

TUMORS CEREBRALS (I): SÍNDROMES TOPOGRÀFICS, CLÍNICA, DIAGNÒSTIC I TRACTAMENT

34484 Patologia del Sistema Nerviós
Neurocirurgia

Tema 19

Prof. Vicente Vanaclocha

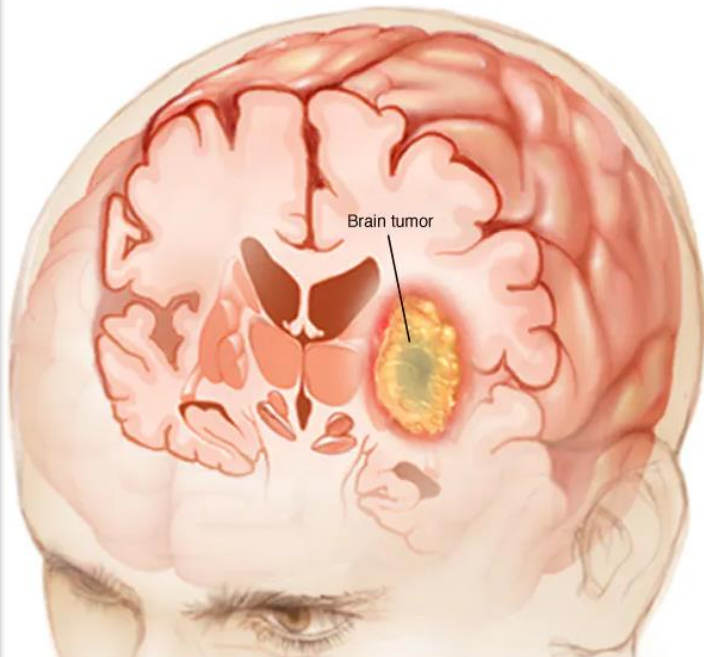
Prof. Pedro Roldan

Prof. Guillermo García-March

vivava@uv.es

pedro.rolدان@uv.es

guillermo.garcia-march@uv.es



Conceptes a desenvolupar

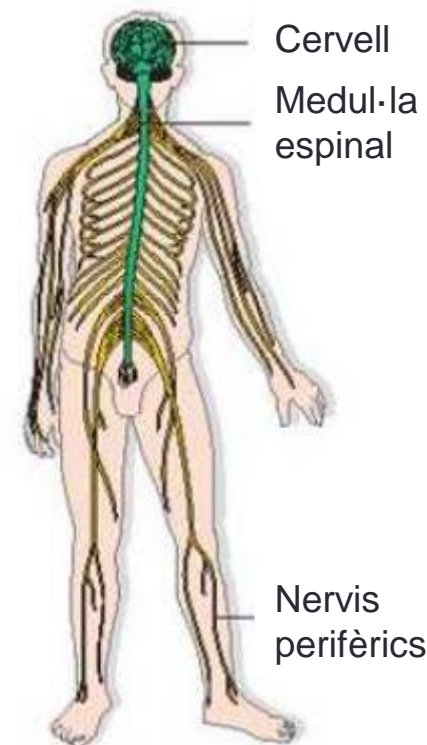
- **Aspectes generals dels tumors cerebrals**
 - *Epidemiologia*
 - *Clínica*
 - *Diagnòstic*
 - *Imatge*
 - *Marcadors tumorals*
 - *Tractament general*
- **Tipus (classificació)**
- **Metàstasis cerebrals**
- **Carcinomatosi meníngia**
- **Gliomes**
- **Limfoma cerebral**
- **Meningiomes**
- **Schwannomes**
- **Tumors glàndules (hipòfisi i pineal)**
- **Craniofaringioma**
- **Medul-loblastoma i ETMR**
- **Facomatosi**



Introducció

• Importància

- Tumors SNC = 2-3 % càncers
 - 90% cerebrals > meninges, medul·la, n. cranials
 - *INFANTS: 2n tumor més freqüent (darrere de leucèmia/limfoma) = Tumor sòlid més freqüent*
- ↑ Complexitat en diagnòstic i tractament (> 130 varietats)
- Millora en detecció precoç
 - ↑40 % en incidència els últims 30 anys
 - Millora i rapidesa en diagnòstic per imatge
- Identificació immunohistoquímica
 - Precisió en diagnòstic, pronòstic i tractament
- Tractament multimodal (cirurgia, quimioteràpia, radioteràpia) → PRECOÇ per a ↑ efectivitat



Factors etiopatogènics

Genètics

- Facomatosi
- Bessons, membres mateixa família, síndromes

Físics

- Radiacions ionitzants (Radioteràpia)
- TCE només si hi ha coincidència de cicatriu



Químics

- Nitrosourees sistèmiques
- Clorur de vinil (gliomes)
- Antracens (benzopirè, metilcolantrè, quinolones)

Biològics

- Virus (tumors experimentals)

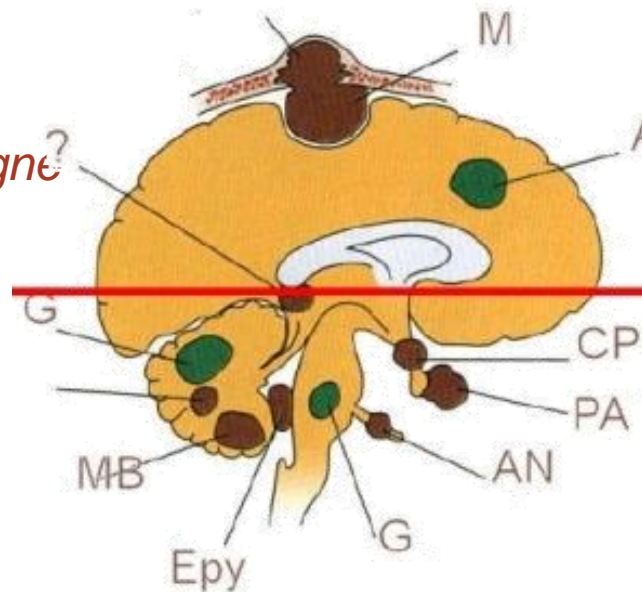


Epidemiologia

- Incidència: 15-17 casos / 100.000 hab./any (1/3 malignes)
 - Nivell mundial: 4,6 casos / 100.000 hab./any
 - RU: 18 casos /100.000 hab./any
 - EUA: 20-30 casos /100.000 hab./any (2019)
 - 2007: 15 casos / 100.000 hab./any

• Localització

- Adults → supratentorial
 - *Metàstasi, glioma maligne*
- Infants → infratentorial
 - *Astrocitoma (B), Medulloblastoma (M)*



Adults:

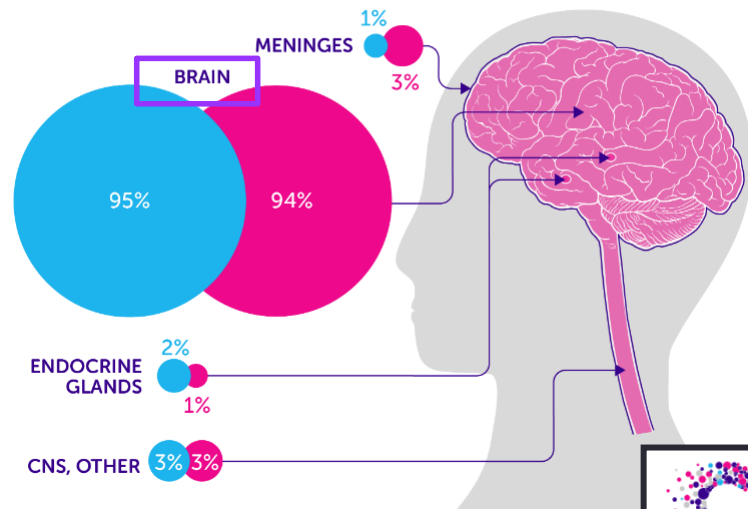
- Secondary common
- Lung, Skin, breast..
- Primary - Supratentorial
 - Astrocytoma / glioblastoma.
 - Meningioma

Children:

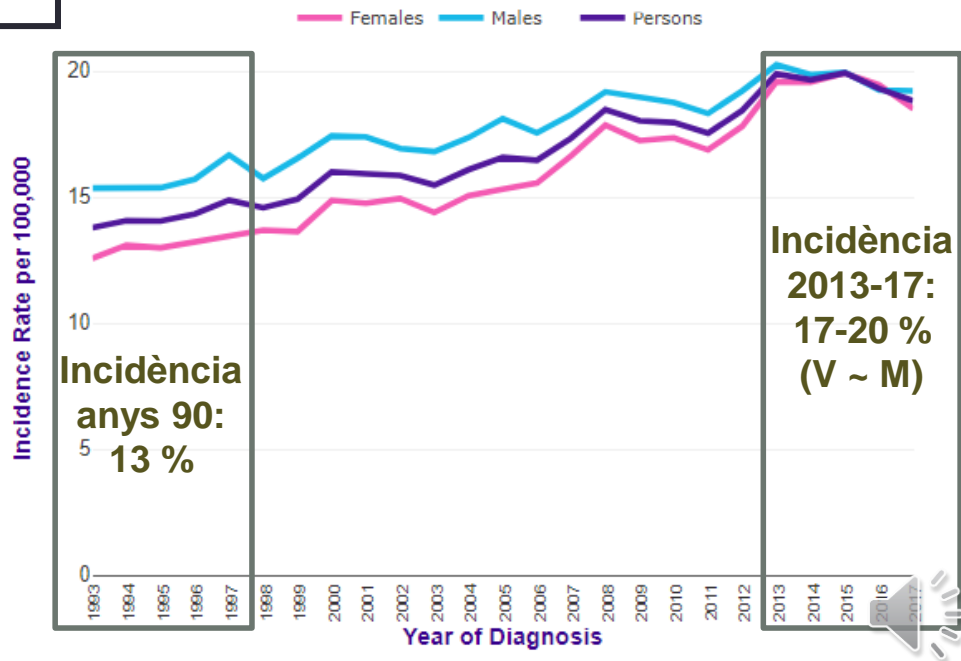
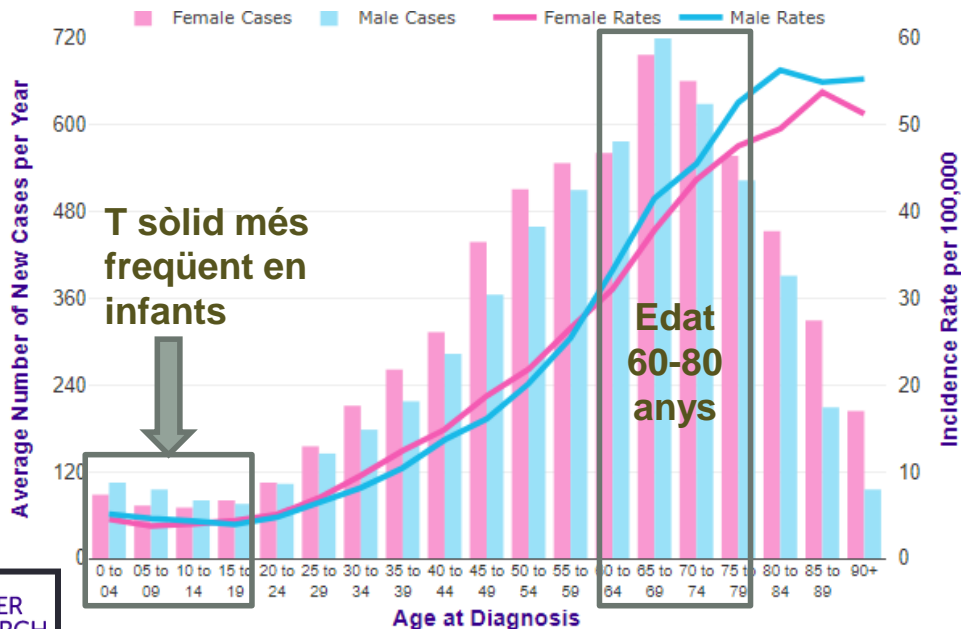
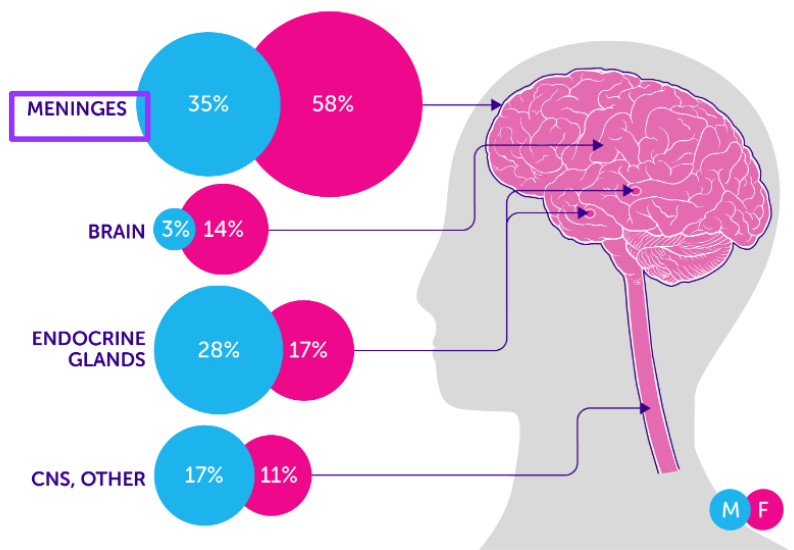
- 2nd common (leuk / lymph)
- Infratentorial
 - Astrocytoma (cystic cerebellar)
 - Medulloblastoma
 - Hydrocephalus.
 - Meningeal spread.



MALIGNANT BRAIN, OTHER CNS AND INTRACRANIAL TUMOURS: PERCENTAGE DISTRIBUTION BY ANATOMICAL SITE



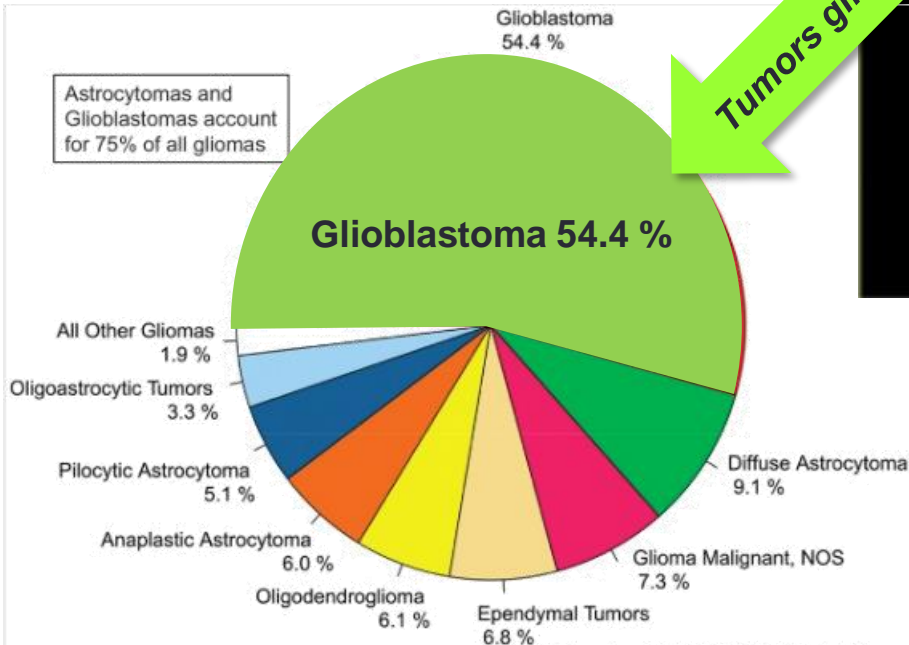
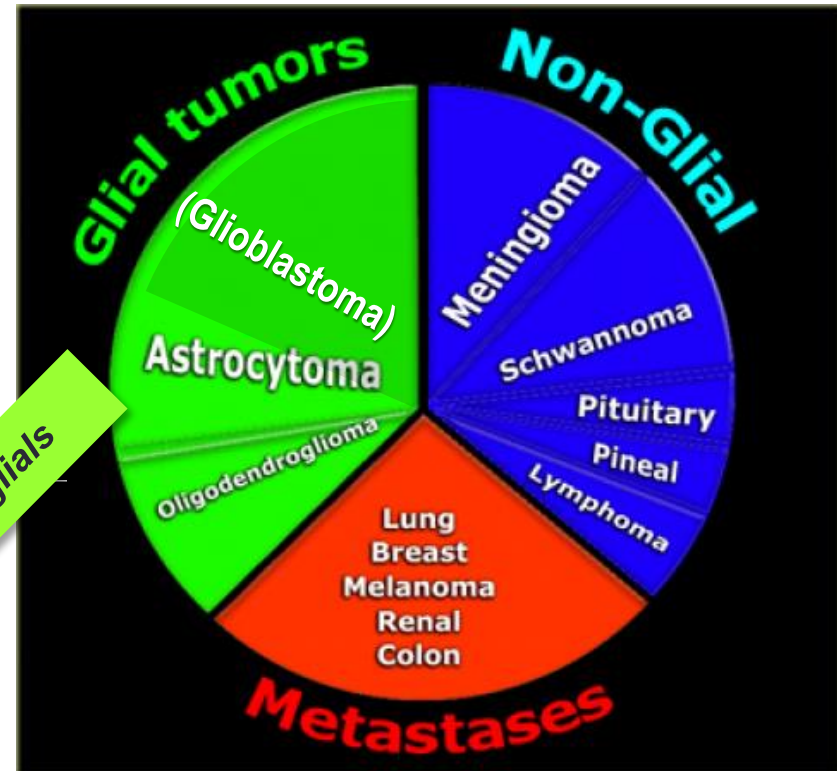
BENIGN BRAIN, OTHER CNS AND INTRACRANIAL TUMOURS: PERCENTAGE DISTRIBUTION BY ANATOMICAL SITE



Epidemiologia adults

• Tipus més freqüents

1. **Metàstasi**
2. *Glioblastoma multiforme*
3. *Meningioma*
4. *Astrocitoma baix grau*



Epidemiologia adults

- Tumors primaris (OMS)

- **1/3 malignes**

- $\frac{1}{2}$ = *glioblastoma*

- 2/3 no malignes

- $\frac{1}{2}$ = *meningiomes*

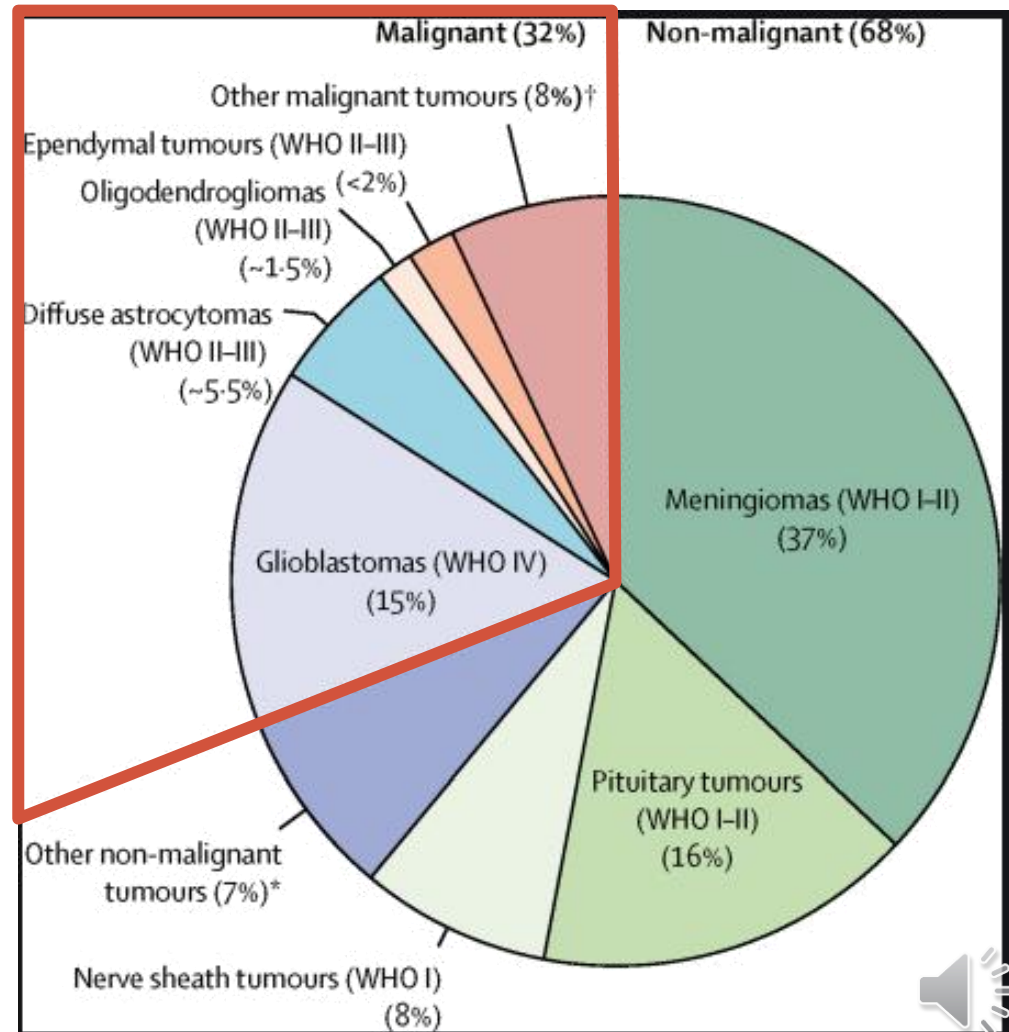
- $\frac{1}{4}$ = *hipofisaris*

- $\frac{1}{4}$ = *schwannomes i altres*

Tumors Cerebrals no solen metastatitzar (0,4 %)



2/3 per GBM



Epidemiologia infants



- Incidència: 2-5 casos /100.000 hab./any
 - Tumor sòlid més freqüent de la infància = 20 % tumors infància
 - Fossa posterior
 - Edat: infants més xicotets → més maligne
 - 2-8 % < 1 any
 - Relac. anomalies genètiques (congènites o RT per altres raons)
- Tipus més freqüents
 - (1r) Astrocitoma quístic cerebel → benigne més freqüent
 - “T. més freqüent en infants majors (10-16 anys)”
 - (2n) Medul·loblastoma → maligne més freqüent
 - “T. més freqüent infants xicotets (< 6 anys)”
 - Ependimoma, papil·loma plexes coroidals, PNET, teratoma...
 - Mx. són excepcionals
 - MIR: “Craniofaringioma → supratentorial més freqüent”

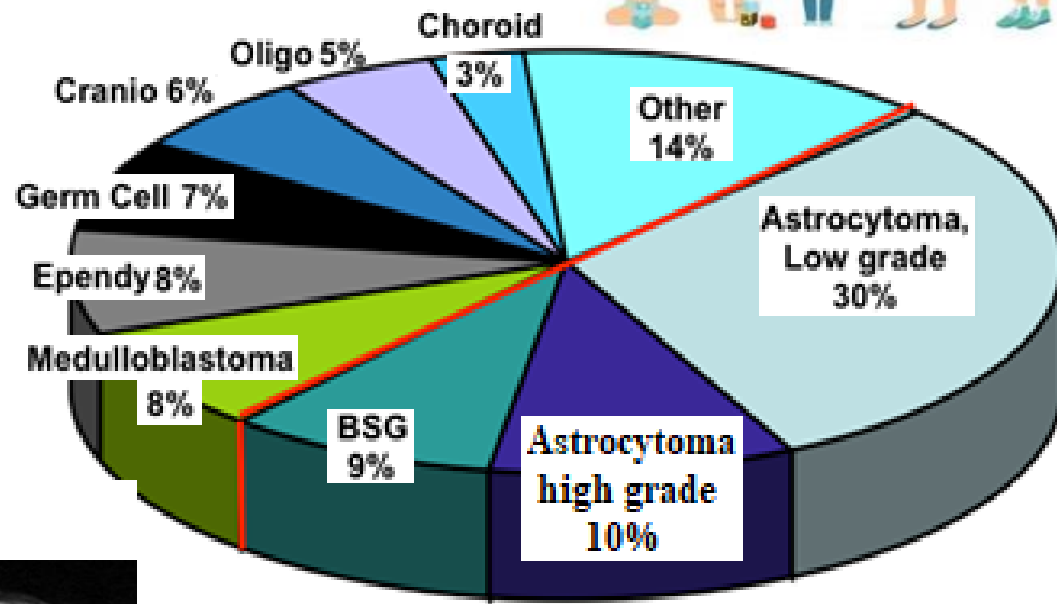


Epidemiologia infants

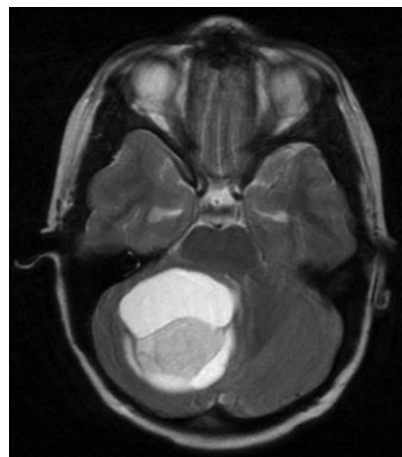


• Particularitats

- Debut: clínica de HTIC
 - \uparrow grandària
 - Fossa posterior
- Mal pronòstic
 - Resecció quirúrgica complexa
 - Protocols variables



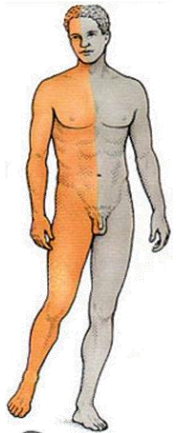
Tumors cerebrals primaris de l'infant



Medul·loblastoma (esquerra 2 a.) i astrocitoma quístic del cerebel (dreta, 8 a.). RM Axial T2



- Dèficit neurològic no focal
 - **CEFALEA** (50 %) > demència, canvi de personalitat, trastorn de la marxa, clínica de HTIC (infants)
- Dèficit neurològic focal de progressió subaguda
- Convulsions
- Síntomes generals
 - Quadre constitucional, malestar general, febra... → Mx
 - Alteracions hormonals → Eix hipotàlem-hipofisari



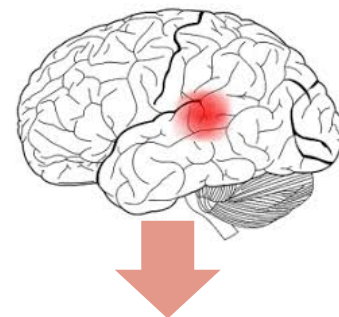
PRESENTACIÓ:

- Síntomes de HTIC (cefalea)
- Dèficit neurològic focal (65 %)
- Convulsions (15 %)



Diagnòstic

- Clínica
 - Síntomes / signes de HTIC, dèficit neurològic focal, convulsions, símptomes generals (Metàstasis)
- Examen clínic / neurològic
 - Localització anatòmica del tumor dins del SNC
- Estudis de neuroimatge
- PET
- Estudi vascular
- Estudi d'extensió
- Caracterització histològica i genètica



Afàsia, apràxia, disàrtria?



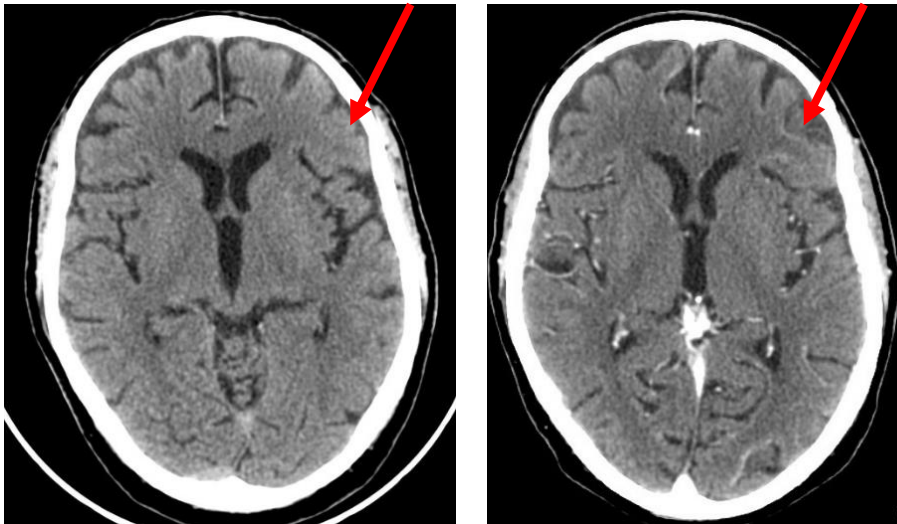
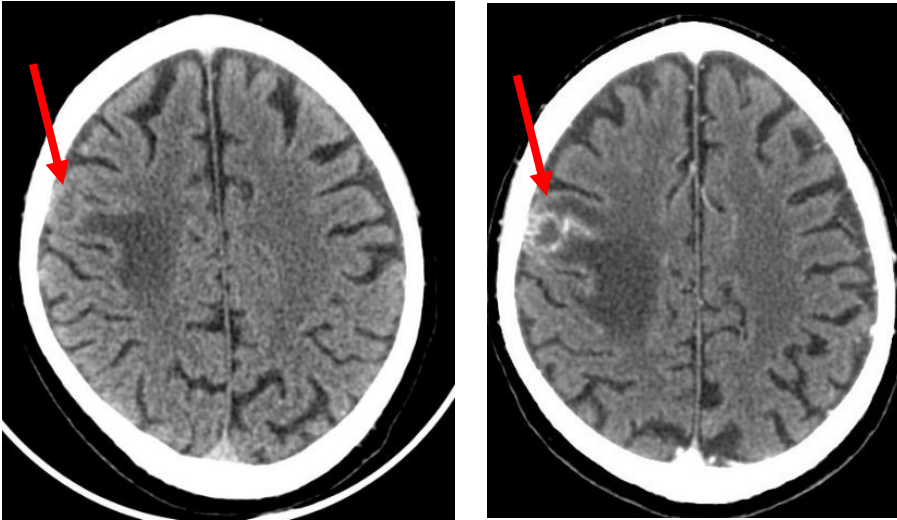
Diagnòstic

- Clínica
- Examen clínic / neurològic
- Estudis de neuroimatge
 - TC cranial → Massa (supratentorial), hemorràgies, calcificacions...
 - RM cerebral → Defineix lesió i relació amb estructures adjacents
 - *Espectroscòpia → Diagnòstic bioquímic*
 - *Tractografia → Relacions amb fascicles i vies*
 - *RM funcional → Localització àrees eloqüents*
 - *Tècniques d'integració TC-RM en 3D (imatge) i de transferència de protons d'amides (3D-APT, diagnòstic histològic)*
- PET
- Estudi vascular
- Estudi d'extensió
- Caracterització histològica i genètica

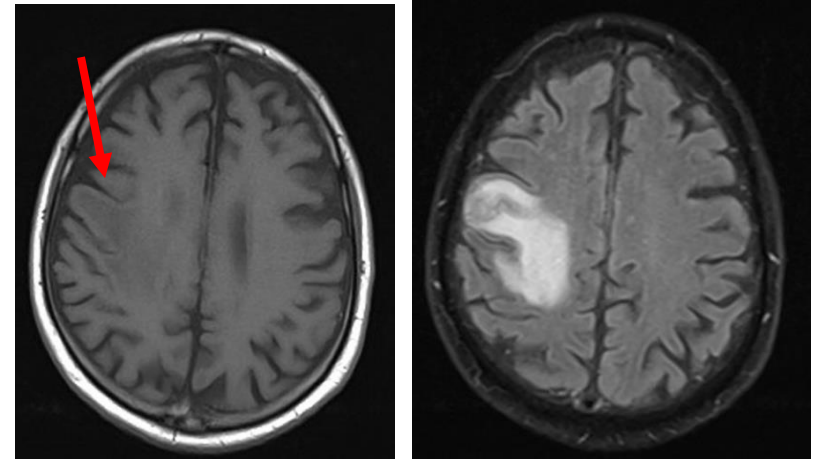


Diagnòstic: TC versus RM (Metàstasi cerebral)

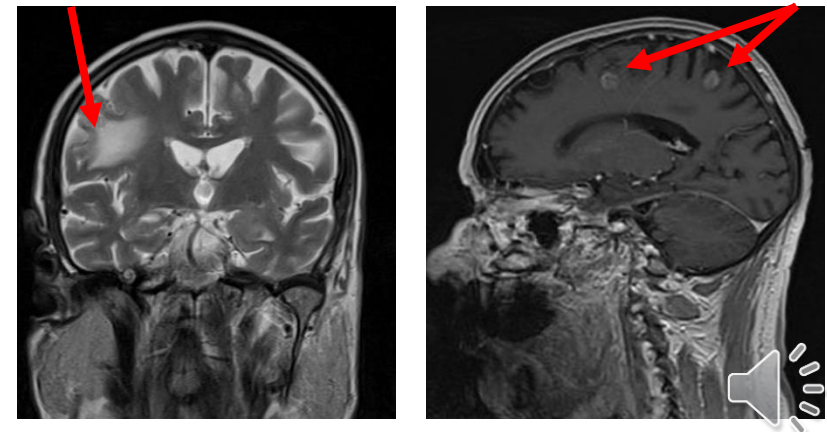
TC sense (esquerra) i amb (dreta) contrast



RM axial T1 (esquerra) i Flair (dreta)

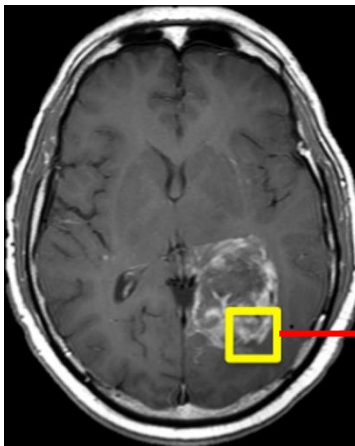


RM coronal T2 (esquerra) i Sagital T2 C+ (dreta)

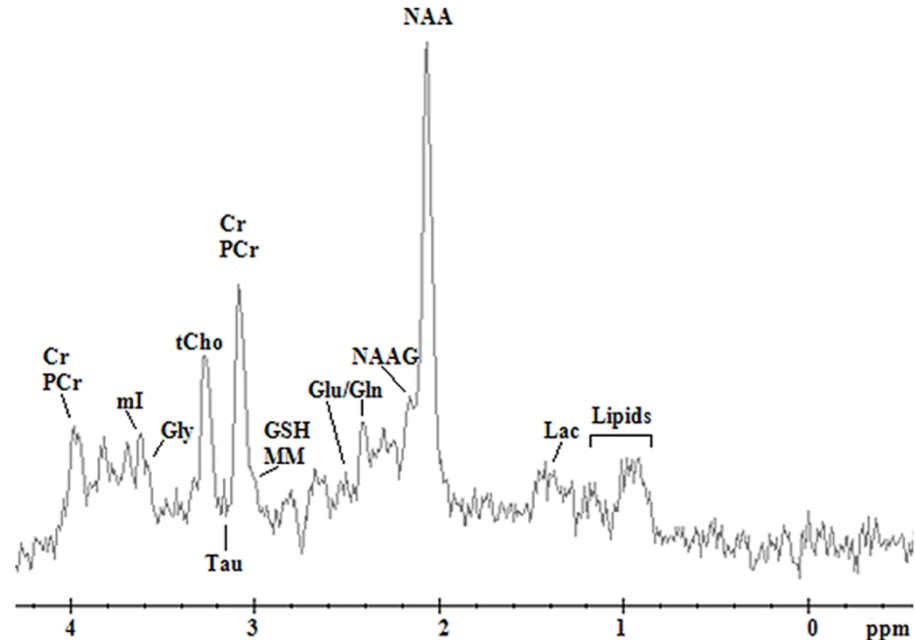


Diagnòstic: RM-Espectroscòpia

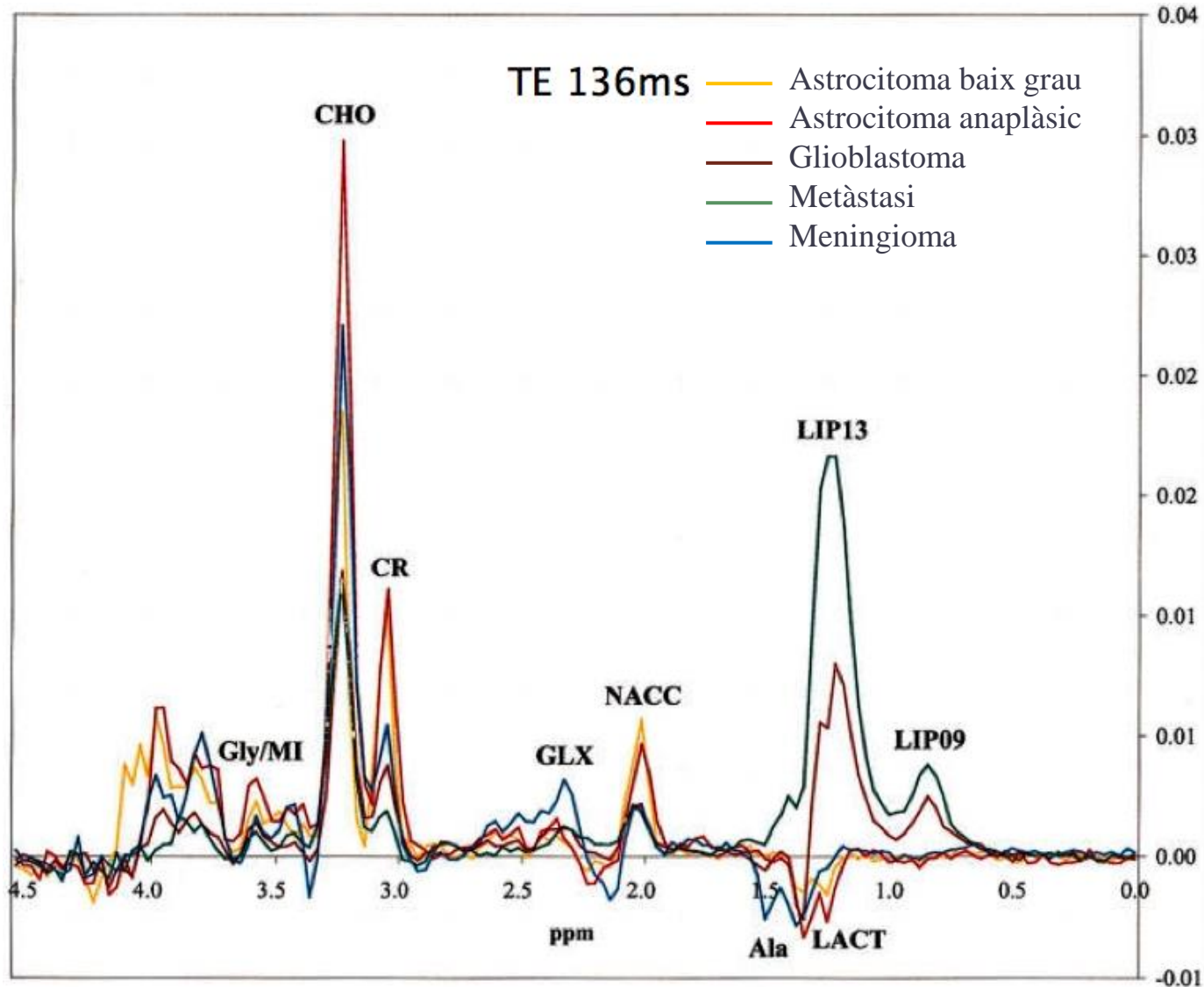
- Anàlisi espectral de l'absorció o emissió de radiació electromagnètica a certes longituds d'ona
 - *Determinar l'estructura i grups funcionals en compostos orgànics.*
- Presenta la informació com un espectre de components bioquímics



Vòxel seleccionat

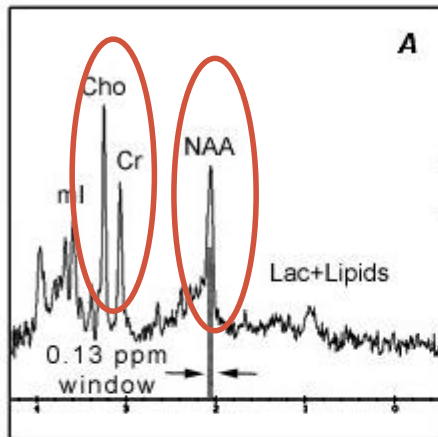


Diagnòstic: RM-Espectroscòpia

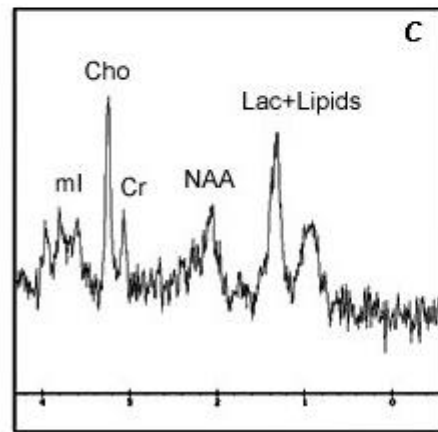
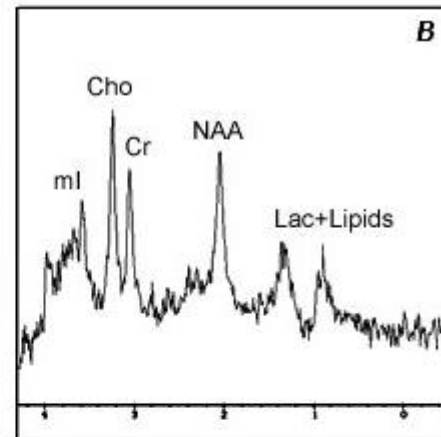


Diagnòstic: RM-Espectroscòpia

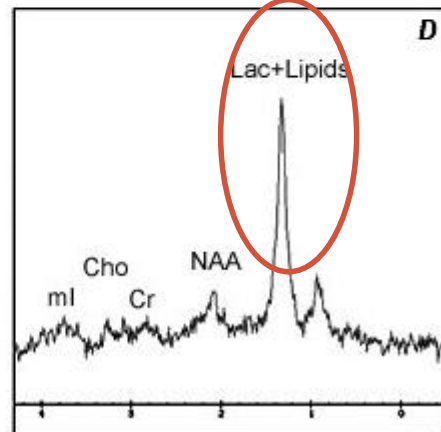
Astrocitoma grau I



Astrocitoma grau II



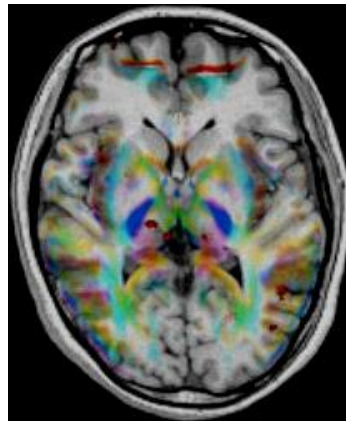
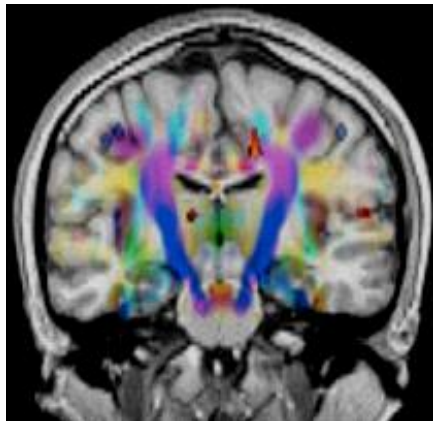
Astrocitoma grau III



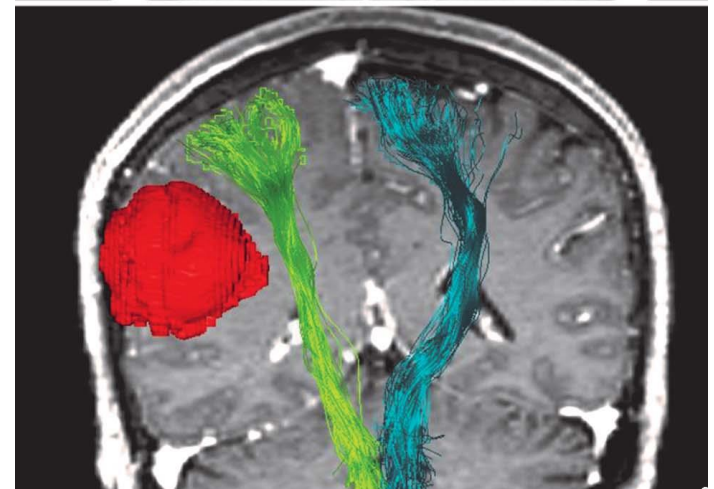
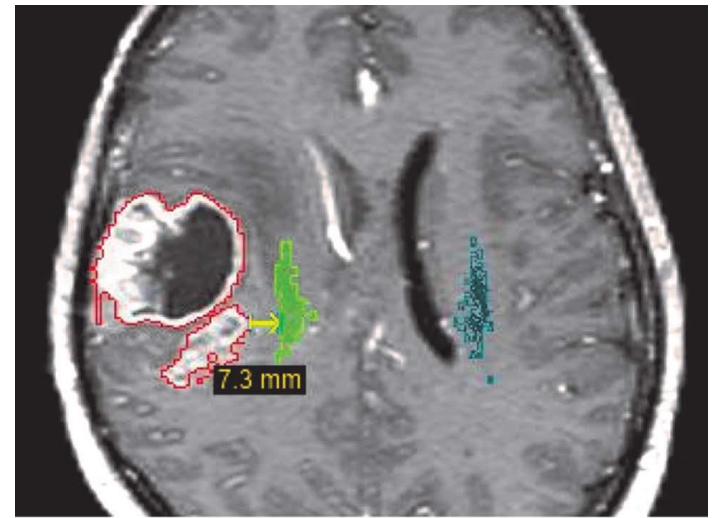
Astrocitoma grau IV



Diagnòstic: RM-Tractografia

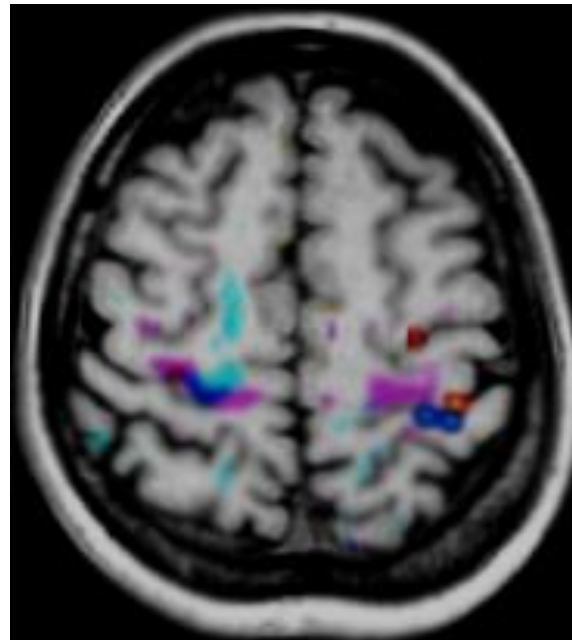
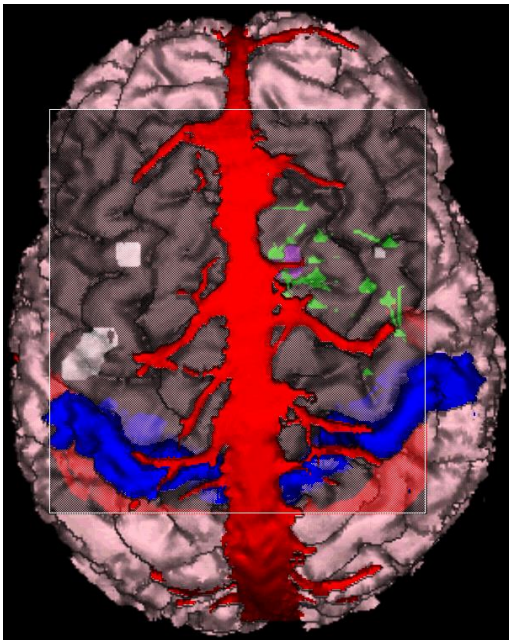


- Defineix feixos, tractes i fascicles
 - *Imatges DTI (diffusion tensor imaging)*
 - *Vies desplaçades / infiltrades pel tumor*
 - *Important per al tractament quirúrgic i pronòstic funcional*

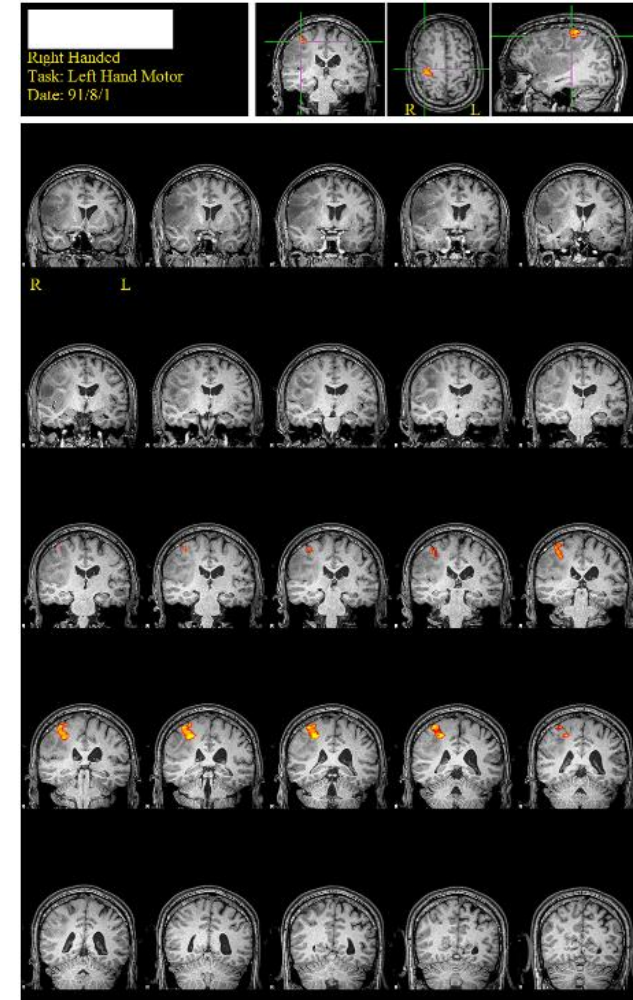


Diagnòstic: RM funcional

- Identificació d'àrees cerebrals eloqüents (sensitiva, motora, relacionades amb la parla)



Blau: àrea motora
Rosa/marengo: àrea sensitiva

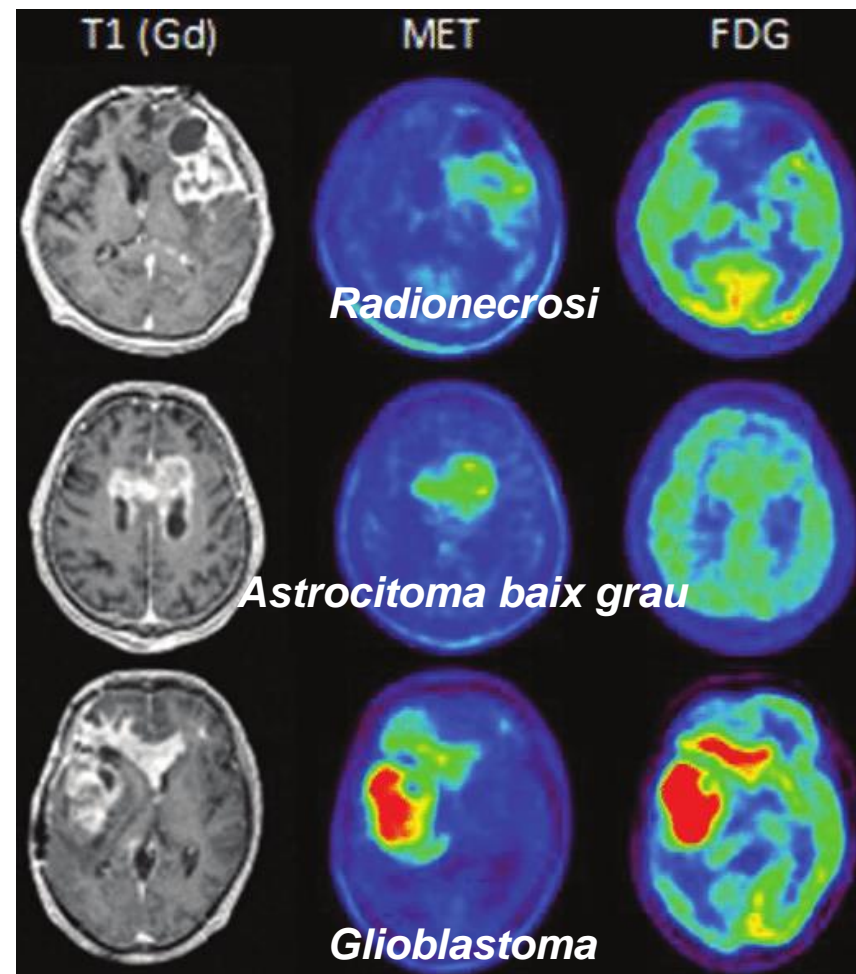


Coronal, mà esquerra



Diagnòstic

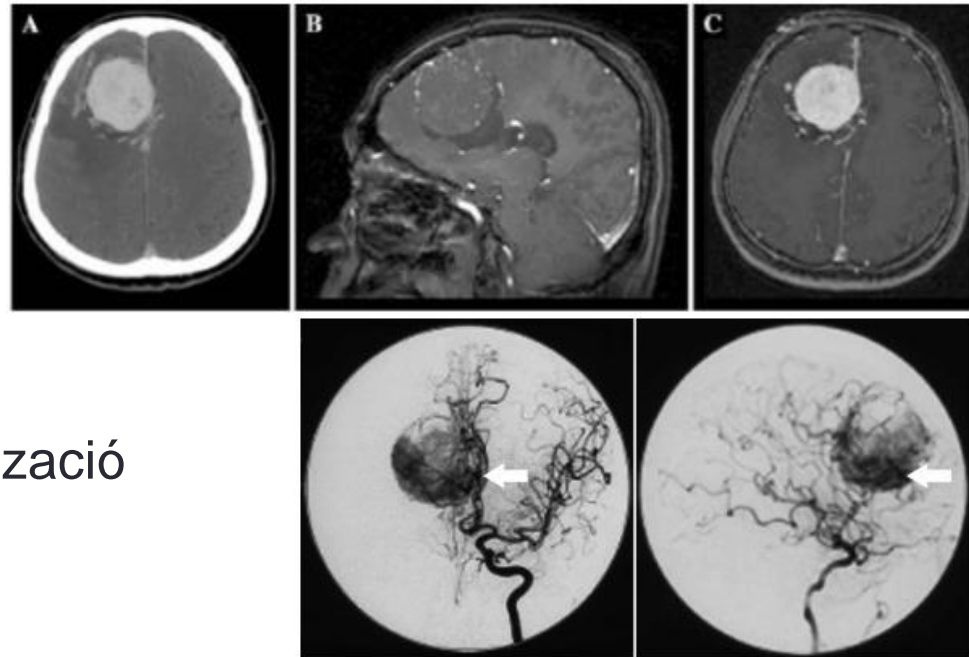
- Clínica
- Examen clínic / neurològic
- Estudis de neuroimatge
- PET
 - DD radionecrosi *versus* tumor
 - Tumor agressiu *versus* benigne
 - *Estudi d'extensió (càncer primitiu)*
- Estudi vascular
- Estudi d'extensió
- Caracterització histològica i genètica



Radionecrosi (dalt), astrocitoma de baix grau (mig) i glioblastoma (baix)

Diagnòstic

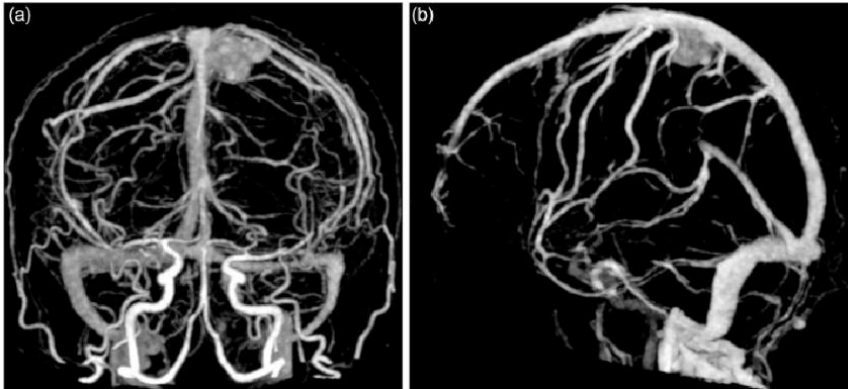
- Clínica
- Examen clínic / neurològic
- Estudis de neuroimatge
- PET
- Estudi vascular
 - Angio-RM, angio-TC
 - Angiografia → Permet embolització prequirúrgica
- Estudi d'extensió
- Caracterització histològica i genètica



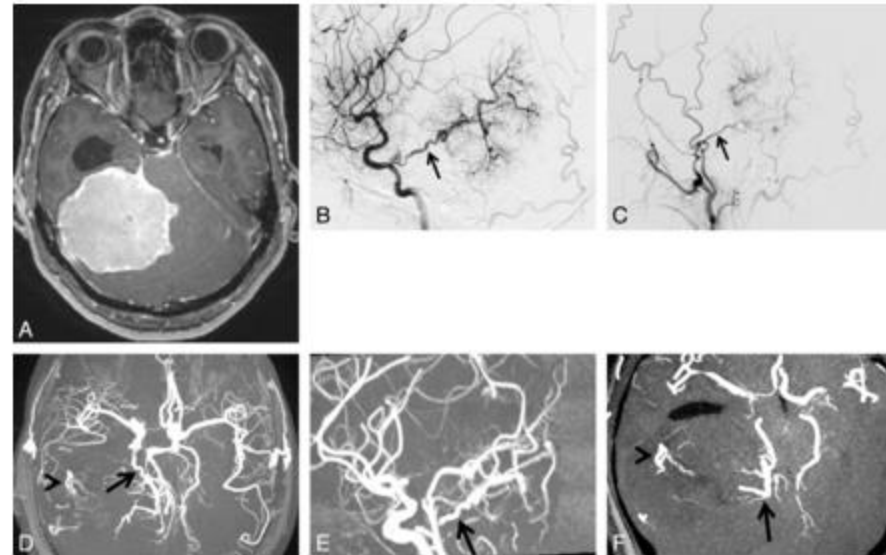
*Meningioma del falx – RM
angiografia dels vasos nutrics*



Diagnòstic



Meningioma parasagital – Angio-TC

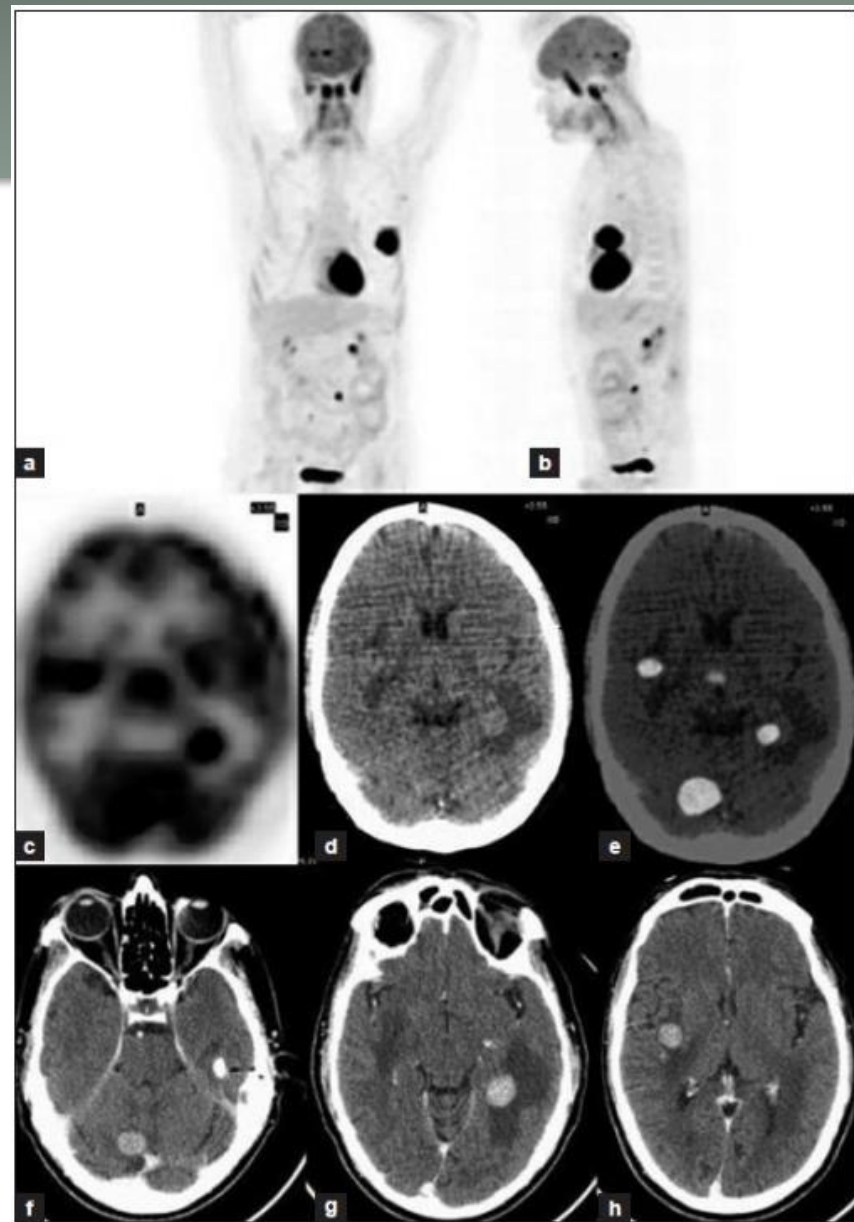


*Meningioma del tentori
Dalt, RM i angiografia
Baix, angio-RM (art. meníngia mitjana i
tentorial dreta)*



Diagnòstic

- Clínica
- Examen clínic / neurològic
- Estudis de neuroimatge
- Estudi vascular
- Estudi d'extensió (Metàstasis)
 - TC toracoabdominopelviana
 - PET *total body* – d'elecció?
- Caracterització histològica i genètica
 - Marcadors tumorals
 - Estudi genètic (Biòpsia o peça quirúrgica)



Metàstasis cerebrals de càncer de pulmó

Marcadors tumorals histològics

Marcador	Localització	Significat
GFAP (proteïna gliofibrilar àcida)	Astròcits diferenciats	Poc específica, també ↑ en TCE i EM
Pr S-100	Cèls. glials	Poc útil
Citoqueratina	Citoesquelet cèls. epitelials	Carcinomes, Mx
Cromogranina	Grànuls secretors cèls. (neuro)endocrines	T cresta neural
Sinaptofisina	Teixit neural i neuroendocrí	T pineal, PNET neuroblastoma
Enolasa específica neuronal (γ-enolasa, enolasa-2)	Isoenzim de neurones madures i neuroendocrines	Sensible, inespecífica de neuroendocrins
hCGT hiperglicosilada	Corion., coriocarcinoma	Mx corioca.
αFP	T cèls. germinals, ca. hepatocel·lular	Mx
CEA		Disseminació leptomeníngia
Ki-67 (MIB-1)	Factor de proliferació cel·lular (anticòs monoclonal)	Grau de malignitat



Valoració funcional

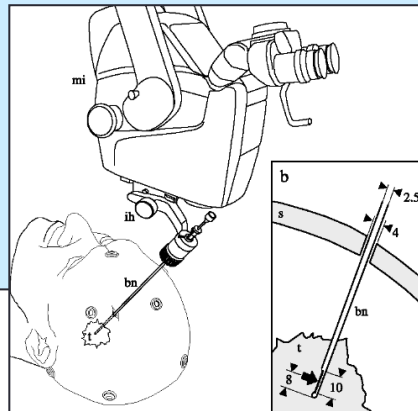
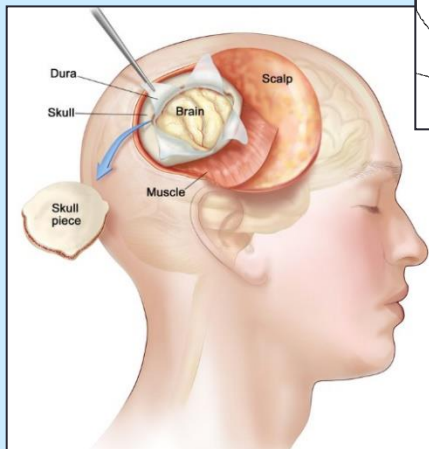
Índex Karnofsky	Valoració funcional
100	Normal, sense queixes, sense indicis de malaltia
90	Activitats normals, però signes/símptomes lleus de malaltia
80	Activitat normal però amb esforç, i amb alguns signes/símptomes de malaltia
70	Capaç de cuidar-se, però incapaç de portar a terme activitats normals o treball actiu
60	Requereix atenció ocasional, però pot cuidar-se a si mateix
50	Requereix gran atenció, fins i tot mèdica. Enllitat < 50% del dia
40	Dependent, incapacitat, necessita cures i atencions especials. Enllitat > 50% del dia
30	Gran dependent, severament incapacitat, tractament de suport actiu
20	Enllitat per complet, molt greu, necessita hospitalització i tractament actiu
10	Moribund
0	Mort



Tractament general

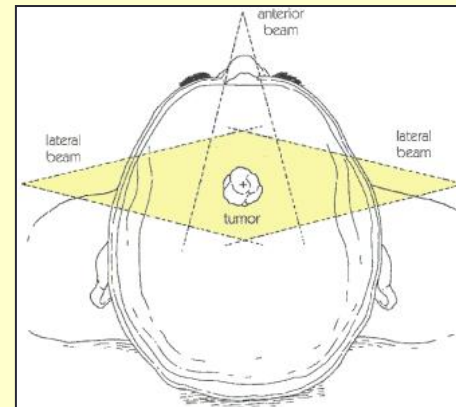
• Quirúrgic

- Biòpsia cerebral estereotàctica
- Cirurgia resecció



• No quirúrgic

- Radioteràpia
- Quimioteràpia

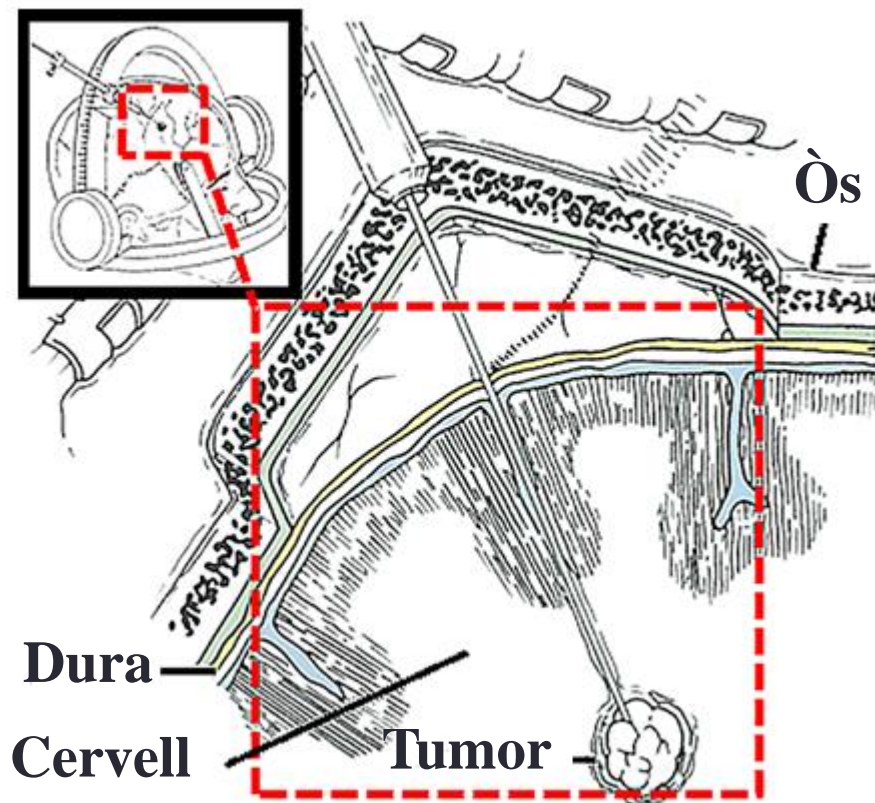


Tractament general

• Quirúrgic

– Biòpsia cerebral estereotàctica

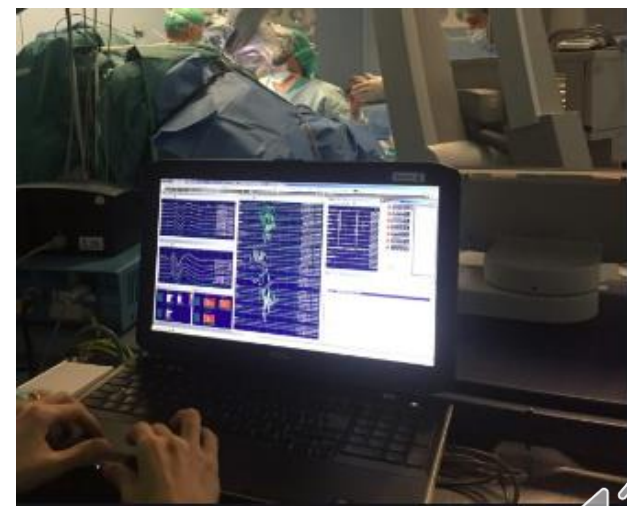
- *Confirmació del tipus tumoral*
- *No homogeneïtat en teixit tumoral → Possibilitat d'error (gliomes)*
- *No permet la identificació de marcadors moleculars*



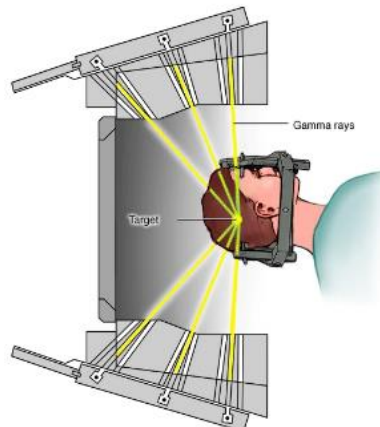
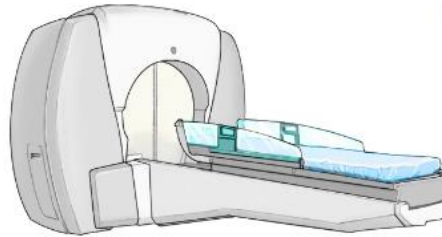
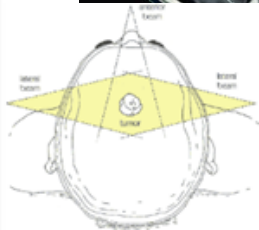
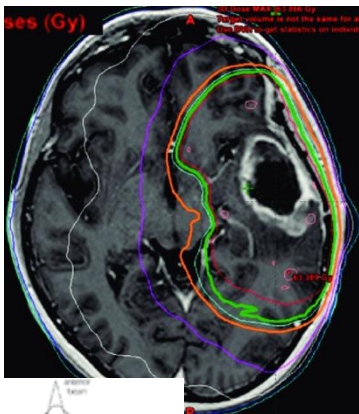
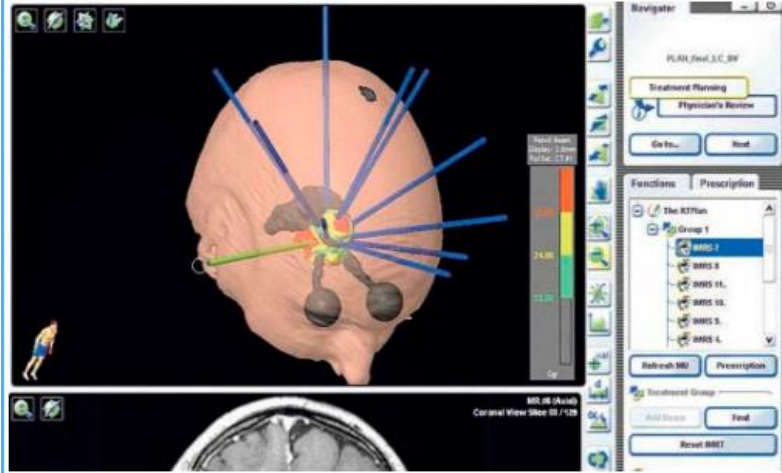
Tractament general

• Quirúrgic

- Biòpsia cerebral estereotàctica
- **Cirurgia resecció**
 - *Màxima citoreducció “en bloc”*
 - *Fragmentació → 14 % carcinomatosi meníngia*
 - *Limitar dèficits neurològics postoperatoris*
 - *Tècnica + tecnologia*
 - *Control intraoperatori de funcions neurològiques (neurofisiologia, craniotomia pacient despert)*



Tractament general



• No quirúrgic

– Radioteràpia

- Màxima efectivitat en glials
- Dany també en teixit nerviós normal
 - Deterioració cognitiva
 - No recomanada en infants menors de 5 anys

- Convencional holocranial
- RT estereotàctica fraccionada (irradiació local precisa)
- Radiocirurgia (gamma knife)

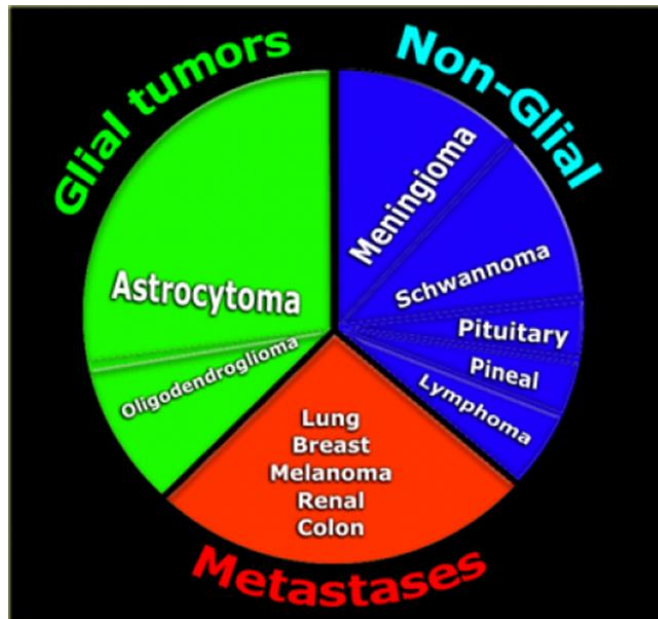
– Quimioteràpia

- Nous agents via oral



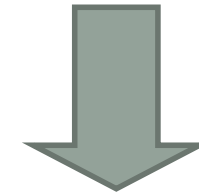
TIPUS DE TUMOR CEREBRAL

- Classificació simple:



- Classificació OMS:

“Diagnòstic integrat”



– *Tipus histològic*

– *Grau malignitat*

– *Informació molecular*



“Oligodendroglioma, IDH mutant i codeleció 1p / 19q, malignitat grau II”

“Oligodendroglioma anaplàsic, IDH mutant i codeleció 1p / 19q, malignitat grau III”



Classificació de l'OMS

- Revisió 2016 (4a ed):

- Noves entitats basades en característiques moleculars
- “Reestructura categoria gliomes, elimina PNET (→ tumors embrionaris) i considera *gliomatosis cerebri* com a “patró” (no “entitat”)
- *Revisió 2019 no modifica res (5a ed.)*

- Segons criteris de malignitat:

- **Grau I** = Sense criteris de malignitat. Lent creixement, no malignes, ↑ supervivència llarg termini.
- **Grau II** = 1 criteri de malignitat. Lent creixement, però recurrència a grau major. Poden ser malignes o no malignes.
- **Grau III** = 2 criteris. Malignes, recurrència en alt grau.
- **Grau IV** = 3-4 criteris. Malignes i agressius.
- *Criteris: atípies, mitosi, proliferació endotelial, necrosi*

TE'N RECORDES?



Classificació de l'OMS 2016

I	II	III	IV	Grade unknown
<ul style="list-style-type: none"> • Tumors oligodendroglials i astrocítics difusos <ul style="list-style-type: none"> II. Astrocitoma difús i oligodendroglioma III. Astrocitoma i oligodendroglioma anaplàsics IV. Glioma difús de línia mitjana i glioblastoma • Altres tumors astrocítics <ul style="list-style-type: none"> I. Astrocitoma pilocític i de cèl·lules gegants subependimari II. Pilomixoide III. Pleomòrfic • Tumors endimaris <ul style="list-style-type: none"> I. Subependimoma II. Ependimoma III. Ependimoma anaplàsic 			<ul style="list-style-type: none"> • Tumors de plexes coroidals <ul style="list-style-type: none"> I. Papil·loma II. Papil·loma atípic III. Carcinoma • Altres gliomes • Tumors neuronals i mixtos neuroglials <ul style="list-style-type: none"> I. Paraganglioma, gangliocitoma II. Neurocitoma III. Ganglioglioma anaplàsic • Tumors regió pineal <ul style="list-style-type: none"> I. Pineocitoma II. Tumor papil·lar IV. Pineoblastoma 	

Rosette-forming
 glioneuronal tumor of
 the fourth ventricle
 Paraganglioma



Classificació de l'OMS 2016

Tumors of the pineal region

Pineocytoma

Pineal parenchymal tumor of intermediate differentiation

Pineoblastoma

- Tumors embrionaris
 - IV. **Medul-loblastoma**, neuroblastoma, ganglioneuroblastoma
- Tumors de nervis cranials i paraespinals
 - I. **Schwannoma**, neurofibroma
- **Meningiomes**
 - I. Meningioma
 - II. Atípic
 - III. Anaplàsic
- Tumors mesenquimals
 - I. Tumor fibrós solitari /**hemangiopericitoma** (I-IV), lipoma, condroma...
 - II. Hemangioblastoma

- **Tumors de la regió selar**
 - I. Tumor cèl·lules granulars, pituicitoma (t. neurohipòfisi o infundíbul),
 - II. **Craniofaringioma** (“disembrioplàsic”), tumor de cèls. fusiformes (oncocitoma)
- Tumor cèls. geminals
 - II. Teratoma
 - IV. **Germinoma**
- Tumors histiocítics (II-IV)
- Tumors melanocítics (I-IV)
- **Limfomes** (IV)
- **Metàstasis**
 - *Pulmó, mama, melanoma, renal, colorectal*

Tumors of the sellar region

Hemangioblastoma
 Craniopharyngioma
 Granular cell tumor
 Pituicytoma
 Spindle cell



Classificació didàctica

1. **Metàstasi i carcinomatosi meníngia**
2. **Glia:** *astrocitoma, oligodendroglioma, limfoma primari, ependimoma*
3. **Meninges:** *meningiomes*
4. **Beines nervioses:** *schwannomes de nervis cranials i paraespinals*
5. **Neurones:** *ganglioganglioma, neurocitoma*
6. **Glàndules:** *regió selar (t. hipòfisi), regió pineal*
7. **Plexes coroidals:** *papil·loma plexes coroidals*
8. **Mesenquimals:** *t. glòmic, cordoma, tumor fibrós solitari (abans hemangiopericitoma)*
9. **Restes embrionàries:** *craniofaringioma, medul·loblastoma, ETMR (Embryonal Tumor with Multilayered Rosettes, abans PNET)*



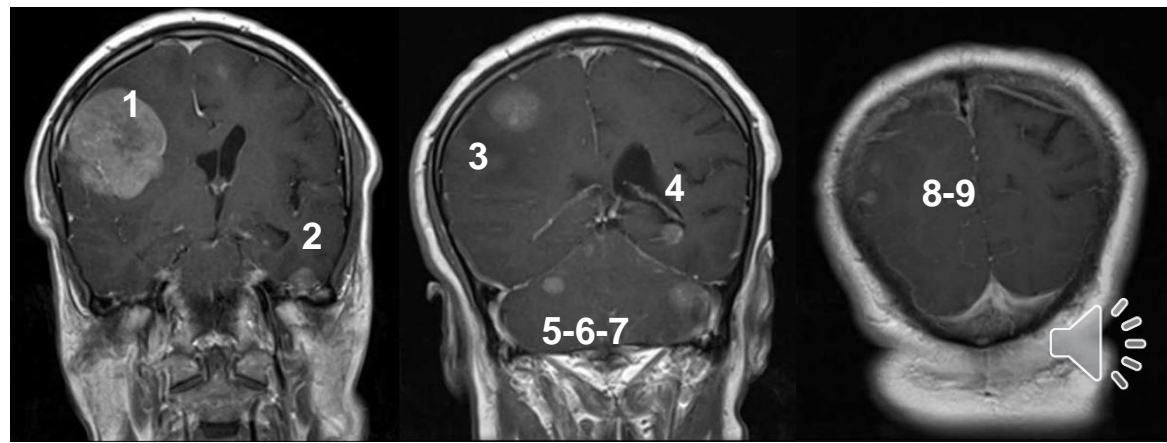
Classificació didàctica

1. **Metàstasi i carcinomatosi meníngia**
2. **Glia:** *astrocitoma, oligodendroglioma, limfoma primari, ependimoma*
3. **Meninges:** *meningiomes*
4. **Beines nervioses:** *schwannomes de nervis cranials i paraespinals*
5. **Neurones:** *ganglioglioma, neurocitoma*
6. **Glàndules:** *regió selar (t. hipòfisi), regió pineal*
7. **Plexes coroidals:** *papil·loma plexes coroidals*
8. **Mesenquimals:** *t. glòmic, cordoma, tumor fibrós solitari (abans hemangiopericitoma)*
9. **Restes embrionàries:** *craniofaringioma, medul·loblastoma, ETMR (Embryonal Tumor with Multilayered Rosettes, abans PNET)*



METÀSTASIS CEREBRALS

- Tumor més freqüent del SNC
 - Incidència exacta difícil de determinar (30-40 % tumors cerebrals)
 - *Depèn de condicions de diagnòstic i tractament del primari i de les metàstasis*
 - 20-30 % pacients amb ca. primari desenvolupen Mx cerebrals
 - 15 % Metàstasis cerebrals = debut del primari
- Localització
 - Múltiples (70 %), unió corticosubcortical
 - Hemisferis cerebrals (80 %) >> fossa posterior (20 %), nuclis basals
 - Meninges

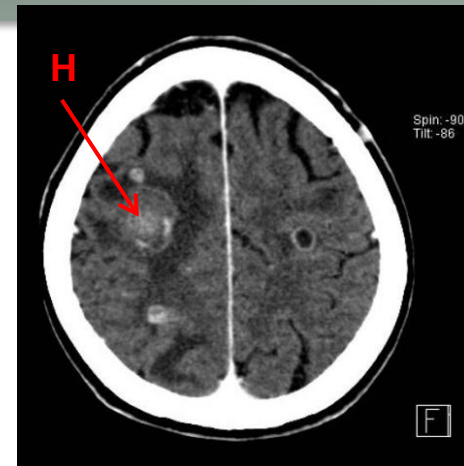


*Metàstasis múltiples de
tumor pulmó
RM coronal T1 C+*

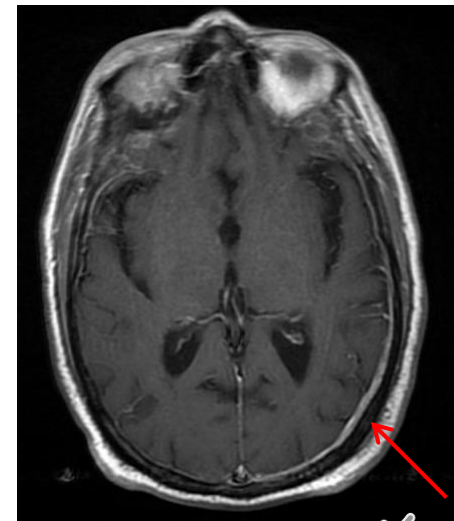
Metàstasis cerebrals

• Presentació clínica

- “Tumor cerebral” (LOE, lesió ocupant d’espai)
 - Hemorràgia cerebral
 - *Tendència a sagnar* → *coriocarcinoma, melanoma, pulmó (broncogènic), renyó (hipernefoma), ca. tiroides*
 - Afectació meníngia (VEURE MÉS ENDAVANT)
 - *Carcinomatosi meníngia (“situació”) = disseminació de cèls. tumorals per leptomeninges.*
 - *Cisternes basals, cissura de Silvi i regió de l’hipocamp (+ cua de cavall)*
- ↓
- *Quadre de HTIC (hidrocefàlia, letargia) ± meningi (“meningitis carcinomatosa”)*



TC cranial C+
Hemorràgia + múltiples metàstasis



Carcinomatosi meníngia
RM axial T1 C+

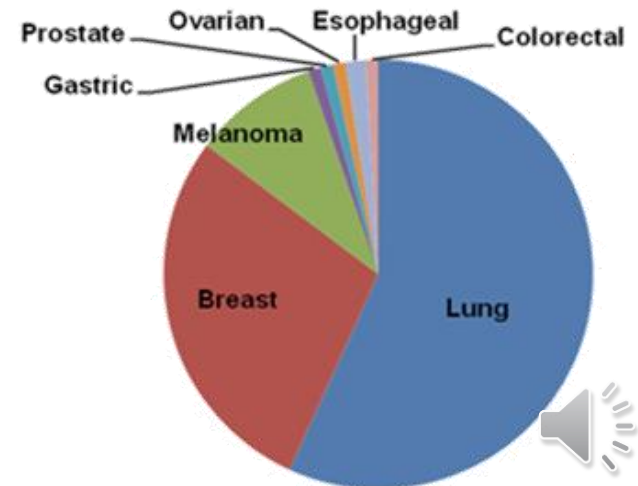
Metàstasis cerebrals

• Origen

- Pulmó (40-50 %) + mama (15-25 %) + melanoma (5-20 %) = 70-80 %
 - *Pulmó = més freqüent, oat cell carcinoma, el més freqüent en homes*
 - *Mama = el més freqüent en dona*
 - *Melanoma = major tendència a metastatitzar en cervell*
- Altres: renyó (9 %), colorectal (9%), tiroides, cèls. germinals
- Infants: neuroblastoma

• “No solen metastatitzar en SNC”:

- Ca. pròstata, ca. ovari
- Limfoma de Hodgkin
- Ca. mama que ha metastatitzat prèviament en os



Metàstasis cerebrals

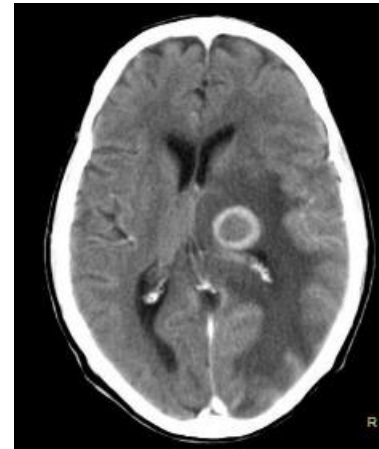
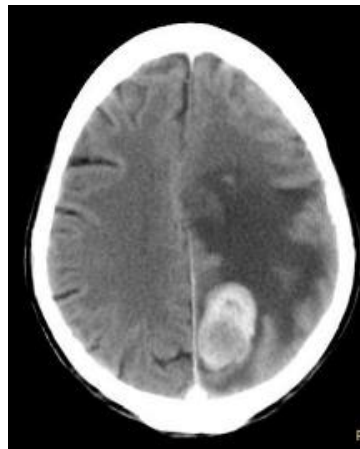
- Diagnòstic per imatge

- *“Lesions hipodenses, halo hipercaptant (captació en anell), edema perilesional”*

- **TC** = lesions hipodenses que capten contrast

- **RM** = lesions de mida petita amb molt d'edema (vasogènic)

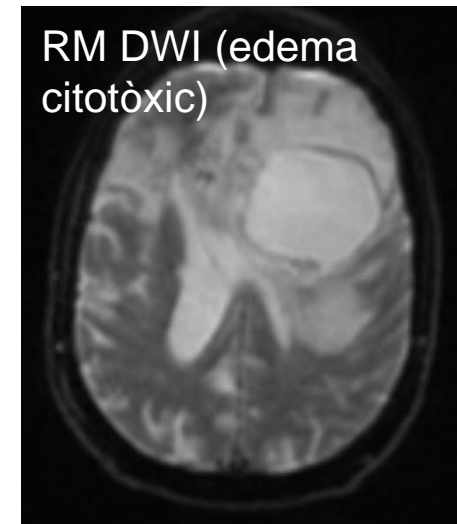
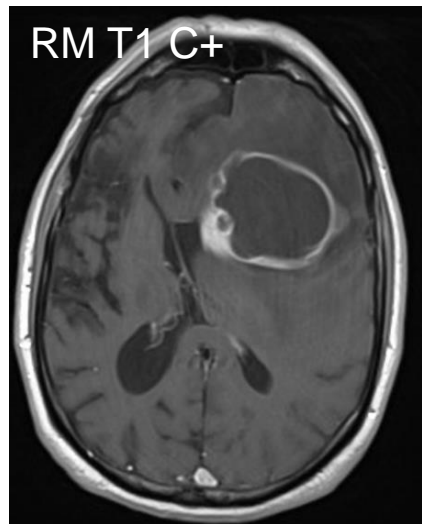
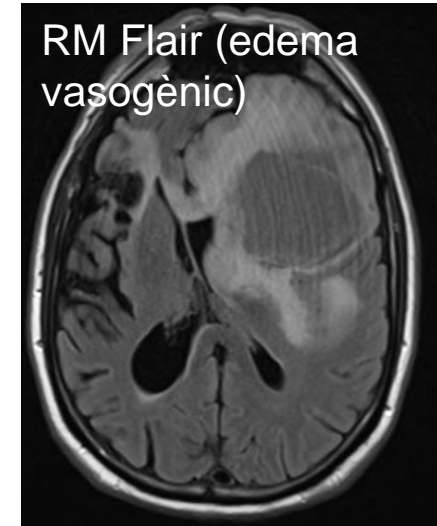
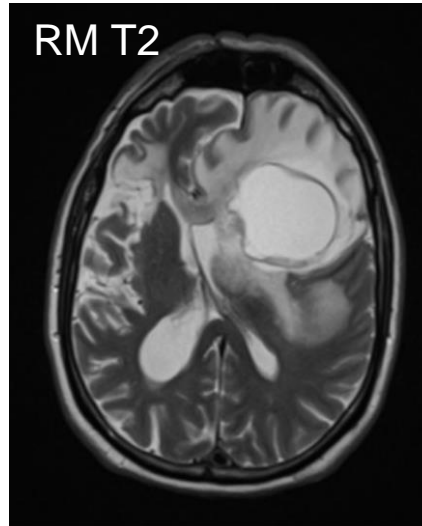
*Metàstasis múltiples
de melanoma
RM axial T1 C+*



Metàstasis cerebrals: metàstasi pulmó



*TC sense (dalt) i
amb contrast (baix)*



Metàstasis cerebrals

- Diagnòstic diferencial

- Glioblastoma multiforme, limfoma cerebral primari
- Abscés cerebral (inclòs toxoplasmosi)
- *Si diagnòstic de “Metàstasi” no confirmat → Biòpsia estereotàctica*
(6 % lesions cerebrals amb aspecte de metàstasi NO HO SÓN)

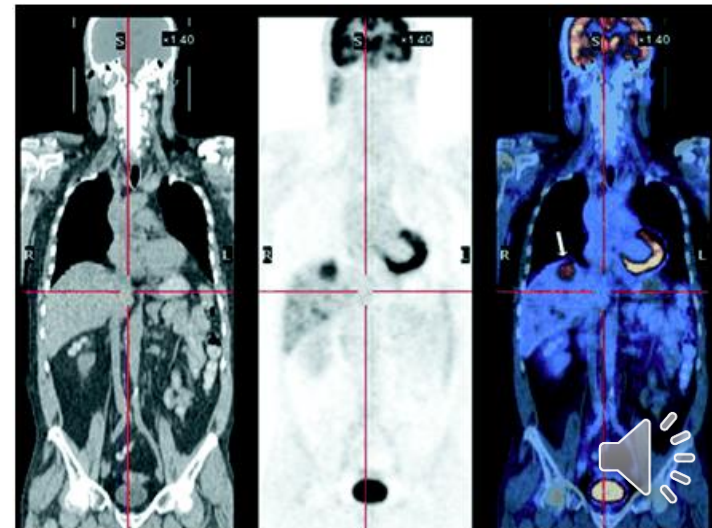
- Determinació del tumor primari

- TC toracoabdominopelviana o PET-TC
 - *WB-MRI (Whole Body MRI, RM corporal total) només en experimentació*
- Primari desconegut → Biòpsia estereotàctica

PET càncer primari en pulmó



PET-TC primari melanoma + mx hepàtiques



Metàstasis cerebrals

• Tractament

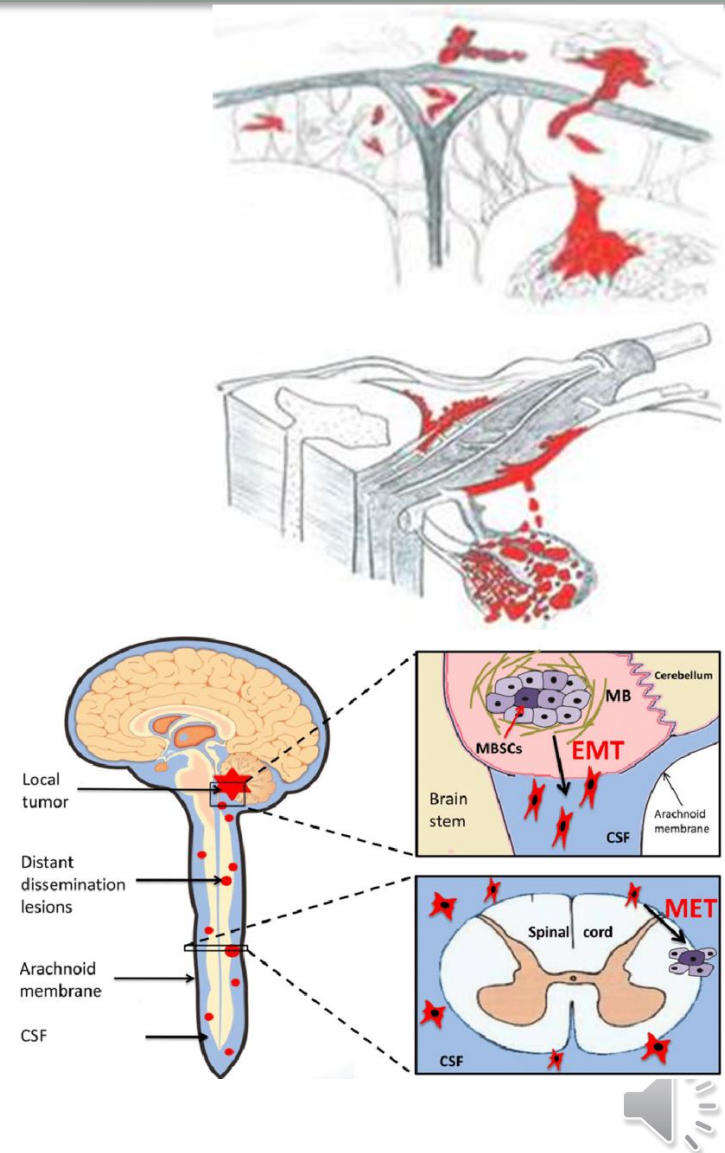
- Mesures generals: dexametasona, anticonvulsivants
- Primari NO controlat → Pal·liatiu ± Radioteràpia holocranial pal·liativa
- Primari controlat (Karnofsky ≥ 70)
 - Única → *Resecció quirúrgica + Radioteràpia holocranial*
 - Múltiple ≤ 3 → *Radiocirurgia ± Radioteràpia holocranial*
 - Múltiple > 3 → *Radioteràpia holocranial*

- ▶ **Radioteràpia** = principal tractament
- ▶ **Resecció quirúrgica** = en lesions úniques, accessibles, i amb poca afectació sistèmica
- ▶ **Quimioteràpia** = alguns tumors sòlids (*pulmó de cèl·lules petites, mama, cèl·lules germinals*)



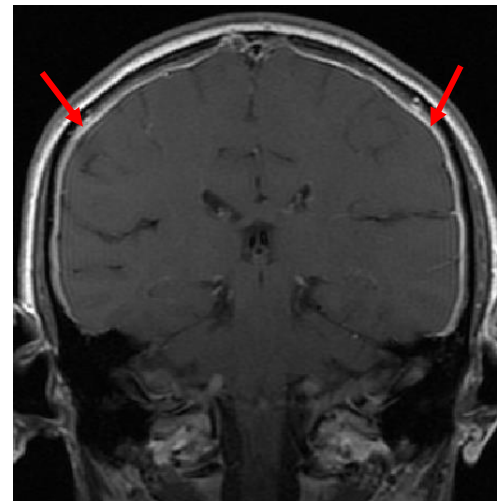
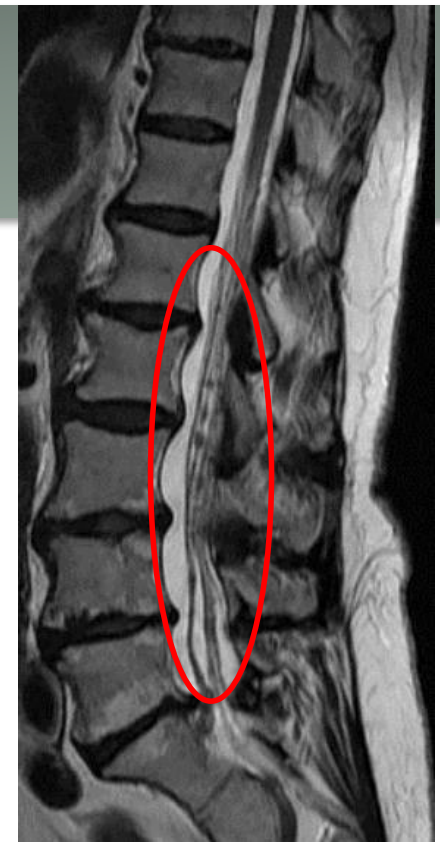
Carcinomatosi meníngia

- Disseminació de cèls. tumorals per leptomeninges
- Origen:
 - Tumor a distància → Pulmó, melanoma, mama > leucèmia limfoblàstica aguda, limfoma no Hodgkin
 - Tumor intracranial que metastatitza per LCR → Ependimoma, medul·loblastoma, post-cirurgia en 14 % gliomes malignes
 - Tumor extracranial que creix pels nervis i les arrels nervioses → Paròtide
- Afectació
 - Cisternes basals, cissura de Silvi i regió hipocampal (+ cua de cavall)



Carcinomatosi meníngia

- Clínica
 - Quadre de HTIC (hidrocefàlia, letargia) \pm meningi (“meningitis carcinomatosa”)
 - Neuropaties, radiculopaties
- Diagnòstic = RM
 - Punció lumbar? No cèl·lules tumorals
- Tractament pal·liatiu RT + QT
 - Molt mal pronòstic

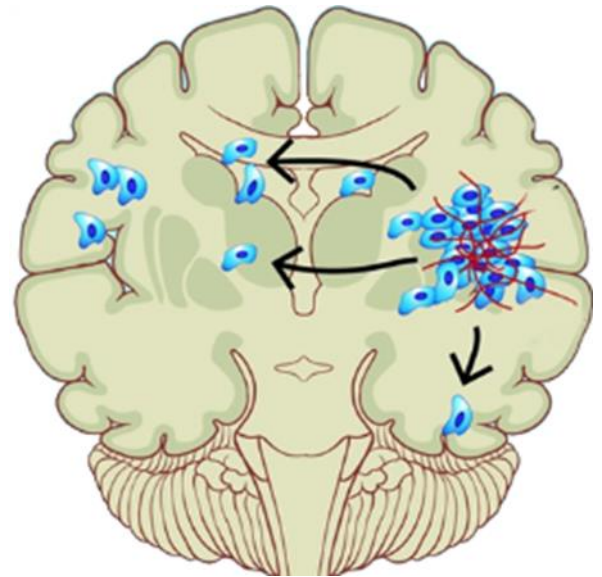


RM en carcinomatosi meníngia. Reforç meníngi i sembla en la cua de cavall.



TUMORS D'ESTIRP GLIAL

- Neoplàsia intracranial primària més freqüent
- 1/3 tumors primaris = Malignes
 - 80 % glials, la majoria agressius
 - Rarament metastatitzen fora del SNC
- Creixement
 - Invasió seguint substància blanca
 - Expansió
 - LCR → carcinomatosi meníngia (*gliomes alt grau*)
 - *Edema perilesional* ⇔ *velocitat de creixement*



Tumors d'estirp glial

- Tipus cel·lulars

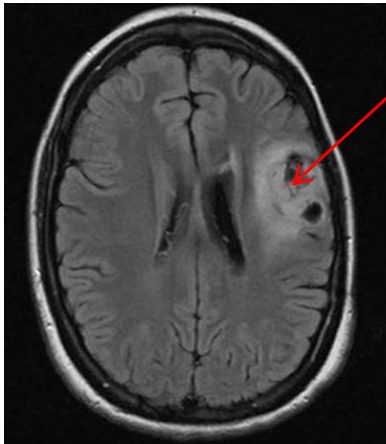
Astròcits → Astrocitomes

Oligodendròcits → Oligodendrogliomes

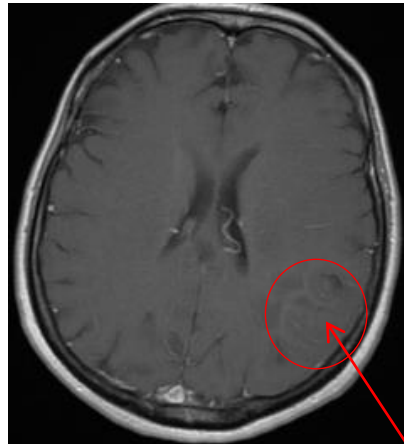
Microglia → Limfomes cerebrals primaris

Ependimòcits → Ependimomes

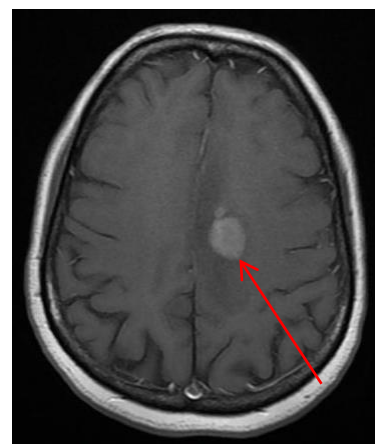
*Axial T1 C+
Astrocitoma*



*Axial T1 C+
Oligodendroglioma*



*Axial T1 C+
Limfoma primari*



*Axial T1 C+
Ependimoma*



Tumors d'estirp glial

- Marcadors tumorals immunohistoquímics

Marker	Association
<i>p53</i>	tumor suppressor gene altered in most low-grade astrocytomas transforming to high grade
<i>MDM2</i>	negative regulator of <i>p53</i> ; alterations occur early in low-grade gliomagenesis
<i>p14^{ARF}</i>	cell-cycle regulator inhibiting <i>MDM2</i> ; alterations occur early in low-grade gliomagenesis
<i>PDGF</i>	platelet-derived growth factor; typically associated w/ oligodendrogliomas
1p/19q codeletion	genetic signature of oligodendroglioma; combined loss in 50%–80% of all cases
<i>MGMT</i>	DNA repair protein; methylated <i>MGMT</i> predicts favorable LGG response to temozolomide
<i>PTEN</i>	tumor suppressor gene altered in LGGs at risk for transformation
<i>PGDS</i>	arachidonic acid metabolite; associated w/ LGG malignant progression & poor survival
tenascin-C	extracellular matrix glycoprotein; potential marker of LGG invasiveness
<i>IDH1</i>	Krebs cycle enzyme gene; mutations associated w/ LGG astrocytoma histology
<i>IDH2</i>	Krebs cycle enzyme gene; mutation associated w/ LGG oligodendroglioma histology



Tumors d'estirp glial

• Marcadors tumorals immunohistoquímics

De rutina (“els bons”)



Codeleció 1p/19q	Oligodendrogliomes (marcador diagnòstic)	Curs lent, sensible a RT i QT
Mutació IDH1, IDH2 (isocitratodeshidrogenasa)	Astrocitomes	Millor pronòstic
Metilació aberrant gen MGMT en 10q26 (promotor de O ⁶ -Metilguanin-DNA-metiltransferasa, reparador de l'ADN)	Glioblastoma (marcador recomanable)	Favorable a alquilants (Temozolamida). <i>*Absència o inactivació del gen = mal pronòstic (més mutacions)</i>

Altres (“els roïns”)



Amplificació del gen EGFR (7p)	Marcador de GBM	⊖ apoptosi, mal pronòstic
Mutació P53 (17p13, gen supressor tumoral)	Astrocitomes	Progressió maligna
Pèrdua heterogeneïtat 10q, 10p, o pèrdua completa 10	Glioblastoma	Progressió maligna



1. Astrocitoma

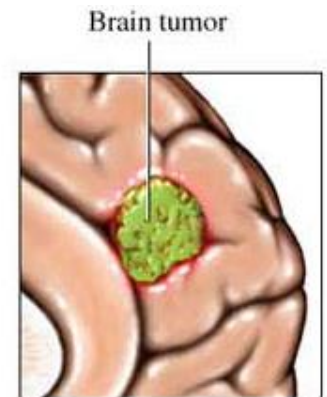
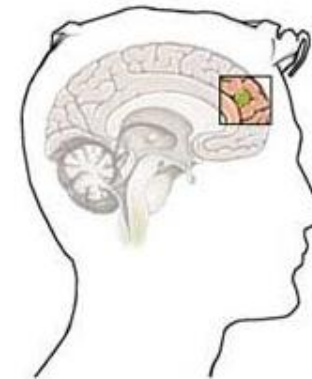
- “Neoplàsia intracranial primària més freqüent”
- Localització
 - Adults → Hemisferis cerebrals, alt grau
 - *Epilèpsia (40-75 %) → Sospita si pacient d’edat > 20 anys*
 - *Cefalea (70 %), dèficit focal (20 %)*
 - Infants, joves → Línia mitjana (cerebel, tronc d’encèfal, nervi òptic), baix grau
 - *EXCP: Glioma de n. òptic (NF-1) i glioma de tronc d’encèfal, malignes*
- Patró immunohistoquímic
 - GFAP (+) = millor pronòstic (astròcits diferenciats)
 - Hipermetilació del gen MGMT = millor pronòstic (respon a quimioteràpia)
 - Mutació IDH = determina patró de GBM (bon pronòstic)
 - *GBM primari ⇔ No mutat (wild type)*
 - *GBM secundari, evolucionat des d’astrocitoma ⇔ Mutat*



1. Astrocitoma

- Classificació de Kernohan (1949)

- Grau I – astrocitoma pilocític i subependimari de cèl·lules gegants
- Grau II – astrocitoma difús
- Grau III – astrocitoma anaplàsic
- Grau IV – GBM



- Evolució

- Recurrència a grau superior = Mal pronòstic
 - *Mal pronòstic excepte pilocític i subependimari cèl·lules gegants – esclerosi tuberosa*
- Possible patró de *gliomatosis cerebri* (Diagnòstic només amb biòpsia cerebral), abans anomenat “infiltració difusa del cervell”

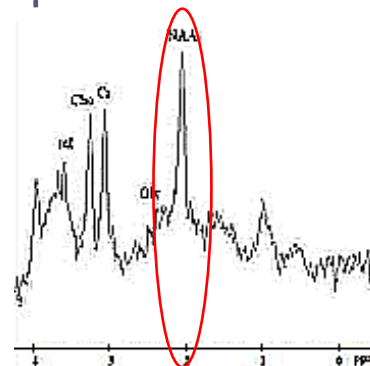
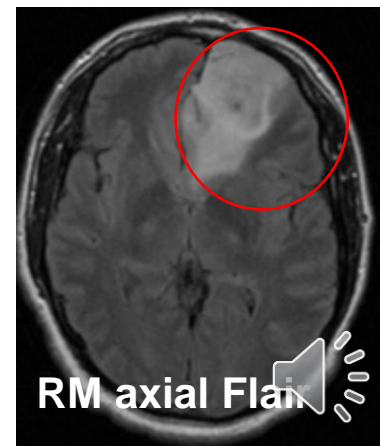
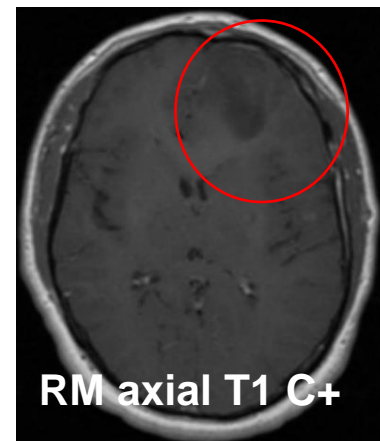
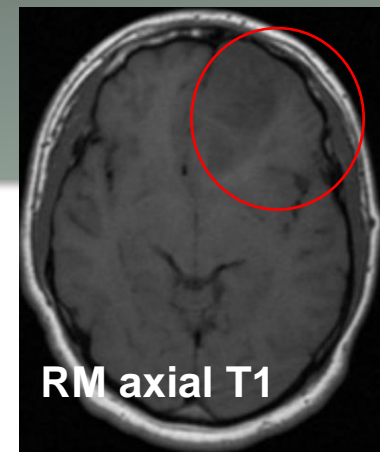
- Tractament

- Resecció (intenció de resecció màxima) + quimioteràpia (temozolamida) + Radioteràpia



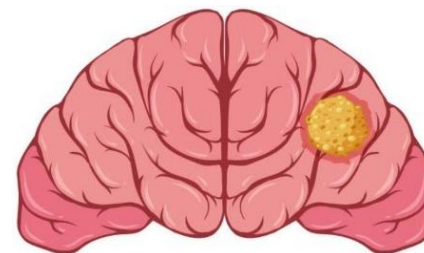
1a. Astrocitomes baix grau

- Infants o adults joves (<40 anys)
- Factors etiopatogènics
 - Radiacions ionitzants? “Sí, però controvertit”
 - Sd Li-Fraumeni (LFS)
 - NF-I:
 - Adults: 10-30 % → astrocitoma difús o grau major
 - Infants: 20-50 % → pilocític, localització lòbul frontal > altres
- Localització:
 - Lòbul frontal: ínsula, àrea motora suplementària
- RM → hipodensitat + escassa captació contrast
 - Espectroscòpia: pic estret N-acetil-aspartat (NAA)



1a. Astrocitomes baix grau

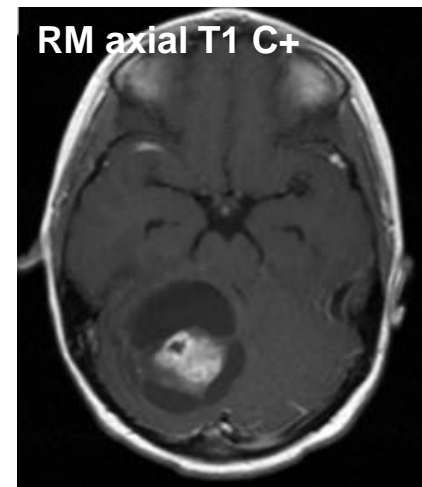
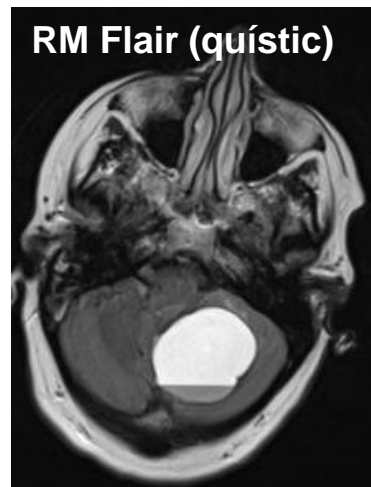
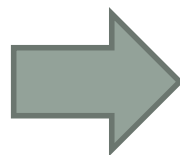
- Tractament quirúrgic
 - Exèresi radical o resecció màxima
 - *Millorar la clínica (efecte massa, dèficits neurològics, crisis epilèptiques)*
 - *Diagnòstic histològic*
 - *Citoreducció, reduir possibilitat malignització*
 - Si no és possible l'exèresi radical, Bx esterotàctica
 - *Àrees d'alt risc de dèficits neurològics postoperatoris*
 - *Craniotomia contraindicada per mal estat del pacient*
- Tractament adjuvant Radioteràpia i/o Quimioteràpia
 - Si extirpació subtotal o recidiva
 - Tipus concrets (oligoastrocitoma) o ubicació en tronc d'encèfal
- Supervivència grau II → 30 % als 20 anys



1a. Astrocitomes baix grau-infants

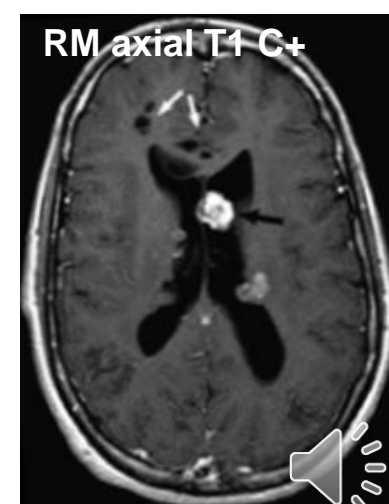
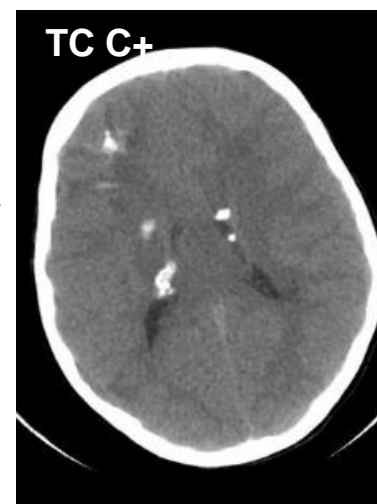
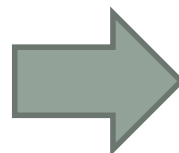
- Astrocitoma pilocític

- Grau I, infants 10-12 anys
- Lesió quística cerebel amb nòdul mural
- Tractament = exèresi completa “curativa”

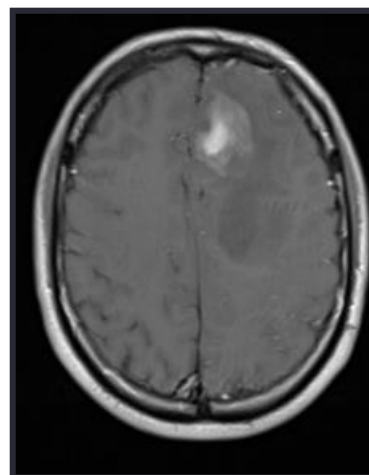
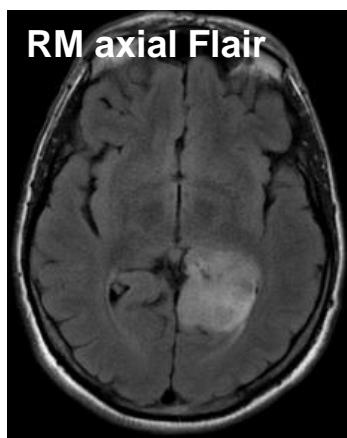
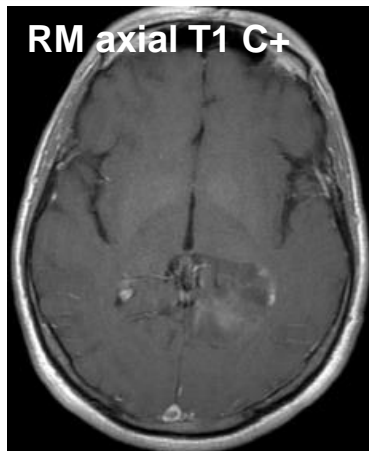
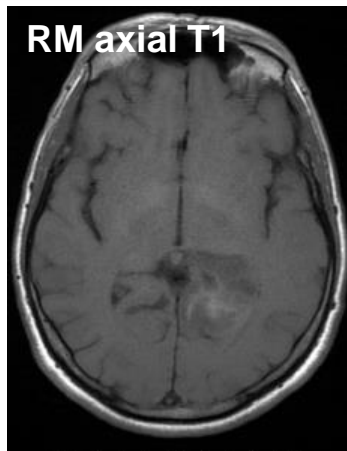


- Astrocitoma subependimari de cèl·lules gegants

- Grau I, associat a esclerosi tuberosa (Malaltia de Bourneville, facomatosi)
 - *Epilèpsia, dèficit intel·lectual*
- Lesió subependimària en ventricles laterals
- Tractament = exèresi completa



1b. Astrocitoma grau III



RM axial T1 C+
Reforç del senyal

- Astrocitoma anaplàsic
- Edat ~ 40 anys
- RM → “lesió iso-/hiperintensa (hiperdensa), límits poc homogenis, edema perifèric, reforç variable amb contrast”
 - *Zones de necrosi a l’interior (hipointenses)*
 - *90 % reforç amb contrast*
- Tractament = cirurgia radical + Radioteràpia + Quimioteràpia
- Supervivència < 30 % a 10 anys
 - 5 anys < 50 % si edat < 44 anys (10 % si > 55 anys)



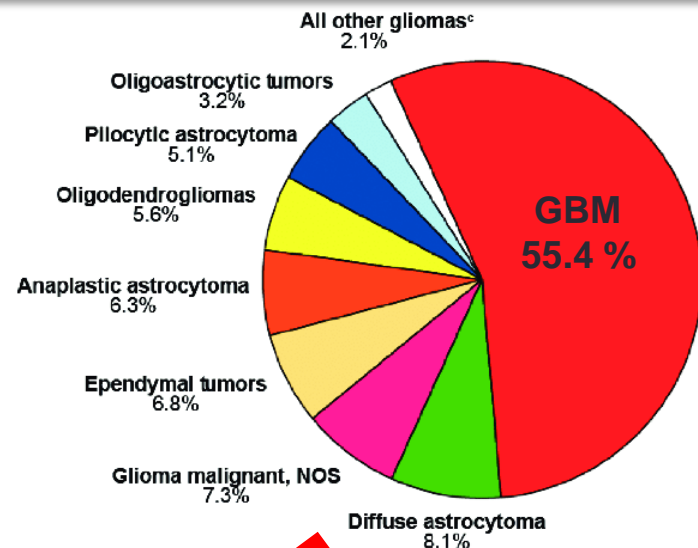
1c. Glioblastoma multiforme, GBM

• Astrocitoma grau IV

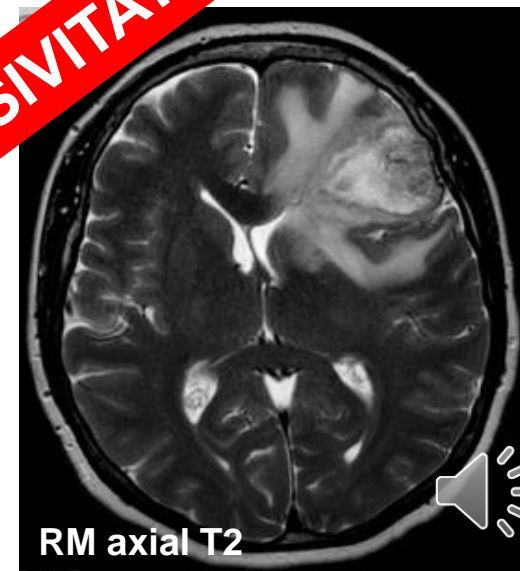
- 15-25 % tumors intracranials
- 50 % tumors cerebrals primaris
- El més agressiu dels tumors cerebrals primaris
 - *De novo (IDH no mutant) o per progressió des d'un altre astrocitoma (IDH mutant)*

• Epidemiologia

- Edat 40-60 anys (m. 53 anys), major incidència en edat avançada
- ♂/♀ 3:2
- Associat amb sdr. Turcot (glioma + poliposi)



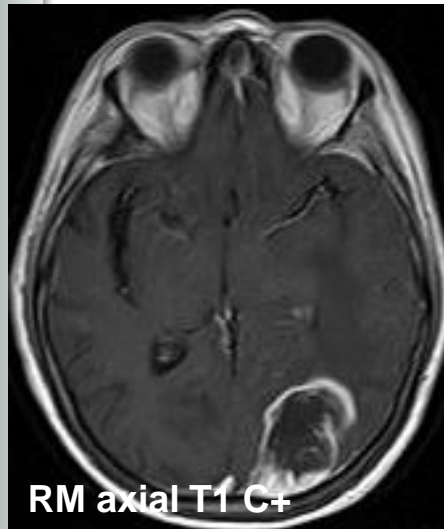
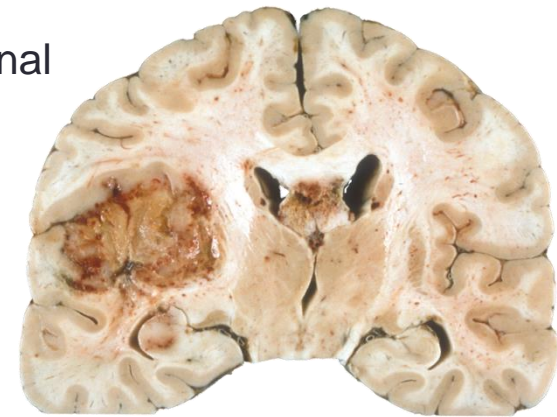
AGRESSIVITAT



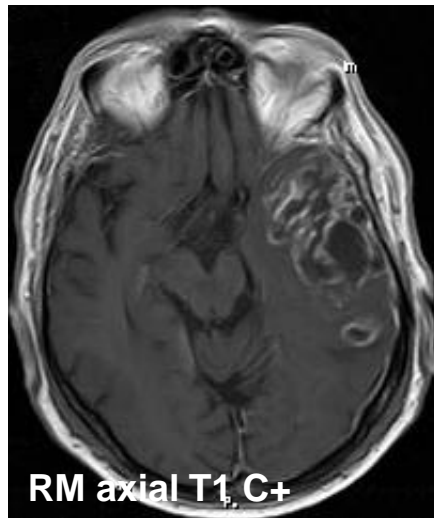
RM axial T2

1c. Glioblastoma multiforme, GBM

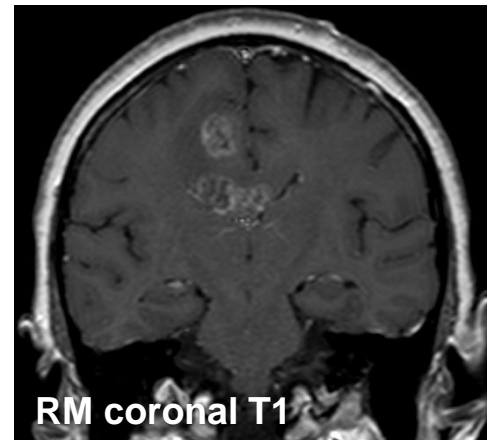
- Característiques de neuroimatge
 - Infiltrant (80 %), límits poc precisos, inhomogeni
 - Sòlid o quíctic (60:40 %), captació en anell, edema perilesional
 - Interior zones necròtiques (50 %) o hemorràgiques (40 %)
 - Localització frontal-temporal i *corpus callosum* (ales de papallona)
 - Focus múltiples (només 2 % multicèntric)
 - Possible metàstasi



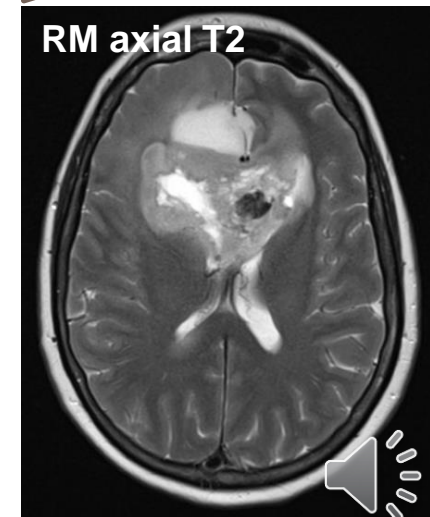
RM axial T1 C+



RM axial T1 C+



RM coronal T1



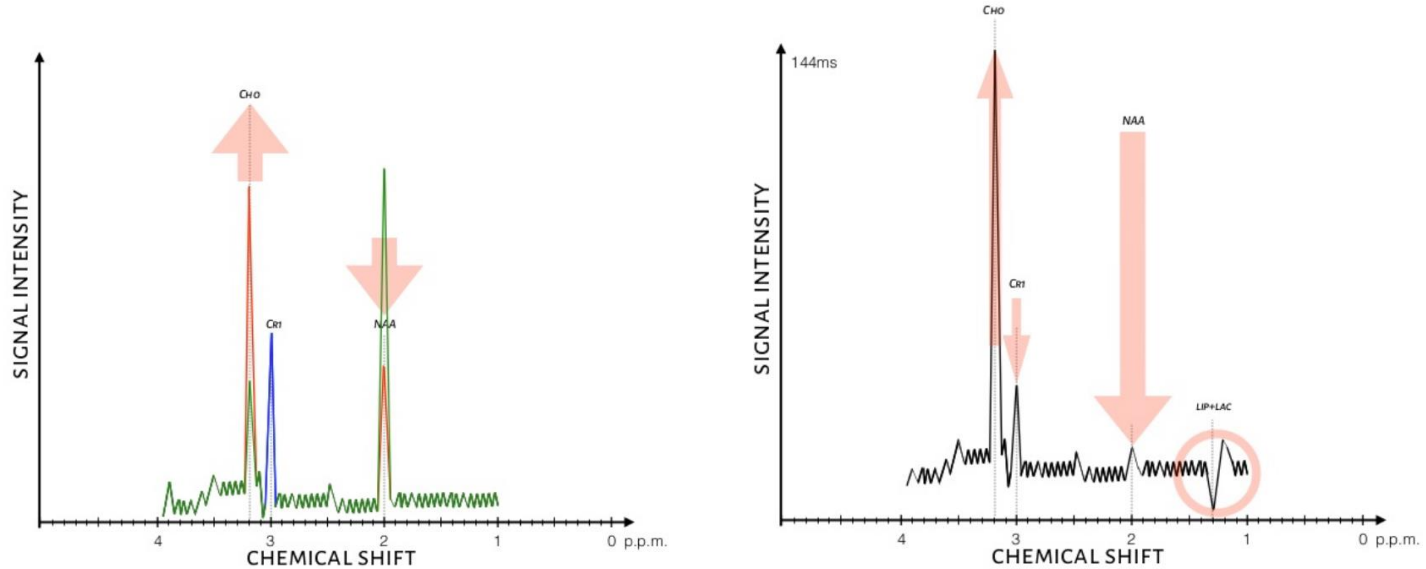
RM axial T2



1c. Glioblastoma multiforme, GBM

- RM-espectroscòpia

- Astrocitoma baix grau vs GBM amb component d'isquèmia i necrosi



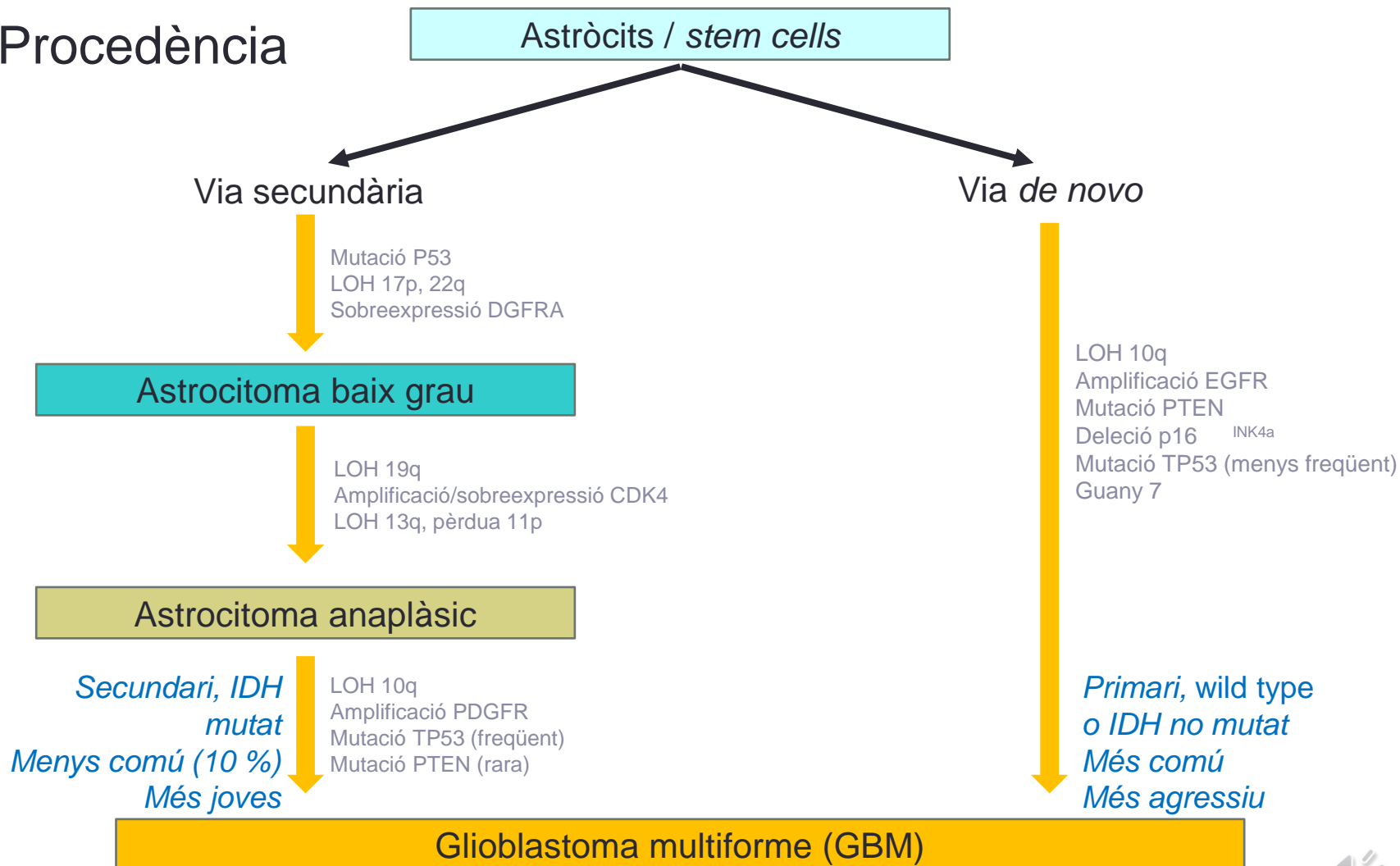
Recorda:

NAA-neurones, Cho-multiplicació,
Lac-isquèmia, Lip-necrosi i alt grau



1c. Glioblastoma multiforme, GBM

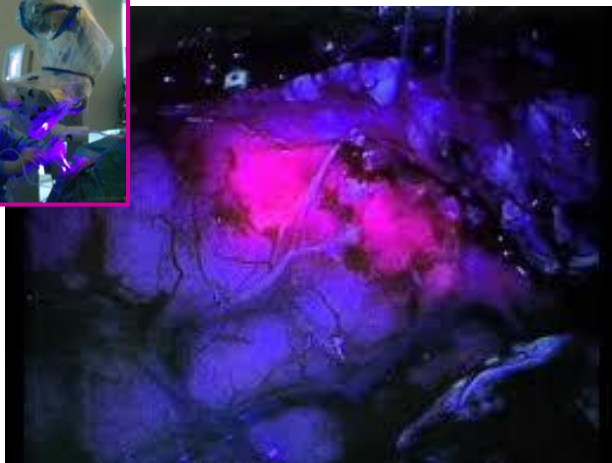
• Procedència



1c. Glioblastoma multiforme, GBM



Fluorescència del 5-ALA en glioma maligne



• Tractament

– Craniotomia i exèresi al més radical possible

- *Marcatge del tumor amb 5-ALA (àcid 5-amino-levulínic, Gliolan®)*
- *RM intraoperatòria*
- *Extirpació en bloc si és possible*
- *Quimioteràpia intraoperatòria local (carmustina)*
- *Si no és possible exèresi, biòpsia estereotàctica → confirmació histològica*

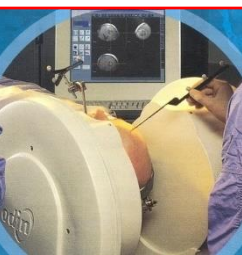
– Radioteràpia holocranial

– Quimioteràpia (Temozolamida)

• Supervivència mitjana = 12-14 mesos

– Millor si gran extirpació tumoral

– Millor si metilació gen MGMT (+)



RM portàtil 0,2 T

Quiròfan híbrid,
RM 1,5 T



RESUM CONCEPTES CLAU TEMA 5

- **Epidemiologia**
 - Adults – hemisferis cerebrals – Metàstasis > Glioblastoma multiforme
 - Infants – fossa posterior – Astrocitoma quístic > Medul·loblastoma
- **Diagnòstic**
 - Clínica – cefalea/HTIC > dèficit neurològic, convulsions
 - Neuroimatge (RM + espectroscòpia)
 - Extensió (PET-TC)
 - Anatomia patològica + marcadors tumorals
- **Tractament**
 - Cirurgia el més radical possible + Radioteràpia i/o Quimioteràpia segons malignitat
- **Mx**
 - Múltiples, hemisferis, pulmó / mama / melanoma
 - “Lesions hipodenses, captació en anell, edema perilesional”
 - *Tractament principal: radioteràpia*



• Astrocitomes

- Factors bon pronòstic: GFAP (+), hipermetilació del gen MGMT, mutació IDH
- RM: densitat, edema perilesional i captació Contrast+ segons malignitat (necrosi, hemorràgia) → Espectroscòpia
- Astrocitomes baix grau: pilocític i gegantocel·lular en infants
- Astrocitomes alt grau: astrocitoma anaplàsic (adult), astrocitoma de tronc d'encèfal (infant)
 - *Supervivència a 5 anys < 50 % (pitjor com major siga el pacient)*
- Glioblastoma multiforme: tumor cerebral primari més freqüent més maligne. Infiltrant, necròtic, hemorràgic
 - *Supervivència mitjana 12-14 mesos*



Bibliografia (1)

- <https://www.aans.org/Patients/Neurosurgical-Conditions-and-Treatments>
- <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions>. Pàgina en castellà
- <https://radiopaedia.org/cases>
- Izquierdo Rojo J.M.; Martín Lázex R.; Punto Rafael J.I. *Neurocirugía básica para residentes*. Accés PDF en la Biblioteca Nacional (www.bne.es > sol·licitar reproducció de fons)
- Greenberg M.S. *Handbook of Neurosurgery*. Thieme. 7a ed. 2010. Anglès.
- Greenberg M.S. *Manual de Neurocirugía*. Ed Journal, 2013. 2a ed. de la 7a ed. en anglès (exemplars disponibles a la biblioteca).
- Greenberg M.S. *Handbook of Neurosurgery*. Thieme. 9a ed. 2018. Anglès
- Agarwal V. *Fundamentals Neurosurgery*. Thieme 1a ed. 2018 Anglès
- Bartomeus Jene, F. *Nociones básicas de Neurocirugía*. Pub. Permanyer. Lab Esteve. 2a ed. 2011.

Bibliografia especialitzada lliure (2)

- Global, regional, and national burden of brain and other CNS cancer, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. GBD 2016 Brain and Other CNS Cancer Collaborators. *Lancet Neurol* 2019 Apr;18(4):376-393.
- Brain tumors in infants. Ghodsi, SM, Habibi Z, Hanaei S *et al. J Pediatr Neurosci* 2015 Oct-Dec;10(4):335-340.
- A Simplified Overview of World Health Organization Classification Update of Central Nervous System Tumors 2016. Gupta A, Dwivedi T. *J Neurosci Rural Pract* 2017 Oct-Dec;8(4):629-641
- Brain metastases: an overview. Bertolini, F, Spallanzani A, Fontana A *et al. CNS Oncol* 2015 Jan;4(1):37-46
- Neurological update: gliomas and other primary brain tumors in adults. Brandner S, Jaunmuktane Z. *J Neurol* 2018 Mar;265(3):717-727
- Pathology of low-grade gliomas: an update of emerging concepts. Perry A. *Neuro Oncol* 2003 Jul;5(3):168-78
- Therapeutic options in recurrent glioblastoma--An update. Seystahl K, Wick W, Weller M. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016 Mar;99:389-408



vivava@uv.es

pedro.rolدان@uv.es

guillermo.garcia-march@uv.es