

# Tratamiento actual de los Oligodendrogliomas: Fundamentos patológicos y de Biología Molecular.

José Manuel Valencia Z<sup>(1)</sup>, Patricia Iturra C<sup>(2)</sup>.

## Resumen

El estudio de los oligodendrogliomas ha generado gran interés en los últimos 15 años, debido que se trata de tumores primarios del cerebro, que son quimiosensibles, a diferencia del resto de los gliomas característicamente quimioresistentes.

Los rápidos avances tecnológicos, permiten el estudio y una mejor comprensión de los cambios cromosómicos y las mutaciones de los ácidos desoxiribonucleicos, que llevan a la activación de los proto-oncógenos y a la pérdida de la función de los genes supresores de tumor. Algunos cambios como las deleciones del brazo corto p del cromosoma 1 y del brazo largo q del cromosoma 19, y especialmente cuando se dan en forma simultanea, son considerados prácticamente específicos para el diagnóstico de oligodendroglioma. Esto ha permitido demostrar, que estos tumores son mucho mas frecuentes que lo que se estimaba hace unos 10 años atrás, y que por lo tanto, el estudio genético molecular es un complemento diagnóstico fundamental al estudio histológico e histoquímico convencional de este tipo de tumor, que como sabemos muchas veces no permite distinguirlo de otros gliomas.

Esta caracterización molecular de los gliomas, adquiere gran relevancia ya que permite diagnosticar un mayor número de oligodendrogliomas u otros gliomas con componente oligodendroglial que pueden ser tratados con quimioterapia.

## Summary

The study of oligodendrogliomas has generated great interest in the last fifteen years, because it refers about primary tumors of the brain, that are quimiosensitive, opposed to the rest of the gliomas, that are characteristically quimiorresistent.

The rapid advances in technology, allows the study and a better understanding of the chromosomal changes and the deoxyribonucleic acid mutations, that lead to the activation of proto-oncogenes

<sup>(1)</sup>Departamento de Neurología y Neurocirugía. Hospital Clínico

<sup>(2)</sup>Programa de Genética Humana. ICBM. Facultad de Medicina Universidad de Chile.

and loss of function of tumor suppressor genes. Some changes, like deletions in the short arm (p) of the chromosome 1, and the long arm (q) of the chromosome 19, specially when they are simultaneous, are considered practically specific for the diagnosis of oligodendroglioma. This fact has lead us to demonstrate, that this tumors are much more frequent, than considered 10 years ago, and that is why the genetic molecular study is an esencial complement to the conventional histological and histochemical study of this kind of tumors, that as we know, many times, it not allow us to distinguish from other gliomas.

This molecular characterization of gliomas, acquires great relevance allowing to diagnose a greater number of oligodendrogliomas or other gliomas with oligodendroglial component that can be treated with chemotherapy.

### Introducción

Los oligodendrogliomas son tumores primarios del cerebro, cuyas características moleculares de quimio y radio sensibilidad solo se pudo apreciar a comienzos de la década pasada.<sup>(1,2)</sup> Desde esa fecha hay numerosos trabajos dedicados a su estudio, con la esperanza que nos den luces para orientar el manejo de los otros tipos de tumores de origen glial. A partir del año 1997, se ha reafirmado el convencimiento que los oligodendrogliomas representan un 25 a 33%, de todos los tumores gliales, lo que resulta una diferencia significativa con el 5% considerado previamente<sup>(3)</sup>. La identificación correcta de un oligodendroglioma, o de un componente oligodendroglial en otro glioma, incluido el glioblastoma que es la forma mas maligna, pasa a ser un paso fundamental, en el plan terapéutico y en el pronóstico.

La incidencia anual de los tumores primarios del cerebro en Chile es de aproximadamente 750 a 1050 casos nuevos por año, de los cuales la tercera o cuarta parte corresponde a oligodendrogliomas o tumores mixtos con componente oligodendroglial.

Los oligodendrogliomas muestran distintas alteraciones genéticas que los distinguen de otros gliomas, especialmente deleciones a nivel del

brazo corto (p) del cromosoma 1 y del brazo largo (q) del cromosoma 19, si estas deleciones se dan combinadas<sup>(4,5)</sup> les otorgan un mejor pronostico, y constituyen un sello molecular relativamente específico para los oligodendrogliomas.

El objetivo de esta revisión es analizar los aportes de la biología molecular en el diagnóstico de los oligodendrogliomas, que basado solo en la histología tradicional ha demostrado ser impreciso. Sabemos que si estos tumores que, son quimio y radiosensibles son subdiagnosticados, tendremos un número importante de pacientes subtratados. Los cambios genético moleculares, tienen además implicancias terapéuticas y pronosticas, dadas por la presencia de mutaciones y deleciones, que constituyen una señal en cuanto a respuesta al tratamiento, y a los pronósticos de recurrencia y sobrevida.

### Aspectos clínicos y patológicos

De acuerdo a la clasificación histológica, los gliomas se dividen en astrocitomas, oligodendrogliomas, endimomas, gliomas mixtos<sup>(6)</sup>, y glioblastomas (de novo o por transformación maligna de un astrocitoma, u oligodendroglioma.)

Casi todos los oligodendrogliomas se originan a nivel supratentorial y más de la mitad en la región frontal. Pueden presentarse en niños, pero la mayoría, lo hace sobre los 30 años de edad.<sup>(7)</sup> Los de bajo grado se dan típicamente bajo los 40 años y los de alto grado sobre esa edad, (tienen 2 edades de mayor incidencia, entre 6 y 12, y entre los 26 y 46 años.) Alrededor de la mitad de los pacientes se presentan con crisis focales o generalizadas, ya que se trata del tumor considerado mas epileptógeno, (85% tiene convulsiones en el curso de su evolución) otras manifestaciones son, hipertensión endocraneana, déficit focal, o cambios mentales.

No existe neuroimágenes patognomónicas, la mayoría son lesiones que se ubican periféricamente en el cerebro, bien delimitadas, y con formaciones quísticas frecuentes. En la tomografía computada un 40% muestra calcificaciones, y en algunas series hasta un 20% hemorragia intratumoral. La captación de contraste, generalmente corresponde a una transformación anaplásica.

La identificación de los oligodendrogliomas se ha basado en los aspectos histológicos tradicionales<sup>(8,9)</sup>, como la presencia de células con núcleos redondos y regulares, un halo peri nuclear y un "pattern vascular en malla de gallinero", aparte de otros elementos de apoyo diagnóstico, como micro quistes, calcosferitos, satelitosis perineural y racimos o conglomerados subpiales. Hasta la fecha no existe un marcador inmunohistoquímico, para el diagnóstico de estos tumores.

La descripción histológica de los oligodendrogliomas habla de una predilección por la sustancia blanca, con extensión a la corteza, y tendencia a invadir las meninges. Los de más bajo grado crecen más lentamente, como una masa carnosa de color grisáceo, o aspecto gelatinoso si hay degeneración mucosa. Entre los parámetros para determinar el grado, que se correlaciona invariablemente con la supervivencia está el pleomorfismo, por sobre las atipias nucleares, necrosis, aumento de la celularidad y la actividad mitótica, incluso los oligodendrogliomas de alto grado con pseudo palizadas perinecroticas no deben ser considerados como glioblastomas, ya que son quimiosensibles.

En la actualidad, más importante que distinguir la proporción de oligodendrocitos y de astrocitos en los oligoastrocitomas (formas mixtas) es la distinción entre oligodendroglioma u oligoastrocitoma de un astrocitoma puro<sup>(10)</sup>, ya que como se mencionó anteriormente la pre-

sencia de un componente oligodendrogliar, sin importar cuán pequeña sea la fracción presente, le confiere un mejor pronóstico. Los oligodendrogliomas de bajo grado presentan una supervivencia de hasta 13 años, y al momento de transformación anaplásica la media de supervivencia cambia a 2 o 3 años. Estos tumores, tanto en sus formas de bajo grado como anaplásicas, se diferencian de los otros gliomas, por su particular quimiosensibilidad por lo que en ellos está indicado agregar quimioterapia al clásico tratamiento quirúrgico y radioterápico.

El primer paso sería la identificación correcta del tumor como un oligodendroglioma, y luego su grado para tener una estimación pronóstica, y poder guiar el tratamiento, proponiéndose en la actualidad solo 2 grados, bajo y alto grado, a diferencia de los 3 grados de los astrocitomas.

Por sus características histológicas se han dividido en 3 tipos: tipo 1 cuando es un tumor sólido, tipo 3 si es infiltrante y tipo 2 cuando se combinan las 2 formas. El tipo 2 generalmente presenta el clásico artefacto que da la imagen de huevo frito, (por la gran proporción de citoplasma), aspecto que no se ve en la forma infiltrante, lo que explica en parte porque algunos tipo 3 son diagnosticados como astrocitomas fibrilares, ya que presentan moderada celularidad, con escaso o indetectable citoplasma, y escasa matriz fibrilar positiva para proteína fibrilar ácida, hecho concordante con la descripción de la (World Health Organization) WHO aplicada a los astrocitomas fibrilares. En las formas mixtas o infiltrantes (tipo 3 o tipo 2) es posible encontrar satelitosis perineural y agregación subpial que son otros elementos claves en el diagnóstico.

Se ha planteado que los oligodendrogliomas derivan del linaje de células progenitoras perinatales O-2A, (su existencia formal no se ha demostrado in vivo) que son bipotenciales

que mantienen la capacidad de diferenciarse en oligodendrocitos o astrocitos tipo 2, o bien en oligodendrocitos desdiferenciados.<sup>(10)</sup> Desafortunadamente la diferencia entre oligodendroglioma y el glioblastoma conocido por su resistencia a la quimioterapia es histológicamente difícil. Un paciente con un oligodendroglioma en los tiempos actuales puede ser un desafío para el neuropatólogo, ya que no solamente debe hacer el diagnóstico diferencial con glioblastoma, sino que en ocasiones debe hacerlo con astrocitoma fibrilar, ependimoma de células claras, neuroastrocitoma, y tumor neuroepitelial disembrionárico. El logro de un diagnóstico más preciso nos da una base más sólida para indicar o contraindicar un tratamiento más efectivo, y evitar por otro lado los efectos tóxicos y gastos inútiles en tratamientos no efectivos.

### **Análisis genético molecular de los tumores oligodendrogliales**

Los oligodendrogliomas muestran generalmente distintas alteraciones genéticas que los distinguen de otros gliomas, la más frecuente es la pérdida de la heterocigocidad (LOH) en el brazo largo llamado q del cromosoma 19, (su incidencia varía entre 50 hasta más de 80% de los casos) y algo menos frecuente en el brazo corto llamado p del cromosoma 1.

La pérdida alélica 1p predice mayor quimiosensibilidad y un periodo libre de progresión más prolongado después de la radioterapia, pero no identifica todos los oligodendrogliomas anaplálicos quimiosensibles. La asociación de LOH de 1p y 19q si se relacionan con periodos libres de recurrencia más largos<sup>(5)</sup>. La pérdida alélica 1p y 19q combinadas constituyen un sello molecular relativamente específico (más del 85%) para los oligodendrogliomas.

Las formas anaplálicas además, pueden mostrar pérdidas en el cromosoma 10q, que se

asocian a pobre quimiosensibilidad y sobrevida corta, especialmente si no hay alteraciones de 1p y 19q. El cromosoma 10q<sup>(10)</sup> presenta normalmente 3 genes supresores de tumor (ERCC6, PTEN y DMBT1) y su pérdida alélica es un evento común en los gliomas malignos. Entre estas pérdidas alélicas, la del gen PTEN es señal de mal pronóstico aun en casos quimiosensibles y se asocia a un fenotipo más agresivo, ya que regula en forma negativa la vía P13K-Akt que suprime la apoptosis inhibiendo sus inductores mediante fosforilación, y promoviendo así la sobrevida celular.

Algunos oligodendrogliomas grado II y anaplálicos muestran pérdidas alélicas adicionales en 19q, múltiples locus en una zona relativamente grande, de deleciones frecuentes, desde 19q13.2 a 19q13.4, distal al gen CYP2a y proximal al locus D19S22. La pérdida alélica en 19q es particularmente alta (81%) en los oligodendrogliomas<sup>(11)</sup> y de 31% en los gliomas mixtos. Más de un 75% de los tumores con pérdida alélica en 19q mostraron pérdida de heterocigocidad en 1p. Un 19% de tumores oligodendrogliales o con componente oligodendrogliar, incluidas las formas anaplálicas, presentan pérdidas en el cromosoma 17p con deleción de la región que incluye el gen supresor de tumor TP53.

Se ha propuesto dividir los oligodendrogliomas desde el punto de vista genético en 4 grupos de acuerdo a su tratamiento y pronóstico.<sup>(12)</sup> Grupo I: que combina la pérdida alélica de 1p y 19q con un invariable buen pronóstico. Grupo II: tumores con alteraciones 1p que igualmente tienen buen pronóstico, aunque con respuesta y sobrevida menor. Grupo III: tumores que no tienen pérdida de 1p pero con mutación del gen supresor de tumor TP53, con un pronóstico intermedio, y Grupo IV: oligodendrogliomas anaplálicos que no tienen pérdida de 1p ni mutación de TP53, que tienen un mal pronósti-

co. En suma el estudio de estos predictores genéticos específicos de quimiosensibilidad y sobrevida en los oligodendrogliomas ha permitido determinar marcadores genéticos, que ya están influyendo en el manejo terapéutico de estos tumores.

Como información adicional se usa marcadores como el de proliferación celular (Ki-67) y el antígeno de proliferación nuclear celular (PCNA). El que ofrece mayores perspectivas en este sentido es el Ki-67, antígeno que es reconocido por el anticuerpo MIB-1, y que muestra en los oligodendrogliomas de bajo grado un índice Ki-67/MIB-1 muy bajo, y en cambio en los recurrentes, el índice es mayor. En aquellos que tienen un Ki-67 mayor de 5% el periodo de sobrevida libre de enfermedad es menor, que en los con índices menores de 5%.

Se ha descrito otros marcadores enzimáticos y proteicos como la topoisomerasa II a que se asocian, con un índice de mayor proliferación y peor pronóstico, sugiriendo una terapia complementaria mas temprana. Otros estudios han evaluado 2 isoenzimas de ciclooxigenasa, la COX-1 y la COX-2. La COX-1 se expresa en macrófagos y microglías, y se vio que los pacientes que tienen bajo índice de fijación de COX-1 presentan un tiempo más largo de progresión y mayor sobrevida total <sup>(7)</sup>, que los con índices mas altos. Cox-2 tiene una expresión en los tumores benignos.

En la región 1p32 se ubica el gen p18 que es una delección frecuente en diferentes neoplasias, y su acción supresora se ejerce en la inhibición de la kinasa D tipo-ciclin dependiente CDK4 y CDK6, y previene la hiperfosforilación de pRb suprimiendo así la progresión del ciclo celular, esta delección del gen p18 se ha encontrado en oligodendrogliomas recurrentes y no en las etapas de bajo grado<sup>(13)</sup>. Por otra parte la disminución de la proteína p16 reguladora del ciclo celular, que es codificada

por el gen llamado CDKN2A (disminución de expresión que se produce por una delección en este gen) es un indicador de pronóstico negativo importante. Este indicador puede ser un factor pronóstico tanto para los oligodendrogliomas de bajo grado como anaplasticos. Por ultimo la proteína p53 "llamada guardián del genoma", en los oligodendrogliomas anaplásicos muestra mutaciones que se asocian a una sobrevida menor <sup>(14,2)</sup>.

Por otro lado si seguimos la ruta de progresión tumoral de los astrocitomas vemos que en los astrocitomas de bajo grado (grado II) la mutación preponderante es la de p53, y que en su paso a astrocitoma anaplásico (grado III) se agregan delecciones en 19q, y que finalmente al continuar a la etapa de glioblastoma secundario (grado IV) se agrega además de las alteraciones ya mencionadas delecciones en 10q.

Estos hallazgos de alteraciones genéticas e inmunohistoquímicas <sup>(15)</sup>, ayudan a diferenciar los oligodendrogliomas de otros gliomas y agregan nuevos datos a los clásicos factores pronósticos, como es la condición clínica y la edad.

### **Algunas consideraciones generales sobre el tratamiento**

La cirugía es un primer paso esencial para establecer un diagnóstico, y permite la obtención de una muestra del tumor, ya que métodos no invasivos, (como la espectroscopía por RM, estudio por emisión de positrones, o estudio tomográfico computado de flujo de xenón) no permiten un diagnóstico preciso, en cuanto al tipo de tumor.

La indicación quirúrgica es clara cuando hay efecto de masa ya que reduce la necesidad de corticoides, alivia los síntomas y prolonga la sobrevida, y el consenso se pierde en lo que se refiere a la citorreducción <sup>(16)</sup> que desde un punto de vista teórico, tendría un doble efec-

to, ya que decrece el "pool" de anomalías genéticas en el tumor, lo que de acuerdo a la cascada genética de los gliomas, debe disminuir la desdiferenciación, retardar la recidiva y progresión del tumor. Con la reducción de las anomalías genéticas la posibilidad de desarrollar resistencia a quimioterapia también se reduce. En segundo lugar el remover la parte central del tumor, elimina la región menos vascularizada y menos oxigenada del tumor, mejorando la liberación, disponibilidad, y efectividad de los elementos terapéuticos in situ.

Los estudios clínicos sin embargo producen resultados divergentes, aun cuando en las series que incluyen mayor número de casos favorecen la cirugía, sosteniendo además que a mayor resección mayor sobrevida, lo que sería más válido para oligodendrogliomas que para astrocitomas, salvo que se trate de oligodendrogliomas de alto grado en los que no se noto diferencias entre resección parcial y solo biopsia. Hay consenso en que no es planteable involucrarse en una resección completa, a expensas de comprometer funciones, si el tumor que quedó, es susceptible de responder a otras terapias.

Se postula que ya no sería apropiado poner todos los oligodendrogliomas en un mismo saco, y en aquellos que son benignos es aconsejable considerar el cuadro clínico preoperatorio para determinar el tratamiento y establecer un pronóstico.

### **Tratamiento de los oligodendrogliomas de bajo grado**

El tratamiento de estos tumores de bajo grado requiere consideraciones especiales, porque pueden progresar en forma inaparente, y solo manifestarse con crisis que pueden estar presentes por más de una década. La decisión de inicio, y la intensidad del tratamiento, después de establecido el diagnóstico con la biopsia,

es controvertido<sup>(17)</sup>. No es claro si el mejor momento para la quimio y radioterapia es inmediatamente después del diagnóstico quirúrgico, o bien reservar esta terapia, para la etapa de progresión clínica o radiológica. En la actualidad, una vez tomada la decisión quirúrgica, los estudios retrospectivos no randomizados apoyan una resección quirúrgica máxima posible, y radioterapia externa solo si queda lesión residual importante en las imágenes, o se aprecia elementos agresivos en las muestras histológicas, o en la evolución clínica.

Es indudable que la radioterapia es efectiva para controlar la progresión del tumor de bajo grado y de los síntomas (crisis comiciales lo más frecuente), pero los efectos tóxicos tardíos de la radioterapia<sup>(2,18,19)</sup>, (deterioro intelectual, disfunción endocrina, necrosis inducida por radiación, vasculitis y atrofia cortical) frecuente años después, es un elemento de peso a considerar, especialmente en estos pacientes con largos promedios de sobrevida (80% a 5 años y 30 a 50% a 10 años). En centros como el Brain Center de Duke, se propone no hacer terapia adicional en los gliomas de bajo grado que hallan tenido una resección tumoral de más de un 75%, recomendándose un seguimiento estrecho a fin de plantear terapia coadyuvante en caso que haya progresión clínica o radiológica, con quimio y radioterapia, (incluida la radioterapia conformal estereotáxica).

En la actualidad no hay duda que los oligodendrogliomas de bajo grado son quimiosensibles, con una respuesta más gradual y parcial que la de los tumores que se tornan más agresivos o anaplásicos, y esta respuesta es más bien clínica que radiológica ya que estos tumores de bajo grado no se contrastan, y se hace difícil cuantificar los cambios.

Se propone en caso de iniciar terapia, hacerlo con Policloruro de Vinilo (PCV) en dosis menores

pero de mayor duración, (terapia con PCV mini dosis), reduciendo de esta manera los efectos adversos de la quimioterapia en tumores de lenta evolución<sup>(20)</sup>. Trabajos mas recientes han demostrado buena respuesta y buena tolerancia con temozolamida <sup>(21)</sup>, en oligodendrogliomas de bajo grado, muchos autores recomiendan comenzar con quimioterapia (PCV mini dosis o temozolamida), posponiendo la radioterapia y de esta forma reduciendo la toxicidad combinada.

### **Tratamiento de los oligodendrogliomas anaplásicos.**

El tratamiento clásico de los oligodendrogliomas anaplásicos combina cirugía y radioterapia, sin embargo este criterio ha ido cambiando, debido a que en contraste con otros gliomas malignos, la mayoría de los oligodendrogliomas anaplásicos son sensibles a quimioterapia. Aunque el momento de su aplicación no esta claramente definido, las predicciones genéticas de la quimiosensibilidad y su análisis genético molecular, comenzaran seguramente a determinar las decisiones de tratamiento. Por ejemplo un paciente con oligodendroglioma anaplásico recién diagnosticado con deleción del cromosoma 1p tiene muchas probabilidades de sobrevida larga ya que es quimiosensible <sup>(2)</sup>, y la mejor terapia post operatoria será quimioterapia con PCV y radioterapia o solo PCV hasta que haya evidencia de progresión del tumor. La evidencia es cada vez más fuerte, en cuanto a que el trasfondo genético es más determinante en la respuesta terapéutica, en otras palabras el grado del tumor es menos importante que el linaje del tumor.

El tratamiento quimioterápico varía de paciente a paciente, en cuanto al número de ciclos, e intensidad ya que depende principalmente de la susceptibilidad a los efectos farmacológicos adversos, (neuropatía perifé-

ca y autonómica, y mielosupresión), por esta razón los tratamientos intensivos con PCV<sup>(22)</sup>, han sido reemplazados progresivamente por los esquemas "standard". Hay otros quimioterápicos que tienen acción en estos tumores, como el BCNU, AZQ, melfalan, thiotepa, cisplatinum, y carboplatinum.

La temozolamida es un nuevo alquilante de uso oral que ha demostrado buena tolerancia y acción eficaz en los oligodendrogliomas incluidos los recurrentes,<sup>(23, 24)</sup> efectos que son comparables con los obtenidos con PCV pero con solo ocasionales efectos tóxicos en el área hematológica, lo que la ha transformado progresivamente en quimioterápico de primera línea.

El tratamiento con radioterapia de los gliomas malignos en general, tiene una efectividad demostrada, en un estudio randomizado controlado, realizado por el Brain Tumor Study Group de Estados Unidos, en el que se usaron dosis de 58 a 60 Gy. La corta sobrevida de los gliomas malignos por otro lado, no ha permitido ver el deterioro cognitivo producido por la radioterapia, cosa que si es posible analizar en los oligodendrogliomas anaplásicos que tratados con quimioterapia tienen sobrevida, media de 4,5 años, (45% de sobrevida a los 5 años y 15% a los 10 años), comparados con los 2 años promedio de los astrocitomas malignos y los 0,8 años de los glioblastomas multiformes. Estos datos indican que los oligodendrogliomas anaplásicos se comportan de una forma tan distinta, que su enfoque terapéutico, debe ser diferente, planteándose que una vez hecho el diagnóstico y completado el tratamiento quirúrgico, pueden ser tratados con quimioterapia como primer tratamiento complementario, y si se agrega además radioterapia en esta etapa, esta debe realizarse con un tiempo de desfase de al menos una semana.

La quimioterapia últimamente se esta ensayando en forma de liberación lenta, directamente en el tumor<sup>(25)</sup>, ya sea colocando en el acto quirúrgico o por procedimiento estereotáxico un polímero biodegradable impregnado en BCNU. En forma similar se ha usado braquiterapia intersticial, instalando fuentes removibles directamente en el lecho tumoral, con I125 de alta actividad, o fuentes permanentes de actividad más baja.

En la actualidad se ensayan en clínica varias líneas de tratamiento molecular, como inhibición de la angiogenesis e invasión celular,<sup>(26,27)</sup> transferencia genética,<sup>(28)</sup> introducción de nuevas toxinas no específicas, y nuevos agentes quimioterápicos.

### **Proyecciones practicas.**

Como se ha señalado, diversos estudios indican la importancia clínica que reviste un diagnóstico preciso de un oligodendroglioma y su distinción de otros gliomas. La relación entre el pronóstico clínico y las deleciones cromosómicas de 1p y 19q presente simultáneamente en oligodendrogliomas ha llevado al desarrollo de ensayos que permiten la caracterización molecular de estos tumores. Las deleciones en 1p y 19q tienen como consecuencia la pérdida de heterocigosidad (LOH) de los loci presentes en estas regiones cromosómicas, es decir se encuentra presente solo un alelo en cada locus individual. La determinación de esta pérdida de heterocigosidad en estas regiones cromosómicas es la base de los métodos actuales de diagnóstico molecular, que en conjunto con la histopatología constituyen una herramienta eficaz en la precisión del diagnóstico diferencial de los oligodendrogliomas. Entre los ensayos en uso esta la utilización de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para la amplificación de marcadores microsatelitales de 1p y 19q y la visualización de los alelos res-

pectivos mediante electroforesis. La identificación de un patrón de pérdida de heterocigosidad de los loci microsatelitales examinados indica que existe deleciones en los cromosomas 1 y 19. La técnica de PCR tiene la ventaja de utilizar pequeñas cantidades de DNA que se obtiene de células tumorales, incluso de muestras provenientes de tejidos incluidos en parafina. Sin duda, que estos métodos abren interesantes perspectivas en el diagnostico de los oligodendrogliomas por la posibilidad de realizar estudios retrospectivos utilizando muestras de archivos que permiten validar estos métodos y así poder disponer de un diagnostico genético molecular como apoyo a la evaluación de estos tumores, y a la terapia de pacientes con esta patología.

### **Referencias**

1. Cairncross JG, MacDonald DR. Successful Chemotherapy for Recurrent Malignant Oligodendroglioma. *Ann Neurol* 1988, 23: 360-4.
2. James R. Perry,MD; David N. Louis,MD; J Gregory. Cairncross, MD. Current Treatment of Oligodendrogliomas. *Arch Neurol*, April 1999; Vol. 56: 434-6.
3. Marc Sanson MD PhD, Lucinda Aguirre Cruz MD Stephanie Cartalat-Carel MD and Khe-Hoang-Xuang MD. Oligodendrogliomas: An Update on Basic and Clinical Research. *Current Neurology and Neuroscience Reports* 2003; 3: 223-8.
4. Kimmo J Hatanpaa, Peter C Burger, James R. Eshleman, Kathleen M. Murphy, and Karin D. Berg Molecular Diagnosis of Oligodendroglioma in Paraffin Sections. *Laboratory Investigation*. March 2003; Volume 83, Number 3: 419-28.
5. Arie Perry MD, Bernal W, Scheithauer MD, David M. Szczesniak, MD, John T, Wald MD, Julie E. Hammak, MD. Combined Oligodendroglioma / Pleomorphic Xanthoastrocytoma: A Probable Collision Tumor: Case Report. *Neurosurgery*, June 2001; Vol. 48, N°. 6: 1358-61.
6. ArrázolaM, Comunas F, Conde B, Urculo E, Díaz FJ. Oligodendrogliomas: El problema de los tumores mixtos. *Neurocirugía*, Octubre 1999; vol 10, N 5: 398-405.



7. Engelhard HH, Stelea A, Cochran EJ. Oligodendroglioma: Pathology and Molecular Biology. *Surg Neurol* 2002 Aug; 58 (2): 111-7.
8. Olivier Chinot. Chemotherapy for the Treatment of Oligodendroglial Tumors. *Seminars in Oncology* 2001 Suppl 13 August; Vol 28, N 4: 13-8.
9. Matthias Weckesser M, Matheja P, Schwarzrock A, Rickert CH, Sträter R, Palkovic S, et al. Prognostic Significance of Amino Acid Transport Imaging in Patients with Brain Tumors. *Neurosurgery*, May 2002; Vol 50, N° 5: 958-65.
10. Sasaki H, Zlatescu MC, Betensky RA, Ino Y, Cairncross JG, Louis DN. PTEN Is a Target of Chromosome 10q Loss in Anaplastic Oligodendrogliomas and PTEN Alterations Are Associated with Poor Prognosis. *American Journal of Pathology*. 2001; 159: 359-67.
11. Reifenberger J, Reifenberger G, Liu L, James CD, Wechsler W, Collins VP. Molecular Genetic Analysis of Oligodendroglial Tumors Shows Preferential Allelic Deletions on 19q and 1p. *American Journal of Pathology*, November 1994; Vol. 145. No 5: 1175-90.
12. Ino Y, Betensky RA, Zlatescu MC, Sasaki H, Macdonald DR, Stemmer-Rachaminov AO. Molecular Subtypes of Anaplastic Oligodendroglioma: Implications for Patient Management at Diagnosis. *Clinical Cancer Research* April 2001; Vol 7: 839-45.
13. He J, Hoang-Xuan K, Marie Y, Leuraud P, Mokhtari K, Kujas M et al. P18 tumor suppressor gene and progression of oligodendrogliomas to anaplasia. *Neurology*. 2000; 55(6): 867-9.
14. Krex D, Mohr B, Appelt H, Schackert HK, Schackert G. Genetic Analysis of a Multifocal Glioblastoma Multiforme: A Suitable Tool to Gain New Aspects in Glioma Development. *Neurosurgery*, December 2003; Vol 53, N° 6: 1377-84.
15. Taylor MD, Raffel C, Bayani J, Marrano P, Mainprize TG, Squire J. Advanced Cancer Genetics in Neurosurgical Research. *Neurosurgery*, November 2003; Vol 53, N° 5: 1168-78.
16. Fortin D, Cairncross GJ, Hammond RR. Oligodendroglioma: An Appraisal of Recent Data Pertaining to Diagnosis and Treatment. *Neurosurgery*, December 1999; Vol. 45, N° 6: 1279-91.
17. Celli P, Nofrone I, Palma L, Cantore G, Fortuna A. Cerebral Oligodendroglioma: Prognostic Factors on Life History. *Neurosurgery*, December 1994; Vol. 35, N° 6: 1018-35.
18. Bauman G, Lote K, Larson D, Stalpers L, Leighton Ch, Fisher B et al. Pretreatment Factors Predict Overall Survival for Patients with Low-Grade Glioma: A Recursive Partitioning Analysis. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys* 1999; Vol 45, N° 4: 923-29.
19. Kortmann RD, Becker G, Perelmouter J, Buchgeister M, Meisner C, Bamberg M. Geometric Accuracy of Field Alignment in Fractionated Stereotactic Conformal Radioterapy of Brain Tumors. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys*, 1999; Vol. 43, No 4: 921-26.
20. Buckner JC, Gesme D Jr, O'Fallon JR, Hammack JE, Stafford S, Brown PD et al. Phase II Trial of Procarbazine, Lomustine, and Vincristine as Initial Therapy for Patients With Low-Grade Oligodendroglioma or Oligoastrocytoma: Efficacy and Associations with Chromosomal Abnormalities. *Journal of Clinical Oncology*, 2003 January 15; Vol 21 N° 4: 251-55.
21. Quinn JA, Reardon DA, Friedman AH, Rich JN, Sampson JH, Provenzale JM et al. Phase II Trial of Temozolomide in Patients With Progressive Low-Grade Glioma. *Journal of Clinical Oncology*, February 2003; Vol 21 N° 4: pp 646-51.
22. Paleologos NA, Macdonald DR, Vick NA, Cairncross JG. Neoadjuvant Procarbazine, CCNU, and Vincristine for Anaplastic and Aggressive Oligodendroglioma. *Neurology* 1999; 53: 1141-3.
23. WK Alfred Yung. Temozolamide in Malignant Gliomas. *Seminars in Oncology* 2000 June; Vol 27, No 3, suppl 6: 27-34.
24. Van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Brandes AA, Menten J, Stupp R, Frenay M et al. (European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Group). Phase II Study of First-Line Chemotherapy With Temozolomide in Recurrent Oligodendroglial Tumors: The European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Group Study 26971. *Journal of Clinical Oncology* 2003 July; Vol 21, N° 13: 2525-28.
25. Michael D. Prados, Victor Levin. Biology and Treatment of Malignant Glioma. *Seminars in Oncology* June 2000; Vol 27, N° 3, Suppl 6: 1-10.

26. Bello L, Lucini V, Carrabba G, Giussani C, Machluf M, Pluderi M et al. Simultaneous inhibition of glioma angiogenesis, cell proliferation, and invasion by a naturally occurring fragment of human metalloproteinase-2. *Cancer Res.* 2001; 61(24): 8730-6.
27. Vaquero J, Zurita M, Coca S. Oligodendrogliomas: Estado Actual. *Angiogenesis en oligodendrogliomas. Neurocirugía*, Octubre 1999; vol 10 No 5: 388-93.
28. Ian F, Parney MD, PhD, Maxime A, Farr-Jones B Sc, Lung-Ji Chang Ph D, Kenneth C, Petruk MD, PhD. Human Glioma Immunobiology in Vitro: Implications for Immunogene Therapy. *Neurosurgery*, May 2000; vol. 46, No 5: 1169-78.