **LUND**(226) y **TÖNNIS**(367).

Según **KIRSTEIN**(230) y **GAMBETTI**(123), un 5% de los enfermos con estos tumores refieren una historia de crisis de más de 10 años de duración. Sin embargo la incidencia de astrocitomas en enfermos epilépticos sin etiquetar, en los años previos a la llegada de la TC y la RM, era baja, variando del 1,7%(de 5.598 epilépticos) según

GIBBS (neurofisiólogo clínico) al 15% de los 2.336 casos estudiados por **KRAYENBÜHL** (199).

En esos años, los criterios (253) que podrían hacer sospechar la existencia de un tumor eran un cambio en las características de la epilepsia, la aparición de resistencia a la medicación, la aparición de estatus epiléptico, parestias post-ictales persistentes y aparición de ella en mayores de 25 años, junto a cefaleas o signos focales neurológicos.

Se ha relacionado la existencia de epilepsia sobre todo con tres parámetros de origen tumoral que son: **a) Localización.** Ya demostrado por **PENFIELD y JASPER** en 1.954 (277) que situaron el area más epileptógena en el cortex sensorimotor y la menos, en la corteza occipital. **JACKSON** (168), ya decía que un tumor era más epileptógeno, cuanto más cerca se situara de la corteza y menos cuanto su localización fuese más profunda en la sustancia blanca. **b) Velocidad de crecimiento de la neoplasia.** Según **ZÜLCH** (402), los tumores de más lento crecimiento y más cercanos al cortex centroparietal son los que más fácilmente pueden mostrarse clínicamente con crisis epilépticas. **c) Tipo histológico del tumor.** El oligodendroglioma es el tumor más epileptógeno (75%), seguido del astrocitoma (65%), de los meningiomas (60%) y del glioblastoma multiforme en un 50%.

KETZ (183) ha observado que, según la edad, el crecimiento de un tumor de igual cuadro histológico e idéntica localización, puede alterar su expresión fenotípica y afectar de forma distinta al tejido cerebral vecino. Esto explica las diferencias en las crisis comiciales según los distintos grupos de edades: en la 4ª década crisis psicomotoras, en la 5ª crisis generalizadas y en la 6ª

crisis focales.

En nuestra serie, las crisis convulsivas focales formaron parte de la clínica preoperatoria, presentándose de dos formas. En 4 enfermos (B1, B14, C2, C3), tuvieron un carácter exclusivamente sensitivo, en forma de disestesia referida al hemicuerpo, con comienzo súbito y duración de unos minutos, desapareciendo posteriormente tal sensación. El carácter paroxístico la distingue de las disestesias o hipoalgesias permanentes referidas a un hemicuerpo (C20) o parte de él, siendo a veces la tolerancia de dichas sensaciones muy penosa (B1). Las crisis convulsivas motoras focales puras, se presentaron en 5 casos (B6, B9, C7, C15 y C18) y en alguno más como preludio a una convulsión generalizada. Dos crisis focales fueron exclusivamente faciales y tres afectaron a un hemicuerpo, con clonismos previos en un pie y en otro caso una mano, fenómenos observados por los enfermos, que no pierden conciencia durante los episodios.

También se han catalogado en 3 ocasiones, como fenómenos convulsivos focales, crisis adversivas cefálicas contralaterales a la lesión, que se sitúa normalmente en la convexidad fronto-rolándica (C1, C4, C7) y que provocaron un pasajero enturbiamiento de la conciencia. El fenómeno comicial "parada paroxística del lenguaje" (79,340), se observó en 2 ocasiones (C1, C16).

El antes llamado "pequeño mal epiléptico" ("ausencias" o epilepsia temporal) (42) y que en la actualidad se denomina "crisis parciales" (simples o complejas), se registró en 9 ocasiones bien en episodios individualizados y finalizando alguno de ellos con una crisis generalizada. La presentación clínica se produjo: con la "gran parestesia gástrica ascendente" (A15, B11, B20 y C17); con la

también clásica, "detención de la actividad y movimientos automáticos de chupeteo" (B2, B11, B20, C17); dominando un aura auditiva en forma de acúfeno politonal o melodía desconocida (B2, B13); gran angustia y terror (A15, C12); sensación de extrañeza para objetos inanimados (A8) y finalmente "idea ya conocida" (B2).

3) VALORACIÓN DE LA TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA CEREBRAL EN EL PRONÓSTICO DE LOS ASTROCITOMAS HEMISFÉRICOS CEREBRALES.

El diagnóstico radiológico de los astrocitomas cerebrales dependía de la angiografía cerebral hasta la segunda mitad de la década de los setenta y se benefició mucho tras introducirse la Tomografía Computarizada. La experiencia con los primeros 650 enfermos sometidos a esta técnica diagnóstica, fue referida por **AMBROSE** en 1.974(8), y tras él aparecen los primeros trabajos, sobre las imágenes de tumores cerebrales por medio de la TC cerebral (TC), en los que, primero, se compara su fiabilidad con otras técnicas. Así, **NORMAN** (261) muestra las primeras imágenes evolutivas de gliomas, comenzándose a relacionar tipos de captación de contraste, con curso clínico e histopatología, estableciéndose, que la imagen de los astrocitomas de grado bajo en la TC es hipodensa, antes y después de administrar contraste, casi sin excepción. Los astrocitomas grado III, ya no son de morfología tan uniforme, viéndose en un 90% de ellos, captación de contraste. El glioblastoma multiforme, en un 65% de los casos muestra una imagen espontánea de caracteres mixtos, hipo-hiperdensa y tras el contraste, en un 50% dan una imagen en anillo y en un 25%, imagen nodular o mixta. En un 90% el edema peritumoral es importante.

JOYCE (174) muestra los primeros resultados de los tipos de imagen TC de 40 astrocitomas, destacando que la mayoría de imágenes

espontáneas son hipodensas y que las que captan, corresponden a tumores de grado más elevado. Estos resultados son compatibles con los de nuestra serie. En sus casos angiografiados, **JOYCE** no valora la noción de "vacío vascular expansivo", investigando sólo el teñido directo (vasos anormales o venas precoces), por lo que, con respecto a la angiografía, sus resultados no son superponibles a los nuestros.

KENDALL (177) señala un 6,5% de diagnósticos falsos positivos y un 1,5% de falsos negativos tras la 1ª exploración TC en gliomas (con un EMI 1010, igual modelo al usado en nuestro Hospital).

BUTLER (58) analiza la relación entre malignidad histológica y captación del contraste en la imagen TC, y en 20 astrocitomas supratentoriales grados I-II, sólo vió captación en 3 (15%), en tanto que en 57 astrocitomas III-IV, existió en un 100%. **CHAMBERLAIN** (70) ve relación directa entre captación y malignidad sólo en los astrocitomas altamente malignos (89/93). De los gemistocíticos o anaplásicos el 4% no tomó contraste por lo que, salvo en el glioblastoma, las conclusiones no eran uniformes.

LEWANDER (217) relaciona la histopatología con la dinámica de impregnación del contraste. Así, en astrocitomas diagnosticados por biopsias estereotáxicas y estudios TC cerebrales, la inyección de contraste mejoró el conocimiento espacial de estas neoplasias y pudo diferenciar, por la manera de captar a los astrocitomas I-II de los III-IV.

WEISBERG (390) analiza el diagnóstico TC de 146 astrocitomas supratentoriales de diversos grados histológicos y el resumen de sus hallazgos se resume en la Tabla.

MARKS y GADO(235) consideran la captación de contraste un signo pronóstico más fiable incluso que la propia histopatología, pues la TC es perfectamente objetivable, y no conlleva el riesgo de una toma deficiente o escasa de la muestra que a veces proporciona la cirugía. Encontraron correlación entre los hallazgos TC y el curso clínico en un 93% de sus casos.

Datos comparativos en la TC entre los dos tipos de astrocitomas y glioblastomas. (WEISBERG, 1.979).			
Parámetro TC.	12 astro bajo grado.	60 astro anaplásico.	74 glioblastomas
Hipodenso.	92%.	52%.	38%.
Aspecto mixto.	-	-	62%.
Hiperdenso.	8%.	48%.	62%.
Isodenso.	-	-	-
Distorsión ventricular.	50%.	66%.	48%.
Desplaza el ventrículo.	-	27%.	52%.
Quiste.	16%.	18%.	13%.
Edema.	8%.	32%.	73%.
Captación en general.	50%.	78%.	100%.

Patrones de captación del contraste en la TC de Astrocitomas y Glioblastomas (WEISBERG, 1.979).			
Tipo de captación.	12 Astro I-II.	60 Astro II-III.	74 Astro IV.
Homogéneo.			
Nodular.	-	16.	7.
Difuso.	6.	13.	3.
Heterogéneo.			
Multinodular.	-	7.	5.
Anillado.	-	15.	41.
Mixto.	-	6.	18.

PEDERSEN y GJERRIS (273) estudian 15 astrocitomas de bajo grado en niños (9 hemisféricos y 6 de la línea media), que aparecen en la TC como lesiones hipodensas en 7 y en el resto como isodensas, hiperdensas o imágenes mixtas; 14 de los 15 casos captaron contraste lo que confirma (260) la poca relación entre captación del contraste y malignidad en los astrocitomas supratentoriales de los niños, dato comprobado por nosotros (B17, C8).

SILVERMAN (349) encontró captación de contraste en 8 de 22 astrocitomas hemisféricos I-II en adultos y no captación en los 14 restantes. A los 4 años, vivían el 58% de los primeros y el 65% de los segundos, por lo que el parámetro captación de contraste no se asociaba significativamente a peor pronóstico. La aparición de una imagen en anillo tras inyectar contraste, según **COULAM** (80), se debe a rotura de la barrera hematoencefálica, en la zona de captación anillada. Estudia este autor, una serie de parámetros, como variabilidad en la anchura del anillo, diámetro externo del anillo, medida de las densidades en el centro del anillo, máximo de anchura del mismo y proporción entre lesión completa (incluido edema) y tipo de anillo. Usando estos parámetros, le fué posible diagnosticar los abscesos en un 84% de los casos, los tumores en un 87-96% y si se trataba de un antiguo hematoma, el porcentaje de acierto fue sólo del 0-17%.

LILJA (219), para correlacionar mejor los datos de la TC y el cuadro histopatológico, realizó cortes de la pieza anatómica, a los mismos niveles que los realizados en la TC, viendo que la TC delineaba bien las áreas necróticas y el edema peritumorales, pero no los límites de un crecimiento difuso del tumor.

LEEDS y ZIMMERMAN (212) analizan los estudios TC de 100 gliomas

supratentoriales (29 de grado I-II y 71 grado III-IV), valoran como datos pronósticos más significativos en los de bajo grado y sin contraste: la hipodensidad, densidad heterogénea y calcificación, y en los de grado III-IV, la imagen anillada espontánea, la hiperdensa y la mixta. Tras la inyección del contraste en los de bajo grado domina la captación nodular sobre la imagen anillada y en los de grado III-IV, la imagen anillada. Las angiografías practicadas en el 50% en esa serie, mostraban la masa avascular, en los de bajo grado y la vascularización, siempre moderada, en los de grado III-IV.

LEE (211), de forma esquemática, nos describe las características TC, de los tipos de astrocitomas supratentoriales.

Astrocitoma pilocítico o Espongioblastoma polar.

Redondos, ovales, límites netos.

Marcado teñido por el contraste.

Frecuentes quistes. Calcificación rara.

Astrocitoma fibrilar o Astrocitoma de bajo grado.

Lobar, redondeado, demarcación pobre.

Hipodenso. No capta contraste.

Raros quistes y calcificación.

Difícil saber si existe edema.

Astrocitoma anaplásico.
Forma y demarcación variables.
Frecuente captación de contraste. Edema aparente.

Glioblastoma multiforme.
Lobar o multilobulado. Frecuente centro necrótico.
Raros quistes y calcificación.
Constante edema.

COMENTARIOS A LAS IMÁGENES TC DE LOS CASOS DE NUESTRA SERIE.

1º) **Grupo A (Astrocitomas de peor pronóstico).** En un sólo caso de este grupo (A14), se usó la angiografía cerebral como medio diagnóstico, que mostró un desplazamiento global de los vasos del grupo silviano, sin verse teñido patológico, lo que se confirmó en la cirugía, viendose un quiste único relleno de líquido xantocrómico. La imagen "podría haber correspondido", en la TC, a una hipodensidad que no captara contraste, pero la histopatología agresiva y el curso clínico desfavorable no lo confirmaron. Se realizó TC en el resto y las imágenes hipodensas (A5, A7, A8, A9, A10, A12, A17 y A20) situadas en la sustancia blanca con la tendencia a incidir en la comisura callosa las de localización frontal (A7, A10, A20) (figs 8 y 9), y a extenderse al mesencéfalo las de localización posterior (A5, A9) (fig 6). De estas 8 imágenes hipodensas, mostraban captación la mitad de ellas (A9, A10, A12, A20) (figs 10, 12, 13 y 24), siendo un caso claramente multicéntrico

en forma de 2 nódulos muy captantes alejados el uno del otro (A9, fig 11), en el seno de una masa hipodensa que permanecía igual tras el contraste. Las biopsias estereotáxicas demostraron que tanto la zona hipodensa como los dos nódulos eran neoplasia astrocitaria (no edema y tumor). En los otros 3 casos en los que se observó captación del contraste, ésta fue más tenue y sólo en algunas zonas tumorales (A12, A20) (figs 16 y 23) y una mínima captación nodular en la pared de un quiste (A10, fig 12).

En 5 ocasiones se vieron, en este grupo A, lesiones isodensas, de las que 3 (A2, A3, A13), correspondían a enfermos en los que el estudio necrópsico, mostró con claridad (figs 1 a 5) el carácter difuso de la lesión TC, que intuía el carácter sin límites y calidad expansiva, al aumentar las dimensiones normales de las estructuras y producir colapso de ventrículos y cisternas. La captación de contraste en estos 3 casos fue nula. El 4º caso de lesión isodensa (A16) mostraba, tras el contraste, varios nódulos corticales fronto-rolándicos de escasa intensidad captante y sin efecto de masa. El 5º isodensa (A18), sin embargo, localizado de forma indirecta por los desplazamientos en región paraventricular anterior, captó ávidamente el contraste en forma de nódulo homogéneo con gruesos vasos, simulando una malformación AV, estableciéndose su carácter neofornativo, por la TC realizada 3 meses después (fig 22) que mostró aumento del volumen de la lesión, confirmandose histológicamente por biopsia estereotáxica.

Las lesiones TC, mixtas espontáneas, son muy variadas (A1, A4, A6, 11, A15, A19), y suelen estar compuestas por zonas hipodensas con perifería hiperdensa (A1, A6) y captación en anillo tenue, ó por una zona central hiperdensa (A4), que capta de forma moteada y halo

hipodenso que permanece igual. La forma irregular de caracteres mixtos hipo-hiperdensos(A19), adoptó la forma difusa con captación irregular. La forma isodensa-hiperdensa(A11) se vió en un caso de forma difusa en núcleos basales, iluminándose un nódulo hiperdenso(fig 13) al inyectar contraste, que correspondía a la porción anaplásica del tumor. Por último, la forma más discutible es la isodensa-hipodensa(A15), difícil de delimitar, captando tenuemente en anillo la porción isodensa. En resumen, existía en este grupo A: 1) Un equilibrio entre el número de lesiones hipodensas, isodensas y mixtas. 2) Captación de contraste por parte de todas las lesiones mixtas espontaneas.

2º) Grupo B (Astrocitomas de mejor pronóstico). En este grupo se usó la angiografía, en 4 casos, que mostró en todos una zona avascular expansiva, permitiendo su localización. La TC mostró 14 lesiones hipodensas espontáneas (incluyendo los 4 casos con angio) y ellas corresponden a enfermos que viven, la mayoría, en la actualidad. Los caracteres de las hipodensidades son distintas de las del grupo A, al ser más localizadas y de bordes más netos, si bien aparecen algunas con límites difusos(B15,figs 42 y 43), en la que se extendió la hipodensidad a casi todo el hemisferio antes de malignizarse. En otro caso(B1,fig 28), los límites de la lesión eran también muy cuestionables. La gran mayoría, sin embargo, son lesiones más localizadas, y de situación compatible con una cirugía radical. No se vieron en este grupo lesiones isodensas. En un caso(B4,fig 33) la lesión era hiperdenso pura, sin modificarse tras el contraste y constituida mayoritariamente por numerosas zonas calcificadas, como demostró su examen microscópico. Se vieron 5 lesiones de caracteres mixtos de todos los tipos, hipo-

hiperdenso(B8,B17), iso-hipodenso(B1,B11) e iso-hiperdenso (B18, B19), dando en general este grupo los tipos de captaciones más variadas y llamativas, como la del B11(fig 37), con una marcada captación zonal irregular, en "panal de abeja", y la del B17, de aspecto francamente agresivo, con nódulo captante en su periferia y quiste irregular adosado, pero que el examen microscópico demostró que se trataba de un astrocitoma pilocítico. La imagen hipo-hiperdensa(B8) tendía a ser "inocente", así como la del B18(fig 46) con restos de implantación tumoral en el pilar anterior del triángulo(132), imagen quiescente de 13 años de evolución y con clínica normal. La del B19(fig 47), ejemplo de captación homogénea y espontánea hiperdensa, correspondió a la variedad de astrocitoma gigantocelular subependimario, en el contexto de una enfermedad de Bourneville florida.

Resumen para el grupo B: 1) Mayoría de lesiones hipodensas, bien localizadas y cortico-subcorticales. 2) Captaciones de contraste en general mínimas o tenues. 3) En los niños, las imágenes aparecen con un tono mayor de agresividad, que después no se confirma en el examen microscópico del tumor(B11,B17,B19).

3º) Grupo C (Astrocitomas de pronóstico intermedio). Se trata de pacientes que tras ser intervenidos, con una supervivencia variable (casi siempre superior a la de los del grupo A) al recaer se les considera candidatos a una segunda cirugía. Ello nos proporciona información sobre las variaciones que ocurren en las imágenes TC a lo largo del tiempo, que fue entre 3 y 16 años en un 80% de los casos, de 2,5 y 1,5 años en 3 casos y de 7 meses en un caso.

En 5 casos se usó la angiografía como primer medio diagnóstico, comprobándose en 4(C8,C14,C17,C19) una total ausencia

de vascularización propia tumoral, y en otro(C3) una tenue iluminación de la zona en los tiempos intermedios angiográficos. Sigue siendo en este grupo, como en el anterior, claramente mayoritaria(75%), la imagen hipodensa como lesión espontánea con ausencia de captación tras introducción de contraste, en las imágenes TC previas a la primera cirugía. Las imágenes de estos casos del grupo hipodenso sin captación(C2,C3,C4,C5,C6,C7,C8, C9,C11,C14,C15,C16,C17,C19 y C20) tiene cada una su propia personalidad, mereciendo algunos comentarios en relación a sus semejanzas o diferencias, con los de los grupos anteriores A y B.

Así, la de C2(fig 48) muestra una forma redondeada pero no es cortical, incidiendo sobre todo en la porción infero-medial del lóbulo frontal con límite en la propia cisterna quiasmática (comprobado en la cirugía). Existe además, un claro edema o extensión tumoral o ambas cosas a la cápsula externa izquierda. Las TC(figs 49 y 50), durante los 3 años siguientes a la cirugía, muestran como va extendiéndose la hipodensidad desde la cápsula a casi toda la sustancia blanca hemisférica inmiscuyéndose en el genu del cuerpo calloso, hasta pasar al lóbulo frontal contralateral, y cómo se va amputando la luz del III ventrículo por infiltración bitalámica. La captación se consideró en la TC de 1.983 como "heterogénea de la zona", aunque, como ocurre en casi todos los casos, es tenue, en el límite bajo de lo patológico. La de C4 (fig 51), es muy irregular, de límites imprecisos que hacen presuponer agresividad, y algo posterior para incluirla quirúrgicamente en una lobectomía frontal. La evolución de este crecimiento en la TC(fig 52) nos muestra cómo progresa la hipodensidad desde el borde posterior de la resección tumoral practicada hasta la

transformación casi completa de ese hemisferio cerebral en tumor, con infiltración callosa y siembra endimaria.

La de C5 (fig 53) es de forma muy irregular y expansiva, de situación subcortical, frontocallosa, distorsiona las astas frontales de los ventrículos laterales y claramente se instala de entrada, en la rodilla del cuerpo calloso; cuatro años después, al mismo tiempo de una agravación clínica, aparece una captación irregular, sin límites, en la zona quirúrgica, con infiltración callosa y extensión capsular.

La imagen de C6, en 1.979, mostró sólo hipodensidad, tumor, edema o ambas cosas en cápsula externa. El proceso que parece provocar este fenómeno, no se detecta, o es que dicha imagen, es la propia neoplasia, isodensa, que crece a expensas de la sustancia blanca. Esto parece lo más correcto al verse la evolución de las imágenes TC, ya que 9 meses después es una hipodensidad-isodensidad difusa, infiltrante y expansiva con tendencia a extenderse a ganglios basales. Tras una lobectomía frontal, la extensión de la neoplasia continúa, en los bordes posteriores del área reseca en la cirugía. Las siguientes imágenes, muestran la extensión fronto-rolándica con crecimiento destacable en el septum, tálamo y rodilla callosa. Durante más de 7 años, permanece hipo-isodensa, captando finalmente de forma heterogénea. La imagen de C7, muestra una zona bilobulada o separada por un vaso cortical estirado, que se extiende hacia la cara interna del hemisferio, captando debilmente contraste en la perifería, en la convexidad fronto-rolándica derecha. Tras la cirugía, existe una latencia de 4 años, apareciendo entonces un depósito o extensión isodensa y no captante en el septum, así como una extensión de la neoplasia por las fibras

anteriores del cuerpo calloso, captando de forma irregular-nodular en la zona de la cirugía. A los 5 meses de la 2ª intervención, las zonas descritas de extensión de la neoplasia son más patentes, captando contraste con mayor intensidad de manera multifocal. La imagen inicial de C9 (fig 54) corresponde a un comienzo clínico ictiforme, previa historia de cefaleas, mostrándose una imagen hiperdensa (de sangre), frontal derecha, más una zona hipodensa temporal de límites difusos, con continuidad anatómica entre ambas zonas hiper e hipodensa. Cuatro años después de la cirugía (fig 55), la hipodensidad temporal difusa, que sigue sin captar contraste, se hace expansiva, deformando el ventrículo lateral ipsilateral. La hipodensidad homolateral occipital, se debe a isquemia de la arteria cerebral posterior por el cuadro agudo de hipertensión endocraneal ocurrido 4 años antes.

La imagen TC del C11 (fig 56) es una imagen hipodensa silviana, que capta tenuemente en el interior y en su perifería, por lo que se considera como "heterogénea de la zona". Dos años después de la 1ª cirugía, se agrava su situación clínica en días, apareciendo (fig 57) en la nueva TC, la extensión de la hipodensidad a casi todo el hemisferio derecho, no pudiéndose determinar lo que es tumor y lo que es edema; capta de forma homogénea en el borde posterior de la lobectomía temporal, un gran nódulo tumoral.

El C14 fue intervenido por vez primera en otro Hospital, reseccándose un astrocitoma sólido temporal. La TC cerebral, 4 años después, muestra una hipodensidad muy irregular en el área quirúrgica, calcificaciones endimarias sugerentes de esclerosis tuberosa y otra zona hipodensa contralateral, que no captó contraste; en la zona quirúrgica se iluminan áreas nodulares

irregulares. Una nueva TC(fig 58), por agravación clínica, muestra que amplias zonas de la hipodensidad previa(ahora iso o hiperdensas), captan intensamente el contraste en forma de un gran nódulo con aparente zona central de necrosis y que parece partir, una vez más, de uno de los bordes de la resección quirúrgica previa. La otra hipodensidad parietal parasagital se ha convertido en un nódulo homogéneo y captante. En el C16(fig 59), vemos en la 1ª TC una lesión hipodensa difusa, extendiéndose por la sustancia blanca(que no capta contraste y que afecta a ambos labios cortico-subcorticales de la cisura de Silvio), con carácter expansivo sobre el sistema ventricular. A los 4 años de la cirugía, que siempre es limitada en esta localización, la imagen TC hipodensa se hace mixta, hipo, iso e hiperdensa captando el contraste en forma multinodular y multianillada. En la TC a los 5 meses de la segunda cirugía, la imagen es espontáneamente hiperdensa y multinodular asociada a extensa hipodensidad o edema hemisférico, con desplazamiento de las estructuras de la línea media e inflación del VL contralateral. El C18 fue intervenido en 1.975, con 9 años de edad, por un tumor quístico con nódulo mural calcificado parieto-rolándico. La TC cerebral, en 1.979(fig 63), muestra un crecimiento irregular, multinodular de las áreas hiperdensas junto a una masa isodensa que ocupa y colapsa la celda media ventricular derecha. La toma de contraste es muy llamativa, irregular y multianillada. Nueva cirugía, con lo que se consiguen 6,5 años de latencia clínica hasta 1.985 en que empeora su hemiparesia. La TC(fig 64) muestra de forma espontánea, una agrupación de nódulos calcificados o hiperdensos, rolándicos-paraventriculares, que no cambian mucho su aspecto con el contraste. Tras la 3ª cirugía, el enfermo trabaja

en la actualidad, y una TC en Abril de 1.994 muestra sólo una hipodensidad postquirúrgica.

El C19 fue intervenido en 1.967, con 12 años de edad, y un estudio angiográfico. El hallazgo quirúrgico fue un nódulo solidogelatinoso temporal. Pasó 16 años asintomático, y tras empeorar su clínica de forma subaguda, la TC cerebral (fig 65), mostró una masa hiperdensa en el área de la cisura de Silvio, que resultó ser un hematoma muy organizado, en continuidad con áreas hiperdensas y captantes, paraventriculares, y cavidad quística temporal de la antigua cirugía. La situación clínica era muy pobre, por lo que una segunda cirugía sólo consiguió unos meses de supervivencia.

El C20 (fig 66), tampoco mostró el aspecto en la TC de una "hipodensidad inocente" (como las del grupo B). Redondeada en su cúpula, pero rodeada de zonas espontáneamente hiperdensas e irregulares y paredes captantes en los cortes más bajos; 4 años después de la cirugía, la TC muestra (fig 67) una zona hipodensa redondeada, frontal posterior y aparentemente sin conexión con el anterior crecimiento. Se trataba de un quiste con paredes tumorales. En la actualidad, la TC cerebral muestra marcados signos de atrofia cerebral.

Resumen para el grupo C: 1) Predominio de lesiones hipodensas (75%) que no captaron (65%) en el momento del diagnóstico previo a la 1ª cirugía. Las imágenes, no son iguales a las del grupo B (redondeadas-cortico-subcorticales), sino de mayor tamaño e irregulares, difuminándose por la sustancia blanca. 2) Las lesiones mixtas espontáneas, previas a la 1ª cirugía (25%), captaron contraste en un 100% del tipo "captación heterogénea de la zona". 3) Transcurridos entre varios meses y 16 años (4,5 años de media)

6 imágenes hipodensas espontáneas cambiaron a mixtas; por lo que las lesiones mixtas espontáneas suben de un 25% antes de la 1ª cirugía, a un 55% en la recidiva. 4) La captación de contraste en lesiones hipodensas y mixtas, tras 4,5 años de evolución media, sube de un 35% a un 90%; siendo el tipo de la misma el de "tenue captación irregular de la zona".

4) EL PROBLEMA DEL EDEMA CEREBRAL ASOCIADO AL ASTROCITOMA.

La distinción entre la hipodensidad debida al propio tumor astrocitario y la que puede acompañar a éste (limitada o extendiéndose a gran parte del hemisferio en que se sitúa la neoplasia y que la calificamos como "edema"), es un problema no resuelto (268), ni siquiera con la Resonancia Nuclear Magnética, como tampoco lo es en el entorno de la exploración TC salvo en casos muy claros, y con reservas, como en el llamado "edema en dedo de guante". Por lo tanto, debíamos guiarnos por signos indirectos. La diferenciación tumor-edema (142, 190, 191, 357) es importante para el cirujano, ya que su conocimiento limita la resección quirúrgica e incluso evita la resección sólo de cerebro edematoso (circunstancia vivida ocasionalmente en todo medio neuroquirúrgico) y que hoy se intenta evitar, dibujando previamente en una placa Rx de craneo los límites del tumor, por métodos estereotáxicos. El edema junto a una imagen isodensa del tumor, ha sido causa de retrasos diagnósticos en nuestra serie (casos A7, A13) con repercusión negativa en el pronóstico.

En el estudio TC, las imágenes tumorales iso e hipodensas son mayoría y, dado que esa imagen es similar a la del edema, podemos comprender que es muy difícil distinguirlo del propio tumor. Las

imágenes TC tras la inyección de contraste no aportan mayor solución al problema, ya que, al tratarse mayoritariamente de imágenes hipodensas, éstas se rodean como máximo de un halo tenue de captación de escaso valor como para considerarlo como un claro límite tumoral. Esta situación es aplicable a las imágenes isodensas, que permanecen iguales tras inyectar contraste y, en las que lo captaron, la eventual zona hipodensa periférica (caso A9) se demostró que era tumor y no edema, por lo que la detección de lo que es tumor y lo que es edema en los tumores astrocitarios se reduce a pocos y discutibles casos.

El edema cerebral que acompaña a los tumores astrocitarios ya fue mencionado por **AMBROSE** (8), confirmando después **LANKSCH** (208) su nula presencia o dificultad de distinción en el astrocitoma grado I; mientras que en los grados II-III puede verse la imagen digitiforme, que sigue de forma aproximada los límites de la sustancia blanca. Su frecuencia es máxima en el glioblastoma multiforme (89%) y también en metástasis (78%), sarcomas (60%), meningiomas (56%), y en los astrocitomas grado II (67%).

La extensión del edema peritumoral no depende del tamaño del tumor, ya que un astrocitoma anaplásico o una metástasis relativamente pequeños se acompañan de extensas zonas de edema. Este edema peritumoral, según **DRAYER** (100) y **GWUAN GO** (142), es de tipo vasogénico por fallo de la barrera hematoencefálica. Los capilares anómalos tumorales muestran anómalas "tight junctions", fenestraciones y aumento de vesículas picnóticas, vertiéndose los componentes intravasculares del plasma, al espacio extracelular.

5) LA LOCALIZACIÓN COMO PARÁMETRO DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO.

Como un apéndice del capítulo de los parámetros diagnósticos,

incluimos el de la localización, descrita en todas las series de forma clásica, según situación en los distintos lóbulos o zonas limítrofes entre ellos (frontal, frontotemporal, etc...).

TELTSCHAROW y ZÜLCH (365) (en la que examinan por medio de extensos cortes sus 52 casos de material de autopsias), muestran que las localizaciones más frecuentes eran las frontales (26 casos), seguidas de las temporales (16 casos) y de las parietales (10 casos). En región occipital, coinciden todos sobre la rareza de su localización y en nuestra serie sólo aparece uno de localización occipital pura (B10).

Según **KÜHLENDahl** (202), los porcentajes de localización convencional de sus 1.495 astrocitomas grados I al IV, eran los siguientes:

LOCALIZACIÓN.	PORCENTAJE.
-Frontales.....	27 %.
-Fronto-temporales.....	5 %.
-Temporales.....	27 %.
-Fronto-centro-parietales.....	9 %.
-Parietales.....	10 %.
-Temporo-parietales.....	5 %.
-Parieto-occipitales.....	13 %.
-Temporo-occipitales.....	4%.

La localización convencional de los 653 gliomas de **THOMAS** (450), mostró los siguientes porcentajes:

LOCALIZACIÓN	PORCENTAJE.
-Frontales.....	40,4 %.
-Temporales.....	32,9 %.
-Parietales.....	19,6 %.
-Talámicos.....	1,7 %.
-Occipitales.....	1,2 %.
-Ventrículos laterales.....	0,9 %.
-Cuerpo calloso.....	0,6 %.

SZAPIRO(443), elabora un sistema de localización, con intenciones pronósticas, para sus 578 gliomas supratentoriales que podemos ver en la Tabla siguiente.

Tipos de Localización según SZAPIRO (1.968).		
I	Hemisférico - Monolobar. No invasión ganglios basales.	25,8 %.
II	Hemisférico - Multilobar. No invasión ganglios basales.	28,5 %.
III	Hemisférico - Monolobar. Sí invasión ganglios basales.	10,9 %.
IV	Hemisférico - Multilobar. Sí invasión ganglios basales.	18,6 %.
V	Otras localizaciones: -Invasión cuerpo calloso - ganglios basales - región III ventrículo - bilateral.	16,2 %.

En la actualidad, en que son de uso corriente las técnicas diagnósticas de neuroimagen, pensamos que la localización debería designarse en función de otras cualidades del tumor(fig 25), que en nuestra clasificación se reducen a tres:

- L1 - cortical-localizado.
- L2 - subcortical-difuso.
- L3 - contacta con LM.

En estos tres tipos pueden incluirse, desde el punto de vista topográfico, todas las imágenes de tumores astrocitarios y gliomas en general, pues es aplicable a todos los tumores neuro-epiteliales, cualquiera que sea su grado histológico.

El parámetro "**localización primera**"(en sus tres formas L1, L2 y L3) (ver Resultados) se ha relacionado con otro, evolutivo, que representa la "**extensión tumoral final en la TC**" y que viene dado por la imagen de la última TC realizada al enfermo, previa a la

muerte o al cierre del estudio, existiendo, una gran relación entre Localización primera y supervivencia, lo cual no quiere decir que todos los L1 tengan asegurada una prolongada supervivencia ni que en todos los L2 y L3 el pronóstico sea necesariamente nefasto; pero la realidad se aproxima bastante a ello, pues de los L1 sólo 1/6 de los casos recidivaron y murieron, y de los L2 y L3 sobrevivían al cierre del estudio 1/5 y 1/3 de los casos respectivamente.

Así pues, el parámetro **Localización**, considerado bajo este nuevo enfoque, es muy significativo en relación con el pronóstico.

6) EVOLUCIÓN DE LOS ASTROCITOMAS DESTACÁNDOSE EL VALOR DE LOS DATOS HISTOLÓGICOS.

Las características histológicas de los astrocitomas se han relacionado con su pronóstico desde **VIRCHOW** (96,128,131,156,169,193,217,257). El hecho que en un astrocitoma signifique prácticamente lo mismo, para el pronóstico, el encontrar extensas zonas de anaplasia o sólo ligeras y localizadas, hace que ésta sea el factor pronóstico más importante para **SCHIFFER** (337). Para él lo es más que las variables clínicas, como el **KARNOFSKY** pre y post-operatorio o la extensión de la resección quirúrgica. Para este autor los criterios histológicos más significativos son la densidad celular, la hiperplasia endotelial, el número de mitosis y la frecuencia vascular. El polimorfismo nuclear, los microquistes y el tamaño vascular, son menos significativos para afirmar que existe malignidad histológica.

Para **FULLING** (120,121), en los astrocitomas de "malignidad mediana", sirven como marcadores histológicos la proliferación vascular endotelial y una actividad mitótica aumentada (más de una mitosis por 10 campos a gran aumento, 400×). Estos tumores, que no

son ni astrocitomas benignos, ni claramente anaplásicos, son los que más dificultades plantean para establecer un pronóstico. Los enfermos portadores de tumores con estos criterios tenían una supervivencia media de 3,5 años y a los 5 años vivían el 30%; en los tumores en los que no se veían tales criterios, a los 5 años sobrevivían el 55% y la supervivencia media era de 5,5 años.

Con respecto al pronóstico de los astrocitomas más malignos, **NELSON**(258) seleccionó 503 tumores, de los que 412(82%) se diagnosticaron como glioblastomas multiformes y 91(18%) como astrocitomas con focos atípicos o anaplásicos. En ambos se veía pleomorfismo celular-nuclear multifocal o difuso, elevada densidad celular, aumento de las figuras mitóticas y alteraciones en las paredes vasculares. La única distinción histológica era la existencia de uno o varios focos de necrosis de coagulación de los astrocitos neoplásicos en el glioblastoma no existiendo tal necrosis, en el grupo catalogado como astrocitoma anaplásico. La supervivencia media para el glioblastoma era de 8 meses y para el astrocitoma anaplásico de 28 meses.

Sin embargo, hay series de casos que se salen de lo establecido como la **CHANDLER**(71), de 22 enfermos jóvenes, con glioblastomas multiformes(5% de 449 enfermos identificados como tales), que sobrevivieron al menos 5 años. En la mitad de ellos se operaron las recurrencias (usandose además la radioterapia, la quimioterapia y la braquiterapia) siendo la repercusión de todas estas terapias importante en la calidad de vida.

Para **PHILIPPON**(280), los factores pronósticos favorables de sus 179 astrocitomas de bajo grado(con aumento de la densidad de astrocitos normales -grado I- o con pleomorfismo e hipercromatismo

-grado II- , sin mitosis, ni proliferación endotelial y excluyendo los pilocíticos) son la edad, el **KARNOFSKY** preoperatorio favorable, el cuadro histológico y la amplitud de la resección quirúrgica. A los 5 años vivían el 80% de los enfermos con cirugía radical, el 50% en los que la cirugía fue limitada y el 45% en los que sólo se practicó una biopsia. El tiempo medio de recurrencia del conjunto fue de 52 meses. Para este autor, la radioterapia no influyó en el pronóstico (vivían a los 5 años el 65% de los que no se radiaron y el 55% de los radiados). En resumen, a los 5 años vivían el 60% y a los 10 años el 40%.

Los astrocitomas cerebelosos no son objeto de este trabajo, porque su conducta biológica es distinta y los criterios corrientes de malignidad en ellos (hipercelularidad, pleomorfismo nuclear-celular, proliferación endotelial, invasión aracnoidea y mitosis), no poseen la misma significación pronóstica que en los supratentoriales. Incluso se curan con cirugías mínimas.

Con respecto al pronóstico del astrocitoma pilocítico juvenil, es claro que la evolución de los localizados en los hemisferios cerebrales es favorable, sobre todo si la resección quirúrgica es lo más completa posible. Pero en ocasiones se comportan de forma agresiva, según **MAMELAK** (232), expresándose esta por: 1) Lo más común es la recurrencia local, frecuentemente asintomática y descubierta en un control TC rutinario. 2) La transformación maligna hacia un mayor grado, pero siempre tras largas supervivencias (10-30 años), válido para los cerebrales y los cerebelosos. 3) La extensión multicéntrica o difusa, sobre todo en los cerebelosos, infiltrando pedúnculos y protuberancia, bien tolerada durante años. 4) Por la tendencia de estos tumores a

ocupar la aracnoides, producen diseminaciones craneo-espinales, ocurriendo esto en los de localización quiasmático-hipotalámica y en uno cerebeloso.

DAUMAS-DUPORT (84,85) considera que, todavía, en el problema de los gliomas existen muchas opiniones divergentes difíciles de aproximar y el **factor pronóstico principal lo basa en un buen diagnóstico topográfico-tridimensional del tumor**, por medio de biopsias estereotáxicas seriadas y uso de las mejores técnicas de neuroimagen. Con respecto a la tipificación histológica del astrocitoma, el criterio citológico es relativo, ya que existen infinidad de formas y variantes celulares astrocitarias (algunas incluso formas de transición o formas adaptativas) incluibles en la entidad tumoral astrocitoma. Para **DAUMAS** es básico para el pronóstico conocer el patrón de crecimiento espacial tumoral. Sus 3 tipos estructurales de gliomas se basan en 2 patrones de crecimiento: a) El tumor sólido, en el que todo es tumor, sin parénquima cerebral interpuesto y con su neovascularización. b) El modelo en el que existen células tumorales aisladas, sin contacto unas con otras, pero que infiltran el parénquima cerebral. En éste, no hay neovascularización pero suele haber edema. De las células tumorales aisladas sólo se ve el núcleo con sus anomalías. Si se viera el citoplasma, serían astrocitos reactivos o normales incluidos en el tumor. Estos dos modelos, aislados o en combinación, son la base de su **clasificación estructural de los gliomas**: Tipo I.: Tumor sólido, sólo tumor, sin células aisladas. Tipo II: Tumor sólido, más células tumorales aisladas. Tipo III: Células tumorales aisladas, sin tumor sólido, entre un parénquima cerebral normal.

Los procedimientos de neuroimagen, y las biopsias estereotáxicas seriadas muestran que los tipos ordinarios de astrocitoma (fibrilar, protoplásmico, gemistocítico, anaplásico e incluso glioblastoma) pertenecen al tipo estructural II. Los astrocitomas pilocíticos son todos del tipo I. Del tipo III son la mayoría de los oligodendrogliomas y muchos astrocitomas.

El definir el tipo de estructura de una neoplasia glial permite una mejor interpretación de la neuroimagen y ayuda a adoptar la mejor estrategia terapéutica, sin olvidar que en el mismo tumor pueden coexistir zonas químicamente distintas. Así, en la neuroimagen, los tumores de estructura tipo I captarían contraste de forma uniforme por la neovascularización que poseen. En los del tipo estructural II, captarían la porción de tumor sólido, pero las células tumorales aisladas aparecerían hipodensas por el edema. Los del tipo estructural III no se iluminarían en la TC.

Aunque existe aún quienes se resisten al uso de los sistemas de grados, **DAUMAS** considera que se pueden aplicar en los llamados astrocitomas "ordinarios" (fibrilar, protoplásmico, gemistocítico, etc...). Estos forman un grupo con crecimiento muy variable, desde los menos agresivos hasta los de conducta más maligna, que muestran valores del índice de marcado entre menos del 1% y el 38%. Para ella, más que establecer los grados, lo que considera más importante es **conseguir normas, por las que esos grados puedan definirse de forma reproducible, en un momento dado de la continua progresión de la malignización de un tumor.** Su sistema de gradación, parece bastante objetivo y la crítica de aspectos en relación con los grados, en el pasado y en el presente, la resume así: 1) Desde los **11 criterios** que usaba **KERNOHAN** (además con

subdivisiones), para calificar un determinado grado de atipia, hasta la **clasificación de la OMS** de 1.979, en la que sólo se considera anaplasia o diferenciación celular **según la extensión** de cada una, debe encontrarse un sistema intermedio que implique menos carga subjetiva. 2) Algunos datos histológicos varían de un sistema a otro; por ejemplo **BURGER** (53) y **NELSON** (257), usan la necrosis para distinguir el Glioblastoma multiforme y el Astrocitoma anaplásico, mientras que **KERNOHAN**, y la **clasificación de la OMS** de 1.979, incluyen en el grado III, a los tumores considerados por **BURGER** y **NELSON** como de grado IV. 3) Coloquialmente, para fijar el pronóstico de los astrocitomas, se emplean términos como "astrocitoma de bajo grado" (buen pronóstico) o "astrocitoma de alto grado", que presuponen lo contrario. Ello implica cierto riesgo, ya que puede conducir, a que un enfermo etiquetado de ser portador de un astrocitoma III-IV pueda seleccionarse de forma indiscriminada para una serie de tratamientos posteriores muy agresivos y con influencia incierta sobre la supervivencia y calidad de ésta. También se da el problema opuesto, ya que al catalogar un tumor de grado II o III, se podría también incluir al enfermo en un protocolo adicional de tratamientos o excluirlos por completo. Por lo tanto, la inclusión de enfermos en terapias más agresivas, incluso que la cirugía, se hace a veces de modo arbitrario, aún cuando se debería sopesar mucho tal indicación.

El sistema de grados de **DAUMAS-DUPORT** (85) es muy reproducible, proponiendo una simple gradación basada en 4 criterios histológicos que son de menor a mayor malignidad: **atipia nuclear, mitosis, proliferación endotelial y necrosis** y considerarlas como presentes o ausentes. Si sólo existe proliferación endotelial, el diagnóstico

sería de "astrocitoma ordinario"; en general, se eligieron estos criterios por ser los menos susceptibles de verse influenciados por el examinador y los más cuantificables. La nueva **clasificación de la OMS** de **KLEIHUES**(193) de 1.993, conserva los subtipos y variedades de astrocitomas, introduciendo este sistema de grados.

En el siguiente cuadro, vemos que se compaginan bien las clasificaciones de **DAUMAS** y la nueva de **KLEIHUES**.

Cuadro comparativo entre la clasificación de DAUMAS y la última de la OMS de KLEIHUES (1.993).	
DAUMAS.	OMS.
0 criterios. = Grado 1.	grado I. Astro pilocítico o gliosis reactiva.
1 criterio. = Grado 2. (A.N.)	grado II. Astro bajo grado.
2 criterios. = Grado 3. (A.N. y Actividad mitótica).	grado III. Astro anaplásico.
3-4 criterios. = Los anteriores + Prol End. ó Necrosis.	grado IV. Glioblastoma M.

A.N.= Atipia nuclear. **Prol End.**= Proliferación endotelial.

En el análisis histológico de los casos de nuestra serie de astrocitomas intermedios, hemos utilizado también cuatro criterios (ver Métodos) que según las tendencias actuales de nominación, puede ser comprimida en dos: grados 1-2 ó astrocitomas(intermedios) de bajo grado y grados 3-4 ó astrocitomas(intermedios) de alto grado.

7) **EL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO COMO FACTOR PRONÓSTICO DE LOS ASTROCITOMAS.** El **tratamiento neuro-quirúrgico** de los astrocitomas queda aún, no sabemos por cuanto tiempo, como un factor válido, que se mantiene independiente en cuanto a su influencia sobre el pronóstico, ya que la resección quirúrgica completa de un

astrocitoma de bajo grado, localizado, se asocia a una supervivencia más prolongada, lo que es aplicable, también a uno de alto grado.

Aunque existe una observación aislada (**GUIUFRE**, cit por **ZÚLCH**) (402), de la extirpación radical de un meningioma en 1.835 por el Profesor **PECCHIOLI** de Siena, no es hasta finales del siglo XIX cuando comenzaron a desarrollarse nuevas técnicas para intentar resolver por medio de la cirugía (73,125,200,229, 262, 266, 278, 279,281,291,373) determinadas patologías neurológicas intracraneales, sobre todo de carácter tumoral o expansivas. La patología tumoral cerebral, descrita desde **VIRCHOW** 20 años antes, procedía toda de material de autopsias.

La Cirugía cerebral de procesos no traumáticos, es decir, la apertura del cráneo con medios instrumentales, con un diagnóstico previo de localización y con una intención terapéutica, comienza en esos años en Centroeuropa y en Inglaterra. En lo referente a patología tumoral, en 1.881, **WERNICKE y HAHN** evacuaron un tuberculoma parieto-occipital (cit por **OPPENHEIM**) (402) diagnosticado por la clínica. En 1.884, **GODLEE** (26, 392,393) intervino a un enfermo, diagnosticado por **BENNETT**, que padecía una historia de 4 años de duración consistente en crisis convulsivas focales y generalizadas y aparición posterior de un síndrome de hipertensión endocraneal. La apertura craneal se realizó por tres agujeros de trépano unidos por medio de cortes de cincel. Se abrió la duramadre y se incindió la corteza, enucleándose un tumor, un glioma. El enfermo recuperó conciencia, cediendo las cefaleas y los vómitos, pero al tercer día apareció un intenso edema, que provocó una hernia cerebral, falleciendo al mes de la intervención. La

intervención fue publicada en el "Lancet" de Diciembre de 1.884. Ello provocó un gran debate médico, pues **MACEWEN**(392) se consideraba pionero en este nuevo tipo de cirugía y así era, al parecer, ya que operaba procesos craneales supurativos y otros(concretamente un meningioma esfeno-orbitario "en placa", diagnosticado por la "exostosis" y publicado en "Glasgow Medical Journal" en 1.879). Igualmente **HORSLEY**(160,262) reclamó para sí la paternidad de las nuevas técnicas. Éste neurocirujano llevó a cabo la primera laminectomía conocida, en 1.887, en un enfermo portador de un "fibromixoma" que había sido diagnosticado clínicamente por **GOWERS**. **HORSLEY** que se había dedicado antes a trabajos neurofisiológicos de localización cerebral, diseñó el primer dispositivo para cirugía estereotáxica, operó la primera craneoestenosis y además, fue el primero en usar la cera de abeja para la hemostasia en el hueso. El debate médico se convirtió, en plena época victoriana, en debate público y en toda Inglaterra se cuestionó la "moralidad de la cirugía cerebral"(situación de rechazo similar a la vivida años después con la psicocirugía), y además tuvo que librarse un presupuesto extraordinario del Gobierno para Sanidad, ya que, los gastos, provocados por la intervención y los cuidados post-operatorios, agotaron el presupuesto de 1.884.

Los primeros 25 años de este siglo, en lo referente a la Neurocirugía(320), están marcados por la personalidad y calidad global del trabajo de **CUSHING**, al que todos los neurocirujanos le debemos, el que ésta se desarrollara como especialidad independiente, nunca olvidando su parcela clínica, a fin de proporcionar al "cirujano neurológico" la suficiente autonomía. Si bien la Neurología y la Neurocirugía, en principio caminaron

juntas, el propio **CUSHING** lo consideró innecesario; la primera se polarizó a la investigación clínica y enfermedades degenerativas con innumerables logros, y la segunda al tratamiento, sobre todo de los tumores, enriqueciendo ambas de forma importante a la Neuropatología.

Entre las primeras revisiones detalladas sobre la evolución ulterior de las series operadas (216, 248, 370), destacan las de gliomas en general de **VAN WAGENEN** (372), **EISENHART** (103) y **CAIRNS** (59) y la de astrocitomas de **ELVIDGE** (105, 106).

WITTHAUT (396) clasificó sus 84 astrocitomas operados (estudiados histológicamente por **STOCHDORPH**), en cuanto al pronóstico, como: 1) completamente favorables, 2) dudosamente favorables, 3) dudosamente desfavorables y 4) completamente desfavorables. Añadió a los 4 grados de **KERNOHAN**, el grupo cero, en el que la apariencia del tejido era más próxima al normal que a un tumor. La mortalidad operatoria del grupo fue de un 25% y a los 5 años sobrevivían algo más del 30% de los pacientes de la serie.

GERMAN (127) revisó la evolución de los enfermos operados por **CUSHING** desde 1.907. Eran 145 astrocitomas, que suponían un 37% de los gliomas, 61 eran fibrilares y 84 protoplásmicos. La mortalidad perioperatoria fue del 11% y de los 129 supervivientes 32 murieron en el primer año, 31 durante el 2º y 18 durante el 3º. Al finalizar el 5º año, vivían 29 y a los 11 años, 17. Finalmente a los 20 años vivían 11, algunos con extirpaciones incompletas.

GOL (135) revisó, desde el punto de vista clínico y pronóstico, 194 casos de astrocitomas, operados por **MC KISSOCK**, etiquetados de "relativamente benignos" o intermedios; es decir, en los que no

existían marcados signos de anaplasia comparados con el glioblastoma. Se catalogaron 37 como astrocitomas I (en la terminología de entonces) y 72 como astrocitomas II. Encontró datos clínicos de interés como son una media de edad inferior a la del glioblastoma (41 años en vez de 50), una media de duración de síntomas previos de 10 meses (mayor que en el glioblastoma) y una dominancia de síntomas clínicos distinta; así, en el astrocitoma dominaba la cefalea (72%), la epilepsia (56%) sobre todo crisis mayores y en tercer lugar los síntomas atribuibles a la hipertensión endocraneal. En el glioblastoma, sin embargo, dominaba el éstasis papilar (59%), parálisis facial inferior contralateral (55%), paresias en miembros (41%) y el deterioro de las funciones superiores en un 28 %.

Refiere **GOL** que la supervivencia oscilaba entre 24 Y 76 meses y que la mortalidad operatoria era del 16% tras resección tumoral y del 37% tras biopsia. La supervivencia en los niños fue mayor, ya que 12 de los 17 operados vivían a los 10 años.

Sobre la calidad de vida de los supervivientes, de 87 enfermos revisados por **GOL** 17 vivieron sin déficit, 24 con dependencia parcial y absolutamente dependientes 46.

BUSCH (57), revisando sus 134 astrocitomas malignos y "menos malignos" operados desde 1.940 a 1.950, concluye que la cirugía está justificada en caso de que ésta no provoque defecto neurológico que incapacite seriamente al enfermo. Practicó amplias resecciones tumorales pero no lobectomías.

PAILLAS (270) revisa su serie de 333 gliomas con terminología histológica de la época: 57 astrocitomas I que consideraba benignos, a los astrocitomas II los equiparaba a los

astroblastomas, a los astrocitomas III a los astroblastoglioblastomas y a los astrocitomas IV a los glioblastomas multiformes isomorfos o heteromorfos, siguiendo la terminología de **RIO-HORTEGA**, intentando hacerla compatible con los grados de **KERNOHAN**. El tiempo medio de supervivencia postoperatoria para todos los que no eran grado I fue de 11 meses, con una mortalidad operatoria del 30%. De sus 57 astrocitomas "benignos" grado I, la mortalidad operatoria fue del 14% y la supervivencia media de 3 años y 8 meses; mientras que a los 5 años sobrevivían sólo el 20%. Atribuía **PAILLAS** las muertes hasta el 2º ó tercer año a la malignización del tumor y justificaba, pasado ese tiempo, cualquier tipo de nueva cirugía.

KÜHLEND AHL(202), tras revisar 1.495 tumores, concluye que la terminología semibenigno o semimaligno es impropia ya que todos son malignos. A los 5 años, sobrevivían un 12% de los pacientes y, sin incluir los de grado I o "benignos", el porcentaje caía a un 3%.

FINKEMEYER(114) resalta dos circunstancias en el tratamiento quirúrgico de los astrocitomas, que son: primero, en caso de encontrarse un macroquiste se deberá intentar una extirpación completa de sus paredes, y segundo, si se trata de un enfermo con crisis convulsivas durante años, sin ninguna progresión en la clínica y con situación del tumor, del tipo difuso en el área motora, se deberá evitar, en principio, la cirugía.

WEIR(389) analizó la evolución de 107 enfermos operados con astrocitomas hemisféricos, grados I y II entre 1.960 y 1.970. La mortalidad operatoria fue del 16%. En 1.974 vivían 28 enfermos (26%), siendo la media de supervivencia para los de grado I, de

52±39 meses (7 años y 6 meses) y para los de grado II, 30±34 meses (5 años y 4 meses). Los pacientes con tumores del grado I sobrevivieron 33 meses más que los que tenían tumores grado II.

GJERRIS (131,132) analiza factores pronósticos en 120 enfermos en edad pediátrica con tumores supratentoriales, de los que un 30% (40/120) eran astrocitomas, la mitad de la línea media y la otra mitad hemisféricos, destacándose la edad de 13-14 años como la más frecuente. Tras una evolución de 15 años, vivían 5 pacientes con tumores de la LM y 6 con tumores hemisféricos, siendo un factor favorable la cirugía radical. Los factores clínicos más adversos en los niños son los síntomas piramidales bilaterales, la pubertad precoz, la emaciación severa y tener menos de 3 años de edad en el momento del diagnóstico.

SCOTT y GIBBERD (322) revisan 95 gliomas de los que 52 son astrocitomas I, II y III y 32 astrocitomas IV (glioblastomas) según la terminología de **RUSSELL** (314). Comprobaron que al año habían muerto el 80% de los pacientes con grado IV, el 41% con grado III, el 62% con grado II, en tanto que los de grado I vivían todos. A los 100 meses vivían 5 pacientes: 2 con grado I, 2 con grado II y 1 con grado III. Observaron que en el paciente con intervalo clínico más largo previo a la cirugía (8 años con clínica de crisis convulsivas), falleció a los 3 meses de la intervención, por lo que no relacionan este dato con mayor supervivencia y, finalmente, reconocen que el pronóstico es mejor en 26 enfermos en los que se pudo practicar una cirugía completa frente a los 69 en que fue parcial.

PECKER (273) era pesimista en cuanto al valor de la cirugía para los gliomas malignos, descartando la cirugía radical en

aqueellos casos en que ésta pudiera provocar secuelas importantes y, sobre todo, por lo limitado de la supervivencia. Se lamentaba del desconocimiento de su historia natural, ya que no se sabe cuándo y por qué comienza la transformación maligna de un astrocitoma benigno o de una zona, quizás predeterminada, tisular normal. También da poco valor a las distintas series que adolecen de falta de homogeneidad en cuanto al estudio histológico y los tipos de tratamiento quirúrgico. Sin embargo, concluye que deben tratarse todos los gliomas, si es posible, por medio de la cirugía aunque sea parcial.

En efecto, es un hecho, que la historia natural de los astrocitomas es muy variable y mal conocida. De qué forma y cuando comenzaba, se preguntaron ya **BAILEY y CUSHING**(16), que citaban un caso con 16 años de crisis convulsivas, demostrándose un extenso astrocitoma hemisférico al fallecer el enfermo tres años después de la cirugía. **DAVIS**(87), observó un enfermo que sobrevivió 6 años desde la primera crisis convulsiva con síndrome de hipertensión endocraneal muy al final, y que la necropsia demostró un astrocitoma de todo un hemisferio. Similar observación es la de **ELVIDGE y MARTINEZ-COLL**(105) con 9 años de supervivencia desde la primera crisis, viéndose en la necro un astrocitoma difuso fronto-temporal. **ELVIDGE**(106), 12 años después, concluye que la supervivencia es la misma sin cirugía que con ella y que contando desde el primer síntoma, no sobrevive ningún enfermo más de 9 años.

SALCMAN (316) es partidario de la cirugía y de combinar ésta con la radioterapia y quimioterapia tras la 1ª operación, consiguiendo en sus 40 enfermos con astrocitomas anaplásicos y glioblastomas una supervivencia media de 15 meses. Años después,

en 1.994, el propio **SALCMAN**(317), analiza 289 enfermos(213 con glioblastomas y 76 con astrocitomas anaplásicos) e insiste en que la edad menor de 40 es un factor favorable para la cirugía y reintervenciones, así como el haber recibido más de 60 Gy. Su proporción de supervivencias a los 5 años fue del 6%.

También **LAWS** (209,210) considera la edad como un factor favorable en el momento de la cirugía y la variable más importante para predecir la supervivencia en los astrocitomas de bajo grado (revisó 461 casos tratados durante 60 años). También son factores importantes para una supervivencia de más de 5 años: la extirpación completa macroscópica del tumor, la ausencia de déficits neurológicos previos, una larga duración de los síntomas anteriores a la cirugía, crisis convulsivas como síntomas de presentación y un postoperatorio sin déficit. No es importante, para **LAWS**, la presencia de un quiste único ni tampoco la práctica de lobectomías en los astrocitomas de bajo grado.

COHADON(75), estudia 192 tumores astrocitarios y opina con respecto al pronóstico, que aunque los criterios morfológicos al microscopio(aumento de la densidad celular, pleomorfismo nuclear, neovascularización y necrosis) tienen valor, para él, sólo la distinción entre tumor de bajo grado I-II y tumor de alto grado tiene verdadero valor predictivo, lo que se corresponde con el trabajo clínico diario. Otros factores que valora son la "operabilidad" del tumor, es decir, el hecho de que éste sea localizado y accesible, más que el valor terapéutico en sí de la cirugía. También la edad y un buen estado general son factores favorables. Concluye que la cirugía, en los gliomas en general, es y será un importante eslabón en su tratamiento, dado que el

diagnóstico cada vez se hace de forma más precoz. Por lo tanto, aunque la cirugía se llame citorreductora, paliativa o subtotal, siempre será muy útil para controlar el efecto-masa y evacuar los residuos tóxicos derivados de las zonas necróticas. Sin embargo, si la supervivencia va a ser de semanas, una cirugía extensa con peligro de déficit funcional para el enfermo debería evitarse.

PIEPMEIER(282) revisa 60 astrocitomas de bajo grado, entre 1.975 y 1.985, operados con un 40% de extirpaciones "totales". La edad inferior a 40 años, es para él, el factor más favorable.

CAIRNCROSS(60), razona sobre las ventajas y desventajas de la cirugía en los astrocitomas de bajo grado y apunta que el seguimiento clínico y TC podría ser, en principio, una alternativa a ésta y enumera los efectos secundarios de otros tratamientos no quirúrgicos(radioterapia y quimioterapia), tan desagradables como un mal resultado quirúrgico. Concluye en que el tratamiento óptimo de este tipo de tumores aún está por determinar, pero él, personalmente, está convencido de que una cirugía agresiva y precoz, que impida a la enfermedad tomar su curso natural progresivo, es el mejor tipo de tratamiento.

Hay autores como **MARSH**(236), que intervienen hoy día con anestesia local, astrocitomas de bajo grado situados en áreas elocuentes cerebrales, a fin de extirpar el máximo de tejido tumoral, sin déficit.

SOFFIETTI(352), tras revisar 85 astrocitomas "bien diferenciados"(con criterios histológicos catalogados como bajos o moderados), encuentra como único dato favorable la extensión de la extirpación quirúrgica, y como desfavorables los déficits focales en la presentación clínica y las alteraciones de conciencia

pre y post-operatorias. Con respecto a la histología, señala que la uniformidad de tamaño de los vasos es un signo de buen pronóstico. La supervivencia varía de 383 días, en enfermos con todos los criterios desfavorables, a 1.533 días, en los enfermos con un sólo criterio desfavorable.

WINGER (395), basándose en 285 adultos con gliomas anaplásicos (188 glioblastomas multiformes, 76 astrocitomas, 11 oligoastrocitomas y 10 oligodendrogliomas), encontró como factores pronósticos significativos los siguientes: 1) Edad. Los de edad entre 18-44 años sobreviven 107 semanas; 42 semanas los situados entre 45-65 años, y 23 semanas los que tienen más de 65 años. 2) La duración de los síntomas previa al diagnóstico fue de 8 semanas como media. Los enfermos con síntomas previos durante más de 16 semanas sobrevivían 88 semanas y los de duración previa menor a esas 16 semanas sobrevivieron 35 semanas. 3) Localización, en relación con la noción de accesibilidad o inaccesibilidad quirúrgica; así los primeros sobrevivieron una media de 44 semanas y los no accesibles 18 semanas de media. 4) Calidad de la cirugía. Los tumores que se extirparon parcialmente sobrevivieron 40 semanas y aquellos que se extirparon de forma "completa" 76 semanas de media. 5) La histología del tumor es para el autor el factor que más condiciona el pronóstico, siendo las supervivencias medias, en semanas: Glioblastoma multiforme 32, Astrocitoma anaplásico 63, Oligoastrocitoma 57 y el Oligodendrocitoma anaplásico 278.

Otro factor pronóstico, que destaca **WINGER**, es la existencia o no de una neoformación previa de bajo grado, sobre la que se desarrolla el tumor anaplásico, que se demostró por biopsia estereotáxica, realizaciones previas de TC o existencia de un curso

clínico larvado desde la primera crisis convulsiva. La diferencia es notable, ya que en los casos en que se probó la existencia de un tumor previo de bajo grado la supervivencia media fué de 162 semanas, frente a las 38 semanas en los que no existía.

NAZZARO (256) analiza los resultados y conclusiones de los neurocirujanos durante los últimos 50 años, en relación con el problema de la supervivencia, asociada a la extensión de la resección quirúrgica en los astrocitomas de medio y alto grado en adultos. Sus conclusiones son variables, ya que los parámetros que siempre se han considerado como favorables, como la edad, para algunos no lo es. La situación clínica preoperatoria es un dato válido para seleccionar a los enfermos para las distintas terapias, pero no se relaciona con el pronóstico tras la cirugía. La localización del tumor en relación con el tipo de tratamiento quirúrgico y supervivencia son datos que conjuntamente son analizados por muy pocos autores (141), resultando casi siempre la localización como una variable independiente. El propio **NAZZARO** encuentra relación directa entre mayor agresividad quirúrgica y supervivencia más prolongada, usando el sistema de 3 grados. Además, analiza las distintas modalidades de terapéutica quirúrgica, desde la biopsia estereotáxica, o a través de una pequeña craniotomía, hasta la resección quirúrgica reglada, que incluso hoy, sigue siendo imprecisa, ya que los límites del tumor van más allá de la zona de captación del contraste, zona de hipodensidad en la TC o de la señal anormal en la RM (143). Por ello debemos aceptar que los astrocitomas de medio-alto grado no son procesos localizados (260), por lo que la amplitud de la resección quirúrgica sigue basándose en la impresión subjetiva del cirujano.

Según **NAZZARO**, no debería existir consenso general sobre el efecto favorable de la cirugía citorreductora en la supervivencia, incluso la resección quirúrgica más agresiva, como variable aislada, supone sólo un aumento modesto en el periodo de supervivencia.

QUIGLEY (290) también revisa en las series de los últimos 30 años la relación supervivencia-extensión de la resección quirúrgica en astrocitomas y estadísticamente, al parecer, tiene poco valor; otras variables siguen siendo más importantes como la edad, histopatología y estado previo (210). En efecto, la supervivencia fue 4 veces mayor en enfermos de menos de 45 años frente a los de 65 años o más, y casi 3 veces mayor, en enfermos con glioblastomas y similares diferencias de edad. Las conclusiones de **RECHT** (293) y de **SHAPIRO** (346) sobre la cirugía de los astrocitomas de bajo grado, son parecidas. Si se toma la decisión de no operar la estabilidad del cuadro clínico puede ser de años y la cirugía puede plantearse en cualquier momento. Sin embargo, si aparece evidencia de un crecimiento tumoral o las crisis convulsivas aumentan en número o se hacen más aparentes otros síntomas neurológicos, es indicio casi seguro de progresión del tumor por lo que debe plantearse la cirugía sin dilación.

En la actualidad, la estimación subjetiva del cirujano tiende a substituirse por el análisis del dato TC o RM post-operatorio, que cuantifica la extirpación realizada (118,143,154), encontrándose una relación inversa entre supervivencia y tumor residual. La exploración debe realizarse antes del tercer día del post-operatorio, ya que, tras ese tiempo y hasta pasados 6 meses, será difícil diferenciar restos tumorales de alteraciones tisulares o imágenes debidas al metabolismo de la hemoglobina.

Como resumen a lo expuesto por estos autores, la extensión de la resección quirúrgica, en una población de operados de todas las edades y como dato aislado, no parece tener un valor predictivo importante; pero en enfermos más jóvenes con favorable estatus funcional neurológico e histología menos agresiva la supervivencia es mayor y mejor la calidad de vida en comparación con la biopsia.

Sin embargo, **VERTOSICK**(375), de 25 astrocitomas bien diferenciados o de bajo grado, se operaron 5 y se biopsiaron (estereotaxia) 20, siendo la supervivencia media del grupo 8,2 años; incluso apunta que, aunque aparezca degeneración maligna o "progresión tumoral", lo que sucede para **SOFFIETI**(352), en un 80%, ninguno de estos 25 enfermos murieron por el propio tumor.

La **Biopsia cerebral estereotáctica**(3,176) desempeña un valioso papel, desde hace años, en la estrategia para el diagnóstico y tratamiento de los gliomas cerebrales; así, **SEDAN**(345) analizó 770 biopsias, pensando que están justificadas para mejorar el conocimiento de la topografía espacial del tumor, de sus áreas más anaplásicas y fijar con exactitud el diagnóstico histopatológico.

De la misma manera se expresa **LAWS**(209), que concluye que la biopsia estereotáctica es "deseable y práctica" y que debe reservarse el tratamiento quirúrgico agresivo para los astrocitomas pilocíticos, los microquísticos y los de quiste único con nódulo mural o sin él.

REVESZ(295) analiza 419 biopsias estereotácticas ayudadas por la TC, con una fiabilidad diagnóstica del 94% para los gliomas. Como se ha insistido tanto en cuestionar la determinación del grado de malignidad de un astrocitoma con estas muestras tan pequeñas, el autor revisa 160 astrocitomas en adultos, relacionando el grado

con la supervivencia y encuentra que esta relación es muy significativa; pero no pudo distinguir con su método el astrocitoma anaplásico del glioblastoma. Es partidario de los criterios de **DAUMAS-DUPORT**, destacando que, en la serie de ella, puede incluso distinguirse un "grupo intermedio" en cuanto a grado de malignidad con mayor supervivencia.

Respecto al **papel de la radioterapia** (154,186,213,336,340), se mantiene discutible. Es claro su efecto beneficioso en la supervivencia y menos claro, el momento en que debe usarse. No debe indicarse apresuradamente en un astrocitoma de bajo grado que no pueda researse por su localización. En general, los mejores candidatos son los de más de 40 años con afectación neurológica, los portadores de tumores que captan contraste y los enfermos con evidencia de rápido crecimiento tumoral.

COFFEY (74) practicó una biopsia estereotáxica y posterior radioterapia (5.000-6.000 cGy) en 64 glioblastomas y 27 astrocitomas anaplásicos de enfermos con situación clínica deficiente, situados en zonas muy funcionantes, inaccesibles, profundos, y afectando las estructuras de la LM.

En los tumores profundos, sin radioterapia, la supervivencia media fue de 11 semanas independientemente de la histología; con radioterapia, la supervivencia para los glioblastomas fue de 27 semanas y para los astrocitomas anaplásicos de 20 semanas. En los tumores lobares, con radioterapia, el glioblastoma sobrevivió 47 semanas y el astrocitoma anaplásico 129 semanas.

Siempre se ha relacionado la existencia de ciertos **datos morfológicos macroscópicos**, visibles en el momento de la Cirugía, con el pronóstico. Entre ellos destacan: a) el **quiste único**

macroscópico. **MARTIN**(239) los llamaba "gliomas cavitarios del encéfalo", destacando ya su curso más favorable con respecto a los sólidos. **SCHISANO**(338) reunió 42 "espongioblastomas polares" de los hemisferios, de los que 39(93%) eran quísticos, viviendo 30(71%) a los 10 años. **DRAPKIN**(99) observó 7 astrocitomas benignos de los hemisferios, juveniles o pilocíticos, coincidiendo con las observaciones de **ALPERS**(6) y **ELVIDGE**(105,106), en cuanto al buen pronóstico y que siempre aparecen en jóvenes.

PALMA(271) observa, en 217 casos, 24 de estos tumores quísticos, suponiendo el 11% de todos los tumores supratentoriales en la edad pediátrica y el 50% de los astrocitomas hemisféricos de bajo grado(24/46). Con respecto a la histología: 19 eran astrocitomas pilocíticos, 4 eran oligo-astrocitomas y uno astrocitoma fibrilar. A los 5 años vivían 17. b) Otro aspecto macroscópico, en este caso desfavorable, relacionado con el pronóstico es la **hemorragia intratumoral** macro o microscópica, que provoca un cuadro ictal hemorrágico, causa de probable confusión diagnóstica o de la muerte del enfermo; también supone un deterioro del cuadro clínico, llegando el enfermo en peores condiciones a la Cirugía.

KOTHEBAUER(198) en una serie de autopsia, de 430 hematomas intracraneales "espontáneos", de todo tipo, encontró que 44 de ellos(10,2%) fueron causados por neoplasias(21 gliomas anaplásicos, 17 metástasis, 2 oligodendrogliomas, 2 linfomas y un meningioma), representando un 2,4% del total de su serie necrótica (1.800 tumores intracraneales primarios y secundarios). No da mucha importancia a la hipertensión arterial previa y sí a la propia vascularización del tumor.

WAKAI (381) vió hemorragias intratumorales, con confirmación clínica, quirúrgica o necrópsica, en 94 casos de una serie de 1.861 enfermos (5,1%). La mayor incidencia se dio en los adenomas hipofisarios, bien de forma sintomática o asintomática. También la edad es significativa, sangrando los tumores con más frecuencia por debajo de los 14 años. En general, la histología de los tumores que sangraron, aparte del adenoma hipofisario, fueron: coriocarcinoma y carcinoma embrionario que sangraron en el 100% de los casos, pituicitoma en un 25%, gliomas mixtos en un 20%, plexopapilomas en el 15,7%, ependimomas en el 8,8%, glioblastomas en el 7,8%, oligodendrogliomas en el 7%, astrocitomas en el 4,5%, craneofaringiomas en el 3,3% y en menor porcentaje metástasis, meduloblastomas y meningiomas.

KONDZIOLKA (197), en un estudio retrospectivo de 905 tumores cerebrales excluyendo adenomas hipofisarios y recidivas tumorales, encuentra que el tumor sangró en 132 ocasiones (14,6%), siendo la hemorragia macroscópica en un 5,4% y microscópica en un 9,2%. Respecto a los tumores astrocitarios, el mayor porcentaje de hemorragia macroscópica se dio en los gliomas mixtos (oligoastrocitomas), en casi un 30% y en el astrocitoma en un 11%, siendo algo menor el porcentaje en el astrocitoma anaplásico y en el glioblastoma multiforme. En general, los tumores que más sangran son el melanoma metastático y el sarcoma y piensa que la influencia del sangrado puede ser escasa en el pronóstico vital, pero si influye en la morbilidad.

LIWNICZ (221), a propósito de un oligodendroglioma que sangró macroscópicamente y en el que se vió en la histología una marcada red capilar calcificada de tipo retiforme, revisó clínica e

histológicamente 160 gliomas(90 glioblastomas multiformes, 30 oligodendrogliomas y 40 astrocitomas), viéndose, en efecto, que 2 oligos y 3 glioblastomas sufrieron un sangrado clínico y que las microhemorragias se vieron en la mitad de los glioblastomas y oligos, y en el 10% de los astrocitomas. En todos ellos existía gran riqueza capilar bien de tipo axial, retiforme o glomeruloide.

DIAZ(93) describe seis casos, de los que 4 se presentaron con hemorragia intraparenquimatosa y 2 con hemorragia subaracnoidea o intraventricular, siendo la naturaleza de los tumores un astrocitoma gemistocítico, astrocitoma anaplásico supraóptico, meningioma pterional, meduloblastoma y una recurrencia de un oligodendroglioma. Destaca la localización y aspecto atípico, heterogeneo, de la imagen del sangrado en la TC.

Ninguna serie menciona al hemangioblastoma como causa de hemorragia, siendo un tumor compuesto por completo de vasos.

Así, en el **pronóstico de los astrocitomas hemisféricos**, e incluso en el del glioblastoma de novo, intervienen una serie de factores (126,167,363) como son: 1) Datos clínicos, todavía importantes(edad, duración previa de la clínica y mayor o menor expresividad de esta). 2) Datos derivados de las técnicas diagnósticas(175, 260,384) de neuroimagen(localización, tipo de imagen espontánea en la TC o aspecto en las secuencias T1, T2 o tras introducción de contraste paramagnético en la RM)(196,386). 3) Datos quirúrgicos, relacionados con el tipo de resección tumoral conseguida. 4) El análisis histopatológico del material extraído, permaneciendo vigentes para su estudio, técnicas básicas como la hematoxilina-eosina y el microscopio óptico, que conducen a la tipificación del tumor y visualización de eventuales signos de

anaplasia. También han llegado a ser rutinarias las técnicas inmunohistoquímicas, por las que se identifican proteínas específicas de determinadas células nerviosas, como la proteína gliofibrilar ácida, específica del astrocito, valorandose su captación e intensidad de esta.

Valorados en conjunto estos datos(126), tras la intervención **podemos establecer un pronóstico** por ejemplo, a un año de la Cirugía, en un sentido favorable o desfavorable. Pasado ese tiempo (sobre todo en aquellos tumores "intermedios", en que se vieron signos histológicos de inquietud tumoral o, signo anaplásico en la primera observación), se deberá tener siempre presente la posibilidad de un "rebrote" en el crecimiento de la neoplasia, lo cual puede ocurrir en un espacio de tiempo relativamente corto, por lo que las revisiones del enfermo que suelen hacerse cada 6 u 8 meses, podrían no detectarla, por la solapada presentación de ciertas recidivas. Esta cuestión ya se la planteaba **GERMAN** en 1.961 y ha sido vivida por nosotros(A-17).

En la actualidad(36,47,73,125,130,200,263,266,278,279,281,291,373) **la cirugía de los astrocitomas, aunque se supongan de bajo grado, está indicada:** 1) Para el diagnóstico definitivo y clasificación de la neoplasia. 2) Para reducir el efecto de masa y mejorar los síntomas. 3) Para reducir la población celular proliferante. 4) Para prevenir o reducir el riesgo de degeneración maligna. 5) Para disminuir el número de células refractarias a la radioterapia y hacer ésta más efectiva.

De los 60 casos que componen nuestra serie sólo 4 casos no fueron tributarios de Cirugía, en el sentido que la entendemos como curativa o paliativa(A2,A3,A11,A13), lo cual fue debido: 1) a la

mala situación clínica de los enfermos y ausencia de una localización definida. 2) a una localización inaccesible con clínica fulminante(A11). 3) a un retraso y confusión diagnósticos por la isodensidad de la lesión(A13). Forman este grupo los 4 estudios necrópsicos de nuestra serie. En 4 casos(A5,A9,A18 y A20), por la localización del tumor se desechó el abordaje quirúrgico directo, practicándose en los 4 una biopsia por métodos estereotáxicos, con lo que se obtuvo el diagnóstico histopatológico del tumor. En los 52 casos restantes, se practicó una cirugía directa sobre la neoplasia, catalogándose ésta como: "cirugía radical" en 27 casos, que es la que, según el criterio subjetivo del cirujano, se ha extirpado macroscópicamente el tumor, quedando el lecho tumoral constituido por sustancia blanca o edema peritumoral y "cirugía limitada" en 25 casos, significando, la situación en que, tras la resección, se observan macroscópicamente restos de tumor. Como comentario adicional al tipo de cirugía, debe mencionarse que la distinción entre cirugía radical y cirugía limitada se ve influenciada por factores externos al propio tumor ya que a veces el abordaje no permite continuar la extirpación de claros o dudosos restos tumorales bien por el riesgo de hemorragia y de lesión quirúrgica sobreañadida en los casos de localización del tumor en áreas cerebrales expresivas. Por último, se dan muchos casos en estos tumores en que la distinción macroscópica(o al microscopio quirúrgico) entre tumor y tejido adyacente mínimamente alterado es tan difícil, que hace pensar al cirujano en que no sabe lo que está haciendo, sobre todo en los de situación subcortical. La situación más cómoda es aquella en la que, ya, desde la apertura dural, la corteza está claramente diferenciada del resto del

cerebro(fig 39), dándose por terminada la extirpación en zonas **claramente distintas**, aunque no se pueda asegurar que sigan siendo tumorales.

El tacto digital, epidural o de la corteza tras la apertura dural o de las paredes del lecho tumoral una vez reseca éste, para intentar detectar zonas de consistencia diferente a la de la sustancia blanca normal, era una maniobra muy útil, si se tenía suficiente experiencia. En la actualidad se utilizan los ultrasonidos, capaces de detectar un quiste subcortical o incluso una zona de densidad disminuida con respecto al cerebro normal (312).

5) EVOLUCIÓN Y CALIDAD DE VIDA DEL ENFERMO INTERVENIDO POR UN ASTROCITOMA CEREBRAL.

Hasta 1.964 en que **BETTY**(32) analizó la **calidad de vida** de 430 gliomas supratentoriales no se había tratado antes(216,243,245,364) este problema. La serie de **HARDMAN**, de 1.950 a 1.958, destacaba sólo el tiempo de supervivencia y la mortalidad. De los 430 casos, 160 no recibieron tratamiento alguno por su mal estado general, en 193 se realizó una lobectomía o "cirugía radical", en 54 extirpación parcial y otros tratamientos en 23 tales como intervención descompresiva, **TORKILDSEN**, o radioterapia. No se consiguió una tipificación histológica en 54, fueron 173 glioblastomas multiformes, 95 astrocitomas anaplásicos, 76 astrocitomas más benignos y 32 otros tipos de glioma. La supervivencia media, para los de grado IV(GM), fué de 7 meses, para los de grado III o astrocitomas anaplásicos de 11 meses y para los "más benignos" de 3,9 años. La mortalidad operatoria fué del 15,3% y durante la supervivencia, la situación clínica de los enfermos,

se distribuía así, un 12,6% trabajó hasta el final, un 53,4% permanecía en casa pero independientes y un 18,4%, dependían de otra persona, incluso para las más elementales actividades. Posteriores estudios sobre calidad de vida durante la supervivencia(157,364), se centran más sobre las alteraciones neuropsicológicas de los supervivientes, ya que en la actualidad y debido a la selección de las indicaciones quirúrgicas, las secuelas físicas neurológicas son cada vez menores, estudiándose los déficits cognitivos, tras valorar la atención, memoria, lenguaje, orientación visuo-espacial, praxias y afectividad, estimándose, en general, que los dos tercios del tiempo de la supervivencia son compatibles con una situación clínica aceptable, estableciéndose, en el último tercio de ella, de forma progresiva un déficit intelectual difuso.

En 1.932, **CUSHING**(127) reportó un 11% de mortalidad en los últimos tres años de su experiencia quirúrgica que fue de 30 años en total. En general, según **GRANT**(138) la mortalidad operatoria variaba entre el 8% y el 38% del propio **GRANT**. Estas cifras descendieron al 3%, cuando **JELSMA y BUCY**(172) introdujeron el uso perioperatorio de los corticoides.

En cuanto a **la mortalidad y morbilidad post-operatorias**, **FADUL**(111), revisa los resultados en 213 enfermos operados por gliomas supratentoriales, de los que 25(12%) eran de bajo grado, 47(22%) astrocitomas anaplásicos y 141(66%) glioblastomas multiformes. La situación preoperatoria era normal en 84 enfermos y en 129 existía afectación general o neurológica de forma moderada o severa. La extensión de la resección quirúrgica se valoró según las imágenes TC pre y postoperatorias al 5º día, estimándose la

resección parcial, e incluso biopsia, si se observaba más del 50% del tumor; si se observaba menos del 50% del tumor, se etiquetaba como resección subtotal y, si desaparecía la imagen tumoral en la TC, se la llamaba "total". Se realizó extirpación parcial-biopsia en 65, subtotal en 81 y completa en 67.

Las complicaciones, tras la cirugía, como hemorragia, edema y herniaciones o empeoramiento del estado neurológico fueron más frecuentes tras extirpaciones incompletas, aunque este último dato también se presentó tras extirpaciones completas.

Con respecto a los datos clínicos neurológicos preoperatorios ("mini-mental" status o GOAT, marcha, continencia de esfínteres, motricidad, sensibilidad y lenguaje), se observó empeoramiento en el 16% de los casos, mejoría en el 8% y ausencia de cambios en un 76%.

Con respecto a la morbilidad post-operatoria medida hasta los 30 días de la cirugía, de los 213 enfermos apareció ésta en 85 de los 213 enfermos (todas de carácter neurológico): ocurrió deterioro neurológico en 56(26%), herniación cerebral en 10(4,7%), reintervenciones por sangrado en 10(4,7%), infecciones de la herida en 3(1,5%)e hidrocefalia en 3(1,5%). En 19 ocasiones, las complicaciones fueron médicas: trombosis venosas profundas en miembros inferiores en 5(2,3%), embolismo pulmonar en 3(1,5%), infarto de miocardio en 2(0,9%), sangrado gastrointestinal en 2(0,9%) y neumonía en 7(3,3%). La mortalidad operatoria fué de 7 enfermos(3,3%) por hemorragias y edema.

La mortalidad operatoria varía hoy entre el 0,7% y el 3%(281), siendo mayor en enfermos de edad más avanzada, y lesiones profundas cerca de la línea media. En nuestra serie, la supervivencia y

calidad de vida de los casos intervenidos pueden verse en Resultados y pueden ser superponibles a los de la literatura.

6) **DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS RECIDIVAS TUMORALES
EN LOS ASTROCITOMAS HEMISFERICOS CEREBRALES.**

Durante los primeros 30 años de este siglo, hasta 1.927 en que **EGAS MONIZ y ALMEIDA LIMA** desarrollaron la técnica de la angiografía cerebral, el tratamiento quirúrgico de los astrocitomas hemisféricos suponía que, tras finalizar una laboriosa cirugía reglada, se comenzaba en el mismo quirófano a plantearse la estrategia, para detectar la futura recidiva del tumor, colocando clips metálicos en el lecho del mismo, que a la vez eran usados para la hemostasia, o bien polvo de tantalio. Al poco tiempo de la cirugía, se practicaba un estudio radiográfico de cráneo, en el que se fijaban unos parámetros, que eran posición de la pineal y aspecto de la cortical y mineralización del dorso selar, con objeto de relacionar posteriores estudios con esta primera referencia. Eran signos indirectos, pero el grado de modificación de ellos y del estado clínico, podían permitir diagnosticar la recidiva y valorar una segunda intervención.

El estudio y detección de las recidivas tumorales en los gliomas en general y astrocitomas en particular (78,132,252,286,288,290,396,398), ha sido motivo de estudio desde **GLOBUS**(133); que ya observó en numerosos casos la indefectible malignización del astrocitoma, atribuyendola él a la cirugía. Pero la degeneración maligna del astrocitoma en glioblastoma sin cirugía, fué comprobada algo después por **SCHERER**(333), lo que se producía en un tiempo variable en años. También otros consideraban a los astrocitomas, malignos desde el principio, por lo que no aceptaban la llamada

"transformación maligna del astrocitoma". Para encontrar esas áreas de atipia o anaplasia aunque reducidas de extensión la experiencia del anatomopatólogo era fundamental.

WITTHAUT (396), en 8 de 9 astrocitomas recidivados, encontró mayor grado de anaplasia, sin que fueran francos glioblastomas.

LORENZ (224) también proponía la reintervención como una manera de mejorar al enfermo; consideraba muy importante la transformación maligna del tumor, lo que según él, ocurría siempre. Sin embargo, operaron 8 de sus 15 recidivas y 4 tenían la misma apariencia histológica, exhibiendo cambios malignos los otros 4.

RAY (292) estudia 24 gliomas hemisféricos recidivados, de los que 19 eran astrocitomas y 5 glioblastomas. La mayoría de los astrocitomas se beneficiaron de la 2ª operación; pero, en los enfermos en que se realizó una 3ª esta no tuvo ningún sentido. Comenta que los astrocitomas se comportan a veces como el más maligno de los gliomas, aunque la cirugía sea muy satisfactoria y el examen histológico monomorfo e inocente. En otros, el cambio maligno se observa al ser operados por 2ª vez o en la observación necrópsica. Para **RAY**, el diagnóstico clínico de una recidiva no era nada fácil, debiéndose valorar el aumento del número de crisis o del déficit neurológico.

KÜHLEND AHL (202) aconseja examinar exhaustivamente el primer tumor en caso de plantearse la 2ª cirugía, ya que tras la 2ª inspección en el 30% de ellos se ven más signos malignos.

POOL (288) es partidario de la cirugía para las recidivas tumorales, sobre todo en los casos en que la duración de los síntomas antes de la 1ª intervención fue más larga. Con respecto a la edad, los jóvenes tienen mejores expectativas que los entre

40-60 años, influyendo también la localización. La cirugía debería ser lo más radical posible incluso con resección uncal para los de localización temporal, y reponiendo el colgajo óseo para evitar el fungus cerebral. Sus supervivencias eran de algo más de 1 año con condiciones clínicas aceptables.

Como resumen a las observaciones de estos autores sobre las recidivas se puede concluir: **a)** Que hay bastante certeza que las recurrencias de algunos astrocitomas que antes eran histológicamente benignos son malignas. **b)** Que otros astrocitomas primariamente benignos mantienen estas características durante toda la vida del enfermo, visto en necropsias. **c)** Que el desarrollo de glioblastomas multiformes (glioblastoma 2°), ocurre con menor frecuencia por degeneración maligna de un astrocitoma, o glioma primariamente benigno. La gran mayoría se presentan desde el principio como Glioblastomas Primarios o de novo.

ALWASIAK (7), siguiendo la terminología de **GLUSZCZ** (134), de 170 astrocitomas hemisféricos intervenidos, y todos re-examinados (por reintervención o por necropsia), agrupa los datos histopatológicos dominantes, de la forma siguiente: -Cuadro neoplásico similar en 74 casos. -Gliomas multifocales en 10 casos. -Dominio de la proliferación del estroma en 33 casos. -Aumento dinámico de la proliferación neoplásica en 30 casos. -En 13 no hay tejido neoplásico en las recidivas.

GULLOTTA (141) estudia las 50 recidivas de su serie de astrocitomas. El intervalo medio entre las dos cirugías fué para los astrocitomas grado I de 45 meses, para los de grado II de 29 meses y para los de grado III de 10 meses.

Con respecto al aumento del grado de malignidad:

-De los 88 grado I, en la recidiva, sólo un 20% eran grado I.
 -De los 91 grado II, en la recidiva, sólo un 45% eran grado II.
 -De los 52 grado III, en la recidiva, el 79% eran grado III. El resto, 11 tumores, eran similares a glioblastomas multiformes.
 Con respecto a la expectativa de vida:

-De los grado I, a los 5 años vivía un 50%. A los 11 años un 10%.
 -De los grado II, a los 3 años vivía un 50%. A los 6,5 años un 10%.
 -De los grado III, a los 18 meses vivía un 50%. A los 3 años un 10%.

MÜLLER, AFRA y SCHRÖDER(253) estudian la evolución y recidiva de 72 astrocitomas grado I y 65 grado II, usando el sistema de 3 grados de **RINGERTZ (A1, A2 y A3 o GM)**.

Cambio de histología en la primera recurrencia:

- De los 72 A1: 10 casos(14%), no cambiaron, 40(55,5%) pasaron a A2 y 22(30,5%) pasaron a glioblastoma.
 - De los 65 A2: 36 casos(55,4%) no cambiaron la histología, y 29 casos(44,6%) pasaron a glioblastomas.

En conjunto, entre los grupos A1 y A2 el 37,2%(46 casos) no cambiaron su histología.

El intervalo entre la 1ª cirugía y la recidiva, para el grupo A1 fué de 31,5 meses de media, y para el grupo A2 de 15 meses.

La supervivencia de los glioblastomas fue distinta, según fuese el tumor original un A1(en cuyo caso la media era de 37 meses) o un A2, disminuyendo entonces a 12 meses.

Con respecto a los tumores que no cambiaron su histología, también la supervivencia fué distinta; de 32 meses para los del grupo A1 y de 17,5 meses para los del grupo A2.

Los mismos autores(4) completan el estudio de las recurrencias

de los astrocitomas hemisféricos, basándose en 45 astrocitomas I y 47 astrocitomas II reintervenidos, y 14 de ellos operados por tercera vez, siguiendo la misma clasificación histológica de 3 grados. La mortalidad tras la cirugía de la recidiva en los A1(45) fué de 11(24,5%) y en los A2(47) de 16 (34%). Se efectuó una 2ª reoperación en 2 A1, sin incidencia, y en 7 A2 con 2 exitus(28,5%).

El tipo de cirugía de las reoperaciones fue muy radical y, en las 9 terceras cirugías, parcial en todos los casos. Tras la 2ª operación de los A1, 11 sobrevivieron entre 1-2 años y 7 entre 2-5 años. Tras la 3ª operación, sobreviven sólo algunos meses. Un detalle de interés para el cirujano, es el mejor resultado que los autores asignan, sobre todo en los A1, a las recidivas operadas de forma precoz, ya que en los que habían sobrevivido 5 años, la 2ª supervivencia, nunca fue de otros 5 años, por la amplia infiltración del tumor, no detectada por la TC.

ARENDE(12) estudia 24 astrocitomas(3 pilocíticos). En las recidivas encontró desdiferenciación en un 33% de ellos tras un periodo de entre 1 y 4 años. Las recidivas de los pilocíticos permanecían histológicamente igual tras 3 y 9 años de seguimiento.

SOFFETTI y SCHIFFER(352), de sus 85 astrocitomas bien diferenciados, estudiaron histologicamente la recidiva en 24 casos. En 5(21%) no se encontró cambio alguno, y en los 19 restantes la transformación maligna era evidente. Las recidivas se produjeron en 3 casos al año y en el resto entre 1-5 años.

El **diagnóstico TC de las recidivas** de los astrocitomas hemisféricos es un problema difícil, ya que éstas, deberán diferenciarse de otras imágenes producidas por: 1) La propia cirugía. 2) Complicaciones de ella(hematomas, infecciones, edema),

3) Imágenes que surgen tras la radioterapia.

Con respecto a esta última, aparte del síndrome clínico reversible de somnolencia, anorexia, irritabilidad que aparece tras 1-2 meses de comenzada, existen otros cambios histológicos permanentes, como son: la desmielinización aguda, necrosis, atrofia, calcificación de los ganglios basales, leucoencefalopatía necrotizante, nuevos tumores inducidos, necrosis ósea de la bóveda craneal, cambios vasculares y hemorragias e infecciones del tejido necrótico. De todas ellas, la necrosis es la que más puede recordar clínicamente una recidiva. Su comienzo clínico es insidioso, a partir de los 2-3 meses de completado el tratamiento, dando imágenes en la TC de hipodensidad con efecto masa y captación del contraste moteada o en anillo de acuerdo con **KINGSLEY**(186).

Según **MARKS y GADO**(235), estas anómalas imágenes TC en un 73% son persistentes la mayoría de ellas, sin que deban ser motivo de nueva cirugía. En un 20% desaparecen en una nueva TC, y en un 7% se asocia a una verdadera recurrencia del tumor que aparece, además, cuando desaparecen las imágenes anómalas post-radioterapia.

LITTLE(220) para distinguir, en un glioma radiado, una recidiva de una radionecrosis, cataloga las lesiones según el momento de su aparición como: -reacciones agudas, aún en el curso del tratamiento. -reacciones subagudas, que aparecen entre las 3 semanas y los 3 meses de finalizado el tratamiento y reacciones tardías, entre los 6 meses y varios años.

Estas reacciones las considera irreversibles y con frecuencia progresivas y su aspecto en la TC es tan variado que se distinguen con mucha dificultad de la recidiva de un tumor, teniendo en cuenta además que pueden coexistir las dos. No olvida tampoco, aunque se

trate de un enfermo intervenido por una neoplasia confirmada, que pueda tratarse la lesión anillada de un absceso.

NORMAN(261) documentó estos hechos con sucesivas TC, con lo que el diagnóstico puede hacerse unos 2 meses antes del comienzo del nuevo deterioro clínico. Esto implica la realización de frecuentes controles TC cerebrales al enfermo.

Aparte de la recidiva local del tumor, debe tenerse siempre en cuenta la posibilidad de su diseminación(21) por el espacio leptomeningeo(374) craneo-raquídeo, lo que suele verse en una cuarta parte de los casos necropsiados(344,355). Por lo tanto, deberá sospecharse este tipo de recidiva en caso de aparición de hidrocefalia activa en la TC(95), captación periependimaria(249), así como dolor lumbar, paraparesia, disfunción de pares craneales y alteraciones de esfínteres. El examen del LCR es útil, si bien un primer resultado negativo no debe considerarse como definitivo.

En los astrocitomas, diagnosticados la primera vez como de bajo grado, en la 2ª cirugía, debe realizarse una citorreducción lo más completa posible. El problema es la indicación o no de reintervención, cuando la 1ª histología nos mostró que el tumor era un astrocitoma anaplásico o glioblastoma multiforme.

AMMIRATI(9) refiere 55 reintervenciones de gliomas malignos en 10 años, en enfermos con una edad media de 48 años(de 10 a 70 años); de los que 35(64%) eran portadores de glioblastomas y 20(36%) tenían astrocitomas anaplásicos, con una supervivencia media global de 43 semanas y un Karnofsky previo a la reoperación entre 40 y 90.

La mortalidad operatoria de estas reintervenciones fue del 1,4% y la morbilidad precoz postquirúrgica(seromas, infecciones del

colgajo quirúrgico, necrosis del colgajo óseo, fístulas de LCR o hematomas epidurales) del 16%. El 46% de los enfermos mejoraron su Karnofsky tras la reoperación. El 29%(16 enfermos) no lo cambió y en un 25%(14 enfermos) empeoró tras la reintervención.

La supervivencia media tras la reoperación fue de 36 semanas y desde la 1ª operación de 92 semanas, siendo la supervivencia media estimada en general para el glioblastoma de 29 semanas y para el astrocitoma anaplásico de 61 semanas.

Existe para **AMMIRATI** una relación directa entre Karnofsky alto(más de 70) antes de la reoperación y extensión de la resección quirúrgica con una más larga supervivencia. No tiene relación la edad, histopatología e intervalo entre 1ª y 2ª operación.

HARSH(146) analiza los resultados durante 10 años de 70 enfermos reoperados por padecer 39 de ellos un glioblastoma y 31 un astrocitoma anaplásico, siendo la morbilidad operatoria del 5,7% y la mortalidad operatoria del 4,3%(3 de 70 enfermos). La supervivencia media, tras la reoperación, fue de 36 semanas para los glioblastomas y de 88 semanas para los astrocitomas anaplásicos.

Una buena calidad de vida media(Karnofsky entre 70-100) tras la reoperación duró para los glioblastomas 10 semanas y para los astrocitomas anaplásicos 83 semanas.

Para este autor, la edad y el estado funcional previo, tienen relación con la media de buena calidad de vida post-reoperación pero no con la supervivencia total.

BERGER(27) reoperó a 70 enfermos(56 glioblastomas y 14 astrocitomas anaplásicos), valorando algunos parámetros que pudieran influir en la calidad de vida que el enfermo tenía antes

de la reoperación y la supervivencia total. Los resultados pueden resumirse en el cuadro siguiente; destacando(en los datos sombreados del cuadro), la mejoría del estatus clínico y una supervivencia más prolongada, en los astrocitomas anaplásicos que se reintervienen con un Karnofsky mayor de 70. También la cirugía lo más completa posible favorece a los astrocitomas anaplásicos tanto en el tiempo de mantenimiento del Karnofsky previo a la reintervención como en la supervivencia total. Por último, el intervalo de tiempo transcurrido entre la 1ª cirugía y la 2ª es un factor significativo para los glioblastomas multiformes, en el sentido que, si este es prolongado(de unas 53 semanas), se mantiene más tiempo el Karnofsky previo a la reoperación y se prolonga la supervivencia. Ocurre de forma parecida en en el astrocitoma anaplásico.

Factores que influyen en la calidad de vida y supervivencia tras reintervención de 70 gliomas malignos. (BERGER,1.991).				
Parámetro.	Glioblastoma multiforme.		Astrocitoma anaplásico.	
	K ≥ 70.	K igual 36 s.	superv med. 70 s.	K mejora 70 s.
K ≤ 70.	K igual 8 s.	superv med. 36 s.	K mejora 54 s.	superv med. 56 s.
Cirugía "total".	K igual 32 s.	superv med. 94 s.	K igual 87 s.	superv med 174 s.
Cirugía subtotal.	K igual 32 s.	superv med. 60 s.	K igual 8 s.	superv med. 60 s.
Intervalo 1ª y 2ª cirugía. Corto 26 s. y largo 53 s.	corto. K igual 17 s.	superv med. 40 s.	corto. K igual 21 s.	superv med 59 s.
	largo. K igual 150 s.	superv med.150 s.	largo. K igual 114 s.	superv med.164 s.

DIERSSEN(94), reintervino a 12 de 126 astrocitomas malignos, concluyendo en que "la reintervención no aporta una prolongación valorable de la supervivencia y supone un gran riesgo de morbilidad post-operatoria".

Por último, **LOISEAU**(223) analiza una serie de 141 adultos (la mayoría entre 30-50 años), portadores de astrocitomas grado II o de bajo grado, excluyendo los pilocíticos, recogidos durante 10 años y 5 años de observación evolutiva. Los factores más ligados al pronóstico son la edad en el momento del diagnóstico, el estado funcional preoperatorio, ciertas características topográficas como la localización fronto-parietal y frontal y el efecto de masa. También la cirugía, que se llevó a cabo en el 50% de los casos; existiendo relación, entre una más completa extirpación y mejor pronóstico. No parece ligado al pronóstico la edad en que aparece el primer signo clínico ni los retrasos diagnósticos por infravaloración de síntomas o signos diversos ni los datos anatomopatológicos ni la presencia de quiste único, calcificaciones o toma de contraste en la TC.

En nuestra propia serie, de 60 astrocitomas, se cuantifican 44 casos(73,3%), con recidiva del tumor, siendo su presentación clínica de dos formas:

a) Subaguda, en enfermo con Karnofsky superior o igual a 70 e imagen en la TC compatible con una nueva actuación quirúrgica. Esto ocurrió en 24 ocasiones(los 20 casos del grupo C y en el A5, A18, B3 y B13).

De éstos, fallecen posteriormente por progresión tumoral 21, todos los del grupo C(menos el C18 y el C20), los dos del grupo A y el B3.

b) Aguda y agresiva en 19 casos del grupo A y en el B1 y B15, falleciendo estos enfermos sin existir posibilidad de ningún tipo de terapia.

Siguen vivos, tras recidiva y 2ª cirugía, los casos B13, C18 y C20, y sin recidiva 17 casos del grupo B menos el B1, B3 y B15, en total 20 enfermos. Han fallecido 40.

En nuestro medio, el grupo de 24 casos, que se ha sometido a una segunda cirugía posee como caracteres básicos: 1) el tener todos los pacientes, una supervivencia media de 5 años y medio. 2) el poseer un estado general y neurológico aceptables (Karnofsky entre 90 y 70). 3) El signo clínico de alarma fue el empeoramiento de una hemiparesia en rehabilitación, no control de las crisis comiciales por la medicación que durante años las controló, o nueva aparición de una demencia de la que prácticamente se había recuperado. 4) Y por último, una imagen de la recidiva en la TC, compatible con una resección más o menos extensa, y que no debiera necesariamente seguirse de una situación de dependencia total u hospitalización indefinida.

Como podemos ver en resultados, esto se consiguió sólo en el 50% de los casos reintervenidos, con una supervivencia media aproximada de 2 años y 3 enfermos vivos al cierre del estudio, con Karnofsky entre 100 y 70.

Respecto al tipo de cirugía que practicamos en las recidivas, dado que son tumores infiltrante-difusos, su crecimiento es puramente parenquimatoso a partir de los bordes del tejido cerebral reseado previamente (figs 40 y 41) y raramente de forma exofítica ocupando la cavidad quirúrgica. Es por esto por lo que la segunda cirugía siempre provocaría más resección de tejido cerebral, lo

que deberá tenerse en cuenta en áreas elocuentes. La técnica quirúrgica a usar deberá ser igual de cuidadosa que la primera vez y a la vez, en un difícil equilibrio, lo más radical posible.

CONCLUSIONES.

1) Datos clínicos.

1.1) Los astrocitomas de los hemisferios cerebrales con grado de malignidad intermedia predominan ligeramente en los varones. Aparecen en la juventud y edad media de la vida hasta los 50 años. Cuanto menor es la edad de presentación, mayor es la duración total de la enfermedad y la supervivencia del paciente.

1.2) La clínica preoperatoria tiene una duración media de unos 2 años y se expresa por fenómenos comiciales o por clínica deficitaria de carácter lentamente progresivo o subagudo.

1.3) La edad de los pacientes no se relacionó con ningún tipo concreto de imagen en la TC, ni con los rasgos histológicos, ni con el tipo de cirugía más o menos radical, o la calidad de vida posterior al tratamiento.

1.4) Tampoco hubo correlación entre la duración de los síntomas, previa al diagnóstico, y la localización o la supervivencia observada.

1.5) La situación neurológica preoperatoria no se correlacionó con la localización del tumor, ni con las características histológicas, ni con la supervivencia. Tampoco con la calidad de vida, pues esta puede variar tras la cirugía.

2) Datos diagnósticos.

2.1) La localización más frecuente de estos tumores, según nuestro esquema basado en la TC, es la sustancia blanca subcortical hemisférica con límites difusos y la imagen más frecuente en la TC es la de una lesión hipodensa que no capta contraste. La incidencia de este tipo de imagen se reduce a la mitad en el momento de la recidiva, aumentando las imágenes de carácter mixto con captación de contraste que se observa en los 2/3 de los casos.

2.2) Los tipos de localización, según nuestro esquema, se relacionan significativamente con la duración total de la enfermedad, la radicalidad de la cirugía conseguida, la supervivencia tras dicha cirugía inicial y el tipo de extensión tumoral final en la TC.

2.3) La imagen obtenida en la TC no se correlacionó con la existencia de inquietud histológica mostrada por algunos tumores (8,3% del total). Sólo se observó cierta correlación entre el tipo de captación del contraste y la presencia de dichos signos histológicos.

2.4) El grado de edema asociado al tumor, analizado por medio de nuestra escala, no se puede determinar en la TC sin o con contraste. Tampoco existió correlación entre el grado de edema observado y la presencia de signos de inquietud histológica.

2.5) La extensión tumoral final, basada en la última TC practicada, relacionada con los tres tipos de localización primera, fue de quiescencia o de invasión de las estructuras de la línea media, no existiendo situaciones intermedias.

2.6) Con los medios diagnósticos usados para este estudio, no se consiguió fijar el grado de anaplasia del total de los casos tras la cirugía primera. Un 8,3% mostraron ligeros o claros signos de ella tras la necropsia o tras una segunda observación histológica realizada para este trabajo.

3) Tratamiento quirúrgico.

3.1) En los pacientes tratados con cirugía directa, ésta se consideró "radical" en la mitad y "limitada" en la otra mitad.

3.2) De los 24 pacientes con recidiva que fueron reintervenidos, sólo en cuatro se consideró la nueva cirugía como "radical", siendo en el resto "limitada" o biopsia.

3.3) El tipo de cirugía practicada se correlacionó con el tiempo de supervivencia y con la calidad de vida durante ella, siendo tanto más favorable la evolución cuanto más radical fue la resección.

3.4) La radicalidad de la segunda cirugía también se correlacionó tanto con la supervivencia como con la calidad de vida durante ella.

4) Evolución tras la Cirugía.

4.1) La supervivencia media global de nuestra serie fue de 81,5 meses desde la cirugía hasta el fallecimiento, la segunda cirugía o el cierre del estudio.

4.2) La supervivencia media desde la segunda cirugía hasta el fallecimiento o el cierre del estudio fue de 26,1 meses.

4.3) La calidad de vida durante la supervivencia tras la primera cirugía fue buena, estando la mayoría de enfermos en situación de independencia o dependencias parciales.

4.4) Por el contrario, la calidad de vida tras la segunda cirugía fue deficiente en más de la mitad de los 24 casos en que se efectuó.

4.5) La presencia de algún signo histológico de anaplasia se correlacionó con la supervivencia tras la primera y tras la segunda cirugía, pero no con la calidad de vida.

4.6) Del total de los casos en que se obtuvo una segunda muestra histológica, en tan sólo un tercio se observó aumento de la malignidad, permaneciendo inmodificada en los dos tercios restantes a pesar de la progresión de la enfermedad.

RESUMEN DE LAS CONCLUSIONES.

- 1) Los astrocitomas de grado intermedio de los hemisferios cerebrales son tumores de la juventud y edad media sin claro predominio de sexo.
- 2) No hay relación entre la duración de los síntomas preoperatorios y la supervivencia.
- 3) La localización del tumor es el factor más relacionado con una terapia quirúrgica y supervivencia más favorables.
- 4) No se consigue fijar el grado exacto de anaplasia en la totalidad de los tumores tras la primera cirugía o biopsia.
- 5) La cirugía sigue siendo la mejor arma terapéutica en el tratamiento de estos tumores.
- 6) No se ve aumento del grado histológico del tumor en la mayoría de las recidivas a pesar de la evolución clínica progresiva y fatal.

BIBLIOGRAFIA.

1. Achúcarro N: Sobre los núcleos de las células gigantes de un glioma. Trab Lab Biol 10:262-272, 1.912.
2. Achúcarro N: De l'évolution de la névroglie et spécialement de ses relations avec l'appareil vasculaire. Rev Neurol 2:74, 1.918.
3. Adams JH, Graham DI, Doyle D: Brain Biopsy, the smear technique for neurosurgical biopsies. Chapman & Hall, London, 1.981.
4. Afra D, Müller W, Benoist Gy, Schröder R: Supratentorial recurrences of gliomas. Results of reoperations on astrocytomas and oligodendrogliomas. Acta neurochirurg 43:217-227, 1.978.
5. Aguirre C: La obra histológica de Pio del Rio-Hortega. Editorial Sever-Cuesta. Prado 10-12. Valladolid. 1.978. p:52.
6. Alpers BJ: Origin and development of giant cells in glioma. Arch Neurol 25:281-298, 1.931.
7. Alwasiak J: Microscopic appearance of recidivant and incompletely removed supratentorial gliomas. Neuropath Polska 8:37-78, 1.970.
8. Ambrose J : Computerized X-ray scanning of the brain. J Neurosurg 40:679-684, 1.974.
9. Ammirati M, Galicich JH, Arbit B: Reoperation in the treatment of recurrent intracranial malignant gliomas. Neurosurgery 21:607-614, 1.987.
10. Anderson M, Hughes B, Jefferson M, Smith WT, Waterhouse AH: Gliomatous transformation and demyelinating diseases. Brain 103:603-622, 1.980.
11. Annegers JF, Schoenberg BS, Okazaki H, Kurland LT : Epidemiologic study of primary intracranial neoplasms. Arch Neurol 38:217-219, 1.981.
12. Arendt A: Histopathologie von Gliomemrezidiven. Zbl allg Path pathol Anat 126:499-504, 1.982.
13. Arjona V, Aneiros J, Linares J, Aguilar D, Diaz-Flores L: Sarcomatoid transformation of the vascular walls in giant cell glioblastoma. Morf Norm 3/1:319-334, 1.978.
14. Artigas J, Cervós-Navarro J, Iglesias JR, Ebhardt G: Gliomatosis cerebri: Clinical and histological findings. Clin Neuropathol 4:135-148, 1.985.

Bibliografía 202.

15. Bailey P, Hiller F: The interstitial tissues of the nervous system. *J Nerv Ment Dis* 59:337-361, 1.924.
16. Bailey P, Cushing H: A clasificación of the tumors of the glioma group on a histogenetic basis with a correlated study of prognosis. JB Lippincott(ed), 1.926. Reprinted by Argosy-Antiquarian Ltd, 1.971.
17. Bailey P: Histologic diagnosis of tumors of the brain. *Arch Neurol(Chicago)* 8:1.290-1.297, 1.932.
18. Bailey P: Cellular types in primary tumors of the brain. En: Penfield W (ed) : *Citology and cellular pathology of the Nervous System*, Hoeber, 1.932 . Reprinted by Hafner Publishing C°, New York, pp 905-951, 1.965.
19. Bailey P, Bucy PC: Oligodendrogliomas of the brain. *J Pathol Bact* 32:735-751, 1.929.
20. Bailey P, Eisenhardt L : Spongioblastomas of the brain. *J Comp Neurol* 56:391-430, 1.932.
21. Bailey OT: Relation of glioma of the leptomeninges to neuroglia nests. Report of a case of astrocytoma of the leptomeninges. *Arch Pathology* 21:584-600, 1.936.
22. Bangert L, Orthner H: Über diffuse Gliose. *Zentralbl Allg Pathol* 101:48-68, 1.959.
23. Barbareschi M, Inssolino P, Allegranza G, Dalla Palma P, Doglioni C: p53 protein expression in central nervous system neoplasms. *J Clin Pathol* 45:583-586, 1.992.
24. Barnard RO, Geddes JF: The incidence of multifocal cerebral gliomas: a histologic study of large hemisphere sections. *Cancer* 60:1519-1531, 1.987.
25. Batzdorf U , Malamud N : The problem of multicentric gliomas. *J Neurosurg* 20:249-256, 1.963.
26. Bennett AH, Godlee RJ : Case of cerebral tumour. *Lancet* ii:1090, 1884.
27. Berger MS, Tucker A, Spencer A, Winn HR: Reoperation for glioma. *Clin Neurosurg*, Ed. Williams & Wilkins, 39:172-187, 1.991.
28. Bergstrand H: On gliomas of the cerebral hemispheres. *Acta Path Microbiol Scand* 11:100, 1.932.
29. Bernstein M, Guha A : Biopsy of low-grade astrocytoma. *J Neurosurg* 80:776-777, 1.994.
30. Bertrand I, Medakovitch G: Les processus de gliomatose cérébrale. *Ann Med* 11:509, 1.901

Bibliografía 203.

31. Bertrand I, Mannen H: Etude des réactions vasculaires dans les astrocytomes. Rev Neurol 102:3-19, 1.960.
32. Betty MJ: Quality of survival in treated patients with supratentorial gliomata. J Neurol Neurosurg Psychiat 27:556-561, 1.964.
33. Bielchowsky M, Unger E: Zur Kenntnis der primären Epithelgeschwülste der Adergedung. Arch Klin Chir 81:61-82, 1.906.
34. Bielchowski M, Rose M: Zur Kenntnis der zentralen Veränderungen bei Recklinghausenscher Krankheit. J Psychol Neurol 35:42-63, 1.927.
35. Bingley T : Mental symptoms in temporal lobe epilepsy and in temporal lobe gliomas. Acta Neurol Psychiat Scand.Suppl 120, 1.958.
36. Bonnal J, Sedan R, Pellet W, Fabre J, Laviéille J, Paillas J: Le pronostic opératoire des tumeurs bénignes intracrâniennes. Neurochirurgie 12:361-372, 1.966.
37. Bonnin JM, Rubinstein LJ, Papasozomenos SCH, Marangos PJ :Subependymal glial cell astrocytoma. Significance and possible cytogenetic implications of an immunohistochemical study. Acta Neuropathol (Berl) 62:185-193, 1984.
38. Bourneville DM: Sclérose tubéreuse des circonvolutions cérébrales: idiotie et épilepsie hémiplegique. Arch Neurol (Paris) 1:81-91, 1.880.
39. Bouteille M, Houdart R, Delarue G: Arguments ultra-structuraux en faveur de l'unicité histogénétique des astrocytomes, glioblastomes polymorphes et oligodendrogliomes. Rev Neurol 112:69-71, 1.965.
40. Boykin FC, Cowen D, Jannucci CAJ, Wolf A: Subependymal glomerate astrocytomas. J Neuropathol Exp Neurol 13:30-49, 1.954.
41. Brasseur R, Andre-Balisaux G, Gonsette R: La culture "in vitro" de tumeurs de la lignée astrocytaire. Acta Neurol Psychiat Belgica 64:590-605, 1.964.
42. Brem S, Cotran R, Folkman J : Tumor angiogenesis: a quantitative method for histologic grading. J Natl Cancer Inst 48:347-356, 1.972.
43. Bret Ph, Remond J, Pialat J, Lapras Cl, Fischer G: Sclérose tubéreuse de Bourneville et tumeurs trigono-septales. Neurochirurgie 34: 235-241, 1.988.
44. Broders AC : Carcinoma. Grading and practical application. Arch Pathol (Chic) 2:376, 1.926.

45. Brown M: Tuberosus sclerosis with malignant astrocytoma. *Med J Aust* 1:811-814, 1.975.
46. Brucher JM : Le sarcome monstrocellulaire du cerveau. Etude anatomoclinique de sept cas. *Acta Neurol Psychiat Belg* 62:193-200, 1.962.
47. Bruns L: Klinik der Hirngeschwülste. En: Krause F (Hrsg). *Die allgemeine Chirurgie der Gehirnkrankheiten. Bd II (Neue Deutsche Chirurgie, Band 12)*. Enke Ed. Stuttgart, pp:19-104, 1.914.
48. Bucy PC, Thieman PW: Astrocytomas of the cerebellum. *Arch Neurol* 18:14-19, 1.968
49. Burger PC, Vogel FS: Astrocytic Neoplasms. En: Burger PC y Vogel FS (eds): *Surgical Pathology of the Nervous System and its coverings*. John Wiley & sons, New York, 1.976, pp:191-251.
50. Burger PC, Mahaley MS, Dudka L, Vogel FS : The morphologic effects of radiation, administered therapeutically for intracranial gliomas: A postmortem study of 25 cases. *Cancer* 44:1256-1272, 1.979.
51. Burger PC, Vollmer R : Histologic factors of prognostic significance in the glioblastoma multiforme. *Cancer* 46:1179-1186, 1.980.
52. Burger PC, Dubois PJ, Schod SC, Smith KR, Odom GL, Giangaspero F : Computed tomographic and pathologic studies of the untreated, quiescent and recurrent glioblastoma multiforme. *J Neurosurg* 58:159-169, 1.983.
53. Burger PC, Vogel SF, Green SB, Strike TA : Glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma. Pathologic criteria and prognostic implications. *Cancer* 56:1106-1111, 1.985.
54. Burger PC, Green SB: Patient age, histologic features and length of survival in patients with glioblastoma multiforme. *Cancer* 59:1617-1625, 1.987.
55. Burger PC, Heinz ER, Shibata T, Kleihues P: Topographic anatomy and CT correlations in the untreated glioblastoma multiforme. *J Neurosurg* 68:698-704, 1.988.
56. Burger PC, Kleihues P: Cytologic composition of the untreated glioblastoma multiforme: a postmortem study of eighteen cases. *Cancer* 63:2014-2023, 1.989.
57. Busch E, Christensen E: The tree types of glioblastoma. *J Neurosurg* 4:200-223, 1.947.
58. Butler AR, Horii SC, Kricheff II, Shannon MB, Budzilovich GB: Computed tomography in astrocytomas. *Radiology* 129: 433-439, 1.978.

Bibliografía 205.

59. Cairns H, Adelaide MB: Late results in the operative treatment of intracranial tumors. *Lancet* I: 1223-1228 y 1291-1294, 1.936.
60. Cairncross JG, Pexman JHW, Rathbone MP, Del Maestro RF: Postoperative contrast enhancement in patients with brain tumor. *Ann Neurol* 17:570-572, 1.985.
61. Cajal SR: Neuronismo o reticularismo. Las pruebas objetivas de la unidad anatómica de las células nerviosas. *Arch Neurobiol*, N° extraordinario, 1.973, pp:3-140.
62. Calvo W : Tumores encefalomedulares. *Arch Espan Morf, Suppl* 5, páginas 1-165, Ed.Semana Gráfica, Valencia, 1.954.
63. Calvo W : Diferenciación y desdiferenciación glial en el desarrollo de los tumores del sistema nervioso. En : Obrador S, Sanz Ibañez(eds): Tumores intracraneales. Monografía Instituto Nacional de Oncología, Madrid, 1.955.
64. Calvo W : Growth patterns of intracranial neoplasms. En: *Pathology of the nervous system. Vol 2.* Edited by Minckler J. Mc Graw-Hill Book Company. A Blackiston Publication. New York, 1.971. pp:1.960-1.976.
65. Caplan LR, Zervas NT: Speech arrest in a dextral with a right mesial frontal astrocytoma. *Arch Neurol* 35:252-253, 1.978.
66. Carmichael EA : Cerebral gliomata. *J Pathol* 31:493-510, 1.928.
67. Castaigne P, Rondot P, Escourolle R, Ribadeau-Dumas JL, Cathalá F, Hauw JJ: Leucoencéphalopathie multifocale progressive ey "gliomes" multiples. *Rev Neurologique* 130(9-10):379-392, 1.974.
68. Cavanagh JB: The proliferation of astrocytes around a needle wound in the rat's brain. *J Anat* 106:471-487, 1.970.
69. Cavanagh JB, Kyn MH: On the mechanism of Tipe I Alzheimer abnormality in the nuclei of astrocytes. *J Neurol Sci* 12:63-75, 1.971.
70. Chamberlain MC, Murovic JA, Levin VA : Absence of contrast enhancement on TC brain scans of patients with supratentorial malignant gliomas. *Neurology* 38:1371-1374, 1.988.
71. Chandler KL, Prados MD, Malec M, Wilson CB: Long-term survival in patients with glioblastoma multiforme. *Neurosurg* 32:716-720, 1.993.
72. Chozick B, Finch P, Finkelstein S, Jackson C, Epstein M: Pattern of p53 in human gliomas suggests that malignant tumors can develop from differenmt genetic pathways. En: *Proceedings of the A.A.N.S. Boston*, 1.993, p: 479.

Bibliografía 206.

73. Ciric I, Vick NA, Mikhael MA, Cozzens J, Eller Th, Walsh A: Aggressive surgery for malignant supratentorial gliomas. Clin Neurosurg 36:374-383, 1.988.
74. Coffey RJ, Lunsford LD, Taylor FH: Survival after stereotactic biopsy of malignant gliomas. Neurosurg 22:465-473, 1.988.
75. Cohadon F : Indications for surgery in the management of gliomas. En: Advances and technical standards in Neurosurgery, vol 17. Ed.por L.Symon et al. Springer Verlag, Wien-New York, 1.990, págs:189-234.
76. Cohnheim JF : Vorlesungen über allgemeine Pathologie, Hirschwald ed 2,Berlin, 1.882.
77. Collins VP, Loeffler RK, Tivey H: Observations on growth rates of human tumors. AJR 76:988-1000, 1.956.
78. Constans JP, Schlienger M, Haie Ch: Récidives des astrocytomes malins(III-IV)et des glioblastomes. Conduite thérapeutique. Neurochirurgie 27:321-324, 1.981.
79. Cooper JR: Brain tumors in hereditary multiple system hamartomatosis(tuberous sclerosis). J Neurosusrg 34:191-202, 1.971.
80. Coulam CM, Seshul M, Donaldson J: Intracranial ring lesions: Can we differentiate by computed tomography? Investigative Radiology, 15:103-112, 1.980.
81. Courville CB : Cell types in the gliomas. Their relationship to normal neurohistogenesis. Arch Pathol 10:649-661, 1.930.
82. Cox LB : The cytology of the glioma group with special reference to the inclusion of cells derived from invaded tissue. Am J Pathol 9:839-898, 1.933.
83. Crouzon O, Oberling Ch: Les gliomes protoplasmiques pseudopapillaires. Rev Neurol 1:1.199, 1.929.
84. Daumas-Duport C, Szikla G: Délimitation et configuration spatiale des gliomes cérébraux. Neurochirurgie 27:273-284, 1.981.
85. Daumas-Duport C: Histoprognosis of gliomas. En: Advanced and Technical Standards in Neurosurgery. vol 21. Ed. por Symon et al. Springer-Verlag, Wien-New York, 1.994. págs:43-76.
86. Davidoff LM: Thirteen year follow-up study of series of cases of verified tumors. Arch Neurol Psychiat(Chic) 44:1246-1261, 1.940.
87. Davis RL: Astrocytomas.En: Minckler J: Pathology of the nervous system.Vol 2. Mc Graw-Hill Book Company. A Blackiston Publication.New York. 1.971. pp:2.007-2.026.

Bibliografía 207.

88. Davis RL: Grading of gliomas. En: Primary Brain Tumors. A review of histologic classification. Editor WS Fields. Springer Verlag. New York, Berlin. 1.989. Chapter XI. pp:150-158.
89. Deane BR, Lantos PL: The vasculature of experimental brain tumors. Part I. Sequential light and electron microscope study of angiogenesis. *J Neurol Scien* 49:55-66, 1.981.
90. Deane BR, Lantos PL: The vasculature of experimental brain tumors. Part II. A quantitative assesment of morphological abnormalities. *J Neurol Scien* 49:67-77, 1.981.
91. Deiters O: Untersuchungen über Gehirn und Rückenmark des Menchen und der Säugetiere. Vieweg, Braunschweig. 1.865.
92. Der Horst L van: Application of the field theory to gliomata. *J Neuropath Exp Neurol* 14:369-375, 1.955.
93. Diaz P, Morales F, Garcia-March G, Yagüe L, Moreta JA, Maillo A, Hernandez J, Sanchez-Ledesma MJ : Hemorragia intracraneal espontánea asociada a tumores cerebrales primarios. *Rev Esp Neurol* 4:361-368, 1.989.
94. Dierssen G, Alvarez G, Figols J: El papel de la reintervención en el tratamiento quirúrgico de los astrocitomas malignos. *Rev Esp Neurol* 3:317-320, 1.988.
95. Dickson DN, Horoupian DS, Thal LJ, Lantos G: Gliomatosis cerebri presenting with hydrocephalus and dementia. *AJNR* 9:200-202, 1.988.
96. Dirks PB, Jay V, Becker LE, Drake JM, Humphreys RP, Hoffman HJ, Rutka JT: Development of anaplastic changes in low-grade astrocytomas of childhood. *Neurosurg* 34:68-78, 1.994.
97. Dolman DL: Lymph node metastasis as first manifestation of glioblastoma: case report. *J Neurosurg* 41:607-609, 1.974.
98. Doyle D, Ryan CJ, Benjamin IS, Blumgart LH: Change in the nuclei of astrocytes follwoing portocaval shunting and portocaval transposition in rats. *Br J Exp Path* 59:461-466, 1.978.
99. Drapkin AJ, Behar AJ, Beller AJ: Cystic glioma of the cerebral hemispheres, with long survival. *Acta Neuropath (Berl)* 26:353-356, 1.973.
100. Drayer BP, Rosenbaum AE: Brain edema defined by cranial computed tomography. *J Ass Computer Tomography* 3:317-323, 1.979.

101. Duffy PE : "Morphology and development of astrocytes", "Astrocyte proteins", "Astrocyte reactions and repair of central nervous system", "Incidence and pathology of astrocyte tumors". En: Duffy PE(ed) Astrocytes: Normal, reactive and neoplastic. Editorial Raven Press, New York, 1.983, pp: 1-25, 55-86, 87-99 y 119-163.
102. Dunn J, Kernohan JW: Gliomatosis cerebri. Arch Pathol 64:82-93, 1.957.
103. Eisenhart L: Long postoperative survivals in cases of intracranial tumors. Assoc Res Nerv Ment Dis Proc 16:390-416, 1.935.
104. Eldridge R: Central Neurofibromatosis with bilateral Acoustic Neuroma. En: Advances in Neurology, vol 29. Neurofibromatosis (von Recklinghausen disease), ed. por Riccardi VM y Mulvihill JJ, Raven Press, New York, 1.981, pags:57 y 63.
105. Elvidge A, Martinez-Coll A: Long-term follow-up of 106 cases of astrocytomas. 1.928-1.939. J Neurosurg 13:318-331, 1.956.
106. Elvidge A : Long-term survival in the astrocytoma series. J Neurosurg 28:399-404, 1.968.
107. Erlich SS, Davis RL: Spinal subarachnoid metastasis from primary intracranial glioblastoma multiforme. Cancer 42:2854-2864, 1.978.
108. Escalona J: Valor del componente astrocitario en las neoplasias gliomatosas. Trabajos del Instituto Cajal de investigaciones biológicas. Tomo LVII, págs 44-121, Consejo Superior de Investigaciones científicas, 1.965.
109. Escalona J, Lamas E: El astrocitoma del agujero de Monro. Una entidad anatomoclínica. Patología vol 1, nº 2, 1.965.
110. Escalona J, Diez-Nau MD: The astrocytic nature of glioblastoma demonstrated by tissue culture. Acta Neuropathol (Berl) 53:155-160, 1.981.
111. Fadul C, Wood J, Thaler H, Galicich J, Patterson RH, Posner JB: Morbidity and mortality of craniotomy for excision of supratentorial gliomas. Neurology 38:1374-1379, 1.988.
112. Feigin LH, Allen LB, Lipkin L, Gross SW: The endothelial hyperplasia of the cerebral blood vessels with brain tumors, and the sarcomatous transformation. Cancer 11:264, 1.958.
113. Felsberg GJ, Silver SA, Brown MT, Tien RD : Gliomatosis cerebri. Radiologic-Pathologic correlation. AJNR 15:1745-1753, 1.994.

114. Finkemeyer H, Pflingst E, Zülch KJ: The astrocytomas of the cerebral hemispheres. En: PJ Vinken and GW Bruyn(Eds), Handbook of clinical neurology, vol 18, part III, Tumors of the brain and skull. North-Holland Publishing C°, 1.975, Amsterdam-Oxford, pp:1-47.
115. Foerster O, Gagel O: Zentrale diffuse Schwannose bei Recklinghausenscher Krankheit. Z Gesante Neurol Psychiatr 151:1-16, 1.934.
116. Folkman J : Tumor angiogenesis. En: Advances in Cancer research, Klein G, Weinhouse S (eds), vol 43, Academic Press, New York, 1.985, pp:175-203.
117. Foncin JF, Le Beau J: The brain surrounding malignant gliomas: An ultrastructural study. Acta Neurochirur 42:33-43, 1.978.
118. Forsting M, Albert FK, Kunze S, Adams HP, Zenner D, Sartor K: Extirpation of glioblastomas:MR and CT follow-up of residual tumor and regrowth patterns. AJNR 14:77-87, 1.993.
119. Friede RL : Alexander's disease. Arch Neurol 11:414-422, 1.964.
120. Fulling KH, Nelson JS: Cerebral astrocytic neoplasms in the adult: Contribution of histologic examination to the assessment of prognosis. Seminars in diagnostic pathology 1:152-163, 1.984.
121. Fulling KH , Garcia DM : Anaplastic astrocytoma of the adult cerebrum: Prognostic value of histologic features. Cancer 51:1107-1118, 1.985.
122. Fults D, Brockmeyer D, Tullos M, Pedone C, Cawthon R: p53 mutation of loss of heterozygosity on chromosomes 17 and 10 during human astrocytoma progression. Cancer Res 52:674-679, 1.992.
123. Gambetti PL, Ceroni GB : Contributo clinico statistico allo studio delle manifestaazioni comiziali nei tumori cerebrali. Ach Ital Mal Nerv Ment 88:573, 1.964.
124. Garcia DM , Fulling KH : Juvenile pilocytic astrocytoma of the cerebrum in adults. A distinctive neoplasm with favorable prognosis. J Neurosurg 63:382-386, 1.985.
125. Gaspar LE, Schold SC, Cairncross JG: Role of surgery for high-grade astrocytomas. J Neurosurg 74:1027-1029, 1.991.
126. Gehan EA, Walker MD: Prognostic factors for patients with brain tumors. Natl Cancer Inst Monogr 46: 189-195, 1.977.
127. German WJ : The gliomas:a follow-up study. Clin Neurosurg, 7:1-19, 1.961.

128. Germano IM, Masami I, Cho KG, Hoshino T, Davis RL, Wilson CB: Correlations of histopathological features and proliferative potential of gliomas. *J Neurosurg* 70:701-706, 1.989.
129. Giangaspero F, Burger PC : Correlations between cytologic composition and biologic behavior in the glioblastoma multiforme. A postmortem study of 50 cases. *Cancer* 52:2320-2333, 1.983.
130. Giuffré R, Pastore FS: Surgical management of low-grade gliomas of the cerebral hemispheres. En: Schmidek HH, Sweet WH. "Operative Neurosurgical Techniques. Indications, Methods, and Results". vol 1. 3ª edición. WB Saunders C°, Philadelphia, Penn, USA. 1.995, Chapt 44. pp:549-571.
131. Gjerris F, Klee JG, Klinken L: Malignancy grade and long-term survival in brain tumors of infancy and childhood. *Acta Neurol Scandinav* 53:61-71, 1.976.
132. Gjerris F: Clinical aspects and long-term prognosis in supratentorial tumors of infancy and childhood. *Acta neurol scandinav* 57:445-470, 1.978.
133. Globus JH , Strauss I : Spongioblastoma Multiforme. *Arch Neurol* 14:139-191, 1.925.
134. Gluszc A: Grouping of supratentorial gliomas according to their dominant biomorphological features. *Acta Neuropath (Berl)* 22:110-126, 1.972.
135. Gol A : The relatively benign astrocytomas of the cerebrum. A clinical study of 194 verified cases. *J Neurosurg* 18:501-506, 1.961.
136. Golgi C: Über die Gliome des Gehirns (Untersuchungen über den feineren Bau der Nervensystem). Ed. Fischer. Jena. 1.884.
137. Gonzalez D, Elvidge AR: On the occurrence of epilepsy caused by astrocytoma of the cerebral hemispheres. *J Neurosurg* 19:470-482, 1.962.
138. Grant N: Diffuse glioblastosis. En: Handbook of clinical neurology. Editado por Vinken PJ y Bruyn GW. Editorial North Holland, Amsterdam, vol 18, págs 73-95.
139. Grcevic N, Yates PE : Rosenthal fibres in tumors of the central nervous system. *J Path Bact* 73:467, 1.957.
140. Gullotta F, Fliedner E: Spongioblastomas, astrocytomas and Rosenthal fibers. Ultrastructural, tissue culture and enzyme histochemical investigations. *Acta Neuropath (Berl)* 22:68-72, 1.972.

141. Gullotta F: Morphological and biological basis for the classification of brain tumors. En: *Advances and Technical Standards in Neurosurgery*, vol 8. H.Krayenbühl (Ed). Springer Verlag, Wien-New York, 1.981, pp: 123-165.
142. Gwan Go K : The classification of brain edema. En: *Brain Edema*. Vliieger M de, Lange SA de, Beks JWF (eds). John Wiley & sons. New York-Chichester-Brisbane-Toronto. pp:3-11, 1.981.
143. Halpin S, Kingsley D: Disapperance of cerebral calcification as a sign of tumor growth. *AJNR* 14:119-122, 1.993.
144. Hansemann D, von: Studien über die Spezifität, den Altruismus und die Anaplasie der Zellen. Hirschwald(ed). Berlin, 1.898.
145. Hardman J : Angioarchitecture of the gliomata. *Brain* 63:91-118, 1.940.
146. Harsh GR, Levin VA, Gutin PH, et al: Reoperation for recurrent glioblastoma and anaplastic astrocytomas. *Neurosurgery* 21:615-621, 1.987.
147. Harsh GR, Wilson CB: Neuroepithelial tumors of the adult brain. En: *Neurological Surgery*. Third edition. Youmans JR (ed). WB Saunders C°. Philadelphia-London-Tokyo. 1.990. pp:3040-3136.
148. Hart MN, Petito CK, Earle KM: Mixed gliomas. *Cancer* 33:134-140, 1.974.
149. Held H. Die Entwicklung des Nervengewebes bei den Wirbeltieren. Ed.Barth, Leipzig, 1.909.
150. Henneberg R: Ueber das ependimaere Gliom. *Berl Klin Wehnschr* 42:1318, 1.905.
151. Hensell V : A special group of astrocytomas: The so-called "Bergstrand tumors". *Modern Aspects Neurosurg* 3:137-138, 1.973.
152. Henschen F: Tumoren des Zentralnervensystem und seiner Huellen. En : *Handb Spez Path Anat Hist*. Von Henke y Lubarsch(eds). Springer Verlag, Berlin-Göttingen-Heildelberg, 1.955, pp:413-1040.
153. Herholz K, Heindel W, Luyten P, den-Hollander J, Voges J, Kugel H, Friedman G, Heiss W: In vivo imaging of glucose consumption and lactate concentration in human gliomas. *Ann Neurol* 31:319-327, 1.992.
154. Heros DO, Renkens K, Kasdon DL, Adelman LS: Patterns of recurrence in glioma patients after interstitial irradiation and chemotherapy: report of three cases. *Neurosurg* 22:474-478, 1.988.

155. Hinton DR: Growth factors and proliferation potential. En: Benign cerebral glioma. Vol 1. AANS Publications Committee. Editor Apuzzo MLJ. 1.995. Chapter 8. pp:149-159.
156. Hirsch J-F, Rose CS, Pierre-Kahn A : Benign astrocytic and oligodendrocytic tumors of the cerebral hemispheres in children. J Neurosurg 70:568-572, 1.989.
157. Hochberg FH, Slotnick B: Neuropsychologic impairment in astrocytoma survivors. Neurology 30:172-177, 1.980.
158. Hoffmann HJ, Soloniuk DS, Humphreys RP, Drake JM, Becker LE, De Lima BO, Piatt JH: Management and outcome of low-grade Astrocytomas of the midline in children:A retrospective review. Neurosurg 33:964-971, 1.993.
159. Hopewell JW: The subependymal plate and the genesis of gliomas. J Path 117:101-104, 1.975.
160. Horsley V: Brain surgery. Br Med J II:670-675, 1.886.
161. Horst, L van der : Application of field theory to gliomata. J Neuropathol Exp Neurol 14:369, 1.955
162. Hoshino T, Wilson CB Ellis WG: Gemistocytic astrocytes in gliomas:An autoradiographic syudy. J Neuropathol Exp Neurol 34:263-281, 1.975.
163. Hoshino T, Wilson CB : Cell kinetic analyses of human malignan brain tumors(gliomas). Cancer 44:956-962, 1.979.
164. Hoshino T, Rodriguez LA, Cho KG, et al: Prognostic implications of the proliferative potential of low-grade astrocytomas. J Neurosurg 69:839-842, 1.988.
165. Hosoi K: Multiple gliomas of the brain. Arch Neurol 24:311-323, 1.930.
166. Humeau C, Vic P, Arnal F, Mathieu-Daude P, Vlahovitch B, Legendrand A: L'activité mitotique dans les gliomes: comparaisons entre gliomes bénins et gliomes malins. Biol Cellulaire 38:179-186, 1.980.
167. Hutton JL, Smith DF, Sandemann D, Foy PM, Shaw MDM, Williams IR, Chadwick DW : Development of prognostic index for primary supratentorial intracerebral tumors. J Neurol Neurosurg Psychiach 55:271-274, 1.992.
168. Jackson H : On convulsive seizures. En: Selected writings of John Hughlins Jackson (ed J Taylor) ,vol 1, Basic Books, New York , 1.958.
169. Jacque C, et al: Évaluation du degré de malignité des gliomes par la détermination de leur contenu en protéine gliofibrillaire(PGFA). Sem Hóp Paris 57:253-257, 1.981.

170. Jellinger K : Pathology of brain tumors with relation to prognosis. *Zbl Neurochir* 39:285-300, 1.978.
171. Jellinger K : Glioblastoma Multiforme. *Acta Neurochir(Wien)* 42:5-32, 1.978.
172. Jelsma R, Bucy PC : The treatment of glioblastoma multiforme of the brain. Its treatment and some factors affecting survival. *J Neurosurg* 27:388-400, 1.967.
173. Jomin M, Lesoin F, Lozes G, Delandsheer JM, Biondi A, Krivosic I: Les gliomes a foyers multiples. *Neurochirurgie* 29:411-416, 1.983.
174. Joyce P, Bentson J, Takahashi M, Winter J, Wilson G, Byrd S: The accuracy of predicting histologic grades of supratentorial astrocytomas on the basis of computerized tomography and cerebral angiography. *Neuroradiology* 16:346-348, 1.978.
175. Kazner E, Wende S, Grumme Th, Lanksch W, Stochdorph O.(Eds): Computed tomography in intracranial tumors. Differential Diagnosis and Clinical Aspects. Springer Verlag. Berlin-Heidelberg-New York, 1.982, pp 2-45.
176. Kelly PJ, Daumas-Duport K, Kispert DB, Kall BA, Scheithauer BW, Illig JJ : Imaging-based stereotaxic serial biopsies in untreated intracranial glial neoplasms. *J Neurosurg* 66:865-874, 1.987.
177. Kendall BE, Jakubowski J, Pullicino P, Symon L: Difficulties in diagnosis of supratentorial gliomas by CAT scan. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 42:485-492, 1.979.
178. Kepes JJ, Rubinstein LJ, Laurence F: Pleomorphic xantho-astrocytoma: a distinctive meningocerebral glioma in young subjects with relatively favourable prognosis. *Cancer* 44:1839-1852, 1.979.
179. Kepes JJ, Rubinstein LJ, Chiang H: The role of astrocytes in the formation of cartilage in gliomas. *Am J Pathol* 117:471-481, 1.984.
180. Kernohan JW, Mahon RF, Svien HJ, Adson AW : A simplified classification of the gliomas. *Proc Mayo Clinic* 24:71-74, 1.949.
181. Kernohan JW, Uihlein A: Sarcomas and gliomas. En: *Sarcomas of the brain*. Ed. por Charles C Thomas, Springfield, Il, USA, 1.962, pp:18-20.
182. Kersting G : Tissue culture of recurrent gliomas. *Modern Aspects Neurosurg* 3:122-124, 1.973.
183. Ketz E : Brain tumors and epilepsy. En : *Handbook of clinical neurology*. Eds. Vinken PJ y Bruyn GW. vol 16. Ed North Holland, Amsterdam, 1.974, pág 254.

Bibliografía 214.

184. Kikuchi T, Van Meir E, de Tribolet N: p53 expression in low-grade astrocytomas. En: Proceedings of the American Association of Neurological Surgeons. Boston, Mass, 1.993, pág 487.
185. Kim TS, Halliday AL, Hedley-Whyte T, Convery K : Correlates of survival and the Daumas-Duport grading system for astrocytomas. J Neurosurg 74:27-37, 1.991.
186. Kingsley DPE, Kendall BE: CT of the adverse effects of therapeutic radiation of the central nervous system. AJNR 2:453-460, 1.981.
187. Kingsley DPE, Kendall BE, Fitz CR: Tuberos sclerosis: a clinicoradiological evaluation of 110 cases with particular reference to atypical presentation. Neuroradiology 28:38-46, 1.986.
188. Kisch WM, Tucker WS, Tabuchi K, Fink LM, Van Buskirk JJ, Low M: The metabolism of the glioblastoma: Pathological correlates. Clin Neurosurg, 25:310-325, 1.978.
189. Kitahara M, Katakura R, Wada T, Namiki T, Suzuki J: Diffuse form of primary leptomeningeal gliomatosis. J Neurosurg 63:283-287, 1.985.
190. Klatzo I : Neuropathological aspects of brain edema. J Neuropathol Exp Neurol 26:1-14, 1.967.
191. Klatzo I, Chui E, Fujiwara K: Aspects of the blood-brain barrier in brain edema. En: Brain Edema. Vliieger M de, Lange SA de, Beks JWF(eds). Editorial John Wiley & sons. New York-Chichester-Brisbane-Toronto, 1.981. pp:11-19.
192. Kleihues P, Rajewsky MF: Chemical neuro-oncogenesis: Role of structural DNA modification, DNA repair and neural target cell population. Prog Exp Tumor Res 27:1-16, 1.984.
193. Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW: The new WHO classification of brain tumors. Brain Pathology 3:255-268, 1.993.
194. Klinken LH, Diemer NH, Gjerris F: Automatized image analysis, histologic malignancy grading and survival in patients with astrocytic gliomas. Clin Neuropathol 3:107-112, 1.984.
195. Kölliker A, von: Handbuch der Gewebelehre des Menschen. Bd.2.Erste Hälfte. 1.893.
196. Komiyama M, Yagura H, Baba M, Yasui T, Hakuba A, Nishimura S, Inoue Y: MR Imaging: Possibility of tissue characterization of brain tumors using T1 and T2 values. AJNR 8:67-70, 1.987.
197. Kondziolka D, Berstein M, Resch L, Tator ChH, Fleming JFR, Vanderlinden RG, Schutz H : Significance of hemorrhage into brain tumors: clinicopathological study. J Neurosurg 67:852-857, 1.987.

Bibliografía 215.

198. Kothbauer P, Jellinger K, Flament H: Primary brain tumors presenting as spontaneous intracerebral haemorrhage. *Acta Neurochir(Wien)* 49:35-45, 1.979.
199. Krayenbühl H : Zur Diagnose und Therapie der sog. Spätepilepsie. *Schweiz med Wochenschr* 87:1-9, 1.957.
200. Krönlein RU: Erfolgreiche Extirpation eines malignen Glioms des Grosshirns. *Archiv f Chirur(Berlin)*. 81:29-39, 1.906.
201. Krouwer HGJ, Davis RL, Silver P, Prados M: Gemistocytic astrocytomas:a reappraisal. *J Neurosurg* 74:399-406, 1.991.
202. Kühlendahl H ,Stochdorph O, Hübner G : Zur nosologischen Stellung und histologischen Herleitung des sogenannten Kleinhirnstrozytoms. *Acta Neurochir (Wien)* 32:235-245, 1.975.
203. Kupsky NJ, Schoene WC : Classification and pathology of astrocytomas. En: *Astrocytomas: Diagnosis, treatment and biology*. Ed. por Black, Schoene y Lampson. Blackwell Scientific Publications, Boston, 1.993, págs 3-25.
204. Lain Entralgo P: Conocimiento científico de la enfermedad. En: *Historia de la Medicina*. Capítulo 3. Salvat Editores S.A. Barcelona, Madrid, 1.990, pp:383-417.
205. Lalitha VS, Rubinstein LJ: Reactive gliomas in intracranial sarcomas: A form of mixed sarcoma and gliomas ("sarcogliomas"). *Cancer* 43:246-257, 1.979.
206. Landau W: Das diffuse Gliom. *Franfurt Z Pathol* 5:469-514, 1.910.
207. Lang FF, Miller PhD, : Pathways leading to glioblastoma multiforme: a molecular analysis of genetic alterations in 65 astrocytic tumors. *J Neurosurg* 81:427-436, 1994.
208. Lanksch W, Baethmann A, Kazner E : Computed Tomography of brain edema. En: *Brain Edema*. Vliieger M de, Lange SA de, Beks JWF(eds). John Wiley & sons. New York-Chichester-Brisbane-Toronto. 1.981. pp:67-99.
209. Laws ER, Taylor W, Clifton M, Okazaki H : Neurosurgical management of low-grade astrocytoma of the cerebral hemispheres. *J Neurosurg* 61:665-673, 1.987.
210. Laws ER : The conservative management of primary gliomas of the brain. *Clin Neurosurg* 36:367-374, 1.988.
211. Lee Y-Y, Van Tassel P, Bruner JM, Moser RP, Share JC: Juvenile pilocytic astrocytomas. CT and MR characteristics. *AJNR* 10:363-370, 1.989.
212. Leeds NE, Elkin CM, Zimmerman RD: Gliomas of the brain. *Seminars in Roentgenology*, vol XIX, nº1, 1.984.

Bibliografía 216.

213. Leibel SA, Sheline GE, Wara WM, Boldrey EB, Nielsen SL: The role of radiation therapy in the treatment of astrocytomas. *Cancer* 35:1551-1557, 1.975.
214. Lenhossèk M, von : Der feinere Bau des Nervensystems im Lichte neuester Forschungen, 2^a edición, Fischer's Medicinische Buchhandlung H. Kornfeld, Berlin, 1.895.
215. Levine A: Tumor suppressor genes. En: Schmidek HH, Levine AJ, eds. *Molecular Genetics of Nervous Systems Tumors*. New York, Wiley-Liss, 1.993, pp 137-143.
216. Levy Lf, Elvidge AR : Astrocytomas of the brain and spinal cord. Review of 176 cases. 1.940 - 1.949. *J Neurosurg* 13:413-443, 1.956.
217. Lewander R: Computer Tomography in the topographic assessment, grading and differential diagnosis of gliomas. Correlation between histopathology and dynamics of contrast enhancement. Tesis. Stockholm. 1.979.
218. Lieberman AN, Sun Hoo Foo, Ransohoff J, Wise A, George A, Gordon W, Walker R: Long term survival among patients with malignant brain tumors. *Neurosurg* 10:450-453, 1.982.
219. Lilja A, Bergstrom K, Spannare B, Olsson Y : Reliability of computed tomography in assesing histopathological features of malignant supratentorial gliomas. *J Comput Assit Tomogr* 5:625-636, 1.981.
220. Little JR, Awad IA (eds): "Gliomas". En: *Reoperative neurosurgery*. Williams & Wilkins, Baltimore ,Hong Kong, London, Munich, Sydney, Tokyo. pp 51-76, 1.994.
221. Liwnicz BH, Rubinstein LJ: The pathways of extraneural spread in metastasizing gliomas. *Hum Pathol* 10:453-467, 1.979.
222. Liwnicz BH, Wu SZ, Tew JM: The relationship between the capillary structure and hemorrhage in gliomas. *J Neurosurg* 66:536-541, 1.987.
223. Loiseau H, Bousquet Ph, Rivel J, Vital Cl, Kantor G, Rougier A, Dartigues JF, Cohadon F : Astrocytomes de bas grade sustentoriels de l'adulte. *Neurochirurgie* 41, n°1:38-50, 1.995.
224. Lorenz R : Zur Frage der Rezidivoperationen bei Gliomen. *Zbl Neurochir* 28:27-34, 1.967.
225. Louis DN, Seizinger BR, Cavenee WK : Molecular genetic basis of cerebral gliomas. *Benign cerebral gliomas*. vol 1. A.A.N.S. Publications Committee. Editor Apuzzo MLJ. 1.995. Chapter 9. pp:163-176.
226. Lund M : Epilepsy in association with intracranial tumors. *Act Psychiat Scand suppl* 81:1-149, 1.952.

Bibliografía 217.

227. Luse SA : Ultraestructure of reactive and neoplastic astrocytes. *Lab Invest*, 7:401, 1.958.
228. Lynn JA et al : Ultrastructural evidence for astroglial histogenesis of the monstrocellular astrocytoma. *Cancer* 22:356-366, 1.968.
229. Maiuri F: Cysts with mural tumor nodules in the cerebral hemispheres. *Neurosurg* 22:703-706, 1.988.
230. Malamud N, Wise BL, Jones OW : Gliomatosis cerebri. *J Neurosurg* 9: 409, 1.942.
231. Mallory FB: A contribution to the classification of tumors. *J Med Res* 13:113, 1.904.
232. Mamelak AN, Prados MD, Obana WG, Cogen PH, Edwards MSB: Treatment options and prognosis for multicentric juvenile pilocytic astrocytoma. *J Neurosurg* 81:24-30, 1.994.
233. Manuelidis EE: Heterologous transplantation of cerebral astrocytomas. *Acta Neuropath* 20:160-170, 1.972.
234. Margetts JC, Kalyan-Raman UP: Giant-celled glioblastoma of the brain. *Cancer* 63:524-531, 1.989.
235. Marks JE, Gado M: Serial computed tomography of primary brain tumors following surgery, irradiation and chemotherapy. *Radiology* 125:119-125, 1.977.
236. Marsh H, Walsh R, Schmidt R: The use of craniotomy under local anaesthesia to permit maximum resection of low grade gliomas. *Proceedings of the Society of British Neurological Surgeons and the Polish Neurosurgical Society. Warsaw and Katowice, Poland, 23-26 September, 1.990.*
237. Marti-Ibañez F(ed): *Nineteenth Century Medicine. En: A pictorial history of Medicine. Spring Books. London, 1.965, pp,232-251.*
238. Martin H, Voss K, Hufhagl P, Frölkich K : Automated image analysis of gliomas. An objective and reproducible method for tumor grading. *Acta Neuropathol(Berl)* 63:160-169, 1.984.
239. Martin P: *Le traitement des gliomes cavitaires de l'encéphale. Arch Fr Belg Chir* 28:807-847, 1.923.
240. Masson MT: *Gliomes cérébraux et traumatismes craniens. Thesis. Université de Paris. 1.934.*
241. Matson DD : *Intracranial tumors. General considerations. En : Neurosurgery of infancy and childhood. 2° edición. Ed por Charles C Thomas, Springfield, Ill, p:403-409, 1.969.*
242. Mc Cormack BM, Miller DC, Budzilovich GN, Voorhees GJ, Ransohoff J: *Treatment and survival of low-grade astrocytoma in adults, 1.977-1.988. Neurosurg* 31:636-642, 1.992.

243. Mc Cormick : Prolonged survival with extensive astrocytoma. *J Neurosurg* 27:449, 1.967.
244. Medakovitch G : Contribution a l'étude anatomique du gliome. Imprimerie de la Cour d'appel. Paris, 1.922.
245. Mercuri S, Russo A, Palma L: Hemispheric supratentorial astrocytomas in children. Long-term results in 29 cases. *J Neurosurg* 55:170-173, 1.981.
246. Miller R, Raff M : Fibrous and protoplasmic astrocytes are biochemically and developmentally distinct. *J Neurosci* 4:585-592, 1.984.
247. Misra BK, Dip NBE, Steers AJW, Miller JD, Gordon A: Multicentric glioma presenting with hemorrhage. *Surg Neurol* 29:73-76, 1.988.
248. Monakow, C Von: L'histoire naturelle des tumeurs cérébrales, en particulier du gliome. *L'Encéphale*(Paris) 16:117, 1.921.
249. Moore MT, Eisinger G: Extra primary seeding of glioblastoma multiforme in the subarachnoid space and ependyma. *Neurology* 13:855-866, 1.963.
250. Morant RA, Feigin I, Ransohoff J : Gliosarcoma: a clinical and pathological survey of 24 cases. *J Neurosurg* 45:398, 1.976.
251. Mori S, Leblond CP: Electron microscopic features and proliferation of astrocytes in the corpus callosum of the rat. *J Com Neurol* 137:197-226, 1.969.
252. Moser RP: Surgery for glioma relapse. *Cancer* 62:381-390, 1.988.
253. Müller W, Afra D, Schröder R : Supratentorial recurrences of gliomas. Morphological studies in relation to time intervals with astrocytomas. *Acta Neurochir*(Wien) 37:75-91, 1.977.
254. Murovic J, Turowski K, Wilson CB, Hoshino T, Levin V: Computerized tomography in the prognosis of malignant cerebral gliomas. *J Neurosurg* 65:799-806, 1.986.
255. Nahser HC, Vieregge P, Nau HE, Reinhardt V: Coincidence of multiple sclerosis and glioma. Clinical and radiological remarks on two cases. *Surg Neurol* 26:45-51, 1.986.
256. Nazzaro JM, Neuwelt EA: The role of surgery in the management of supratentorial intermediate and high-grade astrocytomas in adults. *J Neurosurg* 73:331-344, 1.990.
257. Nelson JS, Tsukada Y, Schoenfeld D, Fulling K, Lamarche J, Peress N: Necrosis as a pronostic criterion in malignant supratentorial astrocytic gliomas. *Cancer* 52:550-554, 1.983.

Bibliografía 219.

258. Nelson DF, Nelson JS, Davis DR, Chang CH, Griffing TW, Pajak TF : Survival and prognosis of patients with astrocytoma with atypical or anaplastic features. *J Neuro-Oncol* 3:99-103, 1.985.
259. Nevin S : Gliomatosis cerebri. *Brain* 61:170, 1.938.
260. Nguyen JP, Caron JP, Gaston A, Lourarn F, Poirier J: Corrélations anatomo-radiologiques en matière de tumeurs cérébrales astrocytaires. *Neurochirurgie* 30:11-15, 1.984.
261. Norman D, Enzmann DR, Levin VA, Wilson CB, Newton TH: Computed tomography in the evaluation of malignant glioma before and after therapy. *Radiology* 121:85-88, 1.976.
262. Northfield DWC: Sir Victor Horsley. His contribution to neurological surgery. *Surg Neurol* 1:131-134, 1.973.
263. Northfield DWC: The gliomas. En: *The surgery of the central nervous system*. Ed por Blackwell, Nottingham st, London W1, England, 1.973, pp:138-150.
264. Obana WG, Cogen PH, Davis RL: Metastatic juvenile pilocytic astrocytoma. *J Neurosurg* 75:972-975, 1.991.
265. Obrador S, Escalona J: Gliomas encefálicos en la enfermedad de Recklinghausen. *Rev Esp Oncol* 10:259-278, 1.963.
266. Olivecrona H : The surgical treatment of intracranial tumors. En: *Handbuch der Neurochirurgie, Bd IV, Teil 4*, Edit. Springer, Berlin-Heildelberg-New York, 1.967, pp:1-301.
267. Ortiz de Zárate JC: Sur la neurofibromatose centrale de Recklinghausen dans ses relations avec les gliomes du nerf optique. *Acta Neurol Psychiat Belg* 54:716-732, 1.954.
268. Osborn AG : Astrocytomas and other glial neoplasms. En: *Diagnostic Neuroradiology*. Edit Mosby-Year Book, Inc, St. Louis, Missouri, USA, 1.994, chapter 13, p 535.
269. Ostertag B: Die Onkotopik der Hirngewächse. *J Nerv Ment Dis* 116:726-738, 1.952.
270. Paillas JE, Combalbert A: Évolution comparée des gliomes du cerveau. A propos d'une statistique opératoire de 333 cas observés avec les mêmes méthodes durant une même decennie. *Revue Neurologique* 111(n° 1):43-60, 1.964.
271. Palma L, Guidetti B: Cystic pilocytic astrocytomas of the cerebral hemispheres:surgical experience with 51 cases and long-term results. *J Neurosurg* 62:811-815, 1.985.
272. Pecker J, Scarabin JM, Dekkiche M, Allaire C: Place de la chirurgie dans le traitement des gliomes malins supratentoriels. *Neurochirurgie* 27:287-293, 1.981.

273. Pedersen H, Gjerris F, Klinken L: Computed Tomography of benign supratentorial astrocytomas of infancy and childhood. *Neuroradiology* 21:87-91, 1.981.
274. Peled R, Harnes B, Borovich B, Sharf B: Speech arrest and supplementary motor area seizures. *Neurology* 34:110-111, 1.984.
275. Penfield W : The classification of gliomas and Neuroglia Cell Types. *Arch Neurol* 26:745-753, 1.931.
276. Penfield W(ed): Cytology and cellular pathology of the Nervous System. Edit Hoeber. New York. 1.932.
277. Penfield W, Jasper H : Epilepsy and the functional anatomy of the human brain. Ed Little, Brown & C°, Boston, Mass, 1.954.
278. Pennybacker J, Northfield DWC : Current trends in the management of the gliomata. *Proc Royal Soc Med.* 43:329-337, 1.950.
279. Petit-Dutaillis D: Rapport sur les indications thérapeutiques dans les gliomes sus-tentoriels. *Rev Neurol* 84:353, 1.951.
280. Philippon JH, Clemenceau SH, Fauchon FH, Foncin JF : Supratentorial low-grade astrocytomas in adults. *Neurosurg* 32:554-559, 1.993.
281. Pia HW: Microsurgery of gliomas. *Acta Neurochirur (Wien)* 80:1-11, 1.986.
282. Piepmeier J : Observations on the current treatment of low-grade astrocytic tumors of the cerebral hemispheres. *J Neurosurg* 67:177-181, 1.987.
283. Piepmeier JM, Fried I, Makuch R : Low-Grade astrocytomas may arise from different astrocyte lineages. *Neurosurg* 33:627-632, 1.993.
284. Piepmeier JM : Research strategies for evaluating the biological diversity of low-grade astrocytomas. *Perspectives in neurological surgery. QMP clinical series. vol 4. n° 2.* 1.993. pp:1-20.
285. Polak M: Clasificación citogenético-morfológica de los blastomas del parénquima nervioso según RIO-HORTEGA. En: *Blastomas del sistema nervioso central y periférico. Patología y ordenación histogenética.* Lopez Libreros Editores. Junin 901. Buenos Aires, 1.966, p:42.
286. Polmeteer FE, Kernohan JW: Meningeal gliomatosis. *Arch Neurol Psychiat* 57:593-616, 1.947.
287. Pool JL, Kamrin RP : The treatment of intracranial gliomas by surgery and radiation. En: *Progr Neurol Surg. vol 1.* Karger, Basel-New York, 1.966, pp:258-299.

Bibliografía 221.

288. Pool JL : The management of recurrent gliomas. Clin Neurosurg ,15:265-287, 1.968.
289. Puech P: Sclerosis Tubereuse et tumeurs cerebrales. Rev Neurol 77:225-246, 1.945.
290. Quigley MR, Maroon JC: The relationship between survival and the extent of the resection in patients with supratentorial malignant gliomas. Neurosurg 29:385-389, 1.991.
291. Ransohoff J: Role of surgery in malignant gliomas. J Neurosurg 74:526-527, 1.991.
292. Ray BS : Surgery of recurrent intracranial tumors. Clin Neurosurg, 10:1-30, 1.964.
293. Recht LD, Lew R, Smith TW : Suspected low-grade Glioma:Is deferring treatment safe ? Ann Neurol 31:431-436, 1.992.
294. Rengachary SS, Wilkins RH : Astrocytoma. Clinical Summary. En: Principles of Neurosurgery. Editado por Wolfe Publishing, London, St.Louis, 1.994, páginas 26-3 a 26-8.
295. Revesz T, Scaravilli F, Coutinho L, Cockburn H, Sacares P, Thomas DGT: Reliability of histological diagnosis including grading in gliomas biopsied by image-guided stereotactic technique. Brain 116:781-793, 1.993.
296. Ribadeau-Dumas JL, Poirier J : L'astrocyte. Presse Med 1(16):1091-1096, 1.972.
297. Ribbert H: Neuroepithel in Gliomen. Zentralbl Allgem Pathol 21:145-148, 1.910.
298. Ribbert H : Über das spongioblastom und das gliom. Virchows Arch 225:195, 1.918.
299. Richardson EP: Progressive multifocal leukoencephalopathy. En: The remote effects of Cancer on the nervous system. Contemporary Neurology Symposia,Ed. por Brain L y Norris F, Grune and Stratton,New York,1.965,p:16.
300. Ridley A, Cavanagh JB : Lymphocytic infiltration in gliomas-:Evidence of possible host resistance. Brain 94:117-124, 1.971.
301. Rindfleisch E von: Patologische Gewebelehre, Würzburg, 1.886.
302. Ringertz N : Grading of gliomas. Acta Path Microbiol Scand 27:54-64, 1.950.
303. Rio-Hortega P: Estructura y sistematización de los gliomas y paragliomas. Arch de Oncol 2:411, 1.932.
304. Rio-Hortega P: La neuroglia normal.Conceptos de angiogliona y neurogliona. Arch Hist Norm Pat 1:5, 1.942.

305. Rio-Hortega P: "Tumors of neuroglial origin". En: The microscopic anatomy of tumors of the central and peripheral nervous system. Traducción de A.Pineda, G.Russell y K.Earle. Ed.by Charles C Thomas Publisher, Springfield, Illinois, USA, 1.962, pp:31-64.
306. Robertson DM, Mc Lean JD: Nuclear inclusions in malignant gliomas. Arch Neurol 13:287-296, 1.965.
307. Robertson AJ, Anderson JM, Brown RA, Slidders W, Beck JS : Grading of astrocytomas using a Quantimet 720 image-analysing computer. J Neurol Neurosurg Psychiat 31:469-474, 1.978.
308. Rodriguez ML, Chandrasoma P: The pathology of benign cerebral astrocytomas. En: Benign cerebral gliomas, vol I, AANS Publications Committee, Apuzzo MLJ Ed, Neurosurgical Topics Series, 1.995, pp:55-82.
309. Rogers LR, Weinstein MA, Estes ML, Cairncross JG, Strachan T : Diffuse bilateral cerebral astrocytomas with atypical neuroimaging studies. J Neurosurg 81:817-821, 1.994.
310. Rosenthal W: Über eine eigentümliche mit Syringomyelie complizierte Geschwulst des Rückenmarks. Beitrag Pathol Anat 23:111-143, 1.898.
311. Roussy G, Lhermitte J, Cornil L: Essai de classification des tumeurs cérébrales. Ann Anat Pathol(Paris) 1:333-378, 1.924.
312. Rubin JM, Chandler WF: Ultrasound in Neurosurgery. Ed.Raven Press, New York, 1.990.
313. Rubinstein LJ, Herman MM, Vandenberg SR : Differentiation and anaplasia in central neuroepithelial tumors. Prog Exp Tumor Res 27:32-48, 1.984.
314. Russel DS, Rubinstein LJ : Pathology of tumors of the nervous system, Fifth Edition, revised by LJ Rubinstein, Edward Arnold, London-Melbourne-Auckland, 1.989.
315. Salcman M : Survival in glioblastoma: Historical perspective. Neurosurg 7:435-439, 1.980.
316. Salcman M, Kaplan RS, Ducker TB, Abdo H, Montgomery E: Effect of age and reoperation on survival in the combined modality treatment of malignant astrocytoma. Neurosurg 10:454-463, 1.982.
317. Salcman M: Radical Surgery for low-grade glioma. Clin Neurosurg 36:353-366, 1.988.
318. Salcman M, Scholtz H, Kaplan RS, Kulik S : Long-Term survival in patients with malignant astrocytomas. Neurosurgery 34:213-220, 1.994.

319. Sayre GP: The system of grading of gliomas. Acta Neurochirurg [Suppl] (Wien) X:98-106, 1.964.
320. Scarff JE: Fifty years of Neurosurgery 1.905-1.955. Int Abstracts of Surgery 101(5):417-513, 1.955.
321. Schag CC, Heinrich RL, Ganz PA: Karnofsky performance status revisited: Reliability, validity and guidelines. J Clin Oncol 2:187-193, 1.984.
322. Scott GM, Gibberd FB: Epilepsy and the other factors in the prognosis of gliomas. Acta Neurol scandinav 61:227-239, 1.980.
323. Scheinker IM, Evans JP: Diffuse cerebral glioblastosis. J Neuropathol Exp Neurol 2:178, 1.943.
324. Scheithauer BW, Bruner JM: The ultrastructural spectrum of astrocytic neoplasms. Ultrastruct Pathol 11:535-581, 1.987.
325. Scherer HJ: Gliostudien I. Virchows Arch 291:231-340, 1.933.
326. Scherer HJ: Gliomstudien II. Virchows Arch 294:795-822, 1.935.
327. Scherer HJ: Angioplastische gliome. Virchows Arch 294:823, 1.935.
328. Scherer HJ: Etude sur le gliomes I: Croissance des gliomes dans leur rapports avec les substances blanches et grises du cerveau. Bull du Cancer 25:451, 1.936.
329. Scherer HJ : Etude sur le gliomes II: Comportement des differents gliomes vis-à-vis des cellules ganglionnaires. Bull du Cancer 25:470, 1.936.
330. Scherer HJ: Etude sur le gliomes. Les rapports de la croissance gliomateuse avec l'appareil vasculaire. Bull du Cancer 26:274, 1.937.
331. Scherer HJ: The frequency of gliomas having variable histological structure. J Belge Neurol Psychiat 38:783-787, 1.938.
332. Scherer HJ : La glioblastose en plaques: sur les limites anatomiques de la gliomatose et des processus sclerotiques progressifs (sclerose en plaques, sclerose diffuse de Schilde, sclerose concentrique). J Belg Neurol 38:1, 1.938.
333. Scherer HJ : The pathology of cerebral gliomas. A critical review. J Belge Neurol Psychyat 3:147-177, 1.940.
334. Scherer HJ : The forms of growth in gliomas and their practical significance. Brain 63:1-35, 1.940.
335. Scherer HJ: Les problèmes des gliomes multiples. J Belg Neurol 35:685, 1.952.

336. Schiffer D, Giordana MT, Soffietti R, Sciolla R, Sannazzari GL, Vasario E : Effects of radiotherapy on the astrocytomatous areas of malignant gliomas. *J Neuro-Oncol* 2:167-175, 1.984.
337. Schiffer D, Chio A, Giordana T et al : Prognostic value of histologic factors in adult cerebral astrocytoma. *Cancer* 61:1386-1393, 1.988.
338. Schisano G, Tovi D, Nordenstam H: Spongioblastoma polare of the cerebral hemisphere. *J Neurosurg* 20:241-251, 1.963.
339. Schoenber BS, Schoenberg DG, Christine BW y Gómez MR : The epidemiology of primary intracranial neoplasms of childhood. A population study. *Proceedings of the Mayo Clinic* 51:51, 1.976.
340. Schrantz JL, Araoz CA : Radiation-induced meningeal fibrosarcoma. *Arch Pathol* 93:26-31, 1.972.
341. Schröder R, Müller N, Bonis G, Vorreith M : Statistische Beiträge zum Grading der Gliome. III. Astrozytome und Oligodendrogliome. *Acta Neurochir (Wien)* 18:186-200, 1.970.
342. Schubert JCF, Güllner HR, Fischer M, Kropp R: Boecksches Sarkoid des Nervensystems. *Dtsch Med Wochenschr* 96:945-950, 1.971.
343. Schultz RL, Pease DC: Cicatrix formation in the rat cerebral cortex as revealed by electron microscopy. *Am J Pathol* 35:1017-1040, 1.959.
344. Schuster H, Jellinger K, Gund A, Regele H: Extracranial metastases of anaplastic cerebral gliomas. *Acta Neurochir* 35:247-259, 1.976.
345. Sedan R, Peragut JC, Farnarier Ph, Hassoun, Torres T: Place de la biopsie en condition stéréotaxique dans la tactique thérapeutique des gliomes malins. *Neurochirurgie* 27:285-286, 1.981.
346. Shapiro WR : Low grade Gliomas: When to treat? *Ann Neurol* (Editorial) 31:437-438, 1.992.
347. Sheline GE: The importance of distinguishing tumor grade in malignant gliomas: treatment and prognosis. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1:781-786, 1.976.
348. Sidransky D, Mikkelsen T, Schwechheimer K, Rosenblum M, Canavee W, Vogelstein B: Clonal expansion of p53 mutant cells in associated with brain tumor progression. *Nature* 355:846-847, 1.992.
349. Silverman C, Marks JE: Prognostic significance of contrast enhancement in low-grade astrocytomas of the adult cerebrum. *Radiology* 139:211-213, 1.981.

350. Simon T: Das Spinnenzellen und Pinselzellengliom. Virchows Arch [A] 61:90-100, 1.874.
351. Slowik F, Jellinger K, Gaszó L, Fischer J : Gliosarcomas. Histological, immunohistochemical, ultrastructural and tissue culture studies. Acta Neuropathol (Berl) 67:201-210, 1.985.
352. Soffiatti R, Chió A, Giordana MT, Vasario E, Schiffer D : Prognostic factors in well differentiated cerebral astrocytomas in the adult. Neurosurg 24:686-692, 1.989.
353. Spagnoli MV, Grtossman RI, Packer RJ, Hackney DB, Goldberg HI: Magnetic resonance imaging determination of gliomatosis cerebri. Neuroradiology 29:15-18, 1.987.
354. Spigolon G, Gullotta F : Genesi causale e formale dei tumori neuroectodermici. En: La patologia dei gliomi encefalici (Tumori neuroectodermici) Cappelli Editore, Bologna, 1.961, Cap 5, pp:207-220.
355. Spiller WG: Gliomatosis of the Pia and Metastasis of Glioma. J Nerv Ment Dis 34:297, 1.907.
356. Steel GG : Growth kinetics of brain tumors. En Thomas DGT, Graham DI (eds):Brain Tumors. Butterworth.London-Boston, 1.980, pp:10-20.
357. Stevens JM, Ruiz JS, Kendall BE: Observations on peritumoral oedema in meningiomas.Part I:Distribution,spread and resolution of vasogenic oedema seen on TC. Neuroradiology 25:71-80, 1.983.
358. Storch E: Über die pathologischen Vorgänge am Stützgerüst des ZNS. Virchow Arch [A] 157:127-171, 1.899.
359. Storring FK : The vascular formations in Glioblastomas. J Pathol 68:231-233, 1.954.
360. Stroebe H : Ueber Entstehung und Bau der Gehirngliome. Beitr path Anat(Jena). 18:405, 1.895.
361. Svien HJ, Mabon RF, Kernohan JW, Adson AW: Astrocytomas. Proc Mayo Clin 24:54-64, 1.949.
362. Szapiro J, Zierski J, Doliönski A: Considerations on the factors influencing the clinical features of supratentorial gliomas. Acta Neurochir 18:282-292, 1.968.
363. Takeuchi K, Hoshino K : Statistical analysis of factors affecting survival after glioblastomas multiforme. Acta Neurochir (Wien) 37:57-73, 1.977.
364. Taphoorn MJB, Heimans JJ, Snoek, Lindeboom J, Oosterink B, Wolbers JG, Karim ABMF: Assesment of quality of life in patients treated for low-grade glioma:a preliminary report. J Neurol Neurosurg Psychiat 55:372-376, 1.992.

365. Teltscharow L, Zülch KJ : Das Astrozytom des Großhirns vom pathologisch-anatomischen Standpunkt aus. Arch Psychiat Z Neurol 179:691-722, 1.948.
366. Thomas DGT, Mc Keran RO : The clinical study of gliomas. En: Brain Tumors. Scientific Basis, Clinical investigations and Current Therapy. Edit por Thomas y Graham, Butterworth & C°, London, 1.980, pp:194-231.
367. Tönnis W: Diagnostik der intrakraniellen Geschwülste Krampfanfälle. En : Handbuch der Neurochirurgie, eds Olivecrona H y Tönnis W, vol 4, Springer-Verlag, Berlin, 1.962.
368. Tooth HH: Some observations on the growth and survival period of intracranial tumors, based on the records of 500 cases, with special reference to the pathology of the gliomata. Brain 35:65-108, 1.912.
369. Tsao MS, Becker L, Finlayson M: Giant cell astrocytoma with histiocytic infiltrate. Definition of a subgroup of monstrocellular brain tumors. Acta Neuropath 59:75-77, 1.983.
370. Van Gehuchten P, Brucher JM : Evolution des gliomes des hémisphères cérébraux d' après une statistique personnelle de 245 cas. Bull Acad Roy Méd Belg. 5:803-813, 1.965.
371. Van Tassel P, Lee Y-Y, Bruner JM: Synchronous and Metachronous malignant gliomas: CT findings. AJNR 9:725-732, 1.988.
372. Van Wagenen WP: Verified brain tumors. Ends results of 149 cases eight years after operation. J Am Med Ass 102:1454-1458, 1.934.
373. Vecht ChJ, Avezaat CJJ, van Putten WLJ, Eijkenboom WMH, Stefanko SZ : The influence of extent of surgery on the neurological function and survival in malignant gliomas. A retrospective analysis in 243 patients. J Neurol Neurosurg Psychiat 53:466-471, 1.990.
374. Versari P, Talamonti G, D'Aliberti G, Fontana R, Colombo N, Casadei G : Leptomeningeal dissemination of juvenile pilocytic astrocytomas: case report. Surg Neurol 41:318-321, 1.994.
375. Vertosick FT, Selker RG, Arena VC: Survival of patients with well-differentiated astrocytomas, diagnosed in the era of computed tomography. Neurosurg 28:496-501, 1.991.
376. Vick NA, Lin MJ, Bigner DD : The role of the subependymal plate in glial tumorigenesis. Acta Neuropath 40:63-71, 1.977.
377. Virchow R: Pathologie des tumeurs. G. Bailliere Ed. Paris. 1.871.

378. Virchow R: La patología celular basada en el estudio fisiológico y patológico de los tejidos. Versión española de Manuel M.Carreras Sanchis. Librería Pascual Aguilar Ed. Caballeros 1, Valencia, 1.879.
379. Voth D: Neurosurgery of malignant Brain Tumors. En: Jellinger K (ed): Therapy of malignant brain tumors. Springer Verlag, Wien-New York, 1.987, pp:91-121.
380. Waggenner J, Beggs JL : Vasculature of Neural Neoplasia. En: Thompson RA y Green JR (Eds). Advances of Neurology vol 15, Neoplasia of the Nervous System, Raven Press, New York, 1.976, pp:24-49.
381. Wakai S, Yamakawa K, Manaka S, Takakura K: Spontaneous intracranial hemorrhage caused by brain tumor: Its incidence and clinical significance. Neurosurgery 10:437-444, 1.982.
382. Walker AE, Robins M, Weinfeld FD: Epidemiology of brain tumors: The National Survey of intracranial neoplasms. Neurology 35:219-226, 1.985.
383. Walker DL, Padgett BL, Zurhein GM, Albert AE, Marsh RF: Human papova virus (JC): Induction of brain tumors in hamsters. Science 181(4100):674-676, 1.972.
384. Walker R, Lieberman AN, Pinto R, George A, Ransohoff J, Trubek M, Wise A: Transient neurologic disturbances, brain tumors, and normal computed tomography scans. Cancer 52:1502-1506, 1.983.
385. Wallner KE, Gonzales MF, Edwards SB, Wara WM, Shelline GE: - Treatment results of juvenile pilocytic astrocytoma. J Neurosurg 69:171-176, 1.988.
386. Watanabe M, Tanaka R, Takeda N : Magnetic Resonance Imaging and histopathology of cerebral gliomas. Neuroradiology 34:463-469, 1.992.
387. Wechsler W: Old and new concepts of Oncogenesis in the Nervous System of Man and Animals. Progr exp Tumor res 17:219-278, 1.972.
388. Weigert C: Zur Lehre von den Tumoren der Hirnanhänge. Virchow Arch [1]65:212-219, 1.875.
389. Weir B: The relative significance of factors affecting post-operative survival in astrcytomas, grades one and two. Le Journal Canadien des Sciences Neurologiques. 3:47-50, 1.976.
390. Weisberg LA: Cerebral computed tomography in the diagnosis of supratentorial astrocytoma. Computerized Tomography, 4:87-105, 1.980.
391. Whitwell JB : On the structure of the neuroglia. Brit M J 1:681-683, 1.898.

392. Wilkins RH: Neurosurgical classic I. J Neurosurg 19:700-710, 1.962.
393. Wilkins RH: Neurosurgical classics II. J Neurosurg 19:801-805, 1.962.
394. Willis RA : The spread of tumors in the human body. En: Pathology of Tumors, 2nd ed. Butterwoth, London. 1.953.
395. Winger MJ, Mac Donald DR, Cairncross JG: Supratentorial anaplastic gliomas in adults. The prognostic importance of extent of resection and prior low-grade glioma. J Neurosurg 71:487-493, 1.989.
396. Witthaut H: Klinische untersuchungen zur Frage einer biologisch-prognostischen einteilung der Astrocytome des Großhirns unter Zugrundelegung der histologischen Klassifikation nach dem Princip des "grading". Ärztliche Wochenschrift 38:725-730, 1.959.
397. Wood S Jr: Neoplasia and the microcirculation. En: The microcirculation in Clinical Medicine. Ed. por Wells R. Academic Press, New York, 1.973.
398. Young B: Reoperation for glioblastoma. J Neurosurg 55:917-921, 1.981.
399. Yung WA, Horten BC, Shapiro WR: Meningeal gliomatosis. A review of 12 cases. Ann Neurol 8:605-608, 1.980.
400. Zülch KJ, Wechsler W: Pathology and classification of gliomas. En Progr Neurol Surg, vol 2, pp 1-84, Ed. Karger, Basel and Year Book, Chicago, 1.968.
401. Zülch KJ: Principles of the New World Health Organization (WHO) classification of brain tumors. Neuroradiology 19:59-66, 1.980.
402. Zülch KJ: Brain Tumors. Their biology and pathology. Third Ed. Springer-Verlag, Berlin-New York-Tokyo, 1.986. pp:1-16, 27-37 y 210-236.

FIGURAS .

Fig 1.- A2. Amputación por masa isodensa en la TC de la encrucijada ventricular izquierda, tercer ventrículo y colapso generalizado de las cisternas.

=====

Fig 2.- A2. Visión posterior de los hemisferios en la necropsia. Crecimiento astrocitario difuso que afecta sobre todo, macroscópicamente, al lóbulo temporal y núcleos basales izquierdos. Asimetría de pedúnculos cerebrales.

=====

Fig 3.- A2. Visión anatómica posterior de los hemisferios cerebrales que muestra la amputación de la encrucijada ventricular izquierda, con aumento de tamaño global del hemisferio, pérdida del límite entre la sustancia gris y blanca en algunas zonas de la corteza y herniación uncal izquierda. Gliomatosis difusa.

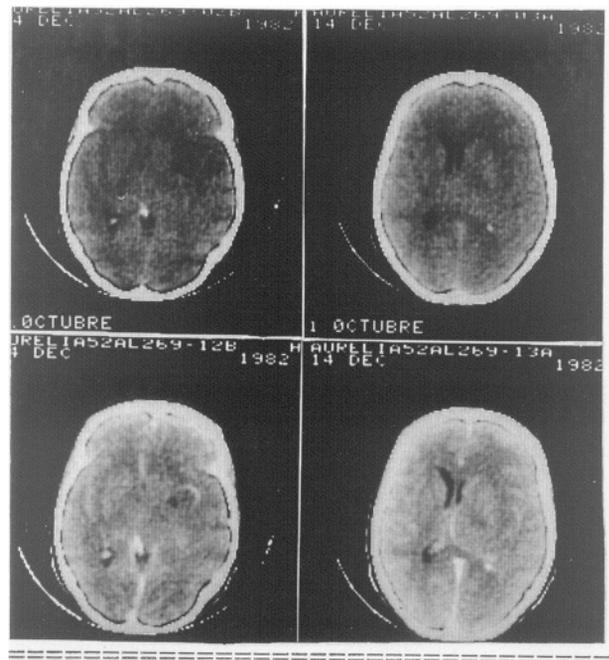


Fig 4.- A3. Hipodensidad difusa en hemisferio derecho de carácter expansivo, que amputa casi todo el ventrículo lateral y por completo el III ventrículo. Captación irregular y generalizada del contraste y distorsión medial del plexo coroideo.

=====

Fig 5.- A3. Detalle anatómico de la visión posterior de los hemisferios. Desestructuración talámica derecha, colapso del III ventrículo y engrosamiento capsular por el crecimiento difuso astrocitario.

=====

Fig 6.- A5. Hipodensidad sobre mesencéfalo derecho que asciende a núcleos talámicos y provoca una hidrocefalia triventricular. Tras el contraste, se ilumina el borde medial de la hipodensidad. Astrocitoma de bajo grado por biopsia estereotáxica. Radioterapia.

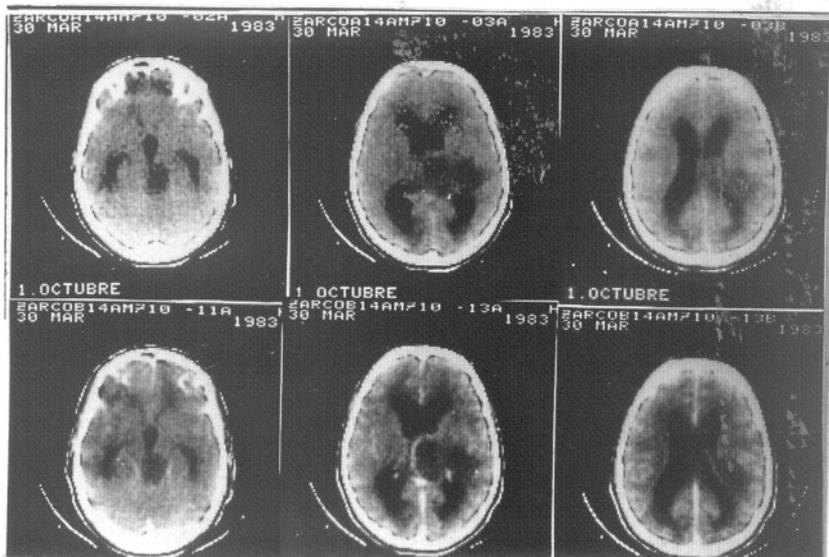
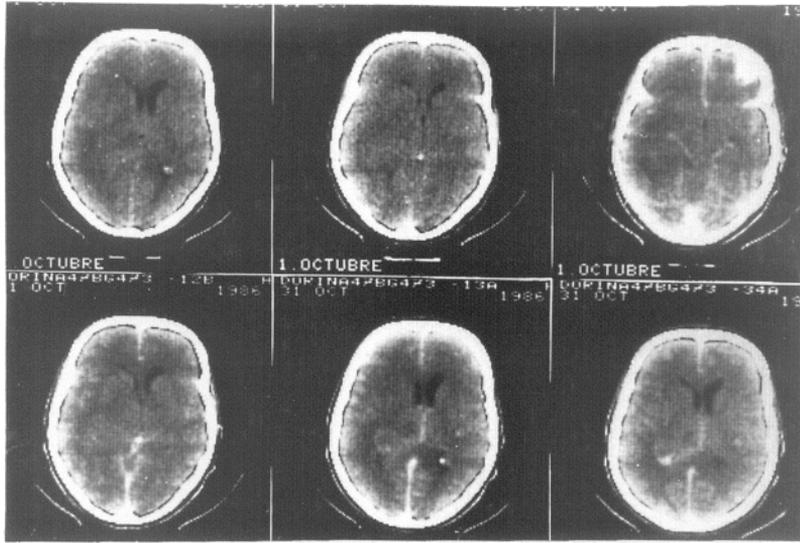


Fig 7.- A5. TC sin contraste. Situación final año y medio después. Amputación generalizada de cisternas y del sistema ventricular sobre todo derecho.

Fig 8.- A7. Primera TC. Hipodensidad fronto-capsular que dibuja el límite talámico derecho y desplaza el sistema ventricular. No captación de contraste. Biopsia estereotáxica no concluyente.

Fig 9.- A7. Segunda TC siete meses después con imagen parecida a la anterior, si bien la hipodensidad se centra en región frontal derecha, que sigue sin captar contraste. Se decidió la cirugía directa. Astrocitoma intermedio o de bajo grado.

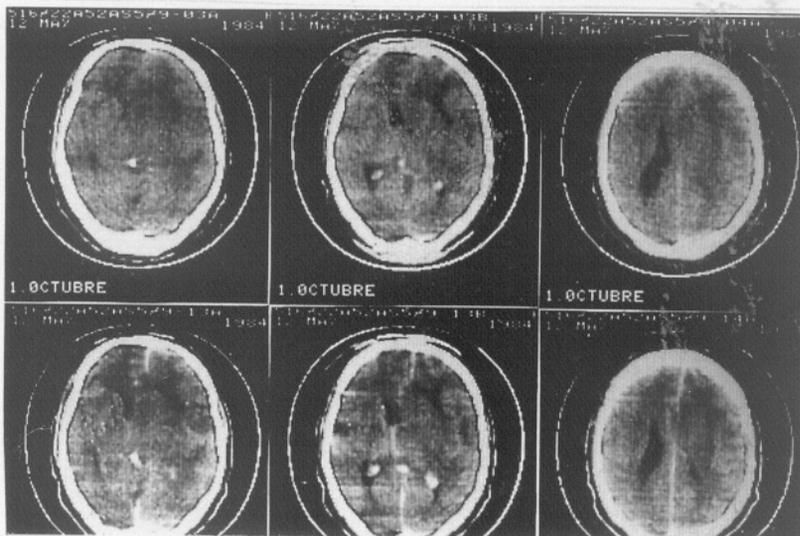
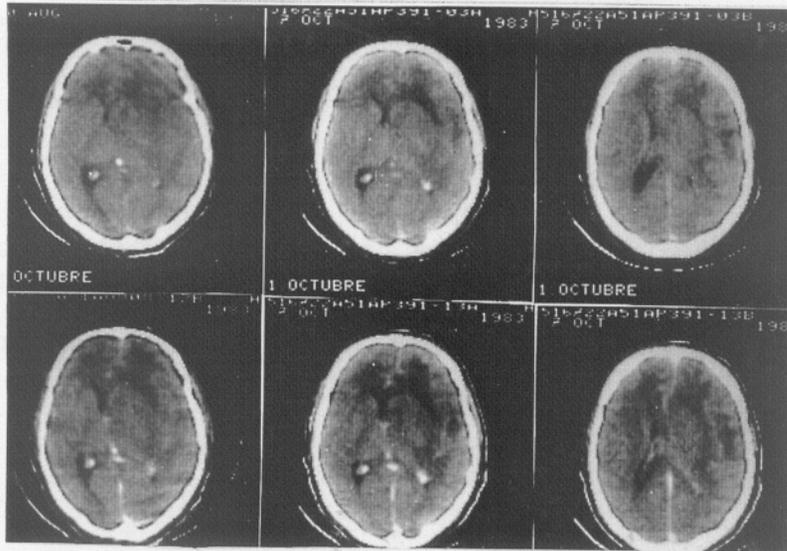
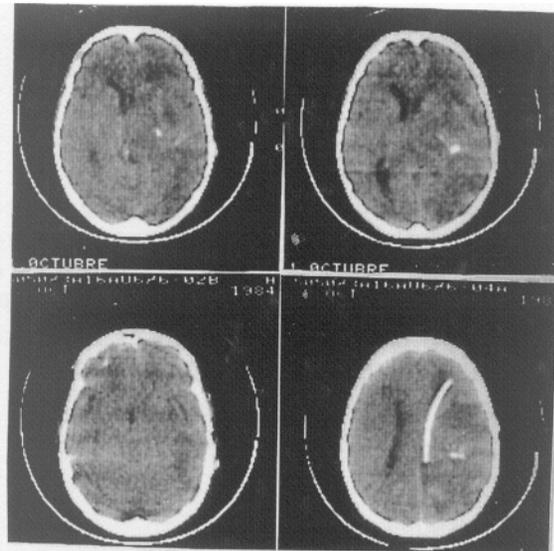


Fig 10.- A8. Las dos fotos superiores corresponden a la 1ª TC con hipodensidad, no captante de contraste, que afecta a los dos labios de la cisura de Silvio. Crecimiento exofítico del tumor en la cisterna comprobado en la cirugía. Astrocitoma de bajo grado. A los 15 meses, las fotos inferiores muestran el depósito del tumor en la rodilla del cuerpo calloso.

=====

Fig 11.- A9. Hipodensidad temporo-occipital izquierda con carácter expansivo en la que se iluminan dos nódulos, tras inyectar contraste, sin que exista contiguidad entre ellos. Se trataba todo del mismo tumor, con dos focos de anaplasia.

=====

Fig 12.- A10. Zona hipodensa frontal izquierda de carácter agresivo dirigiéndose a la comisura callosa, parcialmente quística, y nódulo captante de contraste en su pared medial. Astrocitoma intermedio de bajo grado.

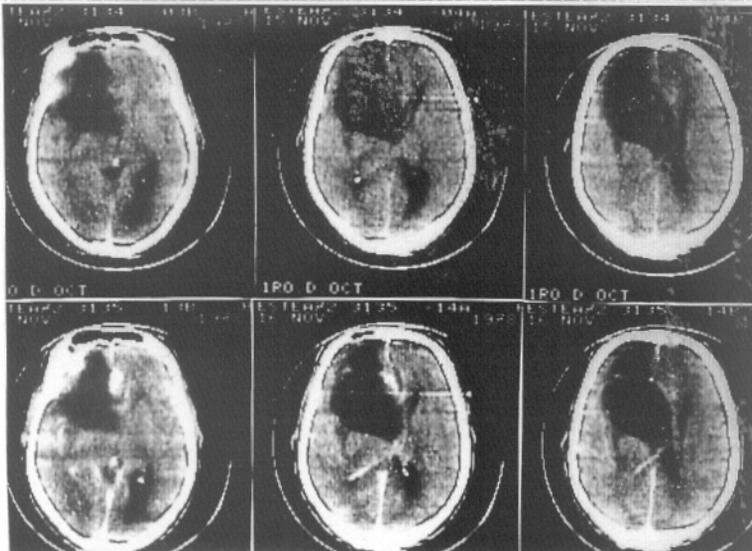
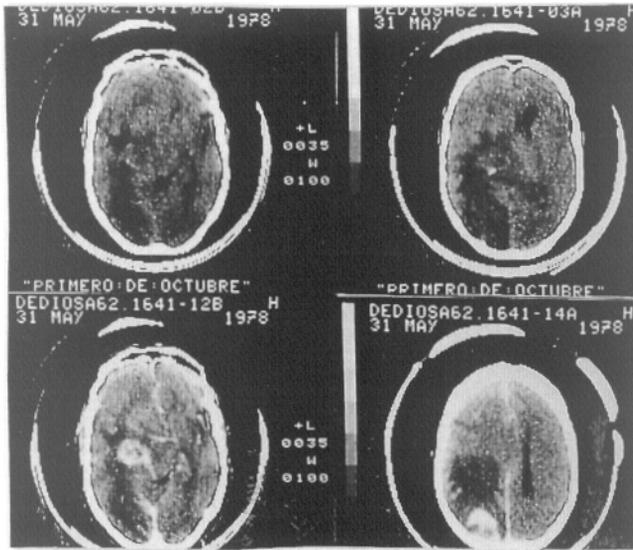
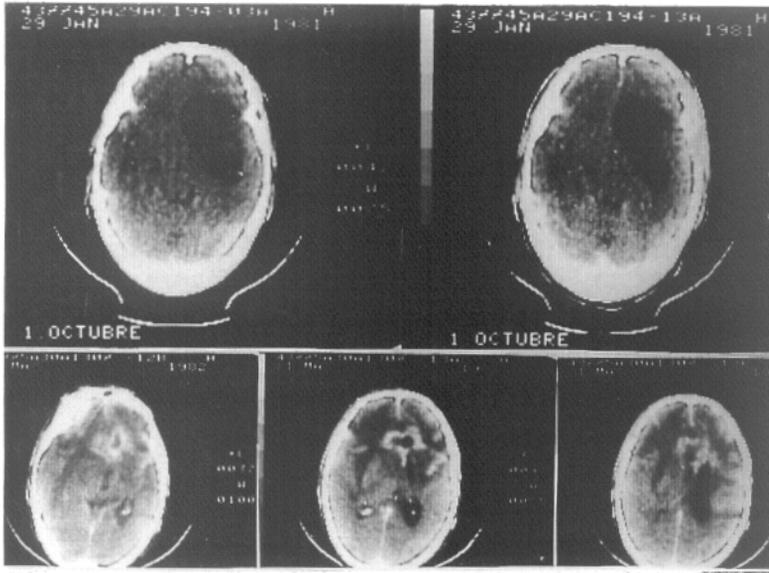


Fig 13.- A11. Imagen isodensa expansiva sobre la encrucijada ventricular derecha, colapso del III ventrículo y nódulo hiperdenso, espontáneo, en el mesencéfalo más aparente tras inyectar contraste.

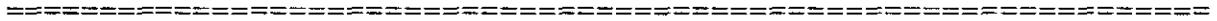


Fig 14.- A11. Detalle anatómico de la visión caudal, de los hemisferios cerebrales, mostrando una oclusión total del III ventrículo por crecimiento tumoral astrocitario de bajo grado, bitalámico, más en el lado derecho.

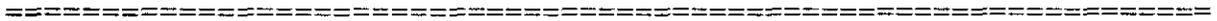


Fig 15.- A11. Los cortes del mesencéfalo y protuberancia muestran zonas con caracteres macroscópicos de malignización tumoral, como lo demostró el examen histopatológico.

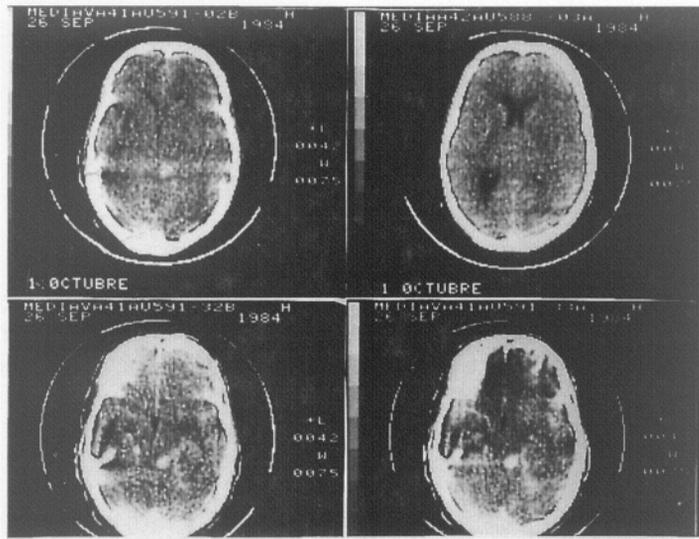


Fig 16.- A12. Zona expansiva iso-hipodensa temporal derecha rodeada de una hipodensidad irregular, "en dedo de guante", al parecer correspondiente a edema. No variación tras inyectar contraste. Astrocitoma intermedio o de bajo grado.

=====

Fig 17.- A12. Imagen TC final a los 2 años de la cirugía que muestra la extensión de la hipo-isodensidad a todo el hemisferio derecho, incluidos núcleos basales y dudosa extensión frontal contralateral que puede ser trasudación endimaria por la inflación-bloqueo de ese ventrículo lateral.

=====

Fig 18.- A13. Área hipodensa frontocallosa derecha de dudoso carácter expansivo sobre todo el hemisferio y amputación de las cisternas basales. Esta imagen no indujo a ningún tipo de cirugía directa sobre ella.

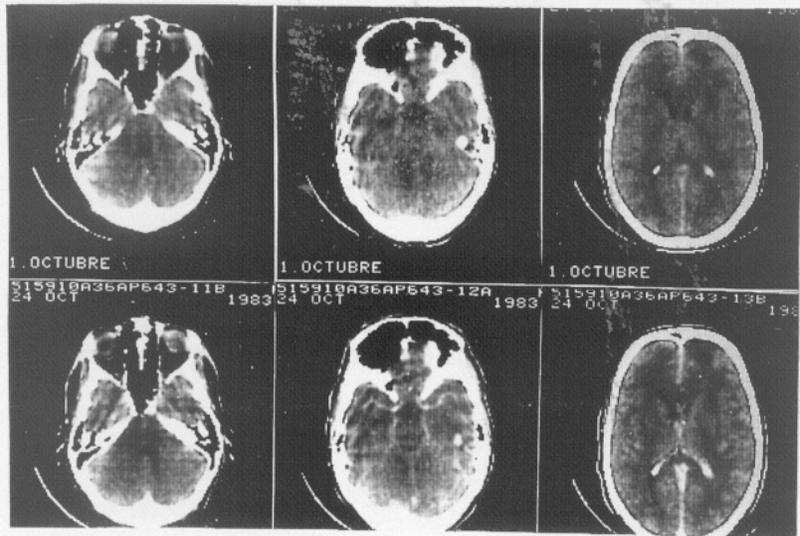
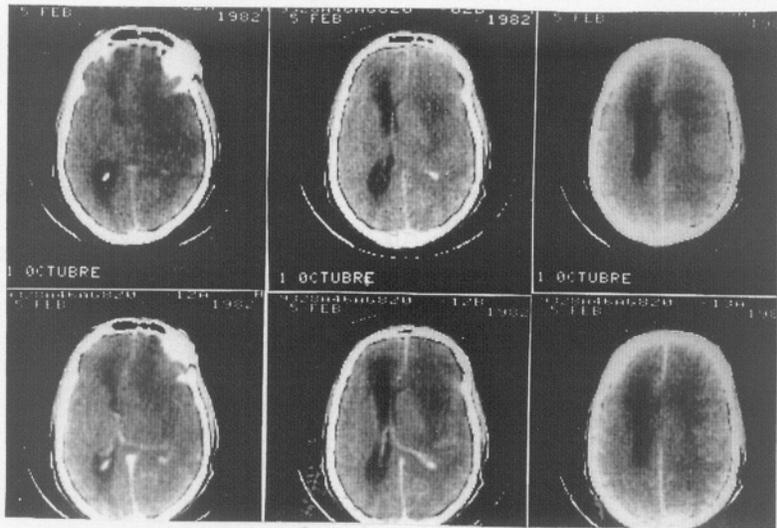
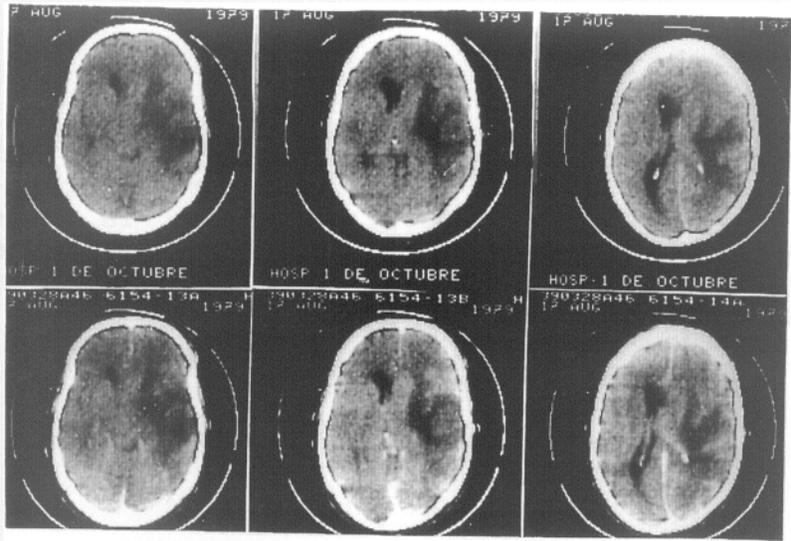
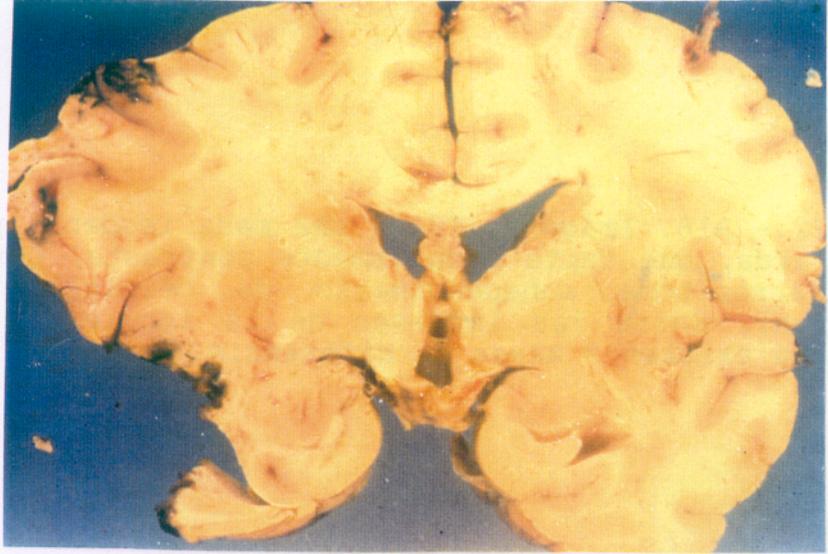


Fig 19.- A13. Visión anatómica rostral de un corte de los hemisferios cerebrales en el que se observa, aparte de la lobectomía parcial temporal derecha, la hinchazón de ese hemisferio con ligero aumento de tamaño de sus estructuras que presionan sobre el VL. Astrocitosis difusa en hemisferio derecho y cerebelo.

Fig 20.- A17. Hipodensidad sobre la región rolándica izquierda, no visible en exploraciones anteriores y que apenas provoca efecto de masa sobre el VL. No cambia tras la administración de contraste. Cirugía: Astrocitoma de bajo grado.

Fig 21.- A17. Tras 4 años con exploraciones TC normales como las de la parte superior, en un control rutinario, surge la eclosión tumoral, sin apenas progresión clínica de forma paralela.



paraventricular
respondeinte a
ligand (diapla
y isa a de la

fig
p
un
de
berb

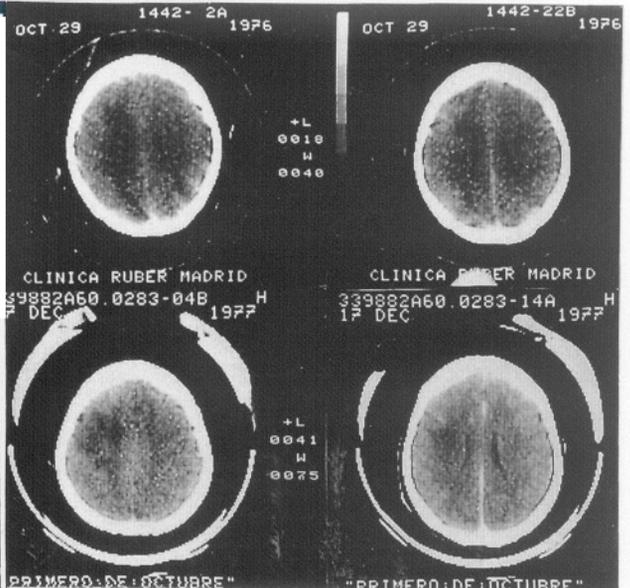
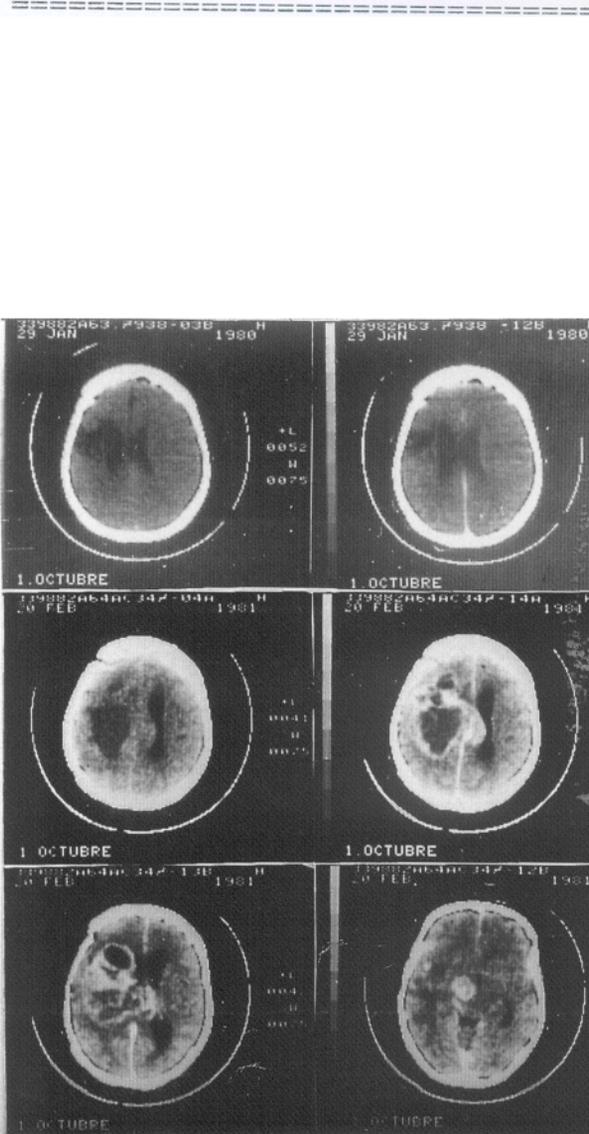


Fig 22.- A18. Imágenes TC de una masa isodensa paraventricular izquierda, que capta nodularmente contraste, correspondiente a un astrocitoma subependimario de células gigantes (biopsia etáxica). Entre las imágenes de la izquierda y las 4 de la derecha existen 3 meses de diferencia.

=====

Fig 23. A20. Hipodensidad frontal izquierda en la TC, polilobulada, que no capta contraste y que tiene, al parecer, apetencia por las comisuras de la LM. Rechazó cirugía.

=====

Fig 24. A20. Imagen TC, 2 años después de la previa, evidenciándose hipodensidad bifrontal que no cambia con el contraste, iluminándose sin embargo "en anillo" irregular, el depósito tumoral del cuerpo calloso. Biopsia estereotáxica: Astrocitoma intermedio-polimorfo.

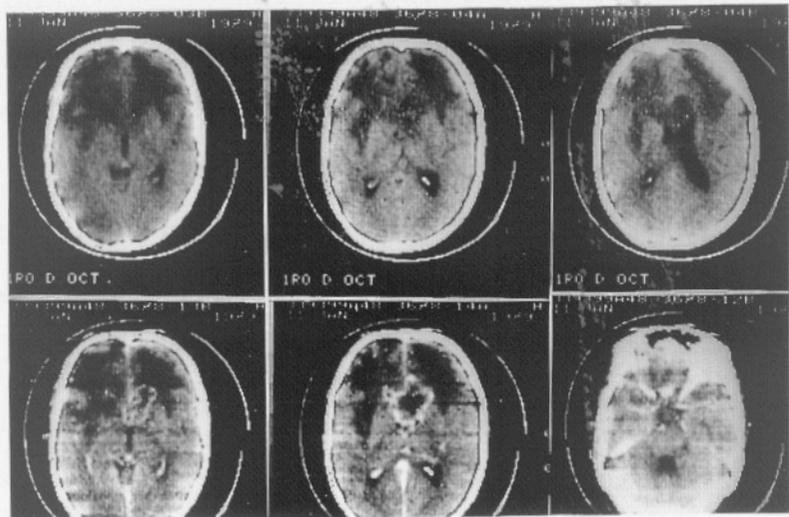
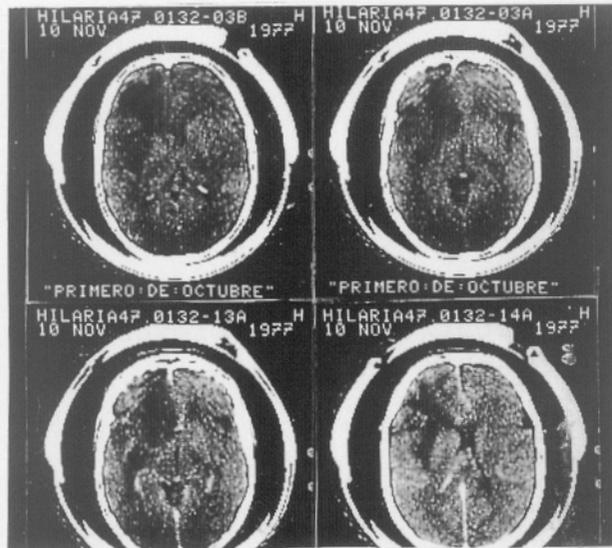
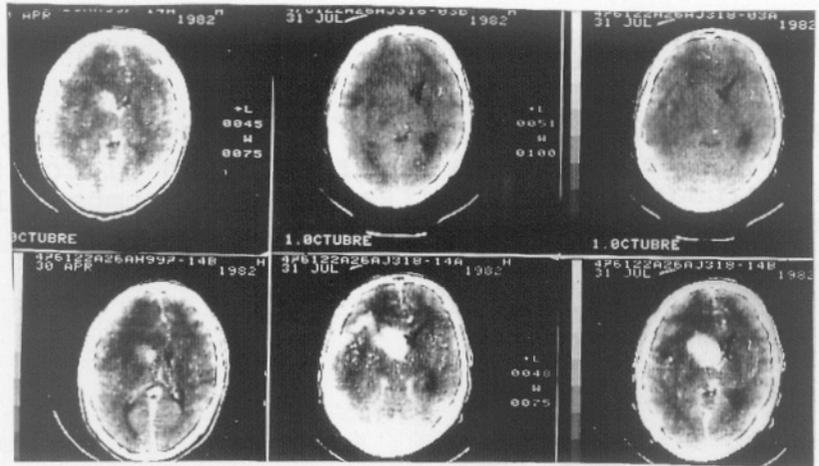


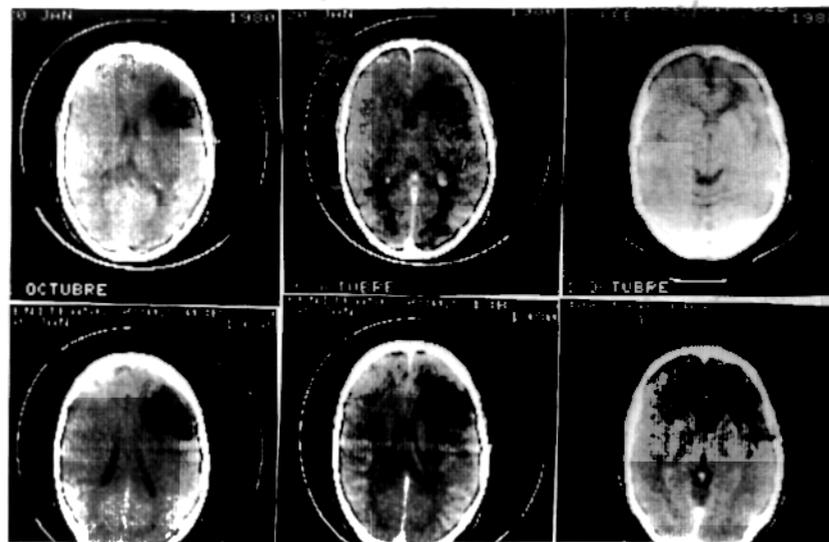
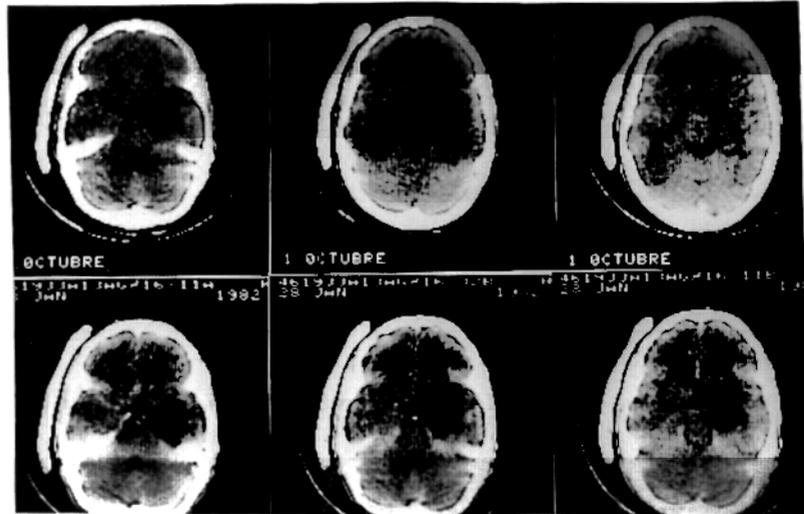
Fig 28.- B1. Imagen TC de nódulo hiperdenso temporal medial derecho, que no cambia su aspecto con el contraste, rodeado de zona hipodensa de límites difusos compatible con extensión tumoral o edema y que provoca un mínimo efecto de masa. Astrocitoma intermedio.

=====

Fig 29.- B2. Hipodensidad temporal medial derecha, que no varía tras inyectar contraste ni provoca desplazamientos en la vecindad. Astrocitoma pilocítico.

=====

Fig 30. B3. TC que muestra hipodensidad córtico-subcortical frontal derecha que permanece igual tras el contraste, y sin provocar apenas desplazamientos. Astrocitoma de bajo grado.



ABRIR CONTINIACIÓN FIGURAS

