

Tumores germinales del sistema nervioso central. Estudio clínico, patológico e inmunohistoquímico de 24 casos

Salvador García Ramírez,* Citlaltépetl Salinas Lara,** Martha Lilia Tena Suck,** Marcos A. Gómez López,** Daniel Rembao Bojórquez**

RESUMEN

Antecedentes: los tumores germinales del sistema nervioso central son raros y casi siempre se localizan sobre la línea media, a menudo en pacientes jóvenes. Histológicamente, los germinomas son los más frecuentes seguidos de los teratomas.

Objetivo: conocer la frecuencia de los tumores germinales intracraneeos en adultos, en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, operados en 10 años, y correlacionar el tipo histológico con la expresión de los marcadores de inmunohistoquímica.

Material y método: estudio descriptivo, retrospectivo, observacional, histopatológico y de inmunohistoquímica de los tumores germinales, que representa la experiencia de diez años del Departamento de patología del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Entre 9,850 tumores operados se identificaron 24 germinales (frecuencia de 0.24%): 18 germinomas y seis teratomas; 18 fueron hombres. La edad de los pacientes osciló entre 16 y 44 años (media 22.2). Doce estaban en la región pineal, tres en el tálamo, tres en la médula espinal, tres en la región sellar y tres en la fosa posterior.

Resultados: la α -fetoproteína fue positiva en siete (29%) casos; la β GCH en cinco (21%); la fosfatasa alcalina placentaria en 14 (58%); el antígeno carcinoembrionario en seis (25%); los dos oncogenes BAX se expresaron en 19 (79%) y el Bcl-2 en cinco (21%) casos. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre la intensidad de la reacción de β HGC, AFP, ACE y FAP, y la edad, género, localización del tumor ni expresión de Bcl-2 o BAX. Clínicamente hubo diferencia significativa entre la edad y la expresión de la FAP ($p = 0.004$) el BAX positivo y el tipo de tratamiento ($p = 0.004$), las atipias celulares, el pleomorfismo o la necrosis ($p = 0.000$).

Conclusión: la identificación de estos marcadores podría ser útil para predecir la conducta biológica de estos tumores.

Palabras clave: células tumorales germinales, sistema nervioso central, inmunohistoquímica.

ABSTRACT

Background: Germinal tumors of central nervous system are rare; they are usually located in the middle line. Germinomas are the most common type followed by teratomas.

Objective: To know frequency of adults' intracranial germinal tumors at Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, during a ten year surgery period, and to associate histological type with immunohistochemistry markers expression.

Material and method: Retrospective, observational, descriptive, histopathological and immunohistochemical analysis of germinal tumors of the CNS, based on a ten year experience within Neuropathology Department at Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Out of 9,850 brain tumours operated there were 24 cases of germinal tumors (incidence of 0.24%); 18 germinomas and six teratomas; 18 were males, age range was 16 to 44 years (mean: 22.2); 12 cases were located in the pineal gland, three in the thalamus, three in the spinal cord, three in the sellar region, and three in the posterior fossa.

Results: Alphafetoprotein was positive in seven cases (29%); β GCH was positive in five (21%); PLAP immunoreaction in 14 (58%); ACE in six (25%). Oncogene BAX was expressed in 19 (79%) cases and Bcl-2 in five (21%). There was no statistical significance between immunohistochemical reaction for β HGC, AFP, ACE and FAP, and age, gender, tumor location Bcl-2 or BAX expression. Clinically there was statistical significance between age with PLAP ($p = 0.004$), BAX surgical immunoeexpression ($p = 0.004$), and atypia, pleomorfism and necrosis ($p = 0.000$).

Conclusion: Immunoeexpression of those markers could be helpful as biological prognostic predictor.

Key words: germinal tumor cells, central nervous system, immunohistochemistry.

* Servicio de neurocirugía.

** Departamento de neuropatología. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, México, DF.

Manuel Velasco Suárez, SS. Avenida Insurgentes sur 3871, colonia La Joya, Delegación Tlalpan, México, DF.

E-mail: citlaexplora@yahoo.com.mx.

Recibido: septiembre, 2007. Aceptado: abril, 2008.

La frecuencia de los tumores de células germinales del sistema nervioso central varía de un continente a otro. En Europa y en América del Norte constituyen 0.3 a 0.5% de todos los tumores cerebrales primarios, y en Asia menos de 2.0% de ellos.¹ Principalmente son neoplasias en personas jóvenes, en quienes la máxima frecuencia se alcanza entre los 10 y 12 años de edad.^{1,2} Al igual que otros tumores de células germinales extragonadales, los germinales del sistema nervioso central se originan en estructuras de la línea media. En este sistema 80% se origina en torno al tercer ventrículo, con el área de la glándula pineal como punto de origen más común, seguido por el compartimiento supraselar.^{2,3-7} Son tumores raros en adultos, en quienes la frecuencia es de 0.1 a 3.4%.^{1,2} Es más frecuente en pacientes masculinos. En la mayoría de los varones, el sitio más afectado es la glándula pineal y en mujeres la región supraselar.²⁻⁴

El aspecto histopatológico de los tumores de células germinales del sistema nervioso central es igual al de los que ocurren en las gónadas y en otros órganos.⁵⁻⁷

Los tipos histológicos de estos tumores comprenden al germinoma, teratoma (maduro, inmaduro y con transformación maligna), tumor de senos endodérmicos (tumor del saco vitelino), carcinoma embrionario y coriocarcinoma, y de acuerdo con la clasificación de la OMS, no se diferencian por grado histológico.^{1,5}

Por inmunohistoquímica, los germinomas son positivos para: fosfatasa alcalina placentaria (FAP), CD117 (c-kit), OCT4, OFT3, POU5F1, α -fetoproteína (AFP), β -gonadotropina coriónica humana (β GCH) y el antígeno carcinoembrionario (ACE), algunas queratinas, CAM5.2 y EA1/3,⁶ etc. Los teratomas suelen ser positivos para CD117, FAP, OCT-4 y en transformación maligna pueden expresar AFP, ACE, β GCH, ENE, CD30,^{1,6} etc.

Los objetivos de este trabajo fueron conocer la frecuencia de los tumores germinales intracraneales en adultos, en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez operados en diez años, y correlacionar el tipo histológico con la expresión de marcadores de inmunohistoquímica (AFP, ACE, β GCH, FAP, Bcl-2 y BAX).

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio retrospectivo, observacional y descriptivo. Se revisaron los casos de tumores germinales primarios del

sistema nervioso central, en el Departamento de neuropatología del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Manuel Velasco Suárez, entre enero de 1992 y diciembre de 2002.

Se consideraron los siguientes datos clínicos: edad del paciente al momento del diagnóstico, sexo, localización del tumor, tipo de tratamiento posquirúrgico y recidiva. De cada caso se revisaron las laminillas teñidas con hematoxilina y eosina, y se valoraron las siguientes características morfológicas: necrosis, hemorragia, infiltrado inflamatorio, mitosis, atipias y pleomorfismo celular. Con los bloques de parafina se realizó la inmunohistoquímica, de acuerdo con el protocolo recomendado por DAKO. Los bloques se cortaron a 3 μ en laminillas previamente silanizadas. Se utilizó como anticuerpo secundario anti-mouse Envision Plus labeled polymer (DAKO) y como cromógeno la 3,3V-diaminobenzidina, y se contrastaron finalmente con la coloración de hematoxilina de Harris.

Para determinar las características inmunofenotípicas se utilizaron los siguientes anticuerpos primarios: β gonadotropina coriónica humana (β HGC; DAKO cytometry, Carpintería California, núm. A0231, dilución 1:100), α -fetoproteína (AFP; DAKO cytometry, Carpintería California, núm. A0505, dilución 1:100), antígeno carcinoembrionario (ACE; DAKO cytometry, Carpintería California, clone II-7, dilución 1:100), fosfatasa alcalina placentaria (PLAP; DAKO cytometry, Carpintería California, clone 8B6 dilución 1:100); además, para correlacionar con la supervivencia de los pacientes, con base al seguimiento clínico, se marcaron para el Bcl-2 no mutado (DAKO Cytometry, Carpintería California, clone 124, dilución 1:100) y Bax (DAKO Cytometry, Carpintería California, núm. A3533, dilución 1:100), en cada uno de los casos seleccionados. La inmunohistoquímica se valoró por cruces de acuerdo con la intensidad de la tinción, tomando como positiva la coloración marrón del citoplasma, dada por el cromógeno y se clasificó como positiva vs negativa con base en un 50 a 75% de la laminilla estudiada.

Los datos se capturaron con el programa estadístico SPSS 10 para Windows. De los resultados obtenidos se obtuvieron la cantidad y los porcentajes de acuerdo con la expresión de los anticuerpos utilizados, tipo histológico y otros datos histológicos. La expresión de los anticuerpos estudiados se correlacionó con el tipo histológico, del cual se obtuvo el valor de la p mediante la prueba de la χ^2 y

correlación de Spearman. Valores menores a 0.005 fueron considerados estadísticamente significativos. Se realizó regresión múltiple a los resultados obtenidos.

RESULTADOS

Se identificaron 24 casos de tumores de células germinales del sistema nervioso central, que correspondieron a 0.24% de los tumores operados en la institución de los autores,

de los cuales 19 fueron germinomas y cinco teratomas; 18 pacientes fueron hombres y seis mujeres. Su edad osciló entre 16 y 44 años (media de 22.2 años). Doce casos estaban en la región pineal, tres en el tálamo, tres eran espinales, tres de la región selar y tres de la fosa posterior. El tiempo de seguimiento clínico posoperatorio fue de 8 a 141 meses (media de 40 meses).

Las características clínicas de los casos estudiados, de acuerdo con el tipo histológico, se observan en el cuadro 1.

Cuadro 1. Características clínicas de los casos estudiados

Datos clínicos	Germinomas (n = 14)	Tumores mixtos (n = 5)	Teratomas (n = 5)	p
Edad	26.86 ± 2.57	22.40 ± 1.60	19.80 ± 1.53	0.075
Sexo				0.986
Hombres	10	5	3	
Mujeres	4	0	2	
Localización				0.377
Pineal	9	2	3	
Tálamo	3	0	1	
Región selar	0	1	0	
Espinal	1	1	0	
Fosa posterior	1	1	1	
Tipo de cirugía				0.898
Exéresis parcial	8	3	3	
Exéresis total	6	2	2	
Radioterapia	13	2	3	0.035
Quimioterapia	5	3	4	0.084
Mejoría clínica	9	4	3	0.765
Recidiva	1	3	2	0.044

El valor de *p* se obtuvo mediante la correlación de Spearman.

Cuadro 2. Diferentes hallazgos histológicos estudiados

Hallazgos histológicos	Germinomas (n = 14)	Tumores mixtos (n = 5)	Teratomas (n = 5)	p
Necrosis	5 (20.8%)	3 (12.5%)	1 (4.1%)	0.435
Hemorragia	8 (33.3%)	3 (12.5%)	4 (16.6%)	0.980
Atipias celulares	5 (20.8%)	3 (12.5%)	2 (8.3%)	0.770
Inflamación	10 (41.6%)	3 (12.5%)	1 (4.1%)	0.001*
Pleomorfismo	5 (20.8%)	4 (16.6%)	1 (4.1%)	0.819
Figuras de mitosis	8 (33.3%)	3 (12.5%)	1 (4.1%)	0.446
Infiltración cerebral	8 (33.3%)	4 (16.5%)	3 (12.5%)	0.028
Células gigantes*	6 (25%)	3 (12.5%)	0	0.767
Elementos maduros	0	0	4 (16.6%)	0.899
Elementos inmaduros	0	0	2 (8.3%)	0.766

* Las células gigantes son de tipo sinciciotrofoblastos. El valor de *p* se obtuvo mediante la correlación de Spearman.

Los hallazgos histopatológicos evaluados se resumen en el cuadro 2. Desde el punto de vista histológica se observó necrosis en nueve casos (37.5%; figura 1 B), hemorragia en 62.5% (figura 1 C), atipias y pleomorfismo celular en 37.5% (figura 1 D), figuras de mitosis en 12 casos (50%; figura 1 E), células gigantes de sincitiotrofoblasto (focalmente) en seis casos de germinomas (25%) y en tres de tumores germinales mixtos (12.5%; figuras 1 D y H), con componente focal de coriocarcinoma (figura 1 G).

Aunque el infiltrado inflamatorio es un componente habitual de los germinomas, aquí sólo se observó en 62.5% (figura 1 B) de los casos; hubo infiltrado al tejido cerebral en 62.5% de los casos y 55.5% en los germinomas; 33.3% en tumores germinales mixtos (figuras 1 F y G) y en 12.5% de los teratomas (figura 2).

Los tumores germinales mixtos fueron cinco casos, tres hombres y dos mujeres; tres mostraron predominio

histológico de carcinoma embrionario (figuras 1 G y H), uno de tumor de saco vitelino (figura 1 F) y uno fue coriocarcinoma (figura 1 G).

De los cinco casos de teratomas (figura 2), cuatro tuvieron componentes maduros y sólo dos componentes histológicos inmaduros. Hubo cartílago (figuras 2 A y B), piel (figuras 2 C y D), glándulas sebáceas (figura 2 D) y epitelio de tipo intestinal (figura 2 E) en todos los teratomas maduros. Se hallaron calcificaciones distróficas en cuatro de los teratomas. Se encontró estroma laxo mixoide en los teratomas de tipo inmaduro (figura 2 F).

El cuadro 3 muestra los datos de la inmunohistoquímica. La fosfatasa alcalina placentaria fue positiva en 88% ($p = 0.002$; figura 3 A). La AFP fue positiva en 29% (figura 3 B). La β HGC fue positiva en 55.3% de los tumores; 42.5% correspondió a germinomas con células gigantes del sincitiotrofoblasto (figura 3 C) y 12% a los tumores mixtos

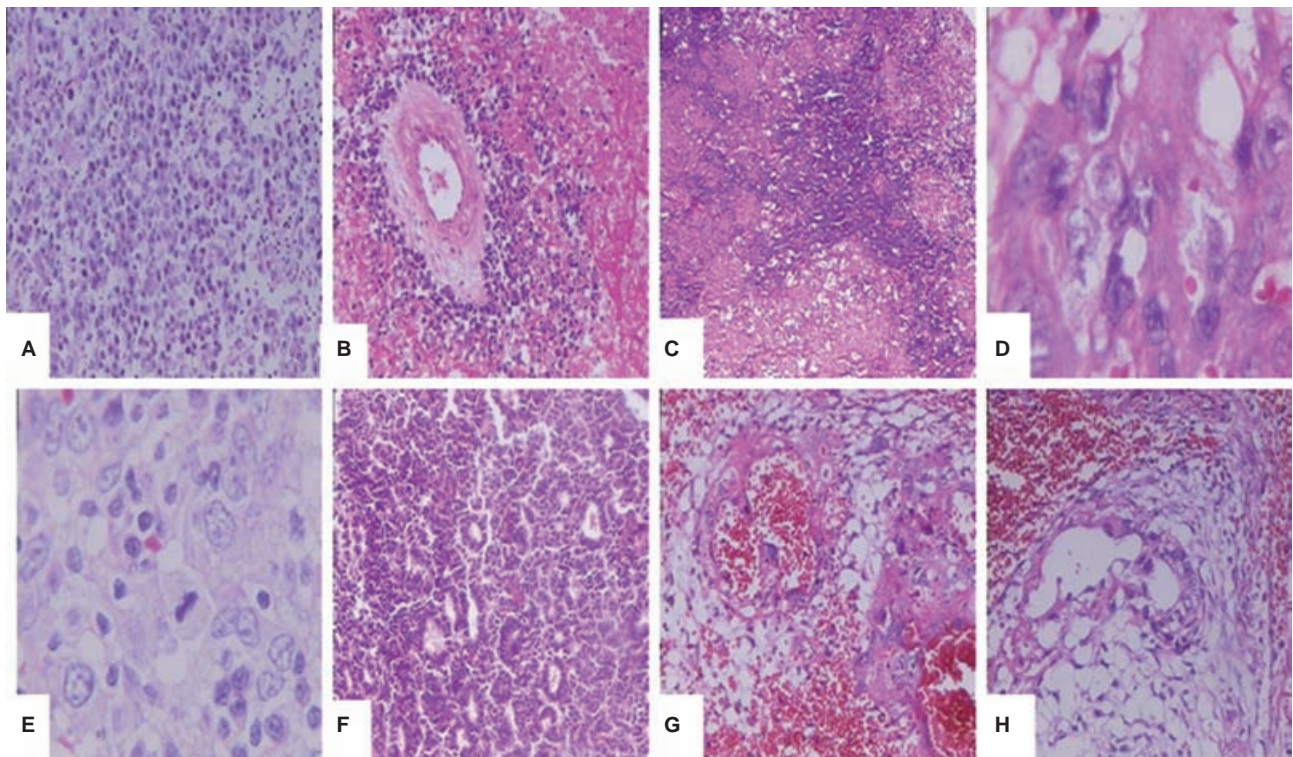


Figura 1. Aspecto histológico de los tumores germinales. A) Aspecto general del germinoma que muestra dos obvias poblaciones celulares, una de células grandes de abundante citoplasma con nucleolo prominente y la otra con células pequeñas de tipo linfoide (H&E x20). B) Las células linfoides tienen una gran predisposición perivascular (H&E x20). C) Los germinomas muestran zonas de hemorragia y necrosis (H&E x20). D) Acercamiento de las células gigantes de los germinomas (H&E x40). E) Se puede observar mitosis y atipias celulares en los germinomas (H&E x40). F) Aspecto histológico del tumor del saco vitelino; se muestran las células pequeñas dispuestas en nidos y cordones irregulares con cuerpos de Schiller-Duval (H&E x20). G) Aspecto histológico del carcinoma embrionario que muestra formaciones glandulares y células atípicas del sincitiotrofoblasto (H&E x40). H) Acercamiento del carcinoma embrionario con las células atípicas de las estructuras glandulares (H&E x40).

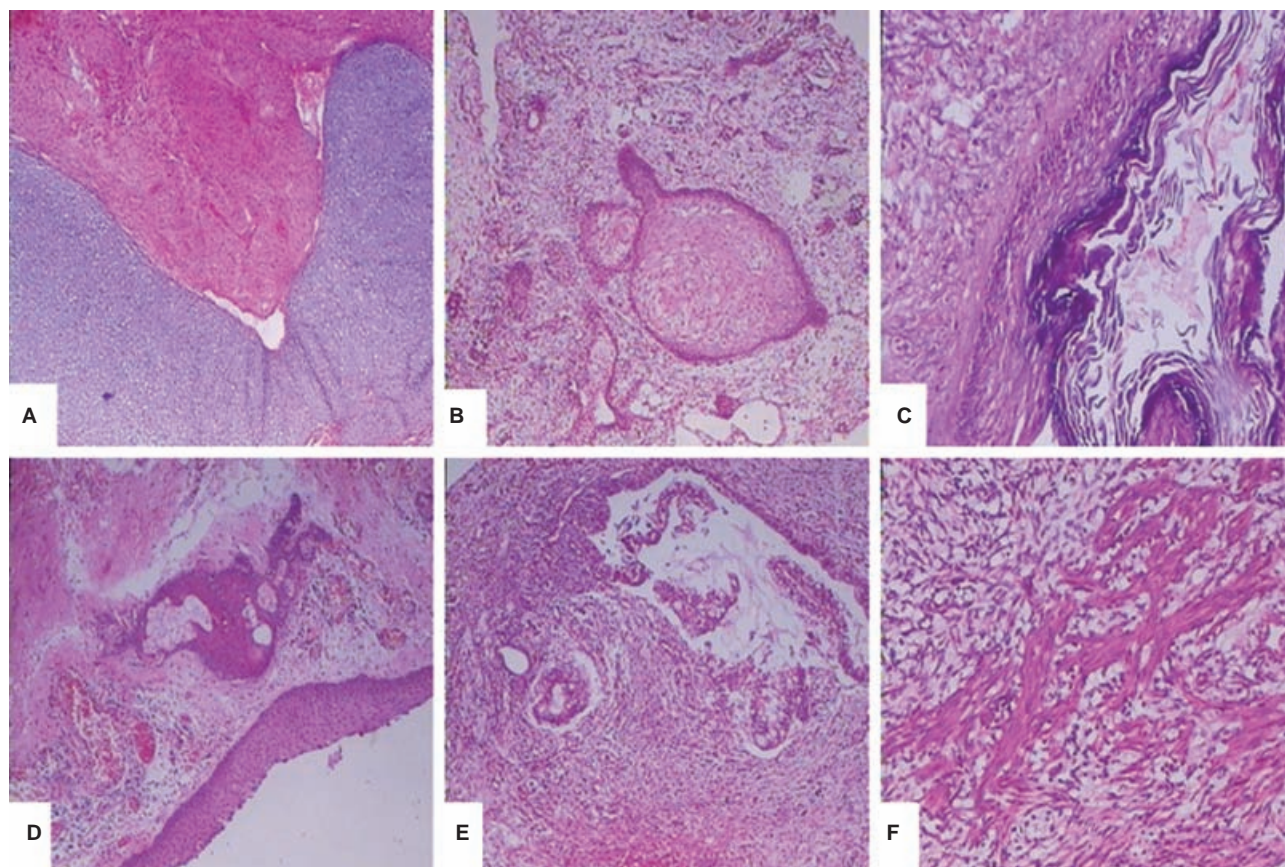


Figura 2. Aspecto histológico de los teratomas. A) Existencia de cartilago maduro (H&E x40). B) Diferentes estados de maduración del cartilago (H&E x40). C) Existencia de epitelio plano estratificado que forma quistes de inclusión con abundante queratina laminar (H&E x40). D) Componentes de piel normal con epitelio plano estratificado queratinizante, glándulas sebáceas y sudoríparas (H&E x40). E) Epitelio cilíndrico de tipo mucinoso similar al epitelio intestinal (H&E x40). F). Elementos inmaduros, se observa un estroma de aspecto laxo e indiferenciado (H&E x40).

Cuadro 3. Tumores de células germinales y los diferentes marcadores celulares utilizados en este estudio (total $n = 24$ casos)

Anticuerpos utilizados	Germinomas ($n = 14$)	Tumores mixtos ($n = 5$)	Teratomas ($n = 5$)	p
AFP	1 (4.1%)	3 (12.5%)	3 (12.5%)	0.067
ACE	2 (8.3%)	2 (8.3%)	2 (8.3%)	0.676
PLAP	10 (71.4%)	2 (8.3%)	2 (8.3%)	0.000*
HGC	6 (42.8%)	3 (12.5%)	0	0.046
BCL-2	3 (12.5%)	0	2 (8.3%)	0.000*
BAX	14 (58.33%)	4 (16.6%)	1 (4.1%)	0.000*

El valor de p se obtuvo mediante la correlación de Spearman y la prueba de la χ^2 .

con componente de coriocarcinoma (figura 4 B). El ACE fue positivo en 24% (figura 4 D). El BAX se expresó en 79.3% ($p = 0.000$) de los casos y fue positivo en 58.33% de los germinomas (figura 3 D), en 16.6% de los tumores mixtos (figura 4 C) y en 4.1% de los teratomas; Bcl-2 se

expresó en 20.8% ($p = 0.000$) de los casos, fue positivo en 12.5% de los germinomas (figura 4 A) y en 8.3% de los teratomas, fue negativo en los tumores germinales mixtos.

Desde el punto de vista clínico hubo diferencia significativa entre la edad y la expresión de la FAP ($p = 0.004$).

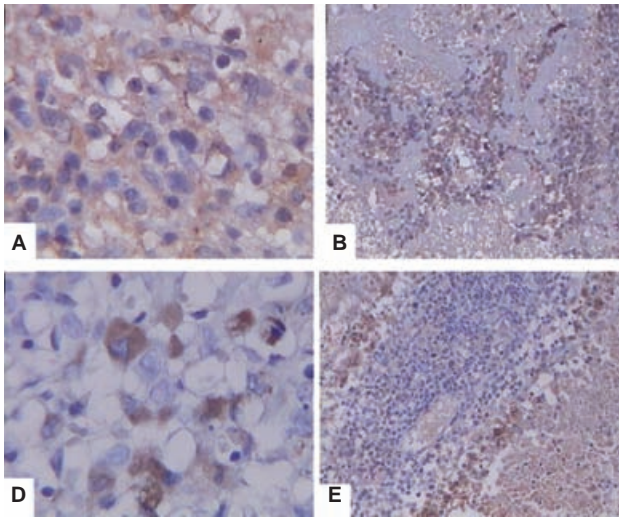


Figura 3. Inmunohistoquímica. A) Germinoma positivo al lactógeno placentario (x40). B) Germinoma positivo a la AFP (x20). C) Germinoma con células grandes del sincitiotrofoblasto, positivas a la β HGC (x40). D) Germinoma positivo al BAX (x20).

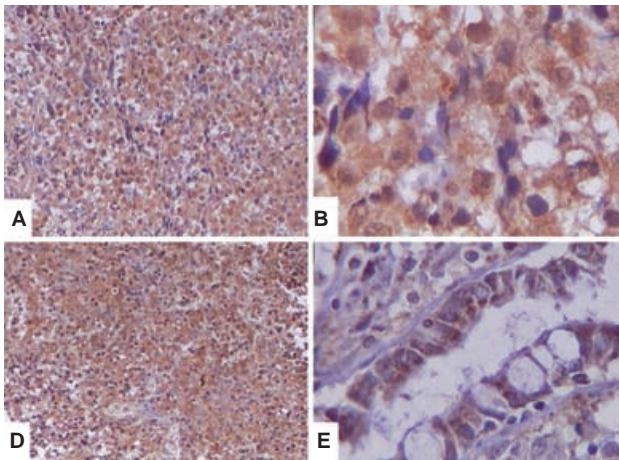


Figura 4. Inmunohistoquímica. A) Germinoma positivo al Bcl-2 (x40). B) La β HGC fue positiva en los carcinomas embrionarios con áreas de coriocarcinoma (x40). C) Tumores mixtos positivos al BAX (x20). D) El ACE fue positivo en el componente epitelial de los teratomas (x40).

No hubo diferencias entre la intensidad de la tinción con β HGC, AFP, ACE y la edad, el sexo, la localización del tumor ni con la expresión de Bcl-2 y hubo cierta tendencia significativa cuando se comparó el Bcl-2 con la inflamación ($p = 0.008$).

No hubo diferencias significativas entre BAX y la edad, el sexo, la localización del tumor, el tipo histológico ni con

los datos histológicos, pero sí con el tipo de tratamiento ($p = 0.004$).

Desde el punto de vista histológico no hubo relación con las características clínicas ni con la expresión de los anticuerpos utilizados, pero sí diferencia entre atipias celulares, pleomorfismo y necrosis ($p = 0.000$).

DISCUSIÓN

Los tumores germinales intracraneales son muy raros y generalmente benignos en adultos,^{1,5-7} sin embargo, debido a su localización tienden a recidivar y muchas veces no responden al tratamiento con radio ni quimioterapia. Se han informado mutaciones genéticas que explicarían sus recidivas.¹

Las manifestaciones clínicas y su aparición varían según su estirpe histológica y localización. Los tumores de la región pineal casi siempre comprimen y obstruyen el acueducto, lo que ocasiona hidrocefalia y síndrome de hipertensión intracraneal.^{1,2,5-10} Los supraselares típicamente afectan el quiasma óptico y originan defectos campimétricos; a menudo ocasionan alteraciones en el eje hipotálamo-hipófisis con las consecuentes alteraciones endocrinológicas germinales.^{2,4,6,11-15}

El germinoma es un tumor formado por células uniformes similares a las células primitivas germinales, con un núcleo vesicular grande, nucleolo prominente y citoplasma claro rico en glucógeno.^{2,6} Puede tener infiltrado linfoide y, con menos frecuencia, células gigantes de sincitiotrofoblasto.^{2,6}

La inmunohistoquímica de los germinomas es positiva a la fosfatasa alcalina placentaria, una característica que no es constante y es particularmente difícil demostrarse en muestras previamente congeladas.^{2,6} En menor medida pueden haber focos en parche positivos a las citoqueratinas; los germinomas atípicos pueden tener células gigantes de sincitiotrofoblasto con inmunorreactividad a la β HCG y al lactógeno placentario humano, pero esto no establece su malignidad ni es signo de mal pronóstico.^{2,7} Por lo general los germinomas son negativos a la AFP, el lactógeno placentario humano y las citoqueratinas,^{2,6} y de buen pronóstico y radiosensibles.^{11,12}

El teratoma maduro se compone sólo de elementos totalmente diferenciados, tipo adulto y similares al tejido normal.^{2,6} Los tejidos mesodérmicos representativos incluyen: cartílago, hueso, grasa y músculo (liso, estriado,^{2,6} etc.).

El teratoma inmaduro se compone de tejidos fetales que son una diferenciación incompleta; en particular, se observa un estroma hiper celular y con actividad mitótica similar al mesénquima embrionario y los elementos primitivos neuroectodérmicos, como el desarrollo del tubo embrionario.^{1,2,6,8,9}

El teratoma con transformación maligna es raro. Esta designación genérica se emplea cuando sus componentes tienen transformación maligna cancerosa y los más frecuentes son el rhabdomioma o el sarcoma indiferenciado; el carcinoma de células escamosas y el adenocarcinoma tipo entérico son menos comunes. Por inmunohistoquímica son positivos a la α -fetoproteína en el epitelio glandular, que puede ser también un marcador serológico en líquido cefalorraquídeo.^{2,6} Los teratomas generalmente son negativos a la β HGC, el lactógeno placentario y la fosfatasa alcalina placentaria, y positivos con todas las citoqueratinas.^{2,6}

El tumor del saco vitelino, o de *Yolk*, está formado por células epiteliales primitivas que representan a todo el endodermo del saco vitelino. Es inmunorreactivo a la AFP, una característica diagnóstica.^{1,2,6} Suelen ser positivos a la fosfatasa alcalina placentaria y las citoqueratinas; y negativos con la β HGC y el lactógeno placentario humano.^{2,6} Los elementos epiteliales pueden proliferar en hojas sólidas y más a menudo en un patrón reticular; el dato más característico son los cuerpos de Schiller-Duval, estructuras glomeruloides de células tumorales que recubren los pedículos vasculares y protruyen hacia formaciones o espacios alveolares: incluso pueden observarse formaciones pseudoglandulares.^{2,6} Los componentes inmaduros suelen ser positivos con la PGAF.^{2,6}

Desde el punto de vista histológico, el carcinoma embrionario está formado por cordones o bandas de células anaplásicas, que forman los cuerpos embrioides. Mediante inmunohistoquímica son positivos a las citoqueratinas.^{2,6} Cuando el carcinoma embrionario está asociado a un teratoma se le conoce como teratocarcinoma, y mediante inmunohistoquímica es positivo a la fosfatasa alcalina placentaria y a diferentes citoqueratinas, y negativos a la AFP, β HGC y el lactógeno placentario.^{2,6} Los carcinomas embrionarios tienen muy mal pronóstico, ya que no son radiosensibles ni responden bien a la quimioterapia.²

Los coriocarcinomas asociados a otros tumores germinales (tumores mixtos germinales malignos) son más frecuentes y menos de la mitad corresponde a coriocar-

cinomas puros.^{2,6} Están formados por células grandes multinucleadas o células gigantes trofoblásticas que pueden flotar en una gran cantidad de sangre. Su identificación requiere el reconocimiento obligado de elementos citotrofoblásticos y células gigantes del sincicio, ya que estas son inno reactivas a la histoquímica de la β HCG y la HPL.^{2,6}

La apoptosis, conocida como *muerte celular programada*, es un proceso organizado, genéticamente dirigido y altamente regulado. Se eleva en enfermedades como el SIDA y en las neurodegenerativas: enfermedad de Parkinson y neoplasias malignas. Por tanto, la apoptosis se requiere para mantener una homeostasis en cualquier organismo multicelular.¹³ La apoptosis en general se desencadena por falta de señales de supervivencia en una célula, lo que promueve la homeostasis e impide que una célula dañada continúe viviendo y llegue a ser perjudicial para un órgano o todo el organismo; esto mantiene la cantidad de células sanas en un organismo y permite la remoción de células dañadas por el sistema inmunológico.¹³ El Bcl-2 es un gen que actúa como protector celular de la apoptosis y tiene una función muy importante en su proceso anormal en ciertas neoplasias; este gen tiene muchos subtipos, algunos que promueven la apoptosis en las células.¹³ La fracción BAX es uno de estos componentes que inducen apoptosis. Otros ya conocidos son el gen p53 supresor de tumores, que ha mutado en ciertas neoplasias. Esta proteína p53 es el producto de un gen supresor de tumores localizado en el cromosoma humano 17, y se considera un regulador de la proliferación celular.

Por tanto, debe haber coordinación entre los genes que promueven y los que protegen contra la muerte celular. En este proceso de muerte celular participan las caspasas, enzimas que literalmente rompen a las células y son capaces de matar a una célula en 30 a 60 minutos.¹⁴ Las caspasas inactivan a los inhibidores de la apoptosis y desensamblan, literalmente, la estructura de la célula.¹⁴ Casi siempre la mitocondria es responsable de la producción de la energía en una célula. Esta mitocondria es muy importante en el proceso de muerte celular, pues produce una proteína conocida como citocromo C, que genera a las caspasas, las enzimas que finalmente causan la muerte celular. Para que exista un organismo sano la proliferación celular y la apoptosis necesitan estar en equilibrio.^{15,16} En ciertas enfermedades como el cáncer, la proliferación celular sobrepasa a la apoptosis. Los

agentes quimioterapéuticos no siempre logran detener esta proliferación celular. Durante muchos años se creyó que esta reacción a los agentes quimioterapéuticos era secundaria a un sistema de contraflujo en el interior de la célula, que removía a los agentes desde su interior e impedía su actividad.^{9,10,13-16} Cuando las células se dañan, se dispara el gen p53 (supresor de tumores) para forzar a la célula a entrar en un estado de apoptosis o de reparación.^{13,14} El p53 activa al Bcl-2 (protector celular de la apoptosis) y BAX (proapoptótico). Las mutaciones en el p53, por tanto, casi siempre se encuentran en las células tumorales de cánceres.^{15,16} Cuando este gen se activa en su estado de mutación es muy probable que las señales se desvíen erróneamente para favorecer la reparación celular o acelerar su apoptosis.^{13,14} Algunos agentes quimioterapéuticos, como el plaxitaxel, inactivan al Bcl-2.¹⁵ Esta activación permite un proceso que favorece la ruta de activación del BAX y ocasiona mayor liberación del citocromo C, el cual, entonces, liberará las caspasas para matar a la célula.¹³⁻¹⁶

En la actualidad pueden extraerse células tumorales de cánceres para establecer la existencia de Bcl-2 y p53 mutado, y determinar el potencial apoptótico de las células malignas.¹³⁻¹⁶ Esto ayudaría a decidir la terapéutica de un paciente: si la apoptosis en las células de cierto cáncer es normal podría recomendarse el tratamiento estándar y si pareciera ser defectuosa podría recurrirse a otras estrategias terapéuticas.

Mizoguchi y colaboradores¹⁷ demostraron que los germinomas tienen expresión alta de BAX respecto de otros tumores, como los gliomas, en particular el glioblastoma; también que el Bcl-2 tiene una expresión baja en ambos tumores.¹⁸ Aquí se encontró que el BAX fue positivo en 78.9% y el Bcl-2 en 21%. Esta comparación de ambos tumores coincide ampliamente con la magnitud en cuanto a su proliferación, pero también respecto a la respuesta que tienen ambos tumores frente a los agentes quimioterapéuticos.¹⁷ Otros estudios de Burger y su equipo,¹⁸ que analizaron tumores de células germinales de origen gonadal, no encontraron relación entre la sensibilidad de estos tumores y el agente quimioterapéutico cisplatino para inducir apoptosis, respecto de la expresión del gen p53 mutado y la alta o baja expresión de BAX y Bcl-2; sin embargo, en seminomas se ha observado que sí existe relación entre la expresión de BAX de estos tumores y la quimiosensibilidad para inducir apoptosis. Otras publica-

ciones,^{19,21} como la de Arriola y colaboradores,²⁰ señalan que la existencia de Bcl-2 o su alta expresividad pueden considerarse factor protector anti quimioterapéutico, ya que los agentes quimioterapéuticos inducen apoptosis en la célula pero la gran expresividad del Bcl-2 puede ayudar a su pronta reparación.^{19,21} Otra publicación²¹ concluye que la presencia o ausencia de p53 mutado no es la única razón de hipersensibilidad o no a los agentes quimioterapéuticos o la radioterapia en tumores germinales.^{22,23}

Aún se desconoce el mecanismo molecular subyacente que determina la susceptibilidad a la terapéutica (quimioterapia y radioterapia) y al parecer es independiente de la expresión del gen Bcl-2 y de su familia de proteínas.^{17,20-23}

CONCLUSIÓN

Hasta el momento la susceptibilidad celular a la inducción de apoptosis no puede considerarse factor pronóstico intrínseco de radio o quimiosensibilidad ni determinante de la supervivencia de la capacidad para clonarse de una neoplasia.¹⁵⁻¹⁷ Hasta hoy los resultados son variados y contradictorios, diversos autores indican la necesidad de realizar más estudios al respecto para poder predecir la conducta biológica de estos tumores.

REFERENCIAS

- Jennings MT, Gelman R, Hochberg F. Intracranial germ-cell tumors: natural history and pathogenesis. *J Neurosurg* 1985;63(2):155-67.
- Kleihues P, Cavenee WK, eds. *Pathology and Genetics of Tumors of the Nervous System. The World Health Organization classification of tumours*. Lyon: IARC Press, 2000.
- Surawicz TS, McCarthy BJ, Kupelian V, Jukich PJ, et al. Descriptive epidemiology of primary brain and CNS tumors: results from the Central Brain Tumor Registry of the United States, 1990-1994. *Neuro Oncol* 1999;1(1):14-25.
- Baumgartner JE, Edwards MS. Pineal tumors. *Neurosurg Clin N Am* 1992;3(4):853-62.
- Regis J, Bouillot P, Roubay-Volot F, Figarella-Branger D, et al. Pineal region tumors and the role of stereotactic biopsy: review of the mortality, morbidity, and diagnostic rates in 370 cases. *Neurosurgery* 1996;39(5):907-12.
- Roseblum MK. Germ cell tumors. In: Bigner DD, McLendon RE, Bruner JM, eds. *Russell & Rubenstein's Pathology of tumors of the nervous system*. 7th ed. Oxford: Oxford University Press, 2006;pp:551-78.
- Huh SJ, Shin KH, Kim IH, Ahn YC, et al. Radiotherapy of intracranial germinomas. *Radiother Oncol* 1996;38(1):19-23.

8. Haddock MG, Schild SE, Scheithauer BW, Schomberg PJ. Radiation therapy for histologically confirmed primary central nervous system germinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38(5):915-23.
9. Sawamura Y, de Tribolet N, Ishii N, Abe H. Management of primary intracranial germinomas: diagnostic surgery or radical resection? *J Neurosurg* 1997;87(2):262-6.
10. Shirato H, Nishio M, Sawamura Y, Myohjin M, et al. Analysis of long-term treatment of intracranial germinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37(3):511-5.
11. Sugiyama K, Uozumi T, Arita K, Kiya K, et al. Clinical evaluation of 33 patients with histologically verified germinoma. *Surg Neurol* 1994;42(3):200-10.
12. Calaminus G, Bamberg M, Baranzelli MC, Benoit Y, et al. Intracranial germ cell tumors: a comprehensive update of the European data. *Neuropediatrics* 1994;25(1):26-32.
13. Christoph F, Kempkensteffen C, Weikert S, Krause H, et al. Frequent epigenetic inactivation of p53 target genes in seminomatous and nonseminomatous germ cell tumors. *Cancer Lett* 2007;247(1):137-42.
14. Moore BE, Banner BF, Gokden M, Woda B, et al. p53: a good diagnostic marker for intratubular germ cell neoplasia, unclassified. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2001;9(3):203-6.
15. Chaganti RS, Houldsworth J. Genetics and biology of adult human male germ cell tumors. *Cancer Res* 2000;60(6):1475-82.
16. Lutzker SG. P53 tumour suppressor gene and germ cell neoplasia. *APMIS* 1998;106(1):85-9.
17. Mizoguchi M, Inamura T, Shono T, Ikezaki K, et al. A comparative study of apoptosis and proliferation in germinoma and glioblastoma. *Neuro Oncol* 2000;2(2):96-102.
18. Burger H, Nooter K, Boersma AW, Kortland CJ, Soter G. Expression of p53, Bcl-2 and Bax in cisplatin-induced apoptosis in testicular germ cell tumor cell lines. *Br J Cancer* 1998;77:1562-7.
19. Grobholz R, Zentgraf H, Khöhrmann KU, Bleyl U. Bax, Bcl-2, Fas and Fas-L antigen expression in human seminomas: correlation with the apoptotic index. *APMIS* 2002;110(10):724-32.
20. Arriola EL, Rodriguez-Lopez AM, Hickman JA, Chresta CM. Bcl-2 overexpression results in reciprocal downregulation of Bcl-X(L) and sensitizes human testicular germ cell tumors to chemotherapy-induced apoptosis. *Oncogene* 1999;18(7):1457-64.
21. Burger H, Nooter K, Boersma AW, Kortland CJ, et al. Expression of p53, p21/WAF/CIP, Bcl-2, Bax, Bcl-x, and Bak in radiation-induced apoptosis in testicular germ cell tumor lines. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41(2):415-24.
22. Huddart RA, Titley J, Robertson D, Williams GT, et al. Programmed cell death in response to chemotherapeutic agents in human germ cell tumor lines. *Eur J Cancer* 1995;31A(5):739-46.
23. Heidenreich A, Schenkman NS, Sesterhenn IA, Mostofi KF, et al. Immunohistochemical and mutational analysis of the p53 tumour suppressor gene and the bcl-2 oncogene in primary testicular germ cell tumours. *APMIS* 1998;106(1):90-9.

XXVII CONGRESO LATINOAMERICANO DE PATOLOGÍA

Antigua, Guatemala

2 al 6 de noviembre del 2009

INFORMES:

Dr. Víctor Argueta
arguetasandoval@yahoo.com