



La última clasificación de la O.M.S de los tumores del sistema nervioso (2000). Consideraciones acerca de los oligodendrogliomas

Julio Escalona Zapata*
* Madrid ESPAÑA

Resumen

Con cierta frecuencia se considera que el especialista de una determinada rama de la Anatomía Patológica es una persona que conoce los libros clásicos sobre el tema y que lee las Revistas al uso, por lo que sus conocimientos están al día. Personalmente, creemos que esto no es así. Esta persona podrá ser un erudito pero no un autentico especialista. Este último es el que, en lugar de aceptar los patrones clásicos, se plantea dudas acerca de su validez. No de otro modo, van avanzando los conocimientos.

Por ello, cuando se realiza un análisis crítico de las clasificaciones, creemos que debe tenderse mas a plantear problemas, aunque, en ocasiones, haya que limitarse a plantearlos sin aportar soluciones, a veces inexistentes en la actualidad.

Así, muy probablemente, el diagnostico del oligodendroglioma sea no solo el mas fácil de toda la Neuropatología, sino de toda la Patología Tumoral. La imagen en huevo frito y su asociación en panal de abejas son tan constantes que dejan pocas dudas a resolver.

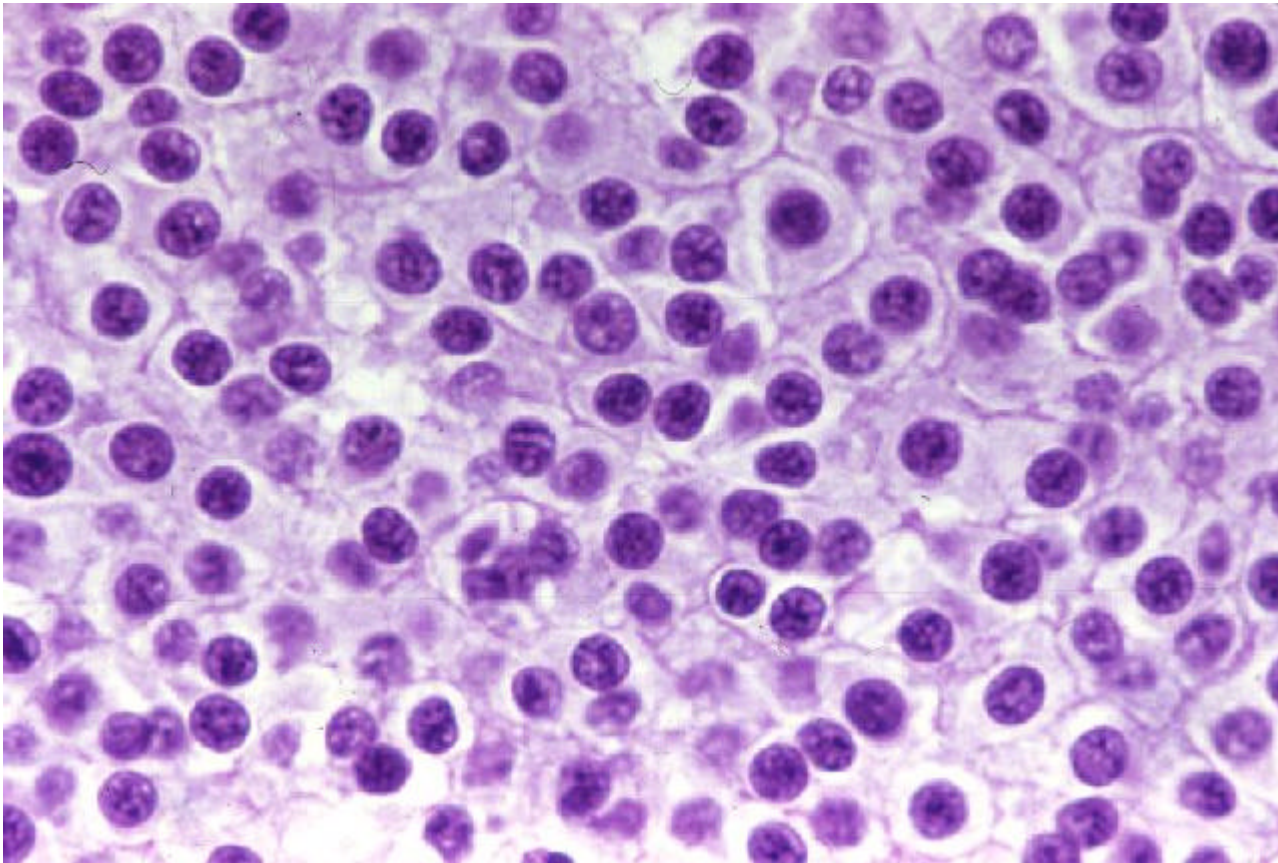


Fig.1. Oligodendroglioma clásico. Células poligonales, de núcleo redondo central y citoplasma claro con neta membrana (imagen en huevo frito). Asociación difusa con células adosadas unas a otras, sin apenas estroma intermedio (imagen en panal de abejas).

Clasificaciones de la OMS

De este modo, vemos como a lo largo de las sucesivas clasificaciones de la O.M.S. se han mantenido unas subdivisiones muy similares, incluyéndose los tumores mixtos, oligodendroastrocitomas, y las formas malignas con un grado III (1,2,3).

ZÜLCH 1979 (O.M.S.)

TUMORES OLIGODENDROGLIALES

OLIGODENDROGLIOMA (GRADO 2)

OLIGOASTROCITOMA MIXTO (GRADO 2)

OLIGODENDROGLIOMA ANAPLÁSICO (maligno) (GRADO 3)

KLEIHUES, SCHEITHAUER Y BURGER 1993 (O.M.S.)

1.2 TUMORES OLIGODENDROGLIALES

1.2.1 OLIGODENDROGLIOMA

1.2.2. OLIGODENDROGLIOMA ANAPLÁSICO (MALIGNO)

1.4 TUMORES MIXTOS

1.4.1 OLIGOASTROCITOMA

1.4.2 OLIGOASTROCITOMA ANAPLASICO (MALIGNO)

KLEIHUES Y CAVENEE 2000 (O.M.S.)

TUMORES OLIGODENDROGLIALES

OLIGODENDROGLIOMA (GRADO II)
OLIGODENDROGLIOMA ANAPLASICO (GRADO III)

TUMORES MIXTOS

OLIGOASTROCITOMA (GRADO II)
OLIGOASTROCITOMA ANAPLASICO (GRADO III)

Sin embargo una cifra evaluable alrededor el 10% ofrece variabilidades no contenidas en las que podríamos llamar "clasificaciones oficiales".

Un primer problema radica en el establecimiento de criterios fiables de identificación ya que el diagnóstico del oligodendroglioma se ha basado en las imágenes clásicas con H-E. La falta de un marcador inmunohistoquímico específico y la lentitud, los problemas de muestreo y la escasa especificidad de la microscopía electrónica les hacen de poco valor utilizarla con fines diagnósticos. Afortunadamente, la Biología Molecular ha venido a aportar un criterio de identificación que parece ser de máxima fiabilidad. Se trata de la pérdida de la heterocigosis en los cromosomas 19q y 1p. De su empleo se esperan aportaciones, tanto identificatorias, en especial en la profundización de la naturaleza de los tumores mixtos, como de carácter pronóstico

Aun así, la problemática de los oligodendrogliomas que no responden a la imagen clásica, se plantea sobre dos puntos: 1. La relación entre oligodendrocitos y astrocitos normales o tumorales y 2. Los criterios de malignidad.

Relación entre oligodendrocitos y astrocitos

1. La relación entre oligodendrocitos y astrocitos normales o tumorales

1. En el primer caso, el tema comienza con el trabajo de Takei y cols para continuar con Escalona Zapata al describirse los llamados oligodendrogliomas anómalos. Entre estos tumores no usuales, destaca el llamado oligodendroglioma eosinófilo, de citoplasma panzudo, opaco y eosinófilo, capaz de expresar GFAP, más tarde rebautizado como minigemistocito (6,7). Nosotros hemos demostrado que no se trata de fenómenos degenerativos citoplásmicos, sino de un fenómeno progresivo que se debe al desarrollo de gliofilamentos, lo que explica su persistencia en los cultivos, su eosinofilia y la expresión de GFAP (8, 9, 10). (Figura 2)

Así, la relación entre oligodendroglia y astrocitos parece ser más íntima de lo que se venía considerando sobre bases tradicionales. Inicialmente, se ha considerado que los tumores mixtos dependen de la existencia de una población celular doble que crecería variablemente mezclada (11), pero, poco a poco, han venido surgiendo criterios más unicistas, habiéndose demostrado la doble diferenciación hacia astrocitos y oligodendroglia en cultivos de células primitivas sometidos a diferentes medios nutritivos (12,13). Igualmente se ha descrito la existencia de dos líneas celulares a lo largo del desarrollo del sistema nervioso central. Una de ellas posee antígeno Ran-2 y carece de antígeno A2B5 y daría lugar exclusivamente a astrocitos tipo I. La otra, carente de antígeno Ran-2 y que posee antígeno A2B5 podría evolucionar tanto hacia una población astrocítica (astrocitos tipo II) como oligodendroglial (14). Estos trabajos tendrían además un apoyo en la demostración de que los oligodendrocitos de la medula espinal en periodo embrionario, son capaces de expresar GFAP (15). De este modo parece que la oligodendroglia tumoral sería también capaz de expresar GFAP en los tumores derivados de esta línea celular, no solo en sus formas clásicas sino en los tumores eosinófilos y mixtos.

En el mismo sentido figura el estudio de 124 oligodendrogliomas con métodos inmunohistoquímicos, impregnaciones argentícas y cultivo de tejidos en los que se demuestra la secuencia del desarrollo de GFAP en células de morfología inequívocamente oligodendroglial hasta formarse elementos astrocitoides, bien distintos de los habituales astrocitos englobados (16,17).

(Figura 3)

COMO CONSECUENCIA, EXISTE UNA VÍA DE METAPLASIA ASTROCÍTICA DE LAS CÉLULAS OLIGODENDROGLIALES TUMORALES QUE PERMITE SUPONER QUE, AL MENOS UN PARTE DE LOS TUMORES MIXTOS, SEAN CONSECUENCIA DE DICHOS FENÓMENOS METAPLÁSICOS EN UN PREVIO OLIGODENDROGLIOMA.

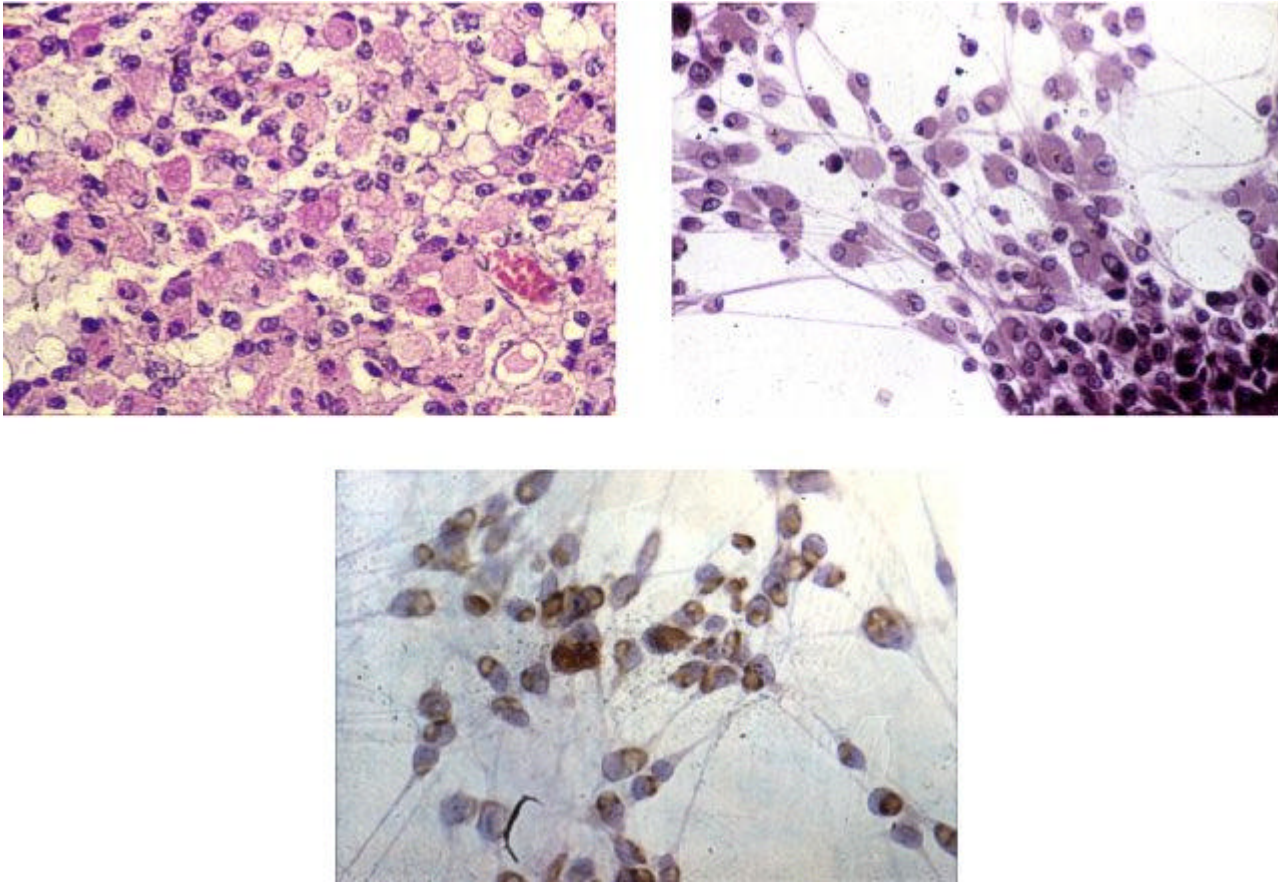


Fig.2. Oligodendroglioma eosinófilo. A). células poligonales de núcleo lateralizado y citoplasma eosinófilo (minigemistocitos). Asociación difusa, semejante a la del oligodendroglioma clásico. B). Cultivo de tejidos al 21 día. Las células mantienen su morfología panzuda y eosinófila sobre un patrón "in vitro" de tipo oligodendroglial. C). Cultivo de tejidos al 21 día. Las células emigradas expresan GFAP.

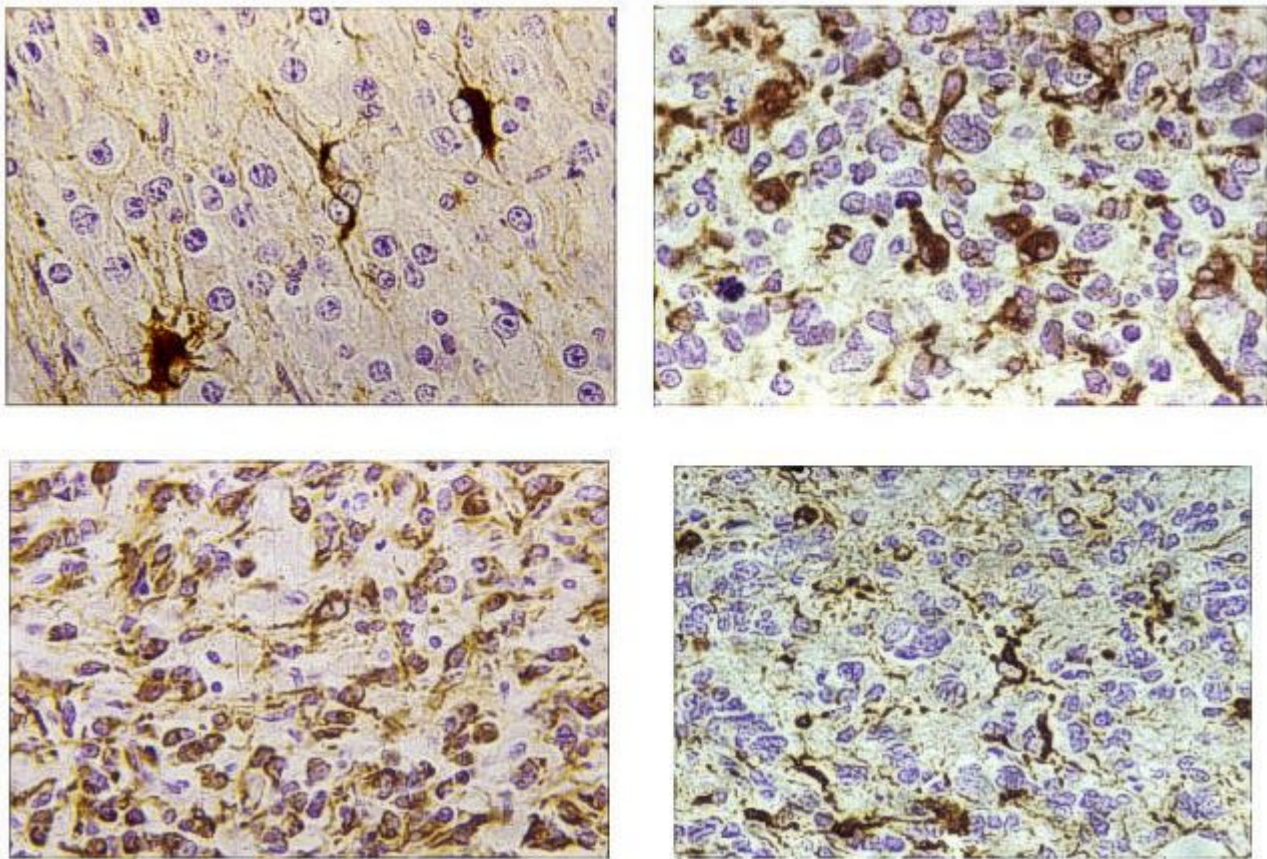


Fig.3. Oligodendroglioma clásico. Las técnicas inmunohistoquímicas para GFAP demuestran: A). Astrocitos atrapados en un área de infiltración por un oligodendroglioma. B). Las células oligodendrogliales tumorales expresan GFAP en forma variable. Unas mantienen su morfología clásica con citoplasma redondeado, mientras que otras emiten ya algunas expansiones. C). La mayor parte de las células emiten ya expansiones únicas de cierta longitud. D). Algunas de ellas emiten varias expansiones, adoptando un cierto aspecto astrocitoide, pero siempre de menor tamaño.

Criterios de malignidad

2. Los criterios de malignidad.

2. En segundo lugar, a pesar del proverbial buen pronóstico del oligodendroglioma, a lo largo de la bibliografía se han multiplicado los intentos de establecer unos criterios pronósticos fiables. Con carácter general, los criterios pronósticos pueden separarse en 3 grandes grupos (18)

Dentro de los parámetros biológicos, el sexo carece de valor y la localización tiene un valor muy relativo. La mayor sobrevida de los tumores frontales esta más en relación con la mayor posibilidad de resecciones radicales que la del resto de los lóbulos del cerebro no frontales. El propio concepto de radicalidad quirúrgica es dudoso por la capacidad del oligodendroglioma para infiltrar amplias zonas profundas del cerebro sin alterar apenas su aspecto macroscópico.

No sucede lo mismo con la edad, ya que mientras que los oligodendrogliomas de la infancia y adolescencia tienen una sobrevida media de 5 años, los tumores más agresivos se desarrollan por encima de los 55 años (19).

Ya desde un punto de vista anatomopatológico, la lista de criterios propuestos es muy amplia. En la Tabla (I) se exponen los distintos criterios utilizados en la abundante bibliografía, figurando en letras mayúsculas los más valiosos y en minúsculas, los que aun habiendo sido valorados, no poseen tanta validez. Estos criterios se han utilizado tanto en estudios clásicos, como con fines estadísticos para análisis multifactoriales

TABLA I

CRITERIOS DE MALIGNIDAD PROPUESTOS

DENSIDAD CELULAR POLIMORFIA VERSUS ATIPIA NECROSIS PRESENCIA DE CÉLULAS GIGANTES	mitosis proliferación vascular índice nucleoplasmático ausencia de microquistes diseminación subpial proliferación peritumoral
---	---

Como puede verse, sorprendentemente, en todas las series llama la atención el escaso valor de la presencia de divisiones mitóticas, siendo los más fiables la densidad celular, polimorfia versus atipia, necrosis y aparición de células gigantes.

Continuando con los aspectos anatomopatológicos, las tasas de sobrevida han variado en relación con los avances de la clínica. En la TABLA (II) se exponen los resultados obtenidos entre 1935 y 1958 y entre 1968 y 1987.

TABLA II

PERIODO 1935 – 1958

Año	Autor	Casuística	Sobrevida
1935	Elvidge y cols		1,5 años
1947	Shenkin y col	25 casos	3 años
1951	Horrax y Wu	26 casos	7 años

PERIODO 1968 – 1987

1968	Weir y Elvidge	63 casos	5,8 años
1950	Earnest y cols	107 casos	4 años
1983	Smith y cols	323 casos	8 años
1986	Morck y cols	108 casos	2,3 años
1987	Burger y cols		5,1 años

De este modo, salvo en la serie de Morck y cols, la sobrevida ha ido aumentando en relación con los progresos de la neurocirugía y, en buena parte, con el tamaño de las series estudiadas (20-27)

Otra de las consecuencias de estas revisiones es que la MAYORÍA de los oligodendrogliomas pueden dividirse en dos grupos que se ENCUADRARÍAN en los grados II y III, nunca totalmente benignos los del grupo I ni tan agresivos como los glioblastomas los del grado IV. Algunos autores admiten más de dos grupos, pero este punto de vista esta rechazado por la mayoría. En cualquier caso, las gradaciones conllevan un cierto grado de rigidez, ya que hay tumores intermedios entre los grados II y III que difícilmente pueden encuadrarse en uno u otro grupo. No olvidemos que toda división es artificiosa y que la naturaleza no distingue compartimentos estancos, los cuales no son sino una manera de entendernos aun a sabiendas que su irrealidad. La lista de posibles criterios es bastante amplia y ha sido utilizada no solo bajo puntos de vista clásicos, sino que han servido de base para estudios estadísticos multifactoriales. Estos criterios pronósticos se exponen en las siguientes tablas.

TABLA III

SOBREVIDA EN RELACIÓN CON EL GRADO HISTOLÓGICO

Año	Autor	Casuística	Sobrevida grado I	Sobrevida grado II	Sobrevida grado III	Sobrevida grado IV
1950	Ringertz	78 casos		5,5 años	4 años	
1970	Wislawski	70 casos		8 años	6,6 años	
1978	Neumann y cols	28 casos	8 años	6 años	1,5 años	
1986	Ludwig y cols	32 casos	10,3 años	4,7 años	5 años	1,3 años

(19,28,29,30)

Las recidivas locales constituyen la regla en la evolución desfavorable del oligodendroglioma. Estas recidivas pueden aparecer manteniendo la misma imagen histológica o pueden mostrar imágenes de mayor agresividad tal y como se expone en la Tabla (IV).

TABLA IV

VARIABILIDAD HISTOLÓGICA EN RECIDIVAS DE OLIGODENDROGLIOMAS

Año	Autor	Imagen invariable	Imagen moderadamente agresiva	Imagen muy agresiva
1966	Vazquez	50%	22%	10%
1996	Escalona Z	7,5%	25%	25%

Como puede verse, las cifras son muy distintas, por lo que no pueden establecerse parámetros fiables (31,32).

Igualmente las cifras de sobrevida tras la cirugía, en especial el concepto de "resección radical" deben valorarse con suma prudencia. Lo mismo puede decirse de las supervivencias tras tratamientos radioterápicos o quimioterápicos.

Por ultimo, en la bibliografía clásica figuran dos trabajos, ya clásicos, que exponen un concepto del glioblastoma como una neoplasia secundaria, consecutiva no solo a la transformación maligna de tumores astrocíticos en el sentido de Kernohan, sino de tumores ependimarios u oligodendrogliales. (28,33). A propósito de ellos, en todas las casuísticas figuran casos de glioblastomas o meduloblastomas con una evolución más prolongada que la habitual. Uno de los casos de nuestra serie fue clasificado inicialmente como glioblastoma, y solamente gracias a un muestreo exhaustivo se pudieron encontrar imágenes que permitieron encuadrarlo como un oligodendroglioma masivamente desdiferenciado.

(Figura 4)

Estos son los casos que se beneficiaran en un futuro, casi presente, de las nuevas técnicas como la definición de la naturaleza oligodendróglica por medio de lectinas (34), el estudio de las tasas de proliferación con Ki67 o similares, y especialmente, la Biología Molecular. Consecuentemente, es probable que nuestros conceptos sobre este tipo de tumor varíen considerablemente con respecto a lo que viene siendo admitido clásicamente (35).

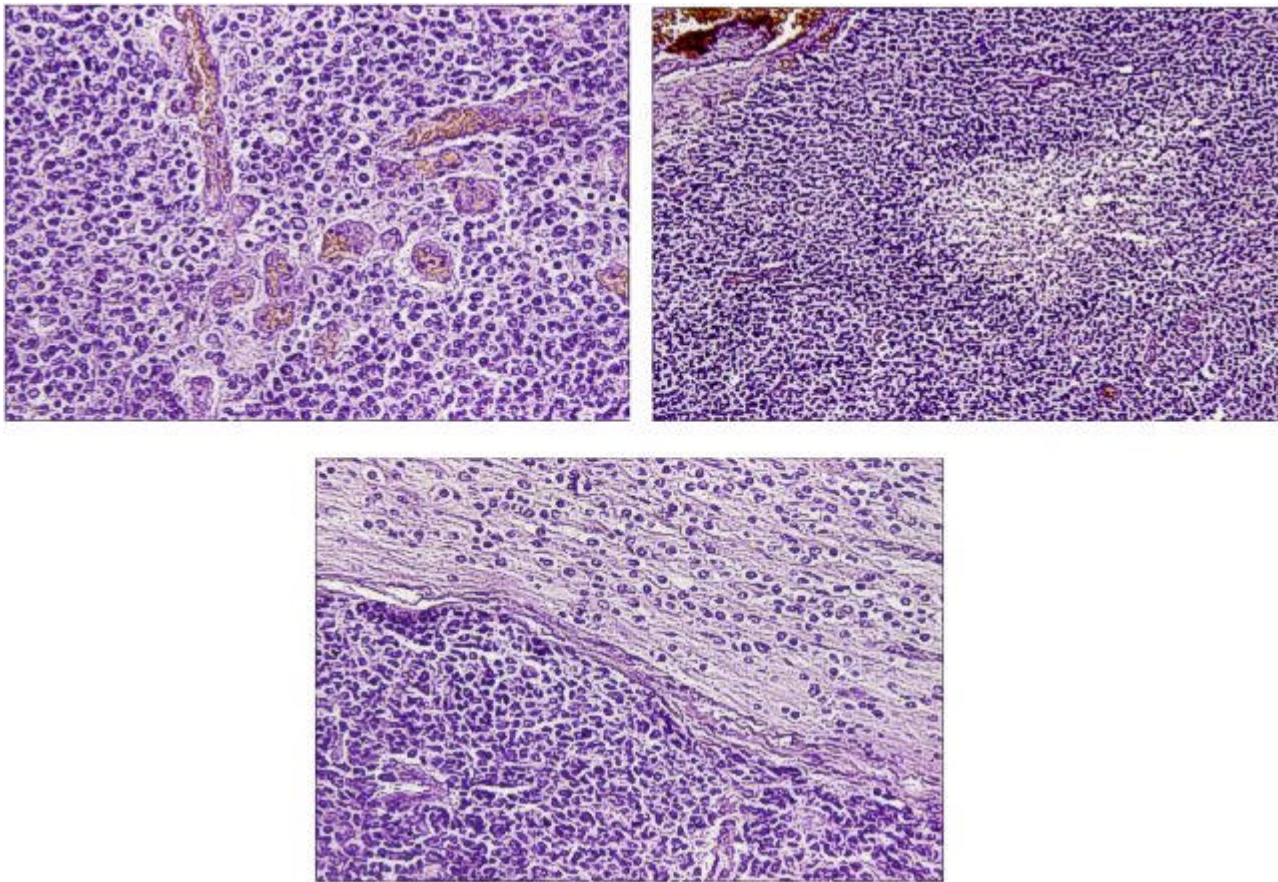


Fig. 4: Oligodendroglioma maligno. Las dos imágenes superiores (A y B) sugieren un glioblastoma en función de la densidad celular, proliferación vascular endotelial (izquierda) y necrosis puntiforme (derecha). Sin embargo, un muestreo amplio demostró la coexistencia de áreas desdiferenciadas y zonas claramente oligodendrogliales

Bibliografía

1. - Zülch, K.J: Histological typing of tumors of the Central Nervous System. International Histological Classification of Tumors (W.H.O.) Geneva 1979
2. - Kleihues P.; Burger, P.C. y Scheithauer, B.W. Histological typing of tumors of the Central Nervous System. WHO Blue book, 2nd Edition Springer, Berlin 1993
3. - Kleihues, P y Caveneee, W.K. Pathology & Genetics. Tumours of the Nervous System. IARC Press. Lyon 2000.
4. - Reifenberger, J. Reifenberger, G. Liu, I, James, C.D. Wechsler, W. Collins, V.P. Molecular genetic analysis of oligodendroglial tumors shows preferential allelic deletions on 19q and 1p. Amer. J. Pathol. 1994, 145, 1175-119
5. - Kraus J.A., Kopman J., Kastel P., Mainz D., Brandner S., Schramm J. Louis D.N., Wiestler O.D., von Deimling A. Shared allelic losses of chromosomes 1p and 15q suggest a common origin of oligodendrogliomas and oligoastrocytoma. J. Neuropath. Exp. Neurol. 1995, 54, 91-95
6. - Takei, Y, Mirra, S.S. y Miles, MM.L. Eosinophilic granular cells in oligodendrogliomas. Cancer 1976, 1968-1976
7. - Escalona Zapata, J. Uncommon oligodendrogliomas. Acta Neuropathol (Berlin) Suppl. VII. 1981, 94-96.
8. - Herpers M.J.H.M. y Budka H. Glial Fibrillary Acidic Protein in oligodendroglial tumors. Gliofibrillary oligodendroglioma and transitional oligoastrocytoma as subtypes of oligodendroglioma. Acta Neuropathol (Berlin) 1984, 64, 265-272
9. - Meneses A.C.O., Kepes J.J. y Sternberger N.H. Astrocytic differentiation of neoplastic oligodendrocytes. J. Neuropath. Exp. Neurol. 1982, 41, 368
- 10.- Escalona Zapata, J. Cases Huerta M.J. Diez Nau, M.D. y Lopez Martinez Bernal, B. Estudio del oligodendroglioma y sus variantes por medio del cultivo de tejidos. Rev. Esp. Patol. 2004, 37, 65 -72
- 11.- Raaf M.C. Miller R.H. y Noble M.A. A glial progenitor cell that develops "in vitro" into astrocyte or an oligodendrocyte depending of culture medium. Nature 1983, 303, 390-396
- 12.- Raaf M.C. Abney E.R. Miller R.H. Two lineal lineages diverge prenatally in rat optic nerve. Dev. Biol. 1984, 106, 53-60

- 13.- De la Monte S.M. Uniform lineage of oligodendrogliomas. *Am. J. Pathol.* 1989, 135, 520-540
- 14.- Choi B.H. y Kim R.C. Expression of glial fibrillary acidic protein in immature oligodendroglia. *Science* 1984, 223, 407-408
- 15.- Escalona Zapata J. Astrocytes in brain tumors. Differentiation or trapping? *Histol. Histopathol.* 1994, 9, 325-332
- 16.- Hart, M.N., Petito, C.K. y Earle, K.M. Mixed gliomas. *Cancer*, 1974, 33, 134-140
- 17.- Escalona Zapata J, Miranda Nieves G., Gutierrez Molina M y Martinez A.M. Astrocytes en oligodendrogliomas. Estudio con impregnaciones argentícas, inmunohistoquímica y cultivo de tejidos. *Patología* 2002, 35, 533-542
- 18.- Cruz Sanchez, F.F. y Escalona Zapata, J. Prognostic Criteria of Brain Tumors. Ed Complutense. Madrid 1999
- 19.- Neumann, J. Kimpel, J. y Gullotta, F. Das Oligodendrogliom *Neurochir.* 1978, 21, 35-42
- 20.- Elvidge, A.R. Penfield, W y Cone, W. The gliomas of the central nervous system. *Proc. Ass. Res. Ment. Dis.* 1935, 16, 107-115
- 21.- Shenkin, H.A. Grant, F.C. y Drew, J.H. Postoperative period of survival of patients with oligodendroglioma. *Arch Neurol. Psychiatr.* 1947, 58, 71-715
- 22.- Horrax, G y Wu, W.O.. Postoperative survival of patients with intracranial oligodendroglioma with special reference to radical tumor removal. A study of 26 patients. *J. Neurosurg.* 1951, 8, 473-479
- 23.- Weir, B y Elvidge, A.R. Oligodendrogliomas. A study of 63 cases. *J. Neurosurg.* 1968, 29, 500-505
- 24.- Earnest, F. Kernohan J.W. y MckCraig, W. Oligodendrogliomas. *Arch. Neurol. Psychiatr.* 1950, 63, 964-976
- 25.- Smith, M.T. Ludwig, C.L Godfrey A.D. y Armbrustmacher, V.W. Grading of oligodendroglioma *Cancer* 1983,52, 2107-2114
- 26.- Morck S.J. Halvorsen, T.B. Lindegaard, K.F. y Eide G.E. Oligodendroglioma. Histologic evaluation and prognosis. *J. Neuropath. Exp. Neurol.* 1986, 45, 65-78
- 27.- Burger, P.C., Rawlings, C.E., Cox, E.B., McLendon, R.E., Schold, S.C. y Bullard, D.E. Clinicopathological correlations in the oligodendrogliomas. *Cancer*, 1987, 59, 1345-1352
- 28.- Ringertz, N. Grading of gliomas. *Acta Pathol. Microbiol. Scand* 1950, 27, 51-64
- 29.- Wislowski, J. Cerebral oligodendrogliomas. Clinical manifestations, surgical treatment and histological findings in seventy cases. *Pol. Med. J.* 1970, 9, 162-172
- 30.- Ludwig, C.L., Smith, M.T., Godfrey, A.D. y Armbrustmacher, W.A. A clinicopathological study of 323 patients with oligodendrogliomas. *Ann. Neurol.* 1986, 19, 15-21
- 31.- Vazquez, J.J. Beitrag zur Pathologie der Gliomrezidive. *Zbl. Neurochir.* 1966, 27,1-19
- 32.- Escalona Zapata, J. Tumores del sistema nervioso central. Ed. Complutense. Madrid 1996
- 33.- Henschen, F. Tumoren des Zentralnervensystems und seiner Hüllen. En: Henke-Lubarsch: *Handb spez. Path. Anat. Hist.* 13/3, Springer, Berlin 1955
- 34.- Figols, J. Cervos-Navarro, J. y Cruz Sanchez, F.F. Lectins: reliable differentiation markers in human oligodendrogliomas. *Brain Tumor. Pathol.* 1993, 10, 1-6
- 35.- Burger, P.C. What is an oligodendroglioma ? *Brain Path.* 2002, 12, 257-259