

Tumores astrocíticos: un acercamiento a una patología

Astrocytic tumors: a disease approach

**Dra. Aliz Mathild Vega Rodríguez,^I Dra. Matilde Irene Rodríguez Vázquez,^{II}
Lic. Bárbara Wilkinson Brito,^{III} Dra. Aymara Fernández Lorente^{III}**

^IInstituto de Ciencias Básicas y Preclínicas Victoria de Girón. La Habana, Cuba.

^{II}Complejo Científico Ortopédico Internacional Frank País. La Habana, Cuba.

^{III}Centro de Inmunología Molecular. La Habana, Cuba.

RESUMEN

El cáncer constituye un serio problema de salud para la humanidad. La mayoría de los tumores primarios del Sistema Nervioso Central son tumores astrocíticos. En esta revisión se provee información sobre algunos aspectos relacionados con los tumores astrocíticos, que incluyen la clasificación, factores pronóstico, tratamiento habitual, terapia biológica y factores angiogénicos. El glioblastoma multiforme se diagnostica en los pacientes con una mayor frecuencia. El tratamiento estándar en pacientes con tumores astrocíticos comprende la cirugía, seguida de radiación y quimioterapia. Sin embargo, cada vez son más importantes las investigaciones dirigidas a la inmunoterapia y terapia génica como parte de las opciones terapéuticas en estos pacientes.

Palabras clave: cáncer, inmunoterapia, tratamiento, tumores astrocíticos.

ABSTRACT

Cancer is a serious health problem around the world. The majority of primary tumors of the Central Nervous System are of astrocytic lineage. In this review we provide an overview of several aspects related to this type of tumor, that includes classification, prognostic factors, therapy, and angiogenic factors. Glioblastoma Multiforme is diagnosed in patients at a much higher frequency. Standard treatment for patients with astrocytic tumors is surgery followed by radiotherapy

and chemotherapy. However, immunotherapy and gene therapy studies are increasing to become other therapeutic options in these patients.

Key words: astrocytic tumors, cancer, immunotherapy, treatment.

INTRODUCCIÓN

El cáncer constituye un serio problema de salud para la humanidad, con altas tasas de incidencia y mortalidad. En estos momentos, el cáncer es la tercera causa de muerte, y se estima que en el 2007 hubo más de 12 millones de nuevos casos y 7,6 millones de personas que fallecieron en el mundo. Para el año 2030 se calcula que existirán 26 millones de casos nuevos y 17 millones de muertes anualmente. Este incremento estará relacionado grandemente con el envejecimiento de la población, y dicho incremento será superior en los países no desarrollados.⁽¹⁾

En el año 2002 se diagnosticaron en Cuba 27 446 nuevos enfermos de algún tumor maligno, para una tasa de 186 por 100 000 habitantes.⁽²⁾ En el año 2008, para los tumores malignos se reportó una tasa bruta y ajustada de mortalidad por 100 000 habitantes de 189 y 118,6, respectivamente. En este mismo año, el número de fallecidos por cáncer localizado en encéfalo fue de 257 hombres y 238 mujeres, para un total de 495.⁽³⁾

Los gliomas malignos son el tumor más común del Sistema Nervioso Central (SNC). Se piensa que muchos glioblastomas multiformes (GBM) surgen por la progresión de astrocitomas de bajo grado (clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), grado II) y astrocitomas anaplásicos (OMS, grado III). Los mecanismos moleculares implicados en el fenotipo maligno y la progresión se empiezan a comprender y al parecer están, en parte, asociados con la inactivación de genes supresores de tumores (incluyendo por ejemplo p53 y p16) y la sobre-expresión de oncogenes (ras, receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y Akt).⁽⁴⁾

Los tumores astrocíticos se caracterizan por la sobre-expresión del EGFR.⁽⁵⁻⁷⁾ En los meningiomas también se han encontrado altas concentraciones de este receptor.^(7,8) La expresión del EGFR parece incrementarse con el grado de malignidad. Un grupo de GBM expresa una variante de receptor truncada, que posee actividad constitutiva, independiente del ligando.^(9,10) Por el contrario, el receptor no se expresa en el tejido cerebral normal.⁽⁵⁾

La mediana de supervivencia en pacientes con GBM es menos de un año, incluso cuando se utilizan los más agresivos regímenes de cirugía citorrreductiva, radiación y quimioterapia. Las células neoplásicas son propensas a migrar de la masa tumoral primaria. Hasta el momento, no se ha descubierto ningún tratamiento que pueda evitar que las células neoplásicas residuales que permanecen viables luego de la cirugía y la radioterapia, puedan proliferar y causar recurrencia del tumor.⁽¹¹⁻¹⁴⁾

En esta revisión se provee información sobre algunos aspectos relacionados con los tumores astrocíticos, que incluyen la clasificación, factores pronóstico, tratamiento habitual, terapia biológica y factores angiogénicos.

DISCUSIÓN

Tumores astrocíticos. Clasificación y factores pronóstico

La mayoría de los tumores primarios del SNC son tumores astrocíticos. Los tumores gliales se clasifican según criterios histológicos. La clasificación de la OMS para gliomas malignos primarios en adultos, incluye grados desde el II hasta el IV. Los términos para los tumores que clasifican en el grado II son astrocitomas (A), oligodendrogliomas (ODG), o gliomas mixtos (GM). Los tumores de grado III se nombran de forma similar, y precedidos por la palabra anaplásico, por ejemplo, astrocitoma anaplásico (AA), oligodendroglioma anaplásico (ODGA) o glioma anaplásico mixto (GAM). La forma de mayor malignidad, el tumor de grado IV, se designa como glioblastoma o GBM. Los GBM se diagnostican más frecuentemente que los astrocitomas de menor grado de malignidad. Las recientes clasificaciones del GBM reflejan los aspectos genéticos implicados en el tumor y tienen valor pronóstico.^(15,16)

El factor pronóstico más importante en los gliomas malignos es el diagnóstico histopatológico del tumor. La sobrevida de los pacientes con AA es mucho mayor que la de los pacientes con glioblastoma. Otros factores importantes que están asociados con la sobrevida de los pacientes con gliomas malignos son la edad de los pacientes, escala de Karnofsky, cirugía, radioterapia y quimioterapia. Existe evidencia que sugiere una asociación entre pacientes jóvenes y mayor sobrevida, en adultos con AA supratentorial y glioblastoma. También hay evidencia de que los pacientes con mejor estado general al inicio del diagnóstico viven más después del tratamiento. La resección total del AA supratentorial está directamente relacionada con una mejor y más larga sobrevida, en comparación con la resección parcial.⁽¹⁷⁾

En los casos de glioblastoma, sin embargo, no se ha demostrado que la resección total tenga una ventaja significativa de vida en relación a la resección parcial. La radioterapia se asocia con una sobrevida mayor en pacientes con AA supratentorial y glioblastoma. No se ha demostrado que la quimioterapia sea efectiva en aumentar la sobrevida de los pacientes con glioblastoma.⁽¹⁷⁻¹⁹⁾

Los factores relacionados con el pronóstico del paciente son importantes en el planeamiento de la terapéutica. Algunos de estos factores ya han sido reportados y utilizados, tales como la clasificación de la OMS, el índice de proliferación Ki-67 y mutación p53, pero ellos no siempre reflejan el pronóstico o sobrevida de los pacientes. La expresión de p27 es un nuevo indicador pronóstico, y está relacionado con una mejor evolución de los pacientes con astrocitoma primario.^(20,21)

Los estudios a nivel molecular son varios, en vistas a encontrar nuevos elementos asociados con el pronóstico de los pacientes, así como para posibilitar nuevas terapias efectivas en el futuro.

La ciclooxigenasa (COX)-2 se ha relacionado con el crecimiento y la progresión de varios tumores en el ser humano. Aunque la sobre-expresión de COX-2 se ha observado en los gliomas humanos, la relevancia en el ámbito clínico y pronóstico de esta sobre-expresión, no se ha investigado hasta el momento. En un estudio realizado con el objetivo de evaluar la relación entre la expresión de COX-2 y otras alteraciones moleculares en gliomas, se examinaron muestras de tumor de 66 pacientes con astrocitomas de bajo y alto grados.

La alta expresión de COX-2 se correlacionó con el aumento del grado histológico, pero no correlacionó con la inmunotinción positiva de p53, la expresión de bcl-2, pérdida de la expresión de la proteína del retinoblastoma o p16, o la expresión alta de MIB-1.

La expresión alta de COX-2 en las células tumorales está asociada con gliomas más agresivos clínicamente, y es un fuerte predictor de sobrevida pobre.⁽²²⁾

El p27KIP1 es un inhibidor de kinasa dependiente de ciclina que regula negativamente la proliferación celular mediando el arresto del ciclo celular en G1. De acuerdo a una investigación para evaluar el valor pronóstico de p27Kip1 en astrocitomas, se examinaron inmunohistoquímicamente muestras de tejido de 130 astrocitomas (según clasificación de OMS: grado 1, 5 casos; grado 2, 23 casos; grado 3, 64 casos; grado 4, 38 casos), incluyendo 92 tumores primarios y 38 tumores recurrentes. Se sugirió que p27Kip1 puede ser un candidato de valor pronóstico.^(20,21)

En diversos estudios se investiga el valor pronóstico de la expresión de p27KIP1 en cáncer en el ser humano. Sin embargo, el valor pronóstico de la expresión de p27KIP1 en gliomas aún no está bien establecido.

La ciclina E y p27KIP1 son coreguladores de la transición de la fase G1 a S del ciclo celular, y están estrechamente relacionados con el comportamiento del tumor. De esta forma se realizó un estudio para examinar la expresión de ciclina E y p27KIP1 en astrocitomas y evaluar las relaciones entre la expresión de estos reguladores del ciclo celular y el pronóstico de pacientes con astrocitoma. Para esto se utilizaron muestras de 130 astrocitomas analizadas por inmunohistoquímica. Según reportes del ensayo, el análisis multivariado identificó el factor combinado ciclina E alta/ p27KIP1 bajo, como un factor pronóstico independiente para el tiempo de sobrevida en pacientes con astrocitoma.⁽²³⁾

Tratamiento habitual

La terapia estándar de estos tumores es la cirugía, seguida de radiación y quimioterapia. La cirugía se requiere para un diagnóstico histopatológico definitivo, que dictará las opciones terapéuticas subsecuentes. Además, la resección completa del tumor mejora la sobrevida de los pacientes, y en muchos casos, mejora la función neurológica. Generalmente se aboga por la resección máxima y más segura posible, como una forma de mejorar el pronóstico. En la mayoría de las veces, se continúa con radioterapia luego de la cirugía.⁽²⁴⁻²⁶⁾

En los pacientes con GBM no existe consenso sobre el uso secuencial de dos regímenes existentes, la implantación de GLIADEL post-resección en la cavidad quirúrgica, y la temozolamida concomitante con radioterapia seguido por temozolamida (TMZ) adyuvante (protocolo Stupp).⁽²⁷⁻²⁸⁾

GLIADEL y la terapia concomitante con TMZ, cuando se utilizan de forma individual como terapias adyuvantes, aumentan la sobrevida en pacientes con GBM en

comparación a la que tienen los pacientes tratados con resección y radioterapia. En un estudio realizado se investigó la combinación de GLIADEL, TMZ y radioterapia para el tratamiento del GBM. La terapia concomitante con TMZ e implantación de GLIADEL se asoció con una mediana de supervivencia de aproximadamente 21 meses, sin aumento de la morbilidad perioperatoria. Se concluyó que la TMZ puede ser administrada de forma segura a pacientes que reciben GLIADEL después de la resección del GBM.^(29,30)

Drogas como 1,3-bis(2-cloroetilo)-1-nitrosourea (BCNU) y *N*-(2-cloroetilo)-*N'*-cyclohexyl-*N*-nitrosourea han sido de alguna forma efectivas contra los AA, pero su acción está limitada por mecanismos de resistencia, entre ellos el más importante es la sobre-expresión de O⁶-metilguanina-DNA metiltransferasa (MGMT) durante la progresión neoplásica. Según estudios realizados, existe una noción general de que drogas que han sido activas contra tumores cerebrales en el pasado, pudieran ser reintroducidas exitosamente en combinación con inhibidores de MGMT, y con el objetivo de demostrar esto se han realizado y se conducen ensayos clínicos.⁽³¹⁾

Terapia biológica

Teniendo en cuenta el rol biológico del EGFR en la tumorigénesis y su alta expresión en tumores de origen epitelial, se han ensayado varias estrategias para interrumpir esta cascada de señalización. Con este fin se han desarrollado anticuerpos monoclonales (AcM) dirigidos al dominio externo del EGFR y pequeñas moléculas que inhiben la actividad tirosina quinasa.⁽³²⁾

En 2009, el bevacizumab, un AcM dirigido al factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), se aprobó por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) para el tratamiento del glioblastoma, basándose en la respuesta objetiva y la supervivencia libre de progresión a los 6 meses. Sin embargo, el tiempo a la progresión y la supervivencia global no fueron alentadores.⁽³³⁾

El nimotuzumab, AcM producido en el Centro de Inmunología Molecular (Cuba), se ha empleado en ensayos donde se han incluido pacientes con esta patología.⁽³⁴⁾

Los productos dirigidos a la vía del VEGF se están utilizando con una frecuencia creciente en pacientes con glioma de alto grado. Entre estas terapias se encuentran los inhibidores de tirosina cinasas del receptor de VEGF (cediranib, sorafenib, pazopanib o sunitinib).⁽³⁵⁾

A pesar de los nuevos tratamientos en la terapia estándar para los tumores cerebrales malignos primarios de alto grado, el pronóstico de estos pacientes es pobre. Existen investigaciones que concentran los esfuerzos en ensayos de seguridad y eficacia de la inmunoterapia activa y pasiva.

Actualmente, los ensayos que emplean inmunoterapia activa superan aquellos que estudian la inmunoterapia pasiva. Se investigan terapias de tipo inmunológico en pacientes con glioma antes de que presenten recurrencia del tumor.^(15,36)

Para el tratamiento de los tumores cerebrales, los estudios fase II que incluyen la terapia génica y la inmunoterapia deben continuar debido a los resultados alentadores que se han obtenido en estudios fase I.

Además, los caminos explorados en la terapia génica pudieran añadir efectos beneficiosos a la inmunización, la inmunoterapia adoptiva local o sistémica, o la inmunoterapia adoptiva y la quimioterapia combinadas de los tumores. Con nuevas herramientas del orden genético como análisis microarray, SEREX y la creación de

bibliotecas de ADNc de células tumorales, se puede avisar un progreso significativo en el tratamiento de neoplasias del cerebro inmunológicamente privilegiadas.⁽³⁷⁾

El desafío de los neuro-oncólogos moleculares será catalogar alteraciones genéticas múltiples en un solo tipo de tumor. En el futuro cercano, los gliomas, que son muy heterogéneos en su histopatología y biología, se pudieran beneficiar de predictores basados en la genética para lograr resultados clínicos y terapias noveles avanzadas.⁽²¹⁾

Factores angiogénicos

Han existido grandes avances en el campo de la inmunología en las últimas dos décadas. Una mejor comprensión de los mecanismos celulares y moleculares implicados en el sistema inmune ha abierto las puertas hacia muchas terapias innovadoras y prometedoras para tratar el cáncer. Por ejemplo, los agonistas de los receptores tipo Toll han mostrado su influencia en la respuesta inmune frente a los tumores. Además, la inmunoterapia basada en células se ha utilizado con el empleo de células T, células NK y células dendríticas. Igualmente, se ha desarrollado un extenso repertorio de AcM para el tratamiento de tumores.⁽³⁸⁻⁴²⁾

Los tumores reclutan a células del sistema inmune con diferentes funciones. El rol específico de dichas células *in situ* permanece en gran parte desconocido.⁽⁴³⁾

La inflamación crónica juega un papel multifacético en la carcinogénesis. Existe evidencia de que la inflamación persistente funciona como una fuerza dirigida al desarrollo del cáncer. Los posibles mecanismos implicados son inducción de inestabilidad genómica, alteraciones en eventos epigenéticos y la subsecuente inapropiada expresión genética, proliferación acentuada de células, resistencia a la apoptosis, la neovascularización agresiva del tumor y metástasis. Muchos de los mediadores proinflamatorios, especialmente citoquinas, quimoquinas y prostaglandinas, están relacionados con la angiogénesis. Los mediadores proinflamatorios son dianas potenciales para la prevención de la carcinogénesis asociada a la inflamación.⁽⁴⁴⁾

El sistema de señalización principal que regula la proliferación y migración de células endoteliales incluye el VEGF y sus receptores (VEGFR-1, -2 and -3).^(45,46)

La determinación cuantitativa del grado de vascularidad se ha demostrado que es independiente del pronóstico en muchos tipos de tumores en el ser humano. Particularmente, la vascularidad tiene importancia en los astrocitomas, en los que la proliferación endotelial es un criterio de anaplasia en muchos esquemas de clasificación. Los tumores cerebrales tienen vasos complejos, y heterogeneidad en el calibre y distribución microvascular, los astrocitomas de menor grado pueden incorporar vasos pre-existentes, mientras que en el glioblastoma se pueden desarrollar nuevos vasos. Estos hallazgos pueden tener implicaciones en cuanto a la utilización de terapias angiogénicas.⁽⁴⁷⁾

Las células parenquimatosas asociadas al tumor cerebral, tales como células vasculares y microglías, tienen un importante rol en el control del curso de la patología. Los vasos del tumor no solamente alimentan los glioblastomas, sino que también aportan un nicho especializado para las *stem cells*. Además, las microglías, que contribuyen hasta el 30 % de la masa tumoral cerebral, tienen un papel en la invasión de las células del glioblastoma. También, los astrocitos no neoplásicos pueden expresar un fenotipo reactivo debido al microambiente en la zona del glioma, y entonces pueden liberar factores que influyen en la biología tumoral.⁽⁴⁸⁾

Se puede concluir que los gliomas son un grupo heterogéneo de neoplasias que comprenden la mayoría de los tumores que se originan en el SNC. En adultos, las neoplasias más frecuentes de esta patología son las neoplasias malignas o de alto grado del linaje astrocítico y oligodendrocítico, como el AA, el GBM y el ODGA. La terapia estándar comprende la cirugía, seguida de radiación y quimioterapia. Sin embargo, cada vez son más importantes las investigaciones dirigidas a la inmunoterapia y terapia génica como parte de las opciones terapéuticas en estos pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Thun MJ, DeLancey JO, Center MM, Jemal A, Ward EM. The global burden of cancer: priorities for prevention. *Carcinogenesis*. 2010;31(1):100–10. PubMed; PMID: 19934210.
2. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadística. Incidencia 2002. Mortalidad 2002/2004. En: Anuario Estadístico de Salud Pública 2004. La Habana: Ministerio de Salud Pública; 2005.
3. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadística. Mortalidad. En: Anuario Estadístico de Salud 2008. La Habana: Ministerio de Salud Pública; 2009.
4. Shono T, Tofilon PJ, Bruner JM, Owolabi O, Lang FF. Cyclooxygenase-2 expression in human gliomas: prognostic significance and molecular correlations. *Cancer Res*. 2001;61(11):4375-81. PubMed; PMID: 11389063.
5. Libermann TA, Razon N, Bartal AD, Yarden Y, Schlessinger J, Soreq H. Expression of epidermal growth factor receptors in human brain tumors. *Cancer Res* [Internet]. 1984 [citado 12 Dic 2011];4:753-60. Disponible en: <http://cancerres.aacrjournals.org/content/44/2/753.full.pdf+html>.
6. Steck PA, Lee P, Hung MC, Yung WKA. Expression of an altered epidermal growth factor receptor by human glioblastoma cells. *Cancer Res* [Internet]. 1988 [citado 12 Dic 2011];48(19):5433-9. Disponible en: <http://cancerres.aacrjournals.org/content/48/19/5433.full.pdf+html>.
7. Van der Valk P, Lindeman J, Kamphorst W. Growth factors profiles of human gliomas. Do non-tumor cells contribute to tumor growth in glioma? *Ann Oncol*. 1997;8(10):1023-9. PubMed; PMID: 9402177.
8. Ragel B, Jensen RL. New approaches for the treatment of refractory Meningiomas. *Cancer Control*. 2003;10:148-58. PubMed; PMID: 12712009.
9. Feldkamp MM, Lala P, Lau N, Roncari L, Guha A. Expression of activated epidermal factor receptors, Ras-guanosine triphosphate, and mitogen activated protein kinase in human glioblastoma multiforme specimens. *Neurosurgery*. 1999;45(6):1442-3. PubMed; PMID: 10598712.
10. Lorimer IA. Mutant epidermal growth factor receptors as targets for cancer therapy. *Curr Cancer Drug Targets*. 2002;2(2):91-102. PubMed; PMID: 12188912.

11. Bocangel DB, Finkelstein S, Schold SC, Bhakat KK, Mitra S, Kokkinakis DM. Multifaceted resistance of gliomas to temozolomide. *Clin Cancer Res*. 2002;8(8):2725-34. PubMed; PMID: 12171906.
12. Storstein A, Helseth E, Johannesen TB, Schellhorn T, Mørk S, Helvoirt RV. High-grade gliomas in adults. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2011;131(3):238-41. PubMed; PMID: 21304572.
13. Nieder C, Mehta MP, Jalali R. Combined radio- and chemotherapy of brain tumours in adult patients. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2009;21(7):515-24. PubMed; PMID: 19487112.
14. Lamborn KR, Yung WK, Chang SM, Wen PY, Cloughesy TF, DeAngelis LM et al. Progression-free survival: an important end point in evaluating therapy for recurrent high-grade gliomas. *Neuro Oncol*. 2008;10(2):162-70. PubMed; PMID: 18356283.
15. Hickey MJ, Malone CC, Erickson KL, Jadus MR, Prins RM, Liau LM, et al. Cellular and vaccine therapeutic approaches for gliomas. *J Transl Med*. 2010; 8:100. PubMed; PMID: 20946667.
16. Henriksson R, Asklund T, Poulsen HS. Impact of therapy on quality of life, neurocognitive function and their correlates in glioblastoma multiforme: a review. *J Neurooncol*. 2011;104(3):639-46. PubMed; PMID: 21468776.
17. Ushio Y, Kochi M. Prognostic factors in malignant gliomas. *Gan To Kagaku Ryoho*. 1996;23(5):643-8. PubMed; PMID: 8678527.
18. Chansriwong P, Sirisinha T. Clinical features, management and outcomes of high-grade glioma patients in Ramathibodi Hospital. *J Med Assoc Thai*. 2010;93(Suppl 2):S68-73. PubMed; PMID: 21299082.
19. Kanamori M, Kumabe T, Saito R, Yamashita Y, Sonoda Y, Tominaga T. The safety of combination chemotherapy with ifosfamide, cisplatin, and etoposide (ICE): single-institution retrospective review of 108 cases. *No Shinkei Geka*. 2010;38(11):997-1005. PubMed; PMID: 21081811.
20. Mizumatsu S, Tamiya T, Ono Y, Abe T, Matsumoto K, Furuta T, Ohmoto T. Expression of cell cycle regulator p27Kip1 is correlated with survival of patients with astrocytoma. *Clin Cancer Res*. 1999;5(3):551-7. PubMed; PMID: 10100706.
21. Zagzag D, Blanco C, Friedlander DR, Miller DC, Newcomb EW. Expression of p27KIP1 in human gliomas: relationship between tumor grade, proliferation index, and patient survival. *Hum Pathol*. 2003;34(1):48-53. PubMed; PMID: 12605366.
22. Shono T, Tofilon PJ, Bruner JM, Owolabi O, Lang FF. Cyclooxygenase-2 expression in human gliomas: prognostic significance and molecular correlations. *Cancer Res*. 2001;61(11):4375-81. PubMed; PMID: 11389063.
23. Tamiya T, Mizumatsu S, Ono Y, Abe T, Matsumoto K, Furuta T, et al. High cyclin E/low p27Kip1 expression is associated with poor prognosis in astrocytomas. *Acta Neuropathol*. 2001;101(4):334-40. PubMed; PMID: 11355304.
24. Burton EC, Prados MD. Malignant gliomas. *Curr Treat Options Oncol*. 2000;1(5):459-68. PubMed; PMID: 12057153.

25. Hart MG, Grant R, Garside R, Rogers G, Somerville M, Stein K. Chemotherapy wafers for high grade glioma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;3:CD007294. PubMed; PMID: 21412902.
26. Hygino da Cruz LC Jr, Rodriguez I, Domingues RC, Gasparetto EL, Sorensen AG. Pseudoprogression and Pseudoresponse: Imaging Challenges in the Assessment of Posttreatment Glioma. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011 Mar 31. PubMed; PMID: 21393407.
27. Dixit S, Hingorani M, Achawal S, Scott I. The sequential use of carmustine wafers (Gliadel®) and post-operative radiotherapy with concomitant temozolomide followed by adjuvant temozolomide: a clinical review. *Br J Neurosurg.* 2011;25(4):459-69. PubMed; PMID: 21344976.
28. Noël G, Schott R, Froelich S, Gaub MP, Boyer P, Fischer-Lokou D, et al. Retrospective Comparison of Chemoradiotherapy Followed by Adjuvant Chemotherapy, With or Without Prior Gliadel Implantation (Carmustine) After Initial Surgery in Patients With Newly Diagnosed High-Grade Gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81(5):1593. PubMed; PMID: 22115561.
29. McGirt MJ, Than KD, Weingart JD, Chaichana KL, Attenello FJ, Olivi A, et al. Gliadel (BCNU) wafer plus concomitant temozolomide therapy after primary resection of glioblastoma multiforme. *J Neurosurg.* 2009;110(3):583-8. PubMed; PMID: 19046047.
30. Garside R, Pitt M, Anderson R, Rogers G, Dyer M, Mealing S, et al. The effectiveness and cost-effectiveness of carmustine implants and temozolomide for the treatment of newly diagnosed high-grade glioma: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2007;11(45):iii-iv, ix-221. PubMed; PMID: 17999840.
31. Bocangel DB, Finkelstein S, Schold SC, Bhakat KK, Mitra S, Kokkinakis DM. Multifaceted resistance of gliomas to temozolomide. *Clin Cancer Res.* 2002;8(8):2725-34. PubMed; PMID: 12171906.
32. Rodríguez Vera L. Evaluación farmacocinética y toxicológica del AcM Nimotuzumab (hR3) administrado en combinación con Doxorubicina y Ciclofosfamida en pacientes con cáncer de mama estadios III [tesis]. Ciudad de La Habana: Universidad de La Habana, Instituto de Farmacia y Alimentos; 2006.
33. Zustovich F, Lombardi G, Pastorelli D, Farina P, Furini L, Manara R, et al. Bevacizumab and glioblastomas, a single-centre experience: how disease history and characteristics may affect clinical outcome. *Anticancer Res.* 2010;30(12):5213-6. PubMed; PMID: 21187515.
34. Crombet T, Figueredo J, Catala M, González S, Selva JC, Cruz TM, et al. Treatment of high-grade glioma patients with the humanized anti-EGFR MAb h-R3: report from a phase I/II trial. *Cancer Biol Ther* 2006; 5:375-9.
35. Scott BJ, Quant EC, McNamara MB, Ryg PA, Batchelor TT, Wen PY. Bevacizumab salvage therapy following progression in high-grade glioma patients treated with VEGF receptor tyrosine kinase inhibitors. *Neuro Oncol.* 2010;12(6):603-7. PubMed; PMID: 20156808.

36. Chow KK, Gottschalk S. Cellular immunotherapy for high-grade glioma. *Immunotherapy*. 2011;3(3):423-34. PubMed; PMID: 21395383.
37. Virasch N, Kruse CA. Strategies using the immune system for therapy of brain tumors. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2001;15(6):1053-71. PubMed; PMID: 11770298.
38. Borghaei H, Smith MR, Campbell KS. Immunotherapy of cancer. *Eur J Pharmacol*. 2009;625(1-3):41-54. PubMed; PMID: 19837059.
39. Herlyn D, Wettendorff M, Koprowski H. Modulation of cancer patients' immune responses by anti-idiotypic antibodies. *Int Re Immunol*. 1989;4(4):347-57. PubMed; PMID: 2519932.
40. Schultes BC, Nicodemus CF. Using antibodies in tumour immunotherapy. *Expert Opin Biol Ther*. 2004;4(8):1265-84. PubMed; PMID: 15268661.
41. Becker Y. Molecular immunological approaches to biotherapy of human cancers-a review, hypothesis and implications. *Anticancer Res*. 2006;26(2A):1113-34. PubMed; PMID: 16619514.
42. Brekke OH, Sandlie I. Therapeutic antibodies for human diseases at the dawn of the twenty-first century. *Nat Rev Drug Discov*. 2003;2(1):52-62. PubMed; PMID: 12509759.
43. Pittet MJ. Behavior of immune players in the tumor microenvironment. *Curr Opin Oncol*. 2009 Jan;21(1):53-9. PubMed; PMID: 19125019.
44. Kundu JK, Surh YJ. Inflammation: Gearing the journey to cancer. *Mutat Res*. 2008;659(1-2):15-30. PubMed; PMID: 18485806.
45. Sharma PS, Sharma R, Tyagi T. VEGF/VEGFR Pathway Inhibitors as Anti-Angiogenic Agents: Present and Future. *Curr Cancer Drug Targets*. 2011 Apr;11(5):624-53. PubMed; PMID: 21486218.
46. Presta LG, Chen H, O'Connor SJ, Chisholm V, Meng YG, Krummen L, et al. Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. *Cancer Res*. 1997;57(20):4593-9. PubMed; PMID: 9377574.
47. Folkert RD. Descriptive analysis and quantification of angiogenesis in human brain tumors. *J Neurooncol*. 2000;50(1-2):165-72. PubMed; PMID: 11245275.
48. Charles NA, Holland EC, Gilbertson R, Glass R, Kettenmann H. The brain tumor microenvironment. *Glia*. 2011 Mar;59(8):1169-80. PubMed; PMID: 21446047.

Recibido: 6 de Enero de 2012.

Aceptado: 16 de Marzo de 2012.

Aliz Mathild Vega Rodríguez. Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas Victoria de Girón. La Habana, Cuba. Correo electrónico: aliz@infomed.sld.cu

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Vega Rodríguez AM, Rodríguez Vázquez MI, Wilkinson Brito B, Fernández Lorente A. Tumores astrocíticos: un acercamiento a una patología. Rev Méd Electrón [Internet]. 2012 May-Jun [citado: fecha de acceso]; 34(3). Disponible en: <http://www.revmatanzas.sld.cu/revista%20medica/ano%202012/vol3%202012/tema10.htm>