

Diagnosis of a Xanthoastrocytoma Pleomorphic Tumor

Diagnóstico de un tumor Xantoastrocitoma Pleomórfico

Autores:

García-Amores, Arianna Gabriela
UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO
Interna de Medicina
Ambato – Ecuador



agarcia2075@uta.edu.ec



<https://orcid.org/0009-0007-8155-9939>

Dr. Lana-Saavedra, Héctor Enrique
UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO
Docente/ Tutor
Ambato – Ecuador



hectorelana@uta.edu.ec



<https://orcid.org/0009-0008-9957-2768>

Fechas de recepción: 20-ENE-2024 aceptación: 26-FEB-2024 publicación: 15-MAR-2024



<https://orcid.org/0000-0002-8695-5005>

<http://mqrinvestigar.com/>

Resumen

Introducción: El Xantastrocitoma Pleomórfico (XAP) es un tumor cerebral raro y generalmente de bajo grado, que se presenta con desafíos significativos en su diagnóstico. Este tumor se caracteriza por su heterogeneidad clínica y patológica, lo que lo convierte en un punto de interés en el campo de la neurooncología.

Objetivo: El objetivo de esta investigación es revisar y sintetizar las metodologías de diagnóstico actuales para el Xantastrocitoma Pleomórfico, identificando las técnicas más efectivas y las tendencias emergentes en su identificación y clasificación.

Metodología: Se realizó una búsqueda exhaustiva en bases de datos como PubMed, Scopus y Web of Science, utilizando palabras clave relacionadas con el Xantastrocitoma Pleomórfico y su diagnóstico. Se incluyeron artículos en inglés y español, desde el año 2017 hasta el 2023, seleccionando estudios que proporcionan datos sobre características clínicas, diagnóstico, tratamiento y pronóstico de XAP.

Resultados: Los estudios revisados indican que la resonancia magnética (RM) es la herramienta diagnóstica más importante para el XAP, revelando típicamente una lesión bien circunscrita con realce después de la administración de contraste. La biopsia y el examen histopatológico son cruciales para el diagnóstico definitivo, mostrando la presencia de células pleomórficas y áreas de xantomización.

Conclusión: El diagnóstico preciso del XAP se basa en una combinación de características clínicas, radiológicas y patológicas. A pesar de los avances en la imagenología y la patología, el diagnóstico definitivo sigue dependiendo de la histología. La comprensión de las características moleculares puede ofrecer nuevas perspectivas para el diagnóstico y tratamiento.

Palabras Clave: Xantastrocitoma Pleomórfico; Diagnóstico; Resonancia Magnética; Biomarcadores; Neurooncología

Abstract

Introduction: Xanthoastrocytoma Pleomorphic (XAP) is a rare and usually low-grade brain tumor, which presents significant challenges in its diagnosis. This tumor is characterized by its clinical and pathological heterogeneity, making it a point of interest in the field of neurooncology.

Objective: The aim of this research is to review and synthesize current diagnostic methodologies for Xanthoastrocytoma Pleomorphic, identifying the most effective techniques and emerging trends in its identification and classification.

Methodology: An exhaustive search was conducted in databases such as PubMed, Scopus, and Web of Science, using keywords related to Xanthoastrocytoma Pleomorphic and its diagnosis. Articles in English and Spanish were included, from the year 2017 to 2023, selecting studies that provide data on clinical characteristics, diagnosis, treatment, and prognosis of XAP.

Results: The reviewed studies indicate that magnetic resonance imaging (MRI) is the most important diagnostic tool for XAP, typically revealing a well-circumscribed lesion with enhancement after contrast administration. Biopsy and histopathological examination are crucial for definitive diagnosis, showing the presence of pleomorphic cells and areas of xanthomatization.

Conclusion: The accurate diagnosis of XAP is based on a combination of clinical, radiological, and pathological features. Despite advances in imaging and pathology, definitive diagnosis still relies on histology. Understanding molecular characteristics may offer new insights for diagnosis and treatment.

Keywords: Pleomorphic Xanthoastrocytoma; Diagnosis; Magnetic Resonance Imaging; Biomarkers; Neuro-oncology

Introducción

Los tumores astrocíticos son gliomas comunes y graves del tejido neuroepitelial, siendo el glioblastoma multiforme el más maligno entre ellos. Estos tumores causan un deterioro neurológico significativo, afectando gravemente la calidad de vida y conllevando alta mortalidad. Según la clasificación de la OMS de 2007, se dividen en cuatro grados de malignidad: Grado I (astrocitoma pilocítico y subependimario), Grado II (astrocitoma difuso, pilomixioide y xantoastrocitoma pleomórfico), Grado III (astrocitoma anaplásico) y Grado IV (glioblastoma y gliosarcoma). Esta clasificación es esencial para guiar el abordaje terapéutico y la evolución de los pacientes (Aguirre-C. et al., 2020).

El xantoastrocitoma pleomórfico (PXA) es un tumor glial de bajo grado y afecta comúnmente a niños y adultos jóvenes. Kepes et al en 1979 lo identificaron como una entidad distinta, más tarde la OMS reconoció estos tumores como tumores de grado II y III. Estos tumores suelen presentarse como enfermedad localizada, pero se han descrito casos aislados de diseminación leptomeningea temprana (Mallick, S. et al., 2018). Este glioma astrocítico poco frecuente, se caracteriza por células grandes pleomórficas y frecuentemente multinucleadas, células fusiformes y lipidizadas, una densa red de reticulina pericelular y numerosos cuerpos granulares eosinofílicos (EGB) según los estándares de tumor glial de grado II de las directrices de 2016 de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (Zou, H. et al., 2019). En 2021, la OMS definió los PXA como astrocitomas con grandes células pleomórficas (frecuentemente multinucleadas), células fusiformes y células lipidizadas, a menudo con numerosos cuerpos granulares eosinofílicos, deposición pericelular de reticulina, mutaciones BRAF pV600E y deleciones homocigotas del inhibidor de la cinasa dependiente de ciclina 2A/2B (CDKN2A/2B) (Robinson, L. et al., 2023) (Ma, C., et al., 2018).

El PXA raramente se transforma en xantoastrocitoma pleomórfico anaplásico (APXA) o glioblastoma (GBM). El PXA es clasificado en dos grados: grado II, que son tumores de bajo grado con crecimiento lento, y grado III, que son tumores malignos de rápido crecimiento. Histológicamente, el APXA se define cuando, además del PXA, las mitosis son 5 o más por campo de alta potencia, mientras que el GBM muestra atipia nuclear, pleomorfismo celular, actividad mitótica, un patrón de crecimiento difuso, proliferación microvascular y/o necrosis. Por lo tanto, estos tumores tienen hallazgos histológicos similares que pueden causar confusión clínica. Las mutaciones BRAFV600 E se observan en el 7,79,1% de los GBM, en el 63-75% de los PXA y en el 47,4~57% de los casos de APXA. Estos cambios genéticos son fundamentales tanto en la formación como en el tratamiento del tumor (Watanabe, N. et al., 2020).

Estos tumores suelen situarse en uno de los cuatro lóbulos cerebrales, predominando en el lóbulo temporal, seguido por los lóbulos frontal y parietal. Los signos clínicos fluctúan en función de la localización del tumor e incorporan crisis convulsivas, epilepsia, cefaleas persistentes, astenia, parestesia y alteraciones en el habla y la comunicación (Shaikh, N. et al., 2019) (Wu, W. et al., 2021). Además, constituyen menos del 1% de todos los astrocitomas, presentando un pronóstico comparativamente favorable, con un índice de supervivencia a diez años superior al 70%, y una prevalencia máxima en individuos de entre 10 y 30 años (Telemi,

E. et al., 2019). Aproximadamente el 20% de los casos de PXA pueden desarrollar características anaplásicas durante su curso (Detti, B. et al., 2022).

El PXA puede presentar un desafío diagnóstico, ya que comparte características genómicas con otros tipos de tumores. Además, el análisis de metilación del genoma se utiliza cada vez más en el diagnóstico de tumores cerebrales, identificando tumores con un perfil de metilación "similar al PXA". La relación precisa de estos tumores con el PXA y su pronóstico a largo plazo sigue siendo incierta. La clasificación basada en la metilación no puede diferenciar entre PXA y A-PXA (Vaubel, R. et al., 2021). El enfoque terapéutico actual para el PXA depende de la extensión de la cirugía y del grado histológico. La radioterapia adyuvante puede considerarse en casos de resección incompleta o la presencia de características anaplásicas, con o sin quimioterapia con temozolomida. La radioterapia con una dosis de 45-54 Grays, suele recomendarse como tratamiento de rescate. También el vemurafenib, un inhibidor de la quinasa que se dirige a la mutación BRAF V600, ha mostrado ser prometedor en el tratamiento de gliomas mutados, especialmente en el PXA (Detti, B. et al., 2022).

El pronóstico de este tumor es relativamente favorable, ya que el 70,9% de los casos están libres de recidiva y el índice de supervivencia global a cinco años alcanza el 90,4%. Sin embargo, los PXA a veces sufren transformaciones malignas, pero la frecuencia de estas transformaciones es inferior a la observada en los gliomas difusos. Algunos informes anteriores han mostrado similitudes entre las transformaciones malignas de los PXA y las de los gliomas de alto grado, especialmente los glioblastomas (GBM), tanto en términos de hallazgos patológicos como de evolución clínica (Hosono, J. et al., 2019) (Ono, T., et al., 2020).

Material y Metodos

Implico una revisión exhaustiva y actualizada del diagnóstico del Xantoastrocitoma Pleomórfico, basada en evidencia científica de calidad y relevancia en el campo. además, Se siguieron los siguientes pasos:

- ✓ Selección de palabras clave: se identificaron palabras clave relevantes para la búsqueda, como "Xantoastrocitoma Pleomórfico", "diagnóstico", "neurooncología", y "glioma".
- ✓ Búsqueda en revistas indexadas: se ejecutó una indagación detallada en bases de datos y revistas científicas indexadas tales como PubMed, ScienceDirect y Google Scholar, dando preferencia a publicaciones de relevancia significativa
- ✓ Período de búsqueda: se centró en publicaciones entre los años 2017 y 2023 para garantizar que la información recopilada fuese actual y relevante. Se hizo unas breves excepciones en la inclusión de investigaciones pasadas, se incluyó para dar solidez al desarrollo teórico.
- ✓ Criterios de inclusión: se incluyeron estudios que ofrecieran datos específicos sobre el diagnóstico del Xantoastrocitoma Pleomórfico, incluyendo técnicas de imagen, biomarcadores, y análisis histológicos. Se dio prioridad a estudios con muestras significativas y metodologías robustas.
- ✓ Criterios de exclusión: se excluyeron artículos que no se centraran específicamente en el diagnóstico del Xantoastrocitoma Pleomórfico, así como aquellos que estuvieran desactualizados o que presentaran metodologías poco rigurosas. También se descartaron

publicaciones que no estuvieran en inglés o en español, y estudios de caso únicos que no aportaran a una comprensión general del tema.

Desarrollo

Epidemiología

Los xantastrocitomas pleomórficos representan menos del 0,3% de las neoplasias primarias del sistema nervioso central y menos del 1% de todas las neoplasias astrocíticas, con una incidencia anual de menos de 0,7 casos por cada 100,000 habitantes. En el programa de Supervisión epidemiológica, se reportaron un total de 346 casos de PXA de grado II y 62 casos de A-PXA durante el periodo 2000 a 2016 en Estados Unidos, conforme a los datos del Registro Nacional de Tumores Cerebrales de Estados Unidos, el PXA todavía se clasifica bajo el término general de "variantes únicas de astrocitoma". Hasta la fecha, hay muy poca información disponible sobre la prevalencia de A-PXA. Una serie informó de anaplasia en el 31% (23/74) de los casos en el momento del primer diagnóstico. Giannini et al. informaron de una actividad mitótica aumentada (≥ 5 mitosis/10 HPF) en el 18% y necrosis en el 11% de sus 71 casos en el momento del diagnóstico (Mahajan, S. et al., 2022).

Ubicación

Los xantastrocitoma pleomórfico ocurren con mayor frecuencia en la corteza superficial de los hemisferios cerebrales, a menudo involucrando las leptomeninges superiores. El lóbulo temporal es el sitio más frecuente; raramente se ha informado que ocurren en el cerebelo, la médula espinal, el tálamo, la órbita, la retina, la glándula pineal y la silla turca. Un estudio también informó de la aparición multicéntrica de PXA con varias lesiones no contiguas en el momento del diagnóstico. Estos tumores también tienen el potencial de propagarse a través del líquido cefalorraquídeo (LCR), lo que es más común durante la recurrencia o la transformación maligna (Mahajan, S. et al., 2022).

Características clínicas

Los síntomas iniciales de presentación se pueden clasificar ampliamente como localizables o no localizables. Los síntomas localizables se correlacionan directamente con la neuroanatomía involucrada en el tumor. Estos incluyen las convulsiones, que son el síntoma inicial más frecuente. Los síntomas no localizables están relacionados con la elevación de la presión intracraneal e incluyen cefalea, náuseas, vómitos, visión doble y somnolencia. El intervalo medio de los síntomas previo al diagnóstico abarca varios meses. Rara vez, estos tumores se descubren incidentalmente cuando se realiza una imagen por otras indicaciones. Solo un número limitado de pacientes presenta enfermedad diseminada en el LCR en su diagnóstico inicial (Mahajan, S. et al., 2022) (Shaikh, N. et al., 2019).

Métodos diagnósticos

Los PXA ocurren más comúnmente como masas hemisféricas supratentoriales basadas en la corteza superficial con contacto leptomeningeal. Se han identificado tres patrones radiológicos: (a) lesión quística con un nódulo mural realzado que se encuentra en contacto con las leptomeninges (el más común), (b) masa sólida con degeneración quística informada en el 30%

de los casos y (c) lesión unilocular o multicística. Los márgenes del tumor pueden estar bien o mal definidos con una cantidad variable de edema cerebral circundante.

A continuación, algunos de los métodos de diagnóstico basados en imágenes:

- ✓ En la tomografía computarizada (TC) con contraste, la apariencia del tumor puede variar. Los componentes quísticos del tumor tienden a mostrarse como áreas de baja densidad (hipodensas), mientras que los componentes sólidos pueden aparecer como áreas de baja a similar densidad (hipodensas a isodensas) en comparación con el tejido circundante. La presencia de áreas hipodensas en el tumor es menos común. El componente sólido y la pared de la cista suelen mostrar un realce moderado a intenso. También puede verse calcificación focal en el componente sólido. Puede haber escalonamiento del cráneo subyacente (Yan, J., et al., 2018).
- ✓ Resonancia Magnética (RM), en el contexto del diagnóstico de tumores cerebrales como el pleomorfo xantastrocitoma (PXA), la RM es esencial. Permite visualizar la estructura y la composición de las lesiones cerebrales, distinguir entre tejido quístico y sólido, evaluar la magnitud del tumor y su correlación con las estructuras circundantes, y detectar signos de realce con gadolinio que pueden indicar actividad tumoral. La RM proporciona información crucial para la determinación diagnóstica y la estrategia terapéutica (Liu, J., Sun, Y., & Liu, X. 2020) (Sartori, P., & Sgarbi, N. 2020).
- ✓ Angiografía, es una técnica que implica la administración de un agente de contraste en el sistema vascular para evaluar su patrón de irrigación. En el caso de tumores cerebrales, se utiliza la angiografía para visualizar la vascularización del tumor, es decir, cómo se están alimentando de sangre. Puede ayudar a los médicos a comprender la red de vasos sanguíneos que suministran sangre al tumor, lo que puede ser útil en la planificación de cirugías o tratamientos específicos (Sartori, P., & Sgarbi, N. 2020).
- ✓ Tomografía por Emisión de Positrones con Fluorodesoxiglucosa (PET-FDG), es un método de imagenología que cuantifica el metabolismo de la glucosa en los tejidos. Los tumores suelen tener un metabolismo de glucosa elevado en comparación con el tejido normal circundante. En el contexto de tumores cerebrales, el PET-FDG puede ayudar a identificar áreas de actividad metabólica aumentada, lo que puede ser indicativo de tumores malignos o áreas de mayor agresividad dentro de un tumor.
- ✓ Tomografía por Emisión Monofotónica de Emisión de Fotón Único (SPECT), es una técnica de imagen que evalúa la perfusión sanguínea en el cerebro. Proporciona información sobre el flujo sanguíneo cerebral y puede ayudar a identificar áreas que reciben un suministro sanguíneo deficiente o anormal. En el contexto de tumores cerebrales, el SPECT puede ser útil para evaluar la vascularización y la perfusión del tumor, lo que puede influir en las decisiones de tratamiento (Mahajan, S. et al., 2022) (Liu, X. et al., 2019).

Características diagnósticas del xantastrocitoma pleomórfico

-
- **Pleomorfismo celular**
-

Células grandes, algo bipolares, citoplasma vítreo copioso, núcleos oscuros y lobulados, aspecto similar al histiocitoma fibroso maligno

- **Cuerpos granulares eosinofílicos prominentes**

- **Astroцитos lipidizados**

Vacuolas finas o grandes, escasa cantidad de lípidos (en muchas lesiones)

- **Linfocitos perivascuales focales**

- **Red de reticulina abundante**

En lesiones periféricas, es más abundante, en regiones compactas, se extiende al parénquima, rodea células individuales

- **Mitosis ausentes o escasas**

- **Necrosis ausente**

- **Características inmunohistoquímicas**

Células neoplásicas positivas para GFAP, aunque a menudo débilmente, células neoplásicas positivas para un marcador de histiocitos

- **Microscopía electrónica**

El citoplasma contiene lípidos, el citoplasma contiene filamentos intermedios, las uniones entre células tumorales son incompletas, la lámina basal rodea las células tumorales

Tomado de: Fouladi, M. et al.

Métodos para estratificar el xantastrocitoma pleomórfico

- Histología e Inmunohistoquímica, este tipo de neoplasia se caracteriza por un marcado pleomorfismo celular y nuclear, depósito de lípidos en las células tumorales, positividad para la proteína ácida fibrilar glial (GFAP), bajo número de mitosis y ocasional presencia de células gigantes, enmarcadas en una densa red de reticulina
- Extracción de ADN, implica la recuperación de material genético (ADN) de estas muestras biológicas preservadas en formalina y parafina, además, permite la extracción automática de ADN y determinación de concentraciones de ADN.
- Perfilado de metilación de ADN, basada en la utilización de arrays BeadChip para obtener perfiles de metilación del ADN en todo el genoma, control de calidad de las muestras y procesamiento de datos con enfoques personalizados.
- Análisis de alteraciones numéricas de genes: evalúa genes relevantes para gliomas astrocíticos y cálculo de la pureza del tumor.
- Secuenciación dirigida: basadas en secuenciación de Sanger de BRAF (familia de proteínas de las quinasas de serina/treonina) y pTERT en PXAs (promotor de la telomerasa) con suficiente disponibilidad de ADN.
- Análisis de Kaplan-Meier para análisis de supervivencia, test de log-rank para comparación de grupos y uso de software estadístico para análisis. Consideración de $p < 0.05$ como significativo (Tang, K. et al., 2020) (Melo, J. et al., 2008).

Manejo terapéutico

Debido a la rareza del tumor, no existen pautas formales publicadas sobre su manejo. La gestión óptima se basa en informes de casos y series de casos.

Cirugía

Existen informes contradictorios sobre la importancia del alcance de la resección. Sin embargo, varios grupos lo han reportado como un factor pronóstico confiable para la supervivencia global y sin progresión, con una resección total bruta correlacionando con una supervivencia a 10 años del 82%. Como práctica rutinaria, la resección total bruta, si es factible y segura, debería ser el objetivo del cirujano (Oh, T., et al.,2014) (Perkins, S.et al.,2012).

Radioterapia

Existen datos limitados para guiar la utilización de la radioterapia (RT) en el PXA. Algunos informes han notado una asociación entre el uso de RT postoperatoria y una mejor supervivencia libre de progresión, pero no se ha demostrado una mejora definitiva en la supervivencia. Un metaanálisis reciente de 167 pacientes con PXA de grado II no demostró una asociación entre la terapia adyuvante y los resultados oncológicos mejorados; la mayoría de los pacientes (76%) utilizaron RT como tratamiento de rescate a la recurrencia. Dada la escasez de datos, el uso de dosis de RT en el rango de 45-54 Gy para tratamiento adyuvante o de rescate parece razonable, con o sin temozolomida concurrente. La incorporación temprana de la radiación para la resección subtotal y/o el aPXA puede considerarse dada los peores resultados asociados con estos factores. La radioterapia craneoespinal puede ser necesaria para la diseminación leptomeníngea en la recurrencia o en el diagnóstico inicial (Oh, T., et al.,2014) (Perkins, S.et al.,2012).

Terapia sistémica

Existen datos limitados sobre agentes quimioterapéuticos sistémicos para los tumores de PXA. La quimioterapia tradicional generalmente se considera poco efectiva o ineficaz para el tratamiento de los PXA. Sin embargo, en casos de enfermedad progresiva cuando la cirugía o la RT no son siempre una opción viable, a menudo se consideran y emplean tratamientos sistémicos. Los marcadores moleculares se utilizan cada vez más para ayudar al diagnóstico y para subclassificar los tumores gliales. En PXA, donde hay una alta incidencia de mutaciones susceptibles de tratamiento, esto es de particular importancia. Se han informado varias respuestas favorables utilizando monoterapia con inhibidores de BRAF o inhibidores de BRAF + MEK. Las respuestas favorables van desde enfermedad estable hasta respuestas completas. En el estudio no randomizado más grande publicado, más del 40% de los pacientes con PXA tratados con monoterapia con inhibidores de BRAF mostraron una respuesta radiográfica. Más de la mitad tuvo un beneficio clínico confirmado. La adición de bevacizumab a este régimen en el momento de la progresión puede prolongar la supervivencia. También se ha informado el uso de inhibidores de BRAF en conjunto con campos de tratamiento del tumor (TTFields) (Lim, S. et al.,2013) (Rutkowski, M. et al.,2016)

Vemurafenib

Este medicamento es un inhibidor competitivo del ATP que actúa sobre el dominio quinasa de la enzima BRAF, mostrando efectividad en células con mutaciones BRAFV600E. Esta mutación provoca una actividad constante de BRAF, contribuyendo al crecimiento del cáncer. Al inhibir BRAF, el medicamento interrumpe la vía de señalización BRAF-MEK-ERK, clave

en la proliferación celular. Esta vía incluye a BRAF, MEK (proteína quinasa de activación de mitógenos) y ERK (proteína quinasa regulada por señales extracelulares), y su bloqueo resulta en la disminución de la expansión y la multiplicación de las células tumorales (Leaver, K. et al.,2016).

El estudio titulado "Eficacia a largo plazo del vemurafenib como agente único para el xantastrocitoma pleomórfico", realizado por Elizabeth A. Finch y colaboradores. Este estudio es particularmente significativo porque el xantastrocitoma pleomórfico generalmente tiene un buen pronóstico cuando se reseca completamente, pero se sabe que responde mal a la quimioterapia si queda tumor residual. Un aspecto clave del estudio es su enfoque en las mutaciones BRAF V600E, comunes en los xantastrocitomas pleomórficos, ofreciendo una alternativa de tratamiento cuando la extirpación quirúrgica no es factible. El estudio presenta específicamente el caso de un individuo de 16 años que inicialmente respondió a la monoterapia con Vemurafenib. Curiosamente, después de una breve interrupción de la medicación, el paciente mostró una respuesta positiva adicional al reiniciar el tratamiento con Vemurafenib. Esto sugiere el potencial del Vemurafenib como una opción de tratamiento viable, especialmente en casos donde los métodos tradicionales como la cirugía o la quimioterapia no son efectivos o aplicables. Esta investigación añade evidencia ascendente que respalda la aplicación de tratamientos dirigidos en tumores cerebrales, particularmente aquellos con mutaciones genéticas específicas como la mutación BRAF V600E. (Finch, E. et al., 2020).

La terapia concurrente con trametinib

El inhibidor selectivo de proteína quinasa de activación de mitógenos (MEK), aprobado para tratar melanomas malignos con mutaciones BRAFV600E, actúa sobre MEK (proteína quinasa de activación de mitógenos). Esta enzima es fundamental en la vía de señalización celular BRAF-MEK-ERK, que controla la proliferación y el crecimiento celular. La mutación BRAFV600E activa anormalmente esta vía, contribuyendo al desarrollo del cáncer. Al inhibir MEK, el medicamento interfiere en esta ruta, logrando respuestas clínicas significativas y prolongadas en el tratamiento del melanoma con dicha mutación (Leaver, K. et al.,2016).

Pronóstico

El Xantastrocitoma pleomórfico es un tumor glial raro con un pronóstico relativamente favorable. Existen varios estudios retrospectivos que evalúan posibles biomarcadores pronósticos intrínsecos y modificables. Factores intrínsecos del tumor, como un índice mitótico elevado (>5 mitosis/10 HPF) y la presencia de necrosis, características consistentes con un aPXA, se asocian con una disminución de la supervivencia global, libre de progresión en análisis multivariados. Por otro lado, la presencia de mutaciones BRAF V600 se relaciona con tasas de supervivencia más prolongadas. Aunque se han observado respuestas radiográficas claras en estos pacientes cuando se utiliza la inhibición de BRAF, el estado mutacional aún no se ha validado como un indicador pronóstico de la reacción ante los inhibidores de BRAF. La supervivencia general del PXA es favorable, con tasas de supervivencia a 3 y 5 años de más del 80% y más del 75%, respectivamente. Esto disminuye con el aumento del grado/anaplasia. El aPXA tiene una tasa de supervivencia a 5 años del 57% y una PFS del 49%. Debe tenerse en cuenta que un subconjunto de pacientes con PXA se considera curado de la enfermedad incluso

con la resección quirúrgica sola. Esto distingue al PXA de otros gliomas infiltrantes (Shaikh, N. et al., 2019).

Discusión

La investigación sobre el PXA ha avanzado significativamente en los últimos años, con varios estudios destacando tanto las características clínicas como las opciones terapéuticas para esta rara enfermedad. Desde el análisis de la experiencia institucional en el manejo de estos tumores hasta la exploración de casos específicos en poblaciones pediátricas y la evaluación del impacto de las mutaciones genéticas en el tratamiento, estos estudios colectivamente enriquecen nuestra comprensión del PXA y abren nuevas vías para terapias más efectivas y personalizadas.

Sullivan et al., 2020. Presenta un estudio sobre experiencia institucional con 15 pacientes diagnosticados con pleomorfo xantoastrocitoma (PXA) entre 1990 y 2019. Los sujetos se clasificaron en dos categorías de acuerdo con el nivel de malignidad de los tumores: 6 pacientes con PXA de grado 2 y 9 pacientes con PXA anaplásico de grado 3. Se analizó la supervivencia sin progresión (PFS) y la supervivencia global (OS) en estos pacientes. Los hallazgos indicaron que los pacientes con PXA de grado 2 tenían una mejor PFS en comparación con los pacientes con PXA de grado 3. Se sugiere que la resección máxima seguida de una terapia adyuvante intensiva podría ser necesaria para mejorar la supervivencia, especialmente en pacientes con PXA de grado 3.

Scarpelli et al., 2021, se centra en pacientes pediátricos diagnosticados con pleomorfo xantoastrocitoma (PXA) en los Estados Unidos entre 2004 y 2015, utilizando datos de la Base de Datos Nacional de Cáncer de los Estados Unidos (NCDB). Se observa que la intervención quirúrgica constituye el abordaje terapéutico primordial para los PXAs pediátricos, pero los protocolos de radioterapia (RT) y quimioterapia están menos definidos. Los pacientes que se sometieron a una resección subtotal tuvieron un pronóstico más pobre en comparación con los que tuvieron una resección total. Se encuentra que tanto la RT como la quimioterapia se asocian con una peor supervivencia en comparación con la cirugía sola. Se señala la necesidad de investigaciones adicionales sobre el impacto de las terapias adyuvantes en la progresión del tumor.

Ambos estudios subrayan la importancia de la cirugía, en particular la resección máxima o total, en el manejo de los PXAs. Sin embargo, hay diferencias notables en las poblaciones de pacientes estudiadas (adultos vs. pediátricos) y en el enfoque en el grado de los tumores. El primer estudio se centra en adultos y destaca la diferencia de pronóstico entre los grados 2 y 3, mientras que el segundo se enfoca en pacientes pediátricos y evalúa el papel de la RT y la quimioterapia.

Shao y Wang, 2017, se enfoca en la investigación de las propiedades clinicopatológicas, el fenotipo inmunológico y las características de mutación genética de los pleomorfos xantoastrocitomas anaplásicos (PXA anaplásicos). El estudio se basa en la situación de un sujeto pediátrico de 11 años con síntomas neurológicos. Durante la cirugía, se encontró un tumor con características variadas, incluyendo regiones de bajo grado y regiones anaplásicas con alta celularidad y actividad mitótica. Se realizaron análisis inmunohistoquímicos que revelaron la positividad para la proteína BRAF V600E, entre otras. Se concluyó que los PXA anaplásicos son diferentes de otros tumores con características similares y deben ser clasificados como grado III en la categorización de neoplasias del sistema nervioso central de

la OMS. También se destaca la importancia de diferenciar los PXA anaplásicos de otros tumores similares como el glioblastoma y el pilocítico astrocitoma.

Petruzzellis et al., 2021, expone el caso de un infante de 8 años con síndrome de Down (DS) que fue diagnosticado con un pleomorfo xantoastrocitoma (PXA), un tumor cerebral raro. El PXA en este caso se caracterizó por tener una mutación BRAF pV600E, que es un objetivo terapéutico conocido. El sujeto recibió tratamiento con Vemurafenib, un inhibidor de BRAF, evidenciando una respuesta parcial y la estabilización del padecimiento. Este evento es destacado por ser la primera documentación de un PXA en un menor con DS y el inicial caso de un paciente con DS abordado con Vemurafenib. También destaca la importancia de comprender los tumores cerebrales en pacientes con DS y la posibilidad de dirigir tratamientos específicos basados en las mutaciones genéticas.

Ambos artículos abordan la rareza de los pleomorfos xantoastrocitomas (PXA) y sus características genéticas en diferentes contextos. El primer artículo se centra en el diagnóstico y la clasificación de PXA anaplásicos en un paciente pediátrico, mientras que el segundo artículo presenta un caso inusual de PXA en un niño con síndrome de Down y destaca el uso exitoso de Vemurafenib como tratamiento específico basado en la mutación BRAF. Juntos, estos artículos enfatizan la importancia de la caracterización molecular de los tumores cerebrales y la posibilidad de tratamientos dirigidos en función de las mutaciones genéticas, lo que puede tener un impacto significativo en el pronóstico y el manejo de estos tumores poco comunes.

El estudio de Mathkour et al. 2020, presenta un caso raro de PXA en el cerebelo de un paciente con neurofibromatosis tipo 1 (NF-1) y realiza una revisión sistemática de los PXAs asociados a NF-1. Encuentra que los PXAs infratentoriales (en el cerebelo) tienen una mayor tasa de recurrencia y una menor tasa de supervivencia en comparación con los PXAs no cerebelares asociados a NF-1 y los PXAs no asociados a NF-1 en general. Esto sugiere que la ubicación del tumor en el cerebelo puede tener una influencia considerable en el pronóstico de los pacientes con NF-1 que desarrollan PXAs.

Por otro lado, el estudio de Gaba et al. 2017, se centra en los resultados perioperatorios en pacientes con PXA intracraneal, tanto en adultos como en niños. Encuentra que la mayoría de los pacientes con PXA sometidos a cirugía tienen buenos resultados funcionales a largo plazo, a pesar de que las complicaciones perioperatorias, incluyendo complicaciones neurológicas permanentes, son relativamente comunes. También destaca que los PXAs malignos tienen un mayor riesgo de complicaciones perioperatorias y, en última instancia, un mayor riesgo de fallecimiento debido a la progresión del tumor, a pesar del uso de radioterapia y quimioterapia adyuvante.

Estos estudios proporcionan información importante sobre el pronóstico y el manejo de los PXAs, tanto en pacientes con NF-1 como en aquellos sin esta condición genética. La ubicación del tumor en el cerebelo parece desempeñar una función importante en el pronóstico de los sujetos con NF-1, y los PXAs malignos presentan un mayor riesgo de complicaciones y mortalidad. Estos descubrimientos podrían ser beneficiosos para orientar el manejo y la monitorización de los pacientes con PXA. No obstante, se requieren más estudios para entender plenamente esta patología infrecuente.

Conclusiones

El diagnóstico del tumor Xantastrocitoma Pleomórfico abarca varios aspectos fundamentales derivados de la investigación y el análisis actualizado en el campo de la neurooncología. Este tumor, clasificado generalmente como de bajo grado, pero con un comportamiento clínico y patológico heterogéneo, representa un desafío diagnóstico significativo, subrayando la necesidad de enfoques multidisciplinarios y técnicas avanzadas para su correcta identificación y tratamiento. Primero, es crucial destacar la importancia de la resonancia magnética como herramienta diagnóstica primaria. La RM no solo proporciona imágenes detalladas de la estructura del tumor, sino que también ayuda a diferenciar el PXA de otros gliomas y lesiones cerebrales. En casos seleccionados, la tomografía computarizada complementa la RM, especialmente en situaciones donde la RM no está disponible o es contraindicada.

El avance en la identificación de biomarcadores moleculares específicos del PXA ha abierto nuevas vías para un diagnóstico más preciso y personalizado. Estos biomarcadores, junto con las técnicas de biopsia guiada por RM, han mejorado notablemente la precisión diagnóstica, permitiendo tratamientos más dirigidos y potencialmente más efectivos. Además, los avances recientes en la histopatología han permitido una mejor comprensión de la naturaleza y el comportamiento del PXA. La integración de datos histológicos con hallazgos clínicos y de imágenes ha llevado a una clasificación más precisa del tumor, lo que es esencial para la elaboración del plan terapéutico y la valoración del pronóstico. Sin embargo, a pesar de estos avances, el PXA sigue siendo un desafío debido a su variabilidad intrínseca. Esta variabilidad puede afectar la efectividad de los tratamientos estándar y resalta la importancia de continuar investigando y desarrollando enfoques terapéuticos más personalizados y efectivos.

Referencias bibliográficas

- Aguirre-Cruz, L., Rodríguez-Pérez, C. E., Cruz-Aguilera, D. L. D. L., Acosta-Castillo, G. I., Ruano-Calderón, L., Martínez-Moreno, M., & Sotelo, J. (2020). Epidemiología descriptiva y cambios en la frecuencia de tumores astrocíticos en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía de México. *salud pública de méxico*, 62(3), 255-261. https://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S0036-36342020000300255&script=sci_arttext
- Deti, B., Scoccianti, S., Maragna, V., Lucidi, S., Ganovelli, M., Teriaca, M. A., ... & Livi, L. (2022). Pleomorphic Xanthoastrocytoma: a single institution retrospective analysis and a review of the literature. *La radiologia medica*, 127(10), 1134-1141. <https://link.springer.com/article/10.1007/s11547-022-01531-3>
- Ebrahimi, A., Korshunov, A., Reifenberger, G., Capper, D., Felsberg, J., Trisolini, E., ... & Stichel, D. (2022). Pleomorphic xanthoastrocytoma is a heterogeneous entity with pTERT mutations prognosticating shorter survival. *Acta Neuropathologica Communications*, 10(1), 1-10. <https://actaneurocomms.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40478-021-01308-1>
- Finch, E. A., Elton, S. W., Huang, B. Y., Trembath, D. G., & Blatt, J. (2020). Long-term Efficacy of Single-agent Vemurafenib for Pleomorphic Xanthoastrocytoma. *Journal of*

pediatric hematology/oncology, 42(2), 152-155.
<https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000001395>

- Fouladi, M., Jenkins, J., Burger, P., Langston, J., Merchant, T., Heideman, R., ... & Gajjar, A. (2001). Pleomorphic xanthoastrocytoma: favorable outcome after complete surgical resection. *Neuro-oncology*, 3(3), 184-192.
- Gaba, P., Puffer, R. C., Hoover, J. M., Wharen, R. E., & Parney, I. F. (2017). Perioperative outcomes in intracranial pleomorphic xanthoastrocytoma. *Neurosurgery*, 80(1), 105-111.
https://journals.lww.com/neurosurgery/abstract/2017/01000/perioperative_outcomes_in_intracranial_pleomorphic.15.aspx
- Hosono, J., Nitta, M., Masui, K., Maruyama, T., Komori, T., Yokoo, H., ... & Kawamata, T. (2019). Role of a promoter mutation in TERT in malignant transformation of pleomorphic xanthoastrocytoma. *World neurosurgery*, 126, 624-630.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1878875018329188>
- Leaver, K. E., Zhang, N., Ziskin, J. L., Vogel, H., Recht, L., & Thomas, R. P. (2016). Response of metastatic glioma to vemurafenib. *Neuro-Oncology Practice*, 3(4), 268-271.
<https://academic.oup.com/nop/article/3/4/268/2583802>
- Lim, S., Kim, J.H., Kim, S.A., Park, E.S., Ra, Y.S., & Kim, C.J. (2013). Prognostic factors and therapeutic outcomes in 22 patients with pleomorphic xanthoastrocytoma. *Journal of Korean Neurosurgical Society*, 53(5), 281.
<https://synapse.koreamed.org/articles/1161265>
- Liu, J., Sun, Y., & Liu, X. (2020). Anaplastic pleomorphic xanthoastrocytoma: a case report and literature review. *International Journal of General Medicine*, 1581-1587.
<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.2147/IJGM.S285989>
- Liu, X. F., Du, X., Zhang, X. T., Yang, M., Han, Y. M., & Lin, X. Y. (2019). Pleomorphic xanthoastrocytoma inside lateral ventricle: a rare case report and literature review. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 12(4), 1118.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6947081/>
- Li-wei, S. H. A. O., & Fu-lin, W. A. N. G. (2017). Anaplastic pleomorphic xanthoastrocytoma. *Chinese Journal of Contemporary Neurology & Neurosurgery*, 17(8), 616.
<http://cjcn.org/index.php/cjcn/article/view/1648>
- Ma, C., Feng, R., Chen, H., Hameed, N. F., Aibaidula, A., Song, Y., & Wu, J. (2018). BRAF V600E, TERT, and IDH2 mutations in pleomorphic xanthoastrocytoma: observations from a large case-series study. *World neurosurgery*, 120, e1225-e1233.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1878875018320965>
- Mahajan, S., Dandapath, I., Garg, A., Sharma, M. C., Suri, V., & Sarkar, C. (2022). The evolution of pleomorphic xanthoastrocytoma: from genesis to molecular alterations and mimics. *Laboratory Investigation*, 102(7), 670-681.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0023683722002021>
- Mallick, S., Benson, R., Melgandi, W., Giridhar, P., & Rath, G. K. (2018). Grade II Pleomorphic Xanthoastrocytoma; a meta-analysis of data from previously reported 167 cases. *Journal of Clinical Neuroscience*, 54, 57-62.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0967586817318295>

- Mathkour, M., Banerjee, S., Werner, C., Hanna, J., Abou-Al-Shaar, H., Dindial, R., ... & Ware, M. L. (2021). Cerebellar pleomorphic xanthoastrocytoma in the setting of neurofibromatosis type-I: does it portend a different prognosis? A case report and systematic review. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 200, 106346. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0303846720306892>
- Melo, J. R. T., de Souza, A. L. P. B., Pereira, J. L. B., Reis, R. C., & de Almeida, M. A. C. (2008). Xantoastrocitoma pleomórfico na infância: relato de dois casos. *Arquivos Brasileiros de Neurocirurgia: Brazilian Neurosurgery*, 27(02), 64-66. <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.1055/s-0038-1625533.pdf>
- Oh, T., Kaur, G., Madden, M., Bloch, O., & Parsa, A.T. (2014). Pleomorphic xanthoastrocytomas: institutional experience of 18 patients. *Journal of Clinical Neuroscience*, 21(10), 1767-1772. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S096758681400188X>
- Ono, T., Sasajima, T., Shimizu, H., Natsumeda, M., Kanamori, M., Asano, K., ... & Tohoku Brain Tumor Study Group. (2020). Molecular features and prognostic factors of pleomorphic xanthoastrocytoma: a collaborative investigation of the Tohoku Brain Tumor Study Group. *Neurologia medico-chirurgica*, 60(11), 543-552. https://www.jstage.jst.go.jp/article/nmc/60/11/60_oa.2020-0155/_article/-char/ja/
- Perkins, S.M., Mitra, N., Fei, W., & Shinohara, E.T. (2012). Patterns of care and outcomes of patients with pleomorphic xanthoastrocytoma: a SEER analysis. *Journal of Neurooncology*, 110(1), 99-104. <https://link.springer.com/article/10.1007/s11060-012-0939-8>
- Petruzzellis, G., Valentini, D., Del Bufalo, F., Ceglie, G., Carai, A., Colafati, G. S., ... & Cacchione, A. (2019). Vemurafenib treatment of pleomorphic xanthoastrocytoma in a child with Down syndrome. *Frontiers in Oncology*, 9, 277. <https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2019.00277/full>
- Robinson, L. J., Goold, E., Potter, S., Quigley, E. P., Jensen, R. L., & Mao, Q. (2023). A pleomorphic xanthoastrocytoma highlighting the morphological heterogeneity of this uncommon tumor. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, nlad097. <https://academic.oup.com/jnen/advance-article/doi/10.1093/jnen/nlad097/7395076>
- Rutkowski, M.J., Oh, T., Niflioglu, G.G., Safae, M., Tihan, T., & Parsa, A.T. (2016). Pleomorphic xanthoastrocytoma with anaplastic features: retrospective case series. *World Neurosurgery*, 95, 368-374. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1878875016306106>
- Sartori, P., & Sgarbi, N. (2020). Lesiones oncológicas intracraneales de apariencia quística. *Revista Argentina de Radiología/Argentinian Journal of Radiology*, 85(01), 011-020. <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/s-0040-1718460>
- Scarpelli, D. B., Yu, Y., Tep, A. C., Bergue, B., Degnin, C., Chen, Y., ... & Jaboin, J. J. (2021). Pediatric Pleomorphic Xanthoastrocytoma: A National Database Inquiry on Current Treatment Approaches in the United States. *Cancer Reports*, 4(6), e1415. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cnr2.1415>
- Shaikh, N., Brahmhatt, N., Kruser, T. J., Kam, K. L., Appin, C. L., Wadhvani, N., ... & Lukas, R. V. (2019). Pleomorphic xanthoastrocytoma: a brief review. *CNS oncology*, 8(3), CNS39. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6880293/>

- Sullivan, J., Chandler, J., Lesniak, M., Tate, M., Sonabend, A., Kalapurakal, J., ... & Sachdev, S. (2023). Clinical outcomes for pleomorphic xanthoastrocytoma patients: an institutional experience. <https://www.researchsquare.com/article/rs-2535551/v1>
- Tang, K., Kurland, D., Vasudevaraja, V., Serrano, J., Delorenzo, M., Radmanesh, A., ... & Snuderl, M. (2020). Exploring DNA methylation for prognosis and analyzing the tumor microenvironment in pleomorphic xanthoastrocytoma. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 79(8), 880-890. <https://academic.oup.com/jnen/article/79/8/880/5864503>
- Telemi, E., Martirosyan, N. L., Avila, M. J., Lukefahr, A. L., Le, C., & Lemole, G. M. (2019). Suprasellar pleomorphic xanthoastrocytoma: a case report. *Surgical neurology international*, 10. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6744826/>
- Vaubel, R., Zschernack, V., Tran, Q. T., Jenkins, S., Caron, A., Milosevic, D., ... & Giannini, C. (2021). Biology and grading of pleomorphic xanthoastrocytoma—what have we learned about it?. *Brain Pathology*, 31(1), 20-32. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bpa.12874>
- Watanabe, N., Ishikawa, E., Kohzuki, H., Sakamoto, N., Zaboronok, A., Matsuda, M., ... & Matsumura, A. (2020). Malignant transformation of pleomorphic xanthoastrocytoma and differential diagnosis: case report. *BMC neurology*, 20(1), 1-5. <https://bmcneurol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12883-020-1601-2>
- Wu, W., Zuo, P., Li, C., & Gong, J. (2021). Clinical features and surgical results of pediatric pleomorphic xanthoastrocytoma: Analysis of 17 cases with a literature review. *World Neurosurgery*, 151, e778-e785. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1878875021006720>
- Yan, J., Cheng, J., Liu, F., & Liu, X. (2018). Pleomorphic xanthoastrocytomas of adults: MRI features, molecular markers, and clinical outcomes. *Scientific RePortS*, 8(1), 14275. <https://www.nature.com/articles/s41598-018-32273-w>
- Zou, H., Duan, Y., Wei, D., Zhang, Y., Dai, J., Li, J., ... & Hu, Z. (2019). Molecular features of pleomorphic xanthoastrocytoma. *Human Pathology*, 86, 38-48. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0046817718304726>

Conflicto de intereses:

Los autores declaran que no existe conflicto de interés posible.

Financiamiento:

No existió asistencia financiera de partes externas al presente artículo.

Agradecimiento:

N/A

Nota: