

**UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO**



**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E HISTOPATOLÓGICO DE LOS PACIENTES PORTADORES DE
OLIGODENDROGLIOMA Y GLIOBLASTOMA EN EL HOSPITAL CALDERÓN GUARDIA DEL 1
DE ENERO DEL 2013 AL 31 DE DICIEMBRE DEL 2015**

**Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios
de Posgrado de Anatomía Patológica para optar al grado y título de
Especialista en Anatomía Patológica.**

SOFÍA CASCANTE CERDAS

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2016

Dedicatoria

Este trabajo está dedicado a mis padres, quienes siempre creyeron en mí y me apoyaron incondicionalmente.

A mis hermanas Diana y Lissy quienes me han inspirado a seguir adelante.

Agradecimientos

Primero a Dios por Sus bendiciones y permitirme cumplir este sueño. A mis “papás patológicos”, el Dr. Fernando Alvarado y la Dra. Tilia López por ver en mí un potencial más allá del que yo creía. Y a mis compañeras y amigas, Diana, Cindy y Natalia, por estar siempre en las buenas y en las malas.

Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Anatomía Patológica, de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Anatomía Patológica.

Dr. Álvaro Morales Ramírez
Decano
Sistema de Estudios de Posgrado

Dr. Fernando Alvarado Calderón
Director de Tesis

Dra. Eva Moreno Medina
Asesora

Dr. Luis Espinosa Brilla
Asesor

Dra. Yetty Vargas Sánchez
Directora Programa de Posgrado en Anatomía Patológica

Sofía Cascante Cerdas
Candidata

TABLA DE CONTENIDOS

DEDICATORIA	II
AGRADECIMIENTOS.....	II
HOJA DE APROBACIÓN	iii
TABLA DE CONTENIDOS.....	iv
RESUMEN	vii
LISTA DE TABLAS	viii
LISTA DE GRÁFICOS	ix
LISTA DE FIGURAS.....	x
LISTA DE ABREVIATURAS.....	xi
INTRODUCCIÓN	1
<u>CAPÍTULO I-MARCO CONTEXTUAL</u>	4
1. MARCO CONTEXTUAL.....	5
1.1 ANTECEDENTES INTERNACIONALES.....	5
1.2 ANTECEDENTES NACIONALES.....	5
1.3 JUSTIFICACIÓN	6
1.4 OBJETIVOS.....	6
1.4.1 Objetivo General	6
1.4.2 Objetivos Específicos.....	6
<u>CAPÍTULO II-MARCO TEÓRICO</u>.....	7
2. MARCO TEÓRICO	8
2.1 RESEÑA HISTÓRICA	8
2.2 CLASIFICACIÓN DE LA OMS A TRAVÉS DEL TIEMPO.....	9
2.3 CLASIFICACIÓN DE LOS TUMORES DE SISTEMA NERVIOSO CENTRAL DE LA OMS (2016).....	10
2.3.1 Principios generales	10
2.3.2 Nomenclatura	11
2.3.3 Clasificación.....	11
2.3.4 Grado tumoral como factor pronóstico	12
2.4 GENERALIDADES DE GLIOMAS.....	14
2.5 GLIOBLASTOMA MULTIFORME.....	20
2.5.1 Glioblastoma, IDH-no mutado.....	20
2.5.1.1 Epidemiología	21
2.5.1.2 Localización.....	21
2.5.1.3 Características clínicas	21
2.5.1.4 Radiología	22
2.5.1.5 Macroscopía	23
2.5.1.6 Microscopía	24
2.5.1.7 Diseminación	31
2.5.1.8 Metástasis.....	31
2.5.1.9 Mecanismos de invasión.....	32
2.5.1.10 Genética.....	32
2.5.1.11 Pronóstico.....	32
2.5.2 Glioblastoma, IDH-mutado.....	33

2.5.2.1	Epidemiología	34
2.5.2.2	Localización.....	34
2.5.2.3	Clínica	34
2.5.2.4	Radiología	35
2.5.2.5	Macroscopía	35
2.5.2.6	Microscopía	36
2.5.2.7	Genética.....	36
2.5.2.8	Factores pronósticos y predictivos	37
2.6	OLIGODENDROGLIOMA	38
2.6.1	Oligodendroglioma, IDH-mutado y 1p/19q codeleccionado	38
2.6.1.1	Epidemiología	39
2.6.1.2	Etiología	39
2.6.1.3	Localización.....	39
2.6.1.4	Clínica	40
2.6.1.5	Radiología	40
2.6.1.6	Macroscopía	42
2.6.1.7	Microscopía	42
2.6.1.8	Inmunofenotipo.....	43
2.6.1.9	Diagnóstico diferencial	44
2.6.1.10	Célula de origen.....	45
2.6.1.11	Genética.....	46
2.6.1.12	Factores pronósticos y predictivos	46
2.6.2	Oligodendroglioma anaplásico, IDH-mutado y 1p/19q codeleccionado.....	48
2.6.2.1	Epidemiología	48
2.6.2.2	Localización.....	49
2.6.2.3	Clínica	49
2.6.2.4	Radiología	49
2.6.2.5	Macroscopía	49
2.6.2.6	Microscopía	49
2.6.2.7	Inmunofenotipo.....	51
2.6.2.8	Diagnóstico diferencial	51
2.6.2.9	Genética.....	52
2.6.2.10	Factores pronósticos y predictivos	52
2.7	AVANCES EN ESTUDIOS MOLECULARES Y CITOGENÉTICOS EN GLIOMAS	53
2.7.1	Receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).....	53
2.7.2	TP53	56
2.7.3	Metilación del promotor O6-metilguanina-ADN-metiltransferasa (MGMT).....	58
2.7.4	Gen homólogo de fosfatasa y tensina (PTEN)	59
2.7.5	Isocitrato deshidrogenasa (IDH).....	60
2.7.6	Codeleción 1p/19q.....	65
2.7.7	Mecanismos de mantenimiento de los telómeros.....	67

CAPÍTULO III-MARCO METODOLÓGICO..... 70

3.	MARCO METODOLÓGICO	71
3.1	TIPO DE ESTUDIO	71
3.2	ÁREA Y POBLACIÓN DE ESTUDIO	71
3.2.1	Criterios de inclusión	71
3.2.2	Criterios de exclusión	71
3.3	VARIABLES ANALIZADAS	72

CAPÍTULO IV-RESULTADOS..... 73

4.	RESULTADOS.....	74
4.1	EDAD.....	74
4.2	GÉNERO	75
4.3	PROVINCIA DE RESIDENCIA.....	76

4.4	CANTÓN DE RESIDENCIA.....	77
4.5	LOCALIZACIÓN TUMORAL.....	78
4.6	LATERALIDAD.....	78
4.7	TIPO HISTOLÓGICO.....	79
4.8	CODELECIÓN 1p/19q.....	81
4.9	MUTACIÓN DE ISOCITRATO DESHIDROGENASA.....	83
<u>CAPÍTULO V - DISCUSIÓN.....</u>		87
5.	DISCUSIÓN.....	88
<u>CAPÍTULO VI - CONCLUSIÓN Y RECOMENDACIONES.....</u>		92
6.	CONCLUSIÓN Y RECOMENDACIONES.....	93
6.1	CONCLUSIONES GENERALES.....	93
6.2	RECOMENDACIONES.....	95
<u>BIBLIOGRAFÍA.....</u>		96
<u>ANEXOS.....</u>		99
	ANEXO 1.....	99
	ANEXO 2:.....	100

RESUMEN

Los tumores cerebrales primarios constituyen menos del 2% de todas las neoplasias en la edad adulta, sin embargo son causa importante de morbimortalidad. De todos estos, los gliomas son el tipo histológico más frecuente, siendo el glioblastoma el de mayor prevalencia.

La incidencia de estas neoplasias ha mostrado un incremento tanto a nivel mundial y nacional, posicionándose en el noveno lugar de causa de muerte en hombres relacionada a cáncer en nuestro país.

Ante esta creciente tendencia, resulta de importancia conocer no solo la epidemiología de estas neoplasias, sino también sus características morfológicas y moleculares definitorias, factores pronósticos y factores predictivos. Los avances en estudios citogenéticos y moleculares de los gliomas han permitido identificar las mutaciones principales para cada uno y cuáles de ellas son de utilidad en el diagnóstico y estimación de comportamiento y respuesta al tratamiento.

Desde 1993, la Organización Mundial de la Salud se ha encargado de clasificar y graduar estos tumores. En el presente año se realizó la actualización de esta clasificación donde finalmente se incorpora la información molecular dentro del diagnóstico y se reafirma su valor pronóstico y predictivo, por lo tanto se convierten en un estudio rutinario en la labor de los neuropatólogos. En Costa Rica, desde hace pocos años se inició el análisis de la codeleción 1p/19q y de la mutación de la enzima isocitrato deshidrogenasa, permitiendo un diagnóstico más completo y objetivo de los gliomas. Sin embargo, hasta la fecha, no se ha realizado un análisis epidemiológico de la presencia o ausencia de estas alteraciones.

El presente trabajo consistió en identificar las características sociodemográficas, histológicas y moleculares de los pacientes diagnosticados con oligodendrogliomas grado II, oligodendrogliomas anaplásicos y glioblastomas en el Hospital Calderón Guardia en un período comprendido entre el 1 de enero del 2013 al 31 de diciembre del 2015.

Los resultados del estudio mostraron una concordancia con los datos reportados en la literatura mundial, encontrándose una prevalencia general de estos tres tumores en el grupo etario entre 40-60 años, principalmente la población masculina. El glioblastoma constituyó el tumor más frecuente, seguido del oligodendroglioma grado II. En cuanto a las mutaciones estudiadas, su frecuencia fue muy similar a la reportada en estudios de otros países y se reportaron en los tumores de los pacientes menores de 40 años.

Este estudio representa un primer paso en la creación de una base de datos completa de los pacientes portadores de gliomas. Esta base de datos podría permitir una clasificación y estratificación de los pacientes, así como la elección de la terapia más adecuada, basándose en el valor pronóstico y predictivo de las mutaciones. Además, otra utilidad de esta estadística es la de permitir el seguimiento de los pacientes para establecer la sobrevida general y sobrevida libre de progresión en cada caso.

LISTA DE TABLAS

Tabla N. 1.....	41
Tabla N. 2.....	74
Tabla N. 3.....	74
Tabla N. 4.....	75
Tabla N. 5.....	76
Tabla N. 6.....	77
Tabla N. 7.....	77
Tabla N. 8.....	78
Tabla N. 9.....	78
Tabla N. 10.....	79
Tabla N. 11.....	79
Tabla N. 12.....	80
Tabla N. 13.....	80
Tabla N. 14.....	81
Tabla N. 15.....	81
Tabla N. 16.....	82
Tabla N. 17.....	83
Tabla N. 18.....	83
Tabla N. 19.....	84
Tabla N. 20.....	85
Tabla N. 21.....	86

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico N. 1.....	75
Gráfico N. 2.....	76
Gráfico N. 3.....	82
Gráfico N. 4.....	84

LISTA DE FIGURAS

Figura N.1.....	23
Figura N.2.....	24
Figura N.3.....	25
Figura N.4.....	26
Figura N.5.....	27
Figura N.6.....	30
Figura N.7.....	35
Figura N.8.....	41
Figura N.9.....	42
Figura N.10.....	43
Figura N.11.....	50
Figura N.12.....	51
Figura N.13.....	55
Figura N.14.....	56
Figura N.15.....	57
Figura N.16.....	64
Figura N.17.....	67
Figura N.18.....	69

LISTA DE ABREVIATURAS

2-HG: 2-hidroxiglutarato.

ADN: ácido desoxirribonucleico.

ATRX: alfa talasemia/síndrome de retardo mental ligado al X, por sus siglas en inglés.

CBTRUS: registro central de tumores cerebrales de los Estados Unidos por sus siglas en inglés.

CISH: hibridización in situ cromogénica.

CO₂: dióxido de carbono.

EGFR: siglas en inglés del receptor del factor de crecimiento epidérmico.

EMA: antígeno de membrana epitelial (por sus siglas en inglés).

FISH: hibridización in situ fluorescente.

GBM: glioblastoma multiforme.

GFAP: siglas en inglés de proteína acídica fibrilar glial.

HHV6A: herpes virus humano 6 (por sus siglas en inglés).

VIH: virus de inmunodeficiencia humana.

IDH: isocitrato deshidrogenasa.

IDH1: isocitrato deshidrogenasa 1.

IDH2: isocitrato deshidrogenasa 2.

IHQ: inmunohistoquímica.

MDM2: siglas en inglés para murine double minute 2.

MGMT: O⁶-metilguanina-ADN-metiltransferasa

NAD⁺: nicotinamida adenina dinucleótido.

NADP⁺: nicotinamida adenina dinucleótido fosfato.

NADPH: nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (forma oxidada)

NF1: neurofibromina 1.

NOS: sin otra especificación (por sus siglas en inglés).

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PDGFRA: siglas en inglés del receptor alfa del factor de crecimiento derivado de plaquetas.

PNET: tumor neuroectodérmico primitivo.

PTEN: siglas en inglés de homólogo de fosfatasa y tensina.

RB: retinoblastoma.

RMN: resonancia magnética nuclear.

RT-PCR: reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa, por sus siglas en inglés.

SNC: sistema nervioso central.

TAC: tomografía axial computarizada.

TERT: transcriptasa reversa de la telomerasa.

INTRODUCCIÓN

Las neoplasias de origen glial (gliomas) corresponden al grupo más grande y heterogéneo de los tumores del sistema nervioso central (SNC) (1). (2) La Organización Mundial de la Salud (OMS) los clasifica según su célula o tejido de origen en tumores astrocíticos, oligodendrogiales y ependimarios; dentro de los cuales se encuentran subclasificaciones. Asimismo, la OMS ha definido la graduación histológica de dichos tumores, la cual está en vigencia actualmente. Esta graduación permite predecir el comportamiento biológico de estas neoplasias y es un factor importante en la toma de decisiones acerca de las opciones terapéuticas (3, 4).

El glioblastoma es una neoplasia con diferenciación astrocítica y altamente maligna, correspondiente a un grado IV de la clasificación de la OMS. Es el tumor cerebral primario más frecuente, aproximadamente 12-15% de todas las neoplasias intracraneales y 60-75% de los tumores astrocíticos. Puede ocurrir a cualquier edad, sin embargo es más frecuente en adultos entre los 45-75 años. Se localiza principalmente en la materia blanca subcortical en cualquier zona cerebral y se extiende e infiltra la corteza adyacente. Clínicamente se pueden distinguir dos tipos de glioblastomas: los primarios y los secundarios(3). La mayoría (>90%) se manifiestan de novo (glioblastomas primarios) sin una lesión precursora previamente identificada y con una historia clínica de corta duración, por lo general menos de 3 meses. Este tipo se presenta en pacientes mayores. Los glioblastomas secundarios se desarrollan lentamente de una lesión previa que puede tratarse de un astrocitoma grado II o grado III. Estos glioblastomas son menos frecuentes que los de tipo primario y se presentan en pacientes jóvenes (promedio de 45 años). El tiempo de progresión de un astrocitoma II o III hacia glioblastoma varía en cada caso, con intervalos de 1 a 10 años. Los glioblastomas primarios y secundarios constituyen entidades que se desarrollan a través de distintas vías genéticas y muestran diferentes perfiles de expresión. Histológicamente, los glioblastomas se caracterizan por mostrar importante atipia nuclear, actividad mitótica aumentada, trombosis, proliferación microvascular y necrosis. Se pueden encontrar variantes histopatológicas según las características de las células que componen el tumor (3).

Debido a que esta neoplasia es altamente infiltrativa, la resección tumoral completa no es posible en muchas ocasiones; y menos de la mitad de los pacientes muestran una supervivencia mayor a un año. La edad es el factor pronóstico adverso más importante.(3)

Por otro lado, los oligodendrogliomas son un tipo diferente de gliomas originados en las células oligodendrogliales y corresponden a un grado II (la variante difusa) y grado III (la variante anaplásica). Estos tumores se presentan en adultos, entre los 40-45 años, y comprenden hasta 6% de todos los gliomas. Su histología es muy característica: están compuestos por sábanas de células monomórficas con núcleos redondos uniformes rodeados de un halo claro (esto se debe a un artefacto de fijación). Dichas células se acompañan de una extensa red capilar ramificada. La variante anaplásica se caracteriza por presentar mayor atipia citológica, aumento en el número de mitosis, proliferación microvascular y necrosis, lo cual aumenta su grado de II a III(3).

En los últimos años, los avances recientes en diagnósticos moleculares han llevado a un mejor entendimiento de la génesis y biología de los gliomas. Se han descubierto nuevos biomarcadores que han mostrado un papel importante como factor diagnóstico, pronóstico y predictivo en los pacientes que presentan las mutaciones. Uno de estos biomarcadores es la mutación de la isocitrato deshidrogenasa 1 y 2 (IDH1 e IDH2). Más del 90% de las mutaciones involucran el gen IDH1, y el restante 10% el gen del IDH2. Estas mutaciones son eventos tempranos en la génesis de los gliomas, se asocian a menor edad al momento de presentación y a una mejor sobrevida. Dichas mutaciones se pueden encontrar hasta en 80% de los glioblastomas secundarios, sin embargo son raro o incluso están ausentes en los glioblastomas primarios, los astrocitomas pilocíticos, xantastrocitomas pleomórficos y ependimomas. Por lo tanto, la evaluación rutinaria de esta alteración genética ayuda en la exactitud del diagnóstico histológico ya que permite la diferenciación de los gliomas infiltrantes de alto grado de aquellos tumores gliales de bajo grado, tumores no gliales así como gliosis reactiva y/o cambios inducidos por el tratamiento. Es importante notar que la ausencia de las mutaciones no excluye el diagnóstico de gliomas infiltrantes. Aparte de la utilidad diagnóstica, el estado del gen IDH se considera actualmente como el factor pronóstico más importante para gliomas de alto grado, sobrepasando el grado histológico y otras alteraciones moleculares (5, 6).

Otra de las alteraciones moleculares es la codeleción del 1p/19q, que corresponde a la pérdida concomitante de dichos brazos cromosómicos debido a una translocación centromérica no balanceada. Esta mutación es la huella molecular de los oligodendrogliomas, ya que se puede encontrar en más del 80% de los casos y se asocia a mejor pronóstico y mayor sobrevida. Aquellos tumores que presenten esta codeleción, casi invariablemente van a presentar la mutación del IDH concomitante. Asimismo, tiene su utilidad diagnóstica al permitir el diagnóstico diferencial con otras neoplasias morfológicamente similares al oligodendroglioma, las cuales no presentan la deleción. Su asociación con mejor pronóstico ha sido validado por múltiples estudios y recientemente se

determinó su valor predictivo ante la respuesta al tratamiento en los casos de oligodendroglioma anaplásico (2)

A nivel mundial, se han realizado múltiples estudios para determinar el valor pronóstico y predictivo de estas mutaciones. Recientemente, Polivka et al, realizaron un estudio para evaluar el valor pronóstico de la mutación de IDH en 45 pacientes con glioblastoma en la República Checa. Sus resultados mostraron que aquellos pacientes con la mutación presentaron mayor supervivencia libre de progresión y mayor supervivencia en general. (1). Hong-Bin Cheng et al obtuvieron la misma conclusión en un meta-análisis realizado de nueve estudios con un total de 1669 pacientes con diagnóstico de glioblastoma. (2, 5)

Ante todos estos resultados de diferentes ensayos, en el año 2016, la Organización Mundial de la Salud publica la actualización de la Clasificación de Tumores del Sistema Nervioso Central, en la cual se incorpora la información molecular dentro del diagnóstico y nomenclatura de diferentes entidades, entre ellas, los gliomas. Esto provoca importantes cambios en la forma de abordar una neoplasia cerebral, ya que, aunque las características histológicas mantienen su importancia en el diagnóstico, las huellas moleculares han permitido una clasificación más objetiva, así como estratificar a los pacientes en distintos grupos pronósticos. Asimismo, esta nueva clasificación establece que los análisis moleculares deben ser parte de la rutina en los laboratorios de patología. (4)

En nuestro país recientemente se inició el estudio molecular del gen IDH y la codeleción 1p/19q para los tumores cerebrales, sin embargo no hay, hasta la fecha, un estudio sobre el comportamiento y estado de dichas mutaciones en la población costarricense. El objetivo de este estudio es identificar las características clínicas y moleculares de los pacientes diagnosticados con glioblastoma, oligodendroglioma y oligodendroglioma anaplásico en el Hospital Calderón Guardia.

CAPÍTULO I
MARCO CONTEXTUAL

1. MARCO CONTEXTUAL

1.1 ANTECEDENTES INTERNACIONALES

Los tumores cerebrales corresponden a un pequeño porcentaje de todas las neoplasias de adultos, sin embargo representan para el paciente un importante impacto en la calidad de vida. Debido a esto, se han hecho grandes esfuerzos en el estudio de estos tumores y se han dado avances significativos gracias a la utilización de marcadores de inmunohistoquímica, así como el descubrimiento de mutaciones genéticas características de estas neoplasias, especialmente la mutación de la isocitrato deshidrogenasa (IDH) y la codeleción 1p/19q.

A nivel mundial se han llevado a cabo numerosos estudios que han determinado el valor diagnóstico, pronóstico y predictivo de estas alteraciones genéticas.

Todo lo anterior ha permitido afinar cada vez más el diagnóstico de estos tumores, llevando finalmente a la actualización vigente de la clasificación de tumores del sistema nervioso central de la Organización Mundial de la Salud.

1.2 ANTECEDENTES NACIONALES

En nuestro país, los tumores cerebrales han mostrado un aumento en la incidencia y en la mortalidad, convirtiéndose en la novena causa de muerte por cáncer en los hombres costarricenses. A pesar de esto y de que existe un Registro de Nacional de Tumores, éste no incluye ciertos datos y características de la población portadora de gliomas.

Ante esto, en el año 2012 se realizó un estudio de las características epidemiológicas de estos pacientes, incluyendo edad, género, tipo histológico entre otras variables. Sin embargo, para esa época aún no se contaba con la posibilidad de analizar las mutaciones en los gliomas.

Los estudio mutacionales se iniciaron recientemente en el país, específicamente la codeleción de 1p/19q y posteriormente la mutación de IDH. Con este nuevo recurso, surge la necesidad de incorporar estos hallazgos a una nueva base de datos completa y hasta la fecha no existe un estudio sobre el comportamiento y estado de dichas mutaciones en la población costarricense, y es con esta inquietud que nace este estudio observacional, el cual constituye un primer paso para el establecimiento de una base de datos completa de los gliomas en pacientes costarricenses.

1.3 JUSTIFICACIÓN

Los gliomas son las neoplasias más frecuentes del sistema nervioso central afectando a adultos de todas las edades. De ellos, el glioblastoma es el más frecuente, correspondiendo a un 75% de los pacientes con tumores cerebrales y los oligodendrogliomas representan un 6% de los mismos. Estos se presentan principalmente en pacientes adultos, sin distinción de sexo. Las neoplasias del sistema nervioso central producen un impacto importante en la vida y actividades diarias de los pacientes y sus familiares, ya que el tratamiento quirúrgico y oncológico conlleva a una serie de alteraciones motoras, sensitivas y emocionales. Además, el pronóstico de dichas neoplasias tiende a ser reservado, debido a la dificultad de una resección completa con persistencia de tumor residual, así como por el potencial de progresión y recurrencia del mismo.

El estudio proveerá una fuente de datos sociodemográficos y moleculares para conocer y comparar el comportamiento de los gliomas en la población costarricense y en un futuro realizar análisis de sobrevida.

1.4 OBJETIVOS

1.4.1 Objetivo General

Describir el perfil epidemiológico e histopatológico de los pacientes portadores de oligodendroglioma y glioblastomas en el Hospital Calderón del 1 de enero del 2013 al 31 de diciembre del 2015.

1.4.2 Objetivos Específicos

- a. Describir las características sociodemográficas de la población en estudio.
- b. Describir las características anatómicas e histopatológicas del tumor.
- c. Describir la presencia de marcadores moleculares asociados a pronóstico.

CAPÍTULO II
MARCO TEÓRICO

2. MARCO TEÓRICO

2.1 RESEÑA HISTÓRICA

Los gliomas son los tumores cerebrales primarios más comúnmente encontrados, y de ellos el glioblastoma es la forma más agresiva. Antes de la era actual de la biología molecular, la cual ha permitido una subclasificación más detallada, la investigación de los gliomas consistía en dos eras o períodos: el período clásico (entre los años de 1860 y 1920, con algunos autores indicando incluso fechas tan tempranas como inicios de los 1800) y el período histológico (1920-1940).

Los gliomas fueron originalmente llamados “sarcomas medulares” por la comunidad médica inglesa y “fungus medullare” por los alemanes, durante la era conocida como la “era macroscópica”. (7, 8) Durante esta era macroscópica, la primera clasificación de los tumores cerebrales fue publicada en 1829 por Cruveilhier, quién los clasificó por su apariencia macroscópica en tumores grasos, óseos, carnosos, quísticos y melanosos. (9)

Fue el Dr. Rudolf Virchow quién realizó la transición hacia la era histológica, al describir la neuroglia, lo que permitió observar estos tumores ya no solo desde el punto de vista macroscópico sino que se agrega el valor del estudio histológico. (9) El Dr. Virchow fue el primero en utilizar el término “glioma” y en 1863 identificó el glioblastoma multiforme (GBM), caracterizándolo como un tumor con origen en las células gliales usando técnicas macroscópicas y microscópicas. (7-9)

Originalmente, el GBM era conocido como espongioblastoma multiforme, sin embargo en 1926 los doctores Percival Bailey y Harvey Cushing lo renombraron como se conoce en la actualidad. Ellos fueron pioneros en la era histológica de la investigación de gliomas, estudiaron más de 400 gliomas y lograron clasificar al menos 14 tipos de gliomas y realizaron observaciones en cuanto al pronóstico de cada uno de ellos. Esta clasificación era de difícil interpretación, así que, Kernohan y Sayre establecieron una estratificación más simplificada basándose en las observaciones previas de sus colegas. Después de ellos, otros autores intentaron establecer nuevas clasificaciones, hasta que finalmente en 1993 la Organización Mundial de la Salud (OMS) publica la clasificación, tipificación y graduación de los tumores cerebrales, la cual ha sido actualizada hasta obtener la que utilizamos actualmente. (7-9)

2.2 CLASIFICACIÓN DE LA OMS A TRAVÉS DEL TIEMPO

Durante mucho tiempo, los patólogos tuvieron una amplia y conflictiva terminología para las neoplasias del SNC y particularmente su histogénesis. Fue en 1979, cuando un grupo de expertos se reúnen y crean la primera edición de la clasificación de tumores del sistema nervioso central de la OMS. La creación de este libro tomó más de una década en completarse y tiene como finalidad establecer, definir y unificar conceptos, nomenclatura y entidades de manera internacional. (10)

En 1993 se publica la segunda edición, la cual se consideró en su momento como un gran avance en la clasificación de las neoplasias gracias a la existencia y aplicación de la inmunohistoquímica. En esta edición se agregan nuevas entidades, se amplían las variantes y además se agrupa al glioblastoma multiforme dentro de los tumores astrocíticos, retirándolo del grupo de los “tumores poco diferenciados y embrionarios” de la primera edición. La razón para este cambio fue la evidencia genética en estudios de evolución de gliomas, donde se identificó la mutación del p53 en 30% de los astrocitomas infiltrantes y en un tercio de los glioblastomas, lo que sugería que este gen tenía un papel en los estadios tempranos de la transformación neoplásica. (10)

La tercera edición se da a conocer en el año 2000, y es en ésta donde los conocimientos de las alteraciones genéticas de las neoplasias toman mayor importancia, ya que se reconoce que la clasificación histológica es suplementada por el perfil genético e incluso en algunas entidades puede ser un criterio diagnóstico definitivo. Otro de los cambios en esta nueva edición, es que el hallazgo de una sola mitosis ya no es criterio absoluto para distinguir el grado II del grado III. (11)

Finalmente, la cuarta edición llega en el 2007 y con ella llegan nuevas entidades, nuevas variantes histológicas y actualizaciones en el esquema de graduación y los perfiles genéticos de las neoplasias.(12) En los últimos años se han llevado a cabo estudios que han aclarado las bases genéticas de la gliomagénesis, lo que eleva la posibilidad de que estos nuevos conceptos contribuyan a la clasificación de estas neoplasias. Tomando en cuenta lo anterior, en el año 2014, se realizó una reunión en los Países Bajos, donde se establecieron las guías sobre cómo incorporar la información molecular en el diagnóstico de los gliomas. (13, 14) Dos años más tarde, basados en los acuerdos de la reunión mencionada, la OMS publica una revisión actualizada de la cuarta edición de la clasificación de tumores, donde se rompe el principio de que los diagnósticos son enteramente basados en los hallazgos microscópicos, incorporando los parámetros moleculares en la clasificación. Dicha actualización es la que permanece en vigencia hasta este momento. (14)

2.3 CLASIFICACIÓN DE LOS TUMORES DE SISTEMA NERVIOSO CENTRAL DE LA OMS (2016)

Durante casi un siglo, la clasificación de las neoplasias cerebrales se ha basado en conceptos de histogénesis, apoyándose en la noción de que los tumores se pueden catalogar de acuerdo a las similitudes microscópicas con la célula de origen. Estas similitudes se han establecido según la apariencia que presentan en las tinciones de hematoxilina-eosina, los patrones de expresión en inmunohistoquímica y las características ultraestructurales en la microscopía electrónica.

En la tercera y cuarta edición de la clasificación de tumores de SNC de la OMS, ya se conocían algunas de las alteraciones genéticas, sin embargo en ese momento el consenso fue que estas mutaciones son estudios complementarios más que diagnósticos.

En esta nueva revisión, finalmente se incorporan los hallazgos moleculares dentro del diagnóstico, incluso siendo requisito para la definición de algunas entidades. (4)

A continuación se hará mención de algunas de las modificaciones realizadas en el diagnóstico y clasificación de los tumores astrocíticos y oligodendrogiales que se encuentran en la última actualización.

2.3.1 Principios generales

El uso integrado de los parámetros fenotípicos y genotípicos provee una objetividad en el diagnóstico de los tumores del SNC, lo que permite una definición más homogénea de las neoplasias, así como grupos diagnósticos más estrictamente definidos, y esto a su vez mejora el manejo del paciente y la determinación del pronóstico. Además, es de esperar que al utilizar este método integrado se van a crear grupos de tumores que no cumplen los criterios definitorios de las otras categorías diagnósticas. (4, 14)

Una de las interrogantes que nacen con esta nueva revisión es si la clasificación podría basarse solamente en los hallazgos genotípicos, sin ayuda del fenotipo, sin embargo los expertos concluyeron que aún esto no es posible, ya que debe plantearse el diagnóstico de glioma difuso basado en la histología y a partir de este diagnóstico indicar los estudios moleculares apropiados.

2.3.2 Nomenclatura

Combinar las características histopatológicas y moleculares expone un abanico de posibilidades diagnósticas, por lo tanto es de suma importancia estandarizar la terminología. Los diagnósticos integrados en esta nueva clasificación de los tumores del sistema nervioso central consisten en un nombre histopatológico seguido de las alteraciones genéticas. Para los tumores que no presentan las alteraciones genéticas características, se ha aceptado el término “no mutado” (conocido como “wildtype” en inglés). (14)

Uno de los problemas que se encontró al establecer este nuevo método de diagnóstico integrado fue la imposibilidad de realizar los estudios moleculares, por ejemplo por falta de disponibilidad de recursos. Tomando en cuenta lo anterior, se crea la categoría “sin otra especificación” (NOS, por sus siglas en inglés). (4) Esta designación como NOS implica que no hay suficiente información para clasificarla en un grupo más específico: esto puede significar que el tumor no ha sido completamente estudiado (no se han realizado los análisis moleculares), o puede significar que los tumores analizados no muestran las alteraciones genéticas diagnósticas, por lo que no se pueden subclassificar en una categoría diagnóstica específica. Como en neoplasias de otros órganos, NOS no define una entidad específica, sino que designa un grupo de lesiones que no pueden ser clasificadas en alguna de las categorías más concretas. (4, 14)

2.3.3 Clasificación

En las clasificaciones pasadas, todos los tumores astrocíticos se reunían en un mismo grupo, tanto los circunscritos (grado I) como los infiltrantes (grados II-IV); lo mismo sucedía con los tumores de origen oligodendrogliol.

En la clasificación vigente, se establece un reordenamiento de los tumores según el patrón de crecimiento (infiltrantes o circunscritos), su comportamiento y el estado mutacional del IDH. De esta forma, los gliomas difusos incluyen los astrocitomas y oligodendrogliomas (grados II y III), así como el GBM. Esto deja de lado, para un grupo diferente, los astrocitomas circunscritos (por ejemplo el astrocitoma pilocítico) y que no presentan mutación de IDH.

Desde un punto de vista patogenético, esta reorganización provee una clasificación dinámica basada tanto en genotipo como fenotipo, desde el punto de vista pronóstico se agrupan los tumores que

comparten marcadores pronósticos similares y desde el punto de vista del manejo sirve como guía para el uso de terapias en entidades biológica y genéticamente similares. (4, 14)

Los astrocitomas difusos grado II y los anaplásicos grado III se dividen en las categorías IDH-mutado, IDH-no mutado o NOS, donde la gran mayoría se catalogan en el primer grupo. El diagnóstico de astrocitoma difuso IDH-no mutado es poco común y estos casos se deben evaluar cuidadosamente para no pasar por alto lesiones de menor grado u otras neoplasias sin esta mutación. (14)

Los glioblastomas, al igual que los astrocitomas, se dividen en IDH-mutado, IDH-no mutado o glioblastoma NOS. Aproximadamente el 90% de los GBM son IDH-no mutado, los cuales corresponden a los llamados GBM primarios. Por otro lado, los IDH-mutados son los que se conocen como GBM secundarios. Finalmente, se designan como GBM, NOS aquellos en los que no fue posible realizar el estudio de la isocitrato deshidrogenasa. Es importante tener en cuenta que cuando se obtiene un resultado negativo para IDH utilizando la inmunohistoquímica (anticuerpo IDH1-R132H) es altamente recomendado realizar secuenciación de IDH como método confirmatorio. (14)

Para el diagnóstico de oligodendrogliomas y oligodendrogliomas anaplásicos se requiere demostrar la presencia de mutación de IDH y la codelección 1p/19q. (14)

2.3.4 Grado tumoral como factor pronóstico

El grado histológico de la OMS se basa en las características histológicas y es uno de los criterios usados para predecir la respuesta a la terapia y su comportamiento clínico. Otros criterios incluyen la edad y estado neurológico del paciente, localización tumoral, extensión de la resección quirúrgica, índices de proliferación y alteraciones genéticas. Para cada una de las entidades, la combinación de estos parámetros contribuye a estimar el pronóstico. (4, 12)

De acuerdo a la definición histológica actual, tumores que presentan solamente atipia citológica (como los astrocitomas difusos) se consideran grado II; los que muestran anaplasia y actividad mitótica son grado III y si además de lo anterior presentan necrosis y/o proliferación microvascular se clasifican como grado IV (glioblastoma multiforme). (4)

La atipia se define como variación en el tamaño y forma nuclear, acompañado de hiper cromasias. Las mitosis deben ser inequívocas, sin embargo no se ha establecido un umbral numérico. Para aumentar de grado II a III ya no es suficiente el hallazgo de una sola mitosis (como lo era en

clasificaciones anteriores), si no que el mejor método para separar los tumores grado II de los grado III es la evaluación del índice de proliferación (ki-67). La proliferación microvascular se define como la aparición de múltiples capas de endotelio o vasos de morfología glomeruloide. La necrosis necesaria para diagnosticar un GBM puede ser de cualquier tipo, no necesariamente necrosis en pseudoempalizada. (4)

Conociendo las modificaciones realizadas a la clasificación de los tumores cerebrales, a continuación, se discutirán algunas generalidades de los gliomas y en los apartados siguientes se describirán las principales características epidemiológicas, clínicas, histopatológicas y moleculares de las neoplasias que competen a este trabajo. Se mencionarán brevemente algunas características de los gliomas pediátricos, ya que no forman parte de la población estudiada.

2.4 GENERALIDADES DE GLIOMAS

Las neoplasias en el sistema nervioso central se pueden dividir, al igual que en otros sitios anatómicos, en primarias; es decir originadas propiamente en cerebro, médula espinal o cerebelo, y secundarias, es decir tumores metastásicos de otros órganos. De estas dos categorías, éstos últimos son los más frecuentes en la edad adulta, presentándose hasta en 25% de los casos de autopsia de pacientes cuya causa de muerte fue cáncer, sin embargo se considera que esta cifra representa un subregistro, por lo que la incidencia reportada en la literatura (14 casos/100000 habitantes) probablemente es mucho menor a la verdadera. (4, 15)

Los tumores primarios del sistema nervioso central tienen ciertas características que los hacen particularmente distintos a tumores de otras localizaciones. Por ejemplo, en muchos de estos casos, es todo un verdadero reto hacer la distinción entre una lesión benigna y/o reactiva (como gliosis) y una neoplasia de bajo grado. Asimismo, una lesión con escasa celularidad, sin franca actividad proliferativa ni aspecto maligno, puede ser una neoplasia difusamente infiltrante y de difícil resección. Por este último aspecto, aunado a la complicada localización que pueden tener estos tumores, el tratamiento quirúrgico es especialmente complejo y en muchos pacientes no es posible la resección completa o incluso pueden no ser candidatos a dicha terapia. Además, debido a lo delicado del lugar de origen de estos tumores, las consecuencias propias del efecto de masa e infiltración y las posibles secuelas postquirúrgicas, la calidad de vida de estos pacientes (tomando en cuenta déficits neurológicos tanto motores como cognitivos) puede no ser la más adecuada, y esto se debe poner en una balanza cuando se debe tomar la decisión terapéutica. (9)

Los tumores cerebrales primarios son poco frecuentes en adultos y constituyen menos de 2% de todas las neoplasias malignas, con una edad de presentación entre los 54-62 años, aunque algunos autores han publicado edades desde los 46 años. En niños, estos tumores corresponden a la segunda neoplasia maligna (20-23%), solamente después de las leucemias, sin embargo, en el grupo de los tumores sólidos, éstos representan el primer lugar. Los gliomas constituyen un 53% de los todos los tumores de SNC en el grupo de edad entre los 0-14 años; y hasta un 34%-37% en adolescentes (15-19 años). La edad de presentación es uno de los factores pronósticos más importantes, ya que a mayor edad de presentación menor sobrevida. (5, 9, 16, 17)

La incidencia de todas las neoplasias primarias del sistema nervioso central se estima en 18.71 por 100000 personas por año, y son una de las 10 causas de muerte relacionadas a cáncer en Europa y América del Norte (alrededor de 2.3%, hasta 25% de las muertes por cáncer en niños) (7, 9). Según

el Registro Nacional de Tumores y el Ministerio de Salud de Costa Rica, en el año 2014 se registró una incidencia de 33 casos en mujeres y 54 casos en hombres (tasas de 1.4 y 2.2/100000 mujeres y hombres, respectivamente). (18, 19)

Según datos del Registro Central de Tumores Cerebrales de los Estados Unidos (CBTRUS), 55% de los tumores malignos del sistema nervioso central se dan en pacientes masculinos, y el restante 45% en mujeres. (20) Además, la localización más frecuente de los tumores malignos de SNC es el lóbulo frontal (23.3%), seguida de temporal (17.2%), parietal (10.8%) y finalmente el lóbulo occipital (2.8%) (20)

En América Latina no se encuentra un registro tan meticuloso como sí lo hay en los Estados Unidos, sin embargo en algunos países se han tomado la tarea de realizar estudios epidemiológicos en los principales centros hospitalarios. Por ejemplo, en Colombia, un grupo de expertos (compuesto por neurocirujanos y patólogos) realizó un análisis retrospectivo (30 años) de los pacientes con tumores de sistema nervioso central tratados en un hospital de la capital. Ellos encontraron 212 tumores, los cuales correspondían a 23 distintas entidades tumorales. En este estudio, a diferencia de la literatura, se determinó que la mayoría de los pacientes fueron mujeres (124 pacientes, 58.5% vs 88 hombres, 41.5%), cuando en general los tumores cerebrales se dan más en hombres. Similar a las estadísticas internacionales, el grupo tumoral con mayor incidencia fueron los gliomas (33.49%), éstos fueron más frecuentes en los pacientes varones (43.18%, 38 de los 88 pacientes masculinos) y tuvieron una edad promedio de presentación de 43.88 años, levemente menor a la reportada mundialmente. De los gliomas encontrados, el glioblastoma fue el más frecuente (42.25%) (9)

De acuerdo al CBTRUS, la tasa de mortalidad es mayor en los hombres (5.28 vs 3.48 en mujeres/100000). (20). En nuestra realidad nacional, el cáncer ocupa el segundo lugar en causas de muerte, solamente después de la enfermedad coronaria (infarto agudo de miocardio). Según el último reporte de mortalidad del Ministerio de Salud y del Registro Nacional de Tumores del año 2015 (publicado en mayo del año 2016), las neoplasias del sistema nervioso central provocaron 114 muertes, lo que corresponde a un 2.44% del total de muertes por cáncer y ocupan el noveno lugar como causa de muerte por tumores malignos en hombres. (21) De estos 114 casos, 70 se dieron en hombres y 44 en mujeres, los cuales representan tasas de mortalidad (calculadas por 100000 personas) de 2.87 y 1.84, respectivamente. (22, 23) En el año 2012 se publicó un estudio de las características epidemiológicas de los pacientes portadores de gliomas que incluyó a los tres principales centros hospitalarios: Hospital Calderón Guardia, Hospital México y Hospital San Juan de Dios. Para este estudio se incluyeron aquellos pacientes con diagnóstico de glioma confirmado por histología en un período de 18 meses y se obtuvieron 95 pacientes. En concordancia a la

estadística mundial, del total de pacientes, 59 fueron varones (62%) y 36 mujeres (38%). Además, la edad promedio al momento del diagnóstico fue 48.6 años, con una mayor frecuencia relativa entre las edades de 50-59 años, en los cuales los tumores de alto grado presentaron mayor incidencia. De los 95 casos, 75 fueron catalogados como gliomas de alto grado (9 pacientes con tumores grado III y 66 pacientes con grado IV, 9% y 70% respectivamente). Los 20 casos restantes fueron gliomas de bajo grado (2 casos con grado I y 18 casos grado II, 2% y 19% respectivamente). Este mayor número de gliomas grado II vs los III estuvo en discordancia con la literatura, donde se presentan más frecuentemente los grado III que los grado II. (17)

Desde 1993, OMS ha tomado las riendas en establecer los criterios diagnósticos y la clasificación de los tumores del sistema nervioso central que se utiliza mundialmente. Típicamente, las neoplasias cerebrales se clasifican por su apariencia histológica, basándose en dos características: las células que conforman el tumor (dependiendo de las semejanzas morfológicas que presenten las células tumorales con la probable célula que les dio origen) y su patrón de crecimiento (circunscritos o difusamente infiltrantes). Tomando en cuenta la clasificación según la célula de origen, se pueden obtener distintos grupos de neoplasias, por ejemplo: tumores meníngeos (30%), tumores de los nervios craneales y espinales (7-8%), linfomas (4%), los tumores de células germinales (1%) y el grupo de los tumores neuroepiteliales, el más frecuente de todas las neoplasias primarias cerebrales (60%). Éstos últimos a su vez se subdividen según el tipo de célula de origen en tumores gliales (gliomas), neuronales, tumores mixtos glio-neuronales, embrionarios, pineales y de plexos coroideos. (7, 16)

Como se mencionó anteriormente, los tumores neuroepiteliales constituyen la mayoría de los tumores primarios y presentan una mayor incidencia en hombres que en mujeres (7.79 vs 5.60/100000 habitantes). (20) De este gran grupo de tumores, los gliomas son los más frecuentemente encontrados, correspondiendo hasta desde un 20% hasta un 32% de los todos los tumores de sistema nervioso central (SNC) y 80% de las neoplasias malignas primarias. (5, 7, 16, 20)

Los gliomas se dividen en tres categorías según la célula de origen: el primer grupo es el más frecuente y corresponde a los tumores astrocíticos (astrocitomas), los cuales constituyen aproximadamente 76% de los gliomas. Dentro de esta categoría, se encuentran distintos subtipos que van desde los que presentan un comportamiento benigno (por ejemplo el astrocitoma pilocítico) hasta el glioblastoma multiforme (GBM), el astrocitoma más agresivo y a su vez el más frecuente (40%-55% de todos los astrocitomas). (7, 20)

En la segunda categoría se identifican los tumores oligodendrogiales que corresponden aproximadamente al 5.7%-5.9% de los gliomas de adultos. Al igual que los astrocitomas, este grupo presenta un rango de tumores que van desde los tumores bien diferenciados de crecimiento lento hasta aquellos francamente malignos con crecimiento acelerado. (4, 20).

El tercer grupo está constituido por los tumores ependimarios, quienes representan 5-6.9% de todos los gliomas. Estos se localizan en las paredes de los ventrículos cerebrales o en el canal medular. Este grupo es más frecuentes en la edad pediátrica que en adultos, siendo el tercer lugar después de los astrocitomas y meduloblastomas en niños (16, 20)

Además de ser responsable de los criterios diagnósticos, la nomenclatura y clasificación de los tumores del sistema nervioso central, la OMS ha diseñado un sistema de graduación de estas neoplasias, tomando en cuenta diversos factores como celularidad tumoral, patrón de crecimiento e infiltración, pleomorfismo nuclear, mitosis, necrosis y proliferación microvascular. Este sistema permite predecir el comportamiento biológico así como la probable respuesta al tratamiento de las distintas neoplasias cerebrales y su pronóstico. (4, 6, 7, 16) Según los factores mencionados, se han establecido 4 grados, los cuales se designan con números romanos:

- Grado I: son aquellas neoplasias que muestran un patrón de crecimiento circunscrito y una conducta benigna, con un bajo potencial proliferativo y en los cuales es posible la curación solamente con la resección quirúrgica sin necesidad de terapia adyuvante.
- Grado II: son lesiones con un patrón de crecimiento infiltrante, las cuales presentan el riesgo de recurrencias locales y progresión a lesiones de mayor grado a pesar de los niveles bajos de proliferación.
- Grado III: muestran anaplasia y actividad mitótica, además en estos casos no es suficiente la resección quirúrgica, por lo que requieren de quimio y/o radioterapia adyuvante.
- Grado IV: es el mayor grado de agresividad y está reservado para aquellos tumores que además de las características anaplásicas de los grado III también presentan necrosis y/o proliferación microvascular. Se caracterizan por mostrar una progresión rápida y generalmente un desenlace fatal a corto tiempo (4, 8, 14, 16)

A diferencia de otras neoplasias, en las cuales el grado tumoral se elige de forma individualizada según las características de cada caso, en los tumores cerebrales el diagnóstico y el grado van de la mano, es decir, los grados ya se encuentran designados según las características histológicas.

Al igual que otras enfermedades (neoplásicas y no neoplásicas) que afectan el sistema nervioso central, la forma de presentación es localización dependiente y la clínica es inespecífica. La

incidencia de los signos y síntomas es menor en la primera consulta en comparación al momento del diagnóstico. Lo anterior fue demostrado en un estudio realizado en Escocia donde la incidencia inicial de los síntomas vs el momento del diagnóstico fue: epilepsia (38% vs 54%), cefalea (35% vs 71%), trastornos de personalidad (17% vs 52%) y hemiparesia (10% vs 43%). Los síntomas son muy variados y en la literatura se han publicado distintas frecuencias y porcentajes. Entre estos síntomas se encuentran: cefalea, hemiparesia, debilidad muscular, déficit neurológicos motores y cognitivos, trastornos de personalidad, aumento de la presión intracraneana, entre otros. (17)

Con respecto a la sobrevida de los pacientes con gliomas, existen varios factores de importancia tanto clínicos, patológicos y actualmente también factores moleculares. Uno de los factores clínicos es la edad de presentación, la cual tiene una relación inversamente proporcional a la sobrevida, es decir, a mayor edad de presentación menor sobrevida. También de importancia son el estado funcional del paciente pre y postoperatorio, tamaño tumoral y calidad de la resección. Entre los factores patológicos encontramos la histología y, por supuesto, el grado tumoral correspondiente a ésta. En este aspecto, a mayor grado tumoral, mayor agresividad y menor sobrevida, lo cual se ha corroborado en diversos estudios que han demostrado que el glioblastoma (grado IV) presenta la mayor mortalidad de este grupo. Y finalmente, los factores moleculares descritos en los últimos años incluyen la mutación de la enzima isocitrato deshidrogenasa (IDH), codeleción 1p/19q, metilación del promotor de O6-metilguanina-ADN-metiltransferasa (MGMT), entre otros. Estos se discutirán más adelante. (6, 17)

A pesar de que los criterios diagnósticos establecidos por la OMS son el resultado de un consenso llevado a cabo por especialistas expertos en patología, genética, oncología, cirugía y otras ramas de la medicina, muchas veces la tipificación y clasificación correcta de estos tumores puede ser un reto, ya que en algunas ocasiones estos criterios permiten cierto grado de subjetividad y esto se ha comprobado con la gran variabilidad interobservador, con algunos autores reportando bajas tasas de concordancias entre neuropatólogos (52%). (8, 24)

En los últimos años, se han descubierto alteraciones genéticas y moleculares que han probado ser de utilidad no sólo diagnóstica sino también pronóstica. En la actualidad, dichas alteraciones se utilizan como criterio objetivo para la clasificación de ciertos gliomas, permitiendo el diagnóstico más preciso en cada caso para la toma de decisiones terapéuticas. (8, 16, 24)

Sobre la etiología de los gliomas, hasta la fecha no se ha identificado una causa subyacente para la mayoría de ellos. Se han estudiado varios factores genéticos y ambientales, sin embargo los resultados han sido negativos o inconclusos. El único factor de riesgo validado es el antecedente

de radiación ionizante de cabeza y cuello. Entre los posibles factores protectores se han mencionado las enfermedades atópicas y el uso de medicamentos anti-inflamatorios por un período menor a 10 años. (25) Según la literatura, un 5% de los pacientes con gliomas tienen historia familiar de dichas neoplasias. Algunos de estos casos familiares se han asociado a síndromes genéticos raros incluyendo la neurofibromatosis (tipo 1 y 2) y el síndrome de Li-Fraumeni. (4, 7)

Continuando con las nuevas clasificaciones establecidas en la actualización de la OMS, se discutirán las características de los glioblastomas, oligodendrogliomas y oligodendrogliomas anaplásicos, ya que estas tres neoplasias son el foco de este estudio.

2.5 GLIOBLASTOMA MULTIFORME

La última revisión realizada por la Organización Mundial de la Salud define al glioblastoma como un glioma de alto grado con diferenciación predominantemente astrocítica y que exhibe atipia nuclear, pleomorfismo celular (en la mayoría de los casos), actividad mitótica, patrón de crecimiento difuso así como proliferación microvascular y/o necrosis. (4, 14)

A su vez, dicha revisión divide al glioblastoma en dos grandes entidades según el estado mutacional de la proteína isocitrato deshidrogenasa 1 ó 2 (IDH): GBM, IDH-no mutado (aquellos que no presenten la mutación) y GBM, IDH-mutado (aquellos que demuestren mutación de la IDH1 o IDH2). Sin embargo, una tercera categoría se creó para aquellos casos en los que no se puede completar el estudio molecular: estos se designan como glioblastomas, NOS. Las 3 entidades corresponden a un tumor grado IV de la OMS. (4)

A pesar de ser histológicamente indistinguibles, los GBM, IDH-mutado y los no mutados constituyen dos entidades con vías genéticas de desarrollo distintas, lo cual se ha comprobado mediante los avances en análisis moleculares.(7, 26, 27)

El glioblastoma es la neoplasia cerebral primaria más frecuente en adultos, siendo aproximadamente el 12-15% de todas las neoplasias intracraneales, así como entre el 40-55.1% de todos los tumores primarios malignos del SNC, con una incidencia reportada de 3.20 casos/100000 habitantes por año y una supervivencia a 5 años de solamente 5.1%. (4, 16, 20)

Debido a que esta es la clasificación vigente, se discutirán cada una de las categorías de GBM por separado.

2.5.1 Glioblastoma, IDH-no mutado

Esta entidad también es llamada GBM primario, IDH-no mutado. Como su nombre lo indica, este glioma nace “de novo”, es decir, que no presenta una lesión precursora de menor grado (astrocitoma grado II o III) y además se caracterizan por un período de evolución corto. (4, 16, 27)

2.5.1.1 Epidemiología

El GBM, IDH-no mutado es el glioma astrocítico más común y el más agresivo. Corresponde aproximadamente al 90-95% de todos los glioblastomas. (4, 8, 27)

En Europa, Norteamérica y Australia la incidencia anual reportada es de 3-4 casos/100000 habitantes por años, mientras que en Asia la incidencia es menor (0.59 casos/100000 habitantes). (4, 25)

Esta neoplasia se puede presentar en cualquiera de los grupos etarios, sin embargo típicamente afecta adultos, con un pico de incidencia en pacientes entre los 55-85 años (edad media de presentación es aproximadamente 62-64 años), y su incidencia aumenta con la edad. Es poco frecuente en pacientes menores de 40 años y en niños representan menos del 3% de todos los tumores cerebrales. (4, 7, 20, 25, 27)

El GBM es aproximadamente 1.6-2 veces más frecuente en pacientes masculinos, principalmente aquellos de origen caucásico, seguidos de los afroamericanos, asiáticos y nativoamericanos. (4, 7, 20, 25)

2.5.1.2 Localización

Por lo general presentan una localización supratentorial, frecuentemente en la sustancia blanca subcortical y la sustancia gris profunda de los hemisferios cerebrales. Un estudio realizado en Suiza, demostró que las localizaciones más frecuentes (en orden descendiente) fueron el lóbulo temporal (31%), parietal (24%), frontal (23%) y occipital (16%).

Los GBM de cerebelo y médula espinal son infrecuentes y pueden mostrar un comportamiento distinto. Por ejemplo, los que nacen en el cerebelo se presentan en pacientes más jóvenes (50-56 años) y tienden a ser de menor tamaño.

El tallo cerebral es poco frecuente como localización primaria. (4, 25)

2.5.1.3 Características clínicas

Los glioblastomas son neoplasias de rápido crecimiento y los síntomas dependen principalmente de la localización, manifestándose como déficits neurológicos motores y/o sensitivos. De la misma manera, el edema perilesional asociado a la lesión puede provocar hipertensión endocraneana.

Más del 50% de los pacientes presentan convulsiones como síntoma inicial. Otros síntomas son: cambios cognitivos y de comportamiento, náuseas, vómitos, cefaleas severas.

En los GBM primarios es característico encontrar un período corto entre la aparición de los síntomas y el diagnóstico, por lo general menor a 3 meses en 68% de los casos y menor a 6 meses en el 84%.

(4)

2.5.1.4 Radiología

Los hallazgos radiológicos de los GBM son muy heterogéneos, lo que se correlaciona con la heterogenicidad que presentan histológicamente. (28)

Las zonas de microhemorragias se manifiestan como pequeños focos de pérdida de señal y las áreas de necrosis se identifican por su baja señal en T1 y sucede lo contrario en T2. Asimismo, el edema perilesional frecuentemente asociado a la masa tumoral se caracteriza por ser hiperintenso en T2. (28)

Con la administración del medio de contraste, los GBM muestran un realce en forma de anillo, la cual se dispone alrededor de una zona central oscura que corresponde a necrosis (Figura 1). (4, 28)

La mayoría de los casos son intraparenquimatosos localizados en la sustancia blanca. Con infrecuencia, se encuentran en la sustancia gris superficial o en contacto con las leptimeninges, en cuyo caso puede ser malinterpretados radiológicamente como metástasis o meningiomas. (4)

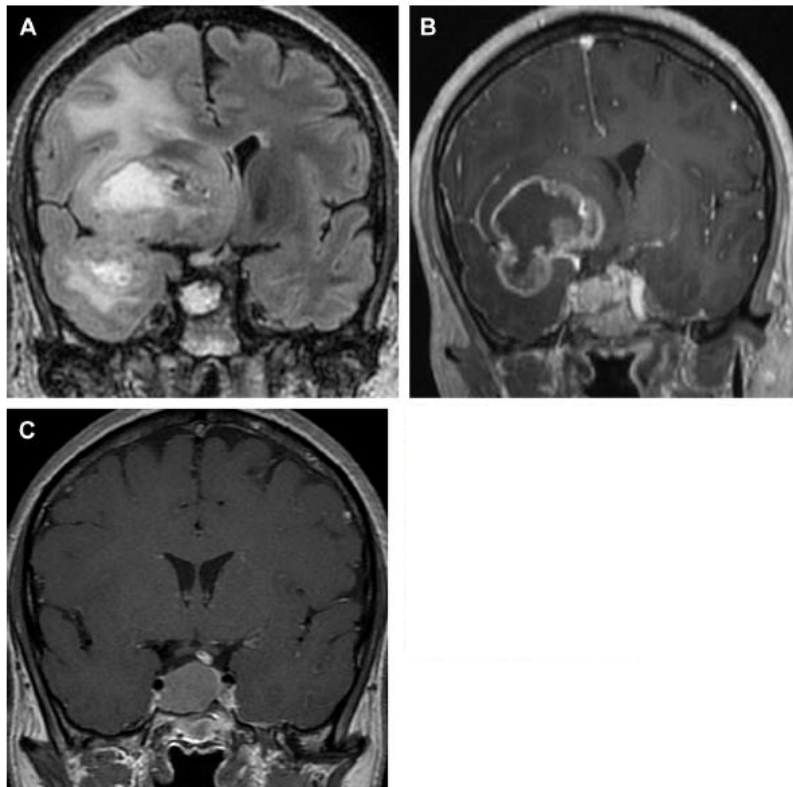


Figura 1. Glioblastoma primario (IDH no mutado). RMN muestra lesión heterogénea extensa e infiltrativa con un anillo de realce de contraste localizada en el lóbulo temporal derecho, ínsula y porción inferior de lóbulo frontal (A y B). En la imagen C se muestra RMN tomada 6 meses antes de la mostrada en A y B.

(Tomado de Glastonbury CM, Tihan T. Practical Neuroimaging of Central Nervous System Tumors for Surgical Pathologists. Surgical pathology clinics. 2015;8(1):1-26)

2.5.1.5 Macroscopía

Los GBM se caracterizan por ser lesiones de gran tamaño al momento del diagnóstico. Usualmente son unilaterales, sin embargo las que se localizan en el tallo cerebral y las que involucran el cuerpo calloso tienden a ser bilaterales y simétricas, muchas veces llamadas “en alas de mariposa” cuando involucran ambos hemisferios.

Macroscópicamente, son masas mal delimitadas e infiltrantes, de color grisáceo con centros de color amarillento que corresponden a zonas de necrosis, usualmente asociadas a áreas de hemorragia, las cuales pueden ser extensas y causar síntomas de accidente cerebro-vascular.

Cuando se encuentran quistes intratumorales, estos contienen material necrótico (Figura 2) (4)

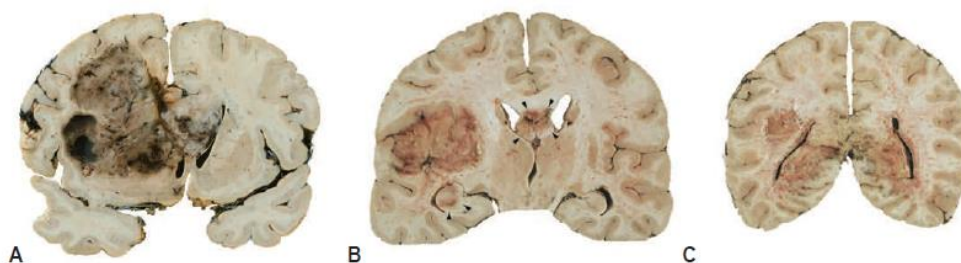


Figura 2. Características macroscópicas de glioblastoma. A- GBM en lóbulo frontal izquierdo con extensión hacia cuerpo calloso y sustancia blanca contralateral. B y C- GBM fronto-temporal izquierdo con extensión hacia el cuerno inferior del ventrículo lateral izquierdo y (C) extensión al cuerpo calloso y estructuras parieto-occipitales adyacentes.

(Tomado de Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. 2007;114(2):97-109)

2.5.1.6 Microscopía

El glioblastoma es una neoplasia con morfología muy heterogénea tanto dentro de un mismo tumor como entre los distintos casos (de ahí su nombre anterior “multiforme”).

Se caracteriza por ser altamente celular, compuesto por células poco diferenciadas, altamente pleomórficas con atipia nuclear y actividad mitótica prominente, siempre asociados a sus dos criterios diagnósticos: necrosis y/o proliferación microvascular. A pesar de que la mayoría de los casos se presentan con importante polimorfismo, algunos tumores muestran células monomórficas. (4, 16)

Usualmente, el diagnóstico histológico se basa en la identificación de los patrones tisulares de necrosis y proliferación microvascular más que en la morfología celular, y estos patrones correlacionan con los hallazgos radiológicos: centro oscuro de necrosis y anillo de realce con contraste en las zonas con aumento de vasos anormales (Figura 3). (4)

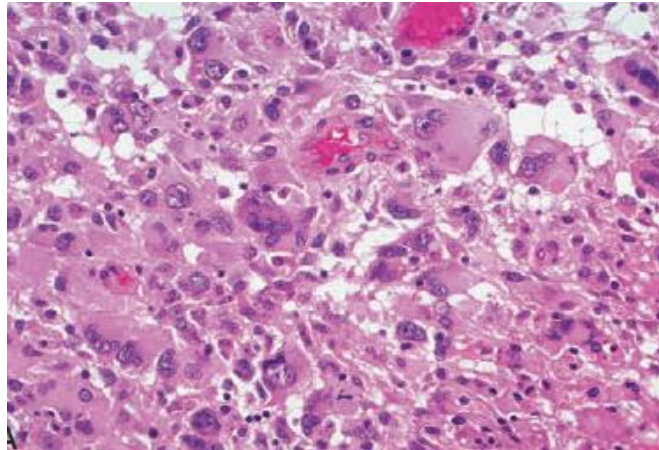


Figura 3. Glioblastoma multiforme con células que muestran alto grado de anaplasia.
(Tomado de Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. 2007;114(2))

La proliferación microvascular se puede presentar de dos formas: la más frecuente es la morfología glomeruloide, la cual se caracteriza por una proliferación de múltiples capas de células endoteliales mitóticamente activas y de células de músculo liso/pericitos. Estos vasos de aspecto glomeruloide se encuentran con mayor frecuencia en las zonas que rodean la necrosis y están orientados hacia ésta, lo que indica una respuesta de estos vasos neoplásicos a factores vasoestimulantes que son secretados por las células tumorales isquémicas. La segunda posible morfología es la proliferación hipertrófica de células endoteliales en los vasos de mediano tamaño. Con los estudios de inmunohistoquímica (IHQ), las células endoteliales son positivas para marcadores vasculares (CD31, CD34) y negativas para marcadores de músculo liso. Estas células se encuentran rodeadas de una lámina basal y una capa incompleta de pericitos, que muestran inmunofenotipo contrario a las endoteliales.

La vascularización de los glioblastomas se da a través de diferentes mecanismos: uno de ellos es la adopción de vasos sanguíneos preexistentes por las células tumorales. Otro mecanismo es la angiogénesis clásica y el último de los mecanismos es la vasculogénesis, donde células derivadas de la médula ósea migran y permiten a la creación de nuevos vasos (Figura 4). (4)

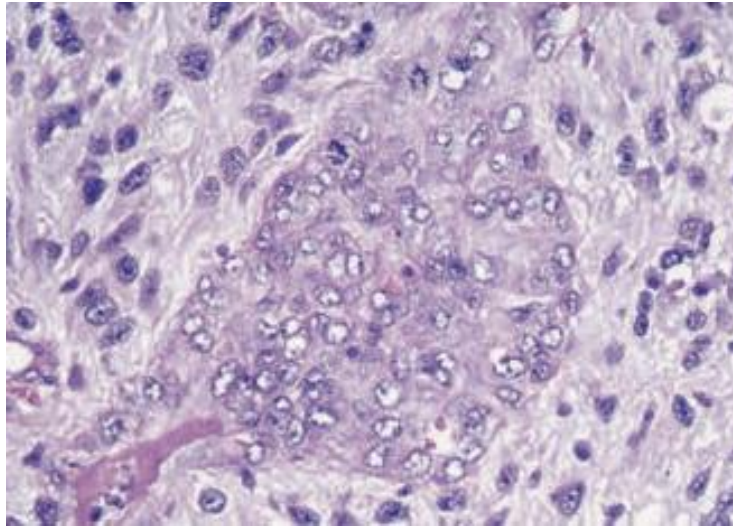


Figura 4. Proliferación microvascular con morfología glomeruloide.

(Tomado de Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. *Acta Neuropathologica*. 2007;114(2))

La necrosis tumoral es una característica fundamental en el diagnóstico del glioblastoma y su presencia es uno de los predictores más fuertes de comportamiento agresivo en los tumores astrocíticos. Otra forma de necrosis presente en estos tumores es la forma en empalizada, también llamada en pseudoempalizada. Esta consiste en focos irregulares con células tumorales orientadas de forma radial rodeando la necrosis. Cualquiera de estas morfologías son compatibles con el diagnóstico de GBM (Figura 5). (4)

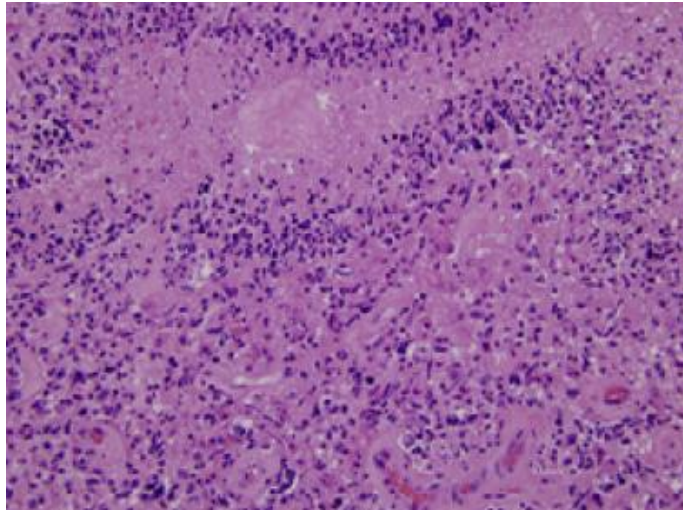


Figura 5. Necrosis en pseudoempalizada.

(Tomado de Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. *Acta Neuropathologica*. 2007;114(2))

Aparte de las dos características diagnósticas mencionadas, el GBM presenta otros hallazgos morfológicos llamativos pero no específicos de esta entidad. Entre éstos se encuentra la importante actividad proliferativa, con numerosas atípicas mitosis fácilmente detectables con tinción de hematoxilina-eosina. Sin embargo, siendo fiel a su heterogenicidad, la actividad proliferativa es muy variable de forma intratumoral e intertumoral. El índice de proliferación se establece con técnicas de inmunohistoquímica como el anticuerpo ki-67, el cual puede variar desde un 15% hasta algunas zonas con más del 50%. (4)

Como se mencionó anteriormente, los glioblastomas se caracterizan por ser neoplasias con alta celularidad, las cuales, en la mayoría de los casos, muestran extenso polimorfismo y pueden ser poco diferenciadas, fusiformes, redondeadas o muy pleomórficas. Asimismo se pueden encontrar células gemistocíticas, células pequeñas indiferenciadas, células lipidizadas, células granulares y células gigantes. Existe un subgrupo de GBM que muestran células pequeñas monomórficas, las cuales le confieren un aspecto homogéneo. (4)

Aunque la mayoría de los casos muestran una mezcla de varias morfologías citológicas, en la clasificación actual se describen variantes o patrones del glioblastoma determinados por la morfología celular predominante. Muchos de estos patrones se encuentran principalmente en los GBM-no mutados, no obstante algunos también se reconocen en los IDH-mutados. Cabe destacar que el GBM con componente oligodendrogliol (caracterizado por la presencia de áreas francas de

GBM asociadas, en una proporción variable, a un componente con fenotipo oligodendroglial) se consideraba en las clasificaciones anteriores como un patrón, sin embargo en la clasificación vigente no considera este glioblastoma como una entidad por separado, ya que con los estudios actuales de alteraciones moleculares estos casos se podrían clasificar ya sea como GBM, IDH-no mutado con patrón de célula pequeña (en caso de no presentar la mutación), GBM, IDH-mutado u oligodendroglioma anaplásico, IDH-mutado, 1p/19q codeleciónado. (4)

Entre los patrones que se describen están:

1. GBM de células pequeñas: como su nombre lo dice tienen un predominio de células pequeñas, monomórficas, redondeadas o levemente elongadas, núcleos hipercromáticos con leve atipia y numerosas mitosis. En algunos casos, estas células muestran halos claros perinucleares y microcalcificaciones, lo que puede llevar al diagnóstico equivocado de oligodendroglioma anaplásico. A diferencia de los oligodendrogliomas, los GBM de célula pequeña muestran amplificación de EGFR y son IDH-no mutado. (4) Además del oligodendroglioma anaplásico, las células pequeñas de este GBM pueden semejar aquellas que conforman el tumor neuroectodérmico primitivo (PNET), sin embargo no muestran la expresión inmunohistoquímica de sinaptofisina característica de esta neoplasia embrionaria. (16)
2. GBM con componente neuronal primitivo: en este patrón se encuentran uno o más nódulos de apariencia primitiva con diferenciación neuronal. Estos nidos se encuentran bien delimitados y separados del componente glial. Las células que componen estos nódulos muestran inmunoreactividad para marcadores neuronales como sinaptofisina, así como disminución de la expresión de GFAP e índice de proliferación mayor que en el componente glial. Este subtipo de glioblastoma puede nacer de novo o puede desarrollarse en los casos de progresión de un glioma de menor grado. (4)
3. GBM con componente oligodendroglial: este patrón se caracteriza por la presencia de áreas francas de GBM asociadas, en una proporción variable, a un componente con fenotipo oligodendroglial. La clasificación actual no considera este glioblastoma como una entidad por separado, ya que con los estudios actuales de alteraciones moleculares estos casos se podrían clasificar ya sea como GBM, IDH-no mutado con patrón de célula pequeña (en caso de no presentar la mutación), GBM, IDH-mutado u oligodendroglioma anaplásico, IDH-mutado, 1p/19q codeleciónado. (4)

4. GBM con componente gemistocítico: los gemistocitos son células con citoplasma amplio, que desplaza el núcleo hiper cromático hacia la periferia. Para realizar este diagnóstico, es necesario encontrar 20% o más de estos gemistocitos neoplásicos. En los casos que presentan la mutación de la isocitrato deshidrogenasa, se considera a este componente gemistocítico como un elemento de menor grado. (4)
5. GBM de células granulares: este patrón se caracteriza por un predominio de células grandes con citoplasma granular (PAS positivo). Tienen un comportamiento agresivo, incluso cuando la histología parece corresponder a un astrocitoma de menor grado. (4)

La revisión del 2016 identifica las siguientes variantes de los glioblastomas, IDH-no mutado:

1. Glioblastomas de células gigantes: se definen por la presencia de células gigantes multinucleadas con pleomorfismo importante y una red de reticulina bien establecida. (4, 16) Este representa menos de 1% de todos los glioblastomas y se presentan en pacientes más jóvenes que los glioblastomas clásicos (edad promedio de presentación 51 años vs 62 años, respectivamente). Esta variante se caracteriza por ser radiológicamente y macroscópicamente bien circunscrito y de consistencia firme, gracias a su red reticulínica. A nivel molecular, se caracteriza por ausencia de mutación de IDH y EGFR, así como alteración de TP53 y PTEN (90% y 33% respectivamente). En cuanto a sobrevida, esta variante muestra un mejor pronóstico a comparación de los GBM primarios clásicos, con sobrevida a 5 años en más del 10% de los pacientes vs 3.4%-5.1% de los GBM clásicos. (4)
2. Gliosarcoma: como su nombre lo indica, en esta se encuentra un característico patrón tisular bifásico, dado por la presencia de áreas con diferenciación glial alternando con otras zonas de aspecto mesenquimatoso, ambas francamente neoplásicas. Estos pueden aparecer de novo o desarrollarse en la recurrencia. Representa alrededor de un 2% de los GBM y se presenta principalmente en adultos. (16)
 Cuando el componente sarcomatoso predomina, estos tumores se presentan macroscópicamente como masas firmes bien circunscritas. Histológicamente, se observan dos componentes: el componente glial es astrocítico y puede presentar diferenciación epitelial. El componente mesenquimal por definición muestra características sarcomatosas, usualmente con células fusiformes rodeadas de forma individual por una red de reticulina. Esta red reticulínica se puede confirmar con la tinción de reticulina, la cual muestra positividad solamente en el componente sarcomatoso. Se pueden encontrar focos de diferenciación cartilaginosa, ósea, muscular y lipomatosa. Antes de designar un tumor como

gliosarcoma, es necesario demostrar que el componente mesenquimal es francamente maligno y diferenciarlo de la reacción desmoplásica que produce el GBM al infiltrar las meninges. Su perfil genético es característico de los GBM, IDH-no mutado, con la excepción de que en estas neoplasias la amplificación de EGFR es infrecuente. Los estudios han demostrado la presencia de las mismas alteraciones genéticas en el componente glial y en el componente sarcomatoso, lo que indica un origen clonal. (4)

3. GBM epitelioides: esta variante recientemente descrita se caracteriza por un predominio de células epitelioides, algunas de apariencia rabdoide, las cuales muestran poca cohesividad. También se observa actividad mitótica aumentada, proliferación microvascular y necrosis. Este GBM tiene un predominio en la edad pediátrica y en adolescentes. Es una variante infrecuente y aun no se conoce con exactitud su incidencia. Usualmente son unifocales, con características similares a los GBM primarios clásicos. Su inmunofenotipo es variable: muestra positividad para vimentina, S-100, así como marcadores epiteliales; y es negativo para inmunotinciones de melanoma y músculo. Genéticamente presenta mutaciones en el gen BRAF V600E (50% de los casos), así como ausencia de la mutación de IDH. En cuanto a su pronóstico, esta variante ha mostrado un peor pronóstico que los GBM ordinarios (Figura 6). (4)

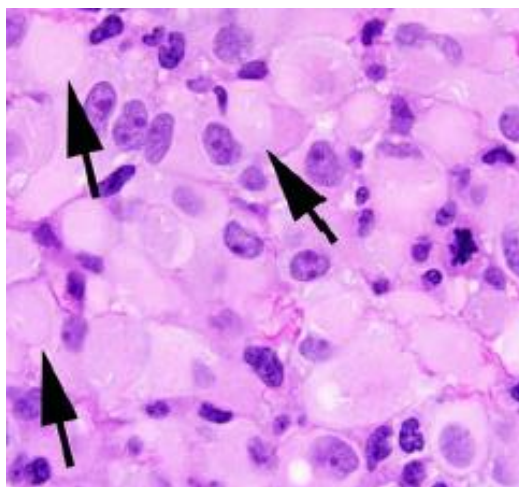


Figura 6. GBM epitelioides. Compuesto por células epitelioides grandes, con abundante citoplasma eosinofílico y nucléolos prominentes. Pueden tener inclusiones paranucleares (flechas) que simulan características rabdoideas.

(Tomado de Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathologica*. 2016;131(6):803-20.)

2.5.1.7 Diseminación

La diseminación infiltrante es una característica definitoria de todos los gliomas difusos, sin embargo el glioblastoma tiene una capacidad de invasión particularmente rápida. Cuando la extensión se da a través del cuerpo calloso hacia el hemisferio contralateral, se produce una lesión bilateral simétrica conocida como “glioblastoma en alas de mariposa”.

Estas neoplasias pueden tener células infiltrantes tanto dentro como fuera del anillo de contraste visualizado en los estudios de imágenes, e incluso se pueden encontrar a varios centímetros del centro tumoral. Estas células más lejanas se han considerado como la causa de las recidivas, ya que pueden estar diseminadas en el tejido circundante que muestra una apariencia “sana”, por lo que son pasadas por alto en la intervención quirúrgica. Además, estas células lejanas reciben menos dosis de radiación y se encuentran en zonas con la barrera hematoencefálica intacta (menor efecto por los quimioterapéuticos).

En la nueva clasificación, se eliminó la gliomatosis cerebri como entidad y se integra como patrón de crecimiento. En estos casos, el GBM se presenta afectando 3 o más lóbulos, ambos hemisferios cerebrales con compromiso de sustancia gris profunda, talle cerebral, cerebelo y médula espinal. (4)

2.5.1.8 Metástasis

Por lo general, estas neoplasias no infiltran el espacio subaracnoideo ni muestran propagación por el líquido cefalorraquídeo. Además, es poco frecuente encontrar infiltración de la duramadre, seno venoso y hueso.

La diseminación de esta neoplasia se da a través de los espacios perivasculares, sin franca invasión del lumen.

Las metástasis extracraneales son infrecuentes en pacientes no sometidos a resección quirúrgica y se han encontrado en aquellas personas con derivaciones ventriculares.

Recientemente, se ha demostrado la presencia de células de glioblastoma circulando en sangre periférica sin francas metástasis extracerebrales, lo cual sugiere que mecanismos inmunológicos o ambientes inhóspitos de los otros órganos son los responsables de evitar las siembras metastásicas. Otro hallazgo que apoya lo anterior es el hecho de que los pacientes inmunosupresos que reciben trasplantes de personas con antecedentes de glioblastoma desarrollan la neoplasia en el órgano transplantado, sugiriendo que el funcionamiento adecuado del sistema inmune normalmente suprime la capacidad metastásica de las células circulantes. (4)

2.5.1.9 Mecanismos de invasión

Los mecanismos que promueven el comportamiento invasivo del GBM incluyen: motilidad celular, interacciones célula-célula, célula-matriz extracelular, remodelación de la matriz y el microambiente. Las células tumorales producen componentes de matriz extracelular que promueven la migración y secretan enzimas proteolíticas como las metaloproteinasas, las cuales permiten la invasión. (4)

2.5.1.10 Genética

Como su nombre lo indica, el glioblastoma, IDH-no mutado o glioblastoma primario, se caracteriza genéticamente por la ausencia de la mutación de la isocitrato deshidrogenasa 1 y 2 tanto por métodos de IHQ como de secuenciación.

Por otro lado, estos GBM presentan otras alteraciones particulares, que ayudan a su diagnóstico y en algunos casos, a la determinación de su pronóstico.

De las principales alteraciones genéticas en los glioblastomas primarios se encuentra la amplificación y mutación del gen EGFR, la cual se puede presentar hasta en un 90% de los GBM, considerándose la firma molecular de este grupo tumoral. Esta mutación se ha asociado a comportamiento agresivo y peor pronóstico. (5, 6)

La mutación del gen homólogo de fosfatasa y tensina (PTEN) se encuentra hasta en un 40% de los glioblastomas y se considera exclusiva de los GBM primarios. Al igual que la mutación anterior, ésta se ha asociado a un comportamiento tumoral agresivo, sin embargo no se ha demostrado un verdadero valor pronóstico y/o predictivo, por lo que su estudio no es parte de la rutina diagnóstica. (4, 5)

Estas mutaciones se discutirán más adelante en el apartado “Avances en estudios moleculares y citogenéticos en gliomas”

2.5.1.11 Pronóstico

A pesar de los nuevos descubrimientos y avances en diagnóstico molecular, este tumor continúa siendo una de las neoplasias más letales y se caracteriza por tener una alta tasa de mortalidad, con algunos autores reportando tasas de supervivencia a 1, 2 y 5 años de 35%, 14% y 5.1%,

respectivamente. La mayoría de los pacientes mueren aproximadamente entre los 15-18 meses después del diagnóstico. (20, 25)

Sin tratamiento estos pacientes presentan una sobrevida de aproximadamente 3 meses. La combinación de tratamientos quirúrgicos, quimioterapéutico y radioterapéuticos ha mejorado significativamente esta sobrevida.

Como se describió en las generalidades, dentro de los factores pronósticos se describen:

1. Edad: es uno de los factores pronósticos más significativos, y muestra una relación inversamente proporcional a la sobrevida, lo que es confirmado por los diferentes estudios internacionales, donde se ha demostrado que los pacientes menores de 50 años muestran mejor pronóstico. Esta diferencia se ha atribuido a las comorbilidades asociadas y a la capacidad disminuida de los pacientes mayores de combatir el daño neurológico, así como de soportar los tratamientos quirúrgicos y quimioradioterapéuticos. (4, 5, 25)
2. Localización y tamaño tumoral: los GBM se caracterizan por ser masas de gran tamaño al diagnóstico. En algunas ocasiones, el tamaño y la localización no permiten una adecuada resección quirúrgica o incluso los pacientes pueden no ser candidatos a este tratamiento. Además se ha descrito que los glioblastomas cerebelosos y los de localización frontal muestran mejor sobrevida relativa al compararlo con otras localizaciones. (6, 17, 25)
3. Factores genéticos: en los GBM primarios, tanto la ausencia como la presencia e determinadas alteraciones moleculares se han asociado a mal pronóstico. Por ejemplo, la ausencia de la mutación de la isocitrato deshidrogenasa, aunado a la presencia de la amplificación o mutación del receptor EGFR se han correlacionado con mal pronóstico y menor sobrevida al compararlos con los IDH mutados. Por el contrario, dentro de las alteraciones moleculares con valor predictivo se encuentra la metilación del promotor de MGMT, el cual identifica a un grupo de GBM (aproximadamente 40-50%) que muestran una mejor respuesta al tratamiento con temozolamida. (5, 6, 8, 24)

2.5.2 Glioblastoma, IDH-mutado

A diferencia de la entidad descrita anteriormente, esta neoplasia se caracteriza por la presencia de la mutación de la isocitrato deshidrogenasa 1 o 2. Esta alteración se presenta en aquellos GBM

originados a partir de una glioma de menor grado, y es por esta razón que estos tumores también son conocidos como glioblastomas secundarios, IDH-mutados. (4, 7)

Antes del descubrimiento de la mutación de IDH, el diagnóstico de GBM secundario se realizaba en base a los antecedentes del paciente, por ejemplo, evidencia radiológica y/o histológica de un astrocitoma difuso o anaplásico previo. (4)

Esta entidad es histológicamente indistinguible de su contraparte no mutada, aunque se ha mencionado que en la última se observan áreas de necrosis más extensas. (4)

2.5.2.1 Epidemiología

A diferencia del GBM primario, estos representan el 10% de todos glioblastomas. (4)

Característicamente, se desarrollan en pacientes más jóvenes que los GBM primarios (edad promedio: 45 años) y la relación masculino-femenino es de 1:0.9, respectivamente. (4, 6, 7)

2.5.2.2 Localización

Los diferentes estudios han demostrado consistentemente que los GBM secundarios muestran una preferencia por el lóbulo frontal (similar al astrocitoma difuso, IDH-mutado). (4, 6)

2.5.2.3 Clínica

Estos pacientes se presentan con un tiempo de evolución más prolongado que los portadores de glioblastomas primarios (16.8 meses versus 6.3 meses, respectivamente) y presentan el antecedente de un astrocitoma grado II y III. (4)

Debido a la localización frecuente en el lóbulo frontal, por lo general, los síntomas que predominan son cambios neurocognitivos y de comportamiento. También pueden asociar déficits neurológicos focales.

Como este tumor tiene un crecimiento más lento, el edema perilesional es menos prominente y los datos de hipertensión endocraneana se presentan más paulatinamente.

2.5.2.4 Radiología

En los estudios de imágenes, los glioblastomas secundarios se presentan como masas de gran tamaño al momento del diagnóstico, con menos áreas de necrosis y edema, así como menor realce con el medio del contraste, al compararlos con los no mutados (Figura 7). (4, 6)

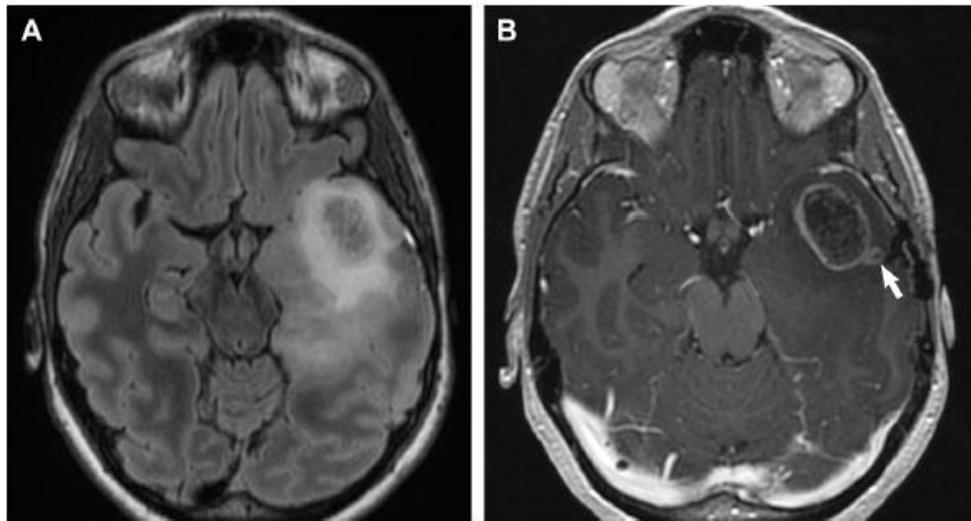


Figura 7. GBM secundario. A y B- RMN de paciente con historia de diagnóstico (18 meses previo a esta RMN) de astrocitoma grado II. Se presenta con una lesión difusa en lóbulo temporal con anillo de realce de contraste.

(Tomado de Glastonbury CM, Tihan T. Practical Neuroimaging of Central Nervous System Tumors for Surgical Pathologists. Surgical pathology clinics. 2015;8(1):1-26.)

En los últimos años se han llevado a cabo novedosos avances en los métodos radiológicos para el diagnóstico de los gliomas. Uno de estos es la espectroscopía de resonancia magnética nuclear, la cual permite la cuantificación de metabolitos específicos (N-acetil aspartato, colina, creatina y lactato) en un pequeño volumen del tejido examinado por resonancia magnética nuclear (RMN). Con esta técnica, el GBM típicamente muestra una relación colina:creatina mayor a 2. Además, en los GBM secundarios es posible cuantificar la presencia del oncometabolito producto de la mutación de IDH. (28)

2.5.2.5 Macroscopía

Al igual que su contraparte no mutada, estos GBM son difusamente infiltrantes, sin demarcación franca que permita delimitarlo, sin embargo se presentan con menos necrosis y hemorragia. (4)

2.5.2.6 Microscopía

Los GBM secundarios comparten muchos de los hallazgos histopatológicos con su contraparte primaria, incluso algunas de los tres patrones descritos en el apartado de GBM, IDH no mutado.

Algunos autores han descrito diferencias morfológicas significativas entre ambos GBM:

1. Necrosis isquémica y/o en empalizada: se encuentra en menos del 50% de los glioblastomas, IDH-mutados (en comparación al 90% de los GBM, IDH no mutado).
2. Componentes oligodendrogiales: son más frecuentes en los GBM, IDH-mutado (54% vs 20%).(4)
3. Variantes de GBM (ya descritas) que solamente se presentan como IDH, no mutado.

2.5.2.7 Genética

A pesar de que histológicamente son indistinguibles, los GBM primarios y los secundarios muestran importantes diferencias genéticas, que permite la división de ambas entidades. Además, estos hallazgos confirman la noción de que estas dos neoplasias presentan vías genéticas de desarrollo diferentes.

Los GBM secundarios muestran una serie de mutaciones que por lo general se encuentran fuertemente asociadas, considerándose la forma molecular de estos tumores. Entre las principales alteraciones genéticas presentes en este tipo de glioblastoma están: (4)

1. Mutación de IDH 1 y 2: esta es la alteración definitoria de este grupo de neoplasias. Como se discutirá más adelante, la mutación de IDH 1 y 2 son mutuamente excluyentes. (24, 27). De estas dos, la mutación de la IDH1 es la más frecuente (85%-90% de los casos), mientras que la IDH2 representa aproximadamente el 10%. La alteración se da en el codón 132 de la IDH1 (IDH1-R132H) y en el codón 172 de la IDH2 (IDH2-R172). (4-6, 8, 27) Es importante recalcar que la negatividad de expresión no necesariamente indica ausencia de la mutación, ya que puede ser indicativo de la presencia de otros tipos de mutaciones de IDH1 menos frecuentes. (4, 8)
2. Mutación del gen ATRX: el gen ATRX se presenta de forma normal en las células no neoplásicas. La mutación de este gen provoca su inactivación y le permite a las células neoplásicas la elongación de los telómeros. (5, 8)

3. Mutaciones de TP53: esta fue una de las primeras mutaciones conocidas y se consideraba el evento inicial de la gliomagénesis. En este caso la mutación se manifiesta como una amplificación/sobreexpresión de la proteína p53 mutada y se presenta hasta en un 78% de los casos.(4, 6, 8)
4. Metilación del promotor de MGMT: esta mutación se encuentra en aproximadamente la mitad de los glioblastomas y hasta en un 80% de los gliomas de bajo grado que les dieron origen. Se manifiesta como una expresión disminuida de la enzima MGMT, lo que reduce la capacidad de reparación del ácido desoxirribonucleico (ADN) y provoca que las células tumorales presenten mayor sensibilidad a la quimioterapia con agentes alquilantes, por ejemplo la temozolamida. (6, 8, 24, 27)

Las mutaciones descritas se discutirán a fondo en el apartado “Avances en estudios moleculares y citogenéticos en gliomas”.

2.5.2.8 Factores pronósticos y predictivos

Décadas atrás ya se describía que estos pacientes tienen un mejor pronóstico y mayor sobrevida que los portadores de glioblastomas primarios. (4)

En estos GBM, las alteraciones genéticas características se han relacionado con esta mejoría del pronóstico, e incluso algunas de ellas han demostrado un valor predictivo en cuanto a respuesta a tratamiento.

La mutación de la enzima isocitrato deshidrogenasa es considerado el factor pronóstico independiente más importante, con mayor valor que el grado tumoral. Esta mutación se asocia a menor edad al momento del diagnóstico y mayor sobrevida tanto en los gliomas de bajo como de alto grado. (6, 8, 24, 27) En una serie de análisis de casos de GBM, IDH-mutados quienes fueron tratados con resección y radioterapia, mostraron que la sobrevida general de estos pacientes fue de 27.1 meses (2.4 veces más que la de los GBM, IDH-no mutados). (4)

De la misma manera, la metilación del promotor de MGMT tiene un valor predictivo, ya que los tumores hipermetilados presentan una mayor respuesta a la quimioterapia con agentes alquilantes (temozolamida). Lo anterior se ha verificado gracias a la demostración de la mejoría en la sobrevida de estos pacientes cuando fueron tratados con quimio-radioterapia versus los que fueron tratados solamente con radioterapia. (6, 8, 24, 27)

2.6 OLIGODENDROGLIOMA

Los tumores oligodendrogiales constituyen un espectro que se extiende desde los tumores bien diferenciados de crecimiento lento hasta aquellos francamente malignos con crecimiento acelerado, compuestos por células neoplásicas con apariencia histológica similar a los oligodendrocitos. Asimismo, la OMS clasifica estos tumores en dos grados de malignidad: grado II (bien diferenciados) y III (anaplásicos).(4, 16)

Estas neoplasias fueron descritas por primera vez en 1926 por Bailey y Cushing. En 1929, Bailey y Bucy publican "Oligodendrogliomas del cerebro". Sesenta y cinco años después, en 1994, se describe por primera vez la asociación entre esta neoplasia y la codeleción 1p/19q. (4)

En la clasificación actualizada de la OMS (2016), se incorporaron los hallazgos moleculares y citogenéticos dentro de los criterios diagnósticos de estas neoplasias. A partir de esta nueva información, se obtienen 3 entidades: oligodendroglioma, IDH-mutado y 1p/19q codelecionado (grado II), oligodendroglioma anaplásico, IDH-mutado y 1p/19q codelecionado (grado III) y oligodendroglioma, NOS (grados II y III). La designación NOS se debe utilizar solamente en los casos donde no se consiguió realizar los estudios moleculares. (4)

2.6.1 Oligodendroglioma, IDH-mutado y 1p/19q codelecionado

Glioma difusamente infiltrante, de crecimiento lento con mutación de IDH1 o IDH2 y codeleción de los brazos 1p y 19q.

La presencia de un componente astrocítico es compatible con el diagnóstico de oligodendrogliomas cuando los hallazgos moleculares muestran mutación de IDH y codeleción 1p/19q.(4)

Según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud vigente, se conoce como oligodendroglioma, NOS aquellos casos en los que el tumor muestra la histología característica oligodendroglioma, sin embargo no fue posible realizar los estudios moleculares o estos fueron inconclusos. También se diagnostican como NOS los casos en los que se detecta por inmunohistoquímica la mutación de IDH y la positividad nuclear de ATRX (expresión normal) sin

lograr demostrar la presencia de la codeleción, lo que reafirma que esta codeleción es requisito para el diagnóstico específico de oligodendroglioma.

La presencia de un componente astrocítico no es compatible con el diagnóstico de oligodendroglioma, NOS. En estos casos, la designación correcta es oligoastrocitoma, NOS. (4)

2.6.1.1 Epidemiología

Los oligodendrogliomas representan 5.7%-5.9% de todos los gliomas, y solamente el 1.2% de todos los tumores cerebrales. La incidencia anual en los Estados Unidos es de aproximadamente 0.26-0.35/100000 habitantes. (4, 16, 20)

Estas neoplasias se presentan principalmente en adultos, con un pico de edad entre 35-44 años. En niños son infrecuentes, correspondiendo a 0.8% de todos los tumores cerebrales en pacientes menores de 15 años y hasta 1.8% en adolescentes. En este grupo etario, los oligodendrogliomas se diferencian por la ausencia de la mutación de IDH y la codeleción 1p/19q, con excepción de algunos casos reportados en pacientes mayores de 15 años.

El género masculino es el más afectado con una relación de 1.3 a 1. (4)

2.6.1.2 Etiología

La etiología exacta no se conoce, sin embargo se han reportado casos con algunas causas infecciosas como poliomavirus, HHV6A y VIH. También, otras causas descritas son las enfermedades desmielinizante y autoinmunes. A pesar de lo anterior, ningún estudio ha comprobado la verdadera y persistente relación causal de estas etiologías. (4)

2.6.1.3 Localización

Los oligodendrogliomas muestran una preferencia por el lóbulo frontal (más de la mitad de los casos), seguido por temporal, parietal y occipital. Otras localizaciones menos frecuentes son la fosa posterior, los ganglios basales y el tallo cerebral. En la médula espinal representan 2% de todos los tumores espinales. (4, 16)

2.6.1.4 Clínica

Como en la mayoría de los gliomas, los signos y síntomas son inespecíficos y localización dependientes. La mayoría de los pacientes se presentan con convulsiones, así como cefalea, datos de hipertensión endocraneana, déficits neurológicos focales y cambios cognitivos. (4)

2.6.1.5 Radiología

Estos tumores se presentan como masas bien delimitadas localizadas en la corteza y en la sustancia blanca subcortical, principalmente en lóbulo frontal. Debido a su localización superficial, algunos casos se pueden asociar adelgazamiento o remodelación focal del hueso craneal suprayacente. (4, 29).

En la tomografía axial computarizada (TAC) se manifiestan como lesiones hipo o isodensas y con la resonancia magnética nuclear (RMN) muestran baja intensidad en T1 con hiperintensidad heterogénea en T2 y escaso edema perilesional. (28)

Aparte de la localización característica de estos tumores, otro hallazgo muy típico de estas neoplasias son las microcalcificaciones, sin embargo no son diagnósticas. Pueden mostrar áreas quísticas y hemorrágicas. (4, 29)

A diferencia de otros gliomas de bajo grado, 50% de los oligodendrogliomas grado II realzan con el medio de contraste y este realce tiende a ser mínimo o moderado; este porcentaje aumenta en los oligodendrogliomas anaplásicos (más de 70%). (4, 28, 29)

Para la evaluación de estas neoplasias, la resonancia magnética nuclear (RMN) y la tomografía axial computarizada (TAC) son necesarias y complementarias, donde la RMN permite evaluar con mejor precisión la extensión tumoral y la localización mientras que el TAC es la mejor técnica para identificar las calcificaciones (Figura 8). (28, 29)

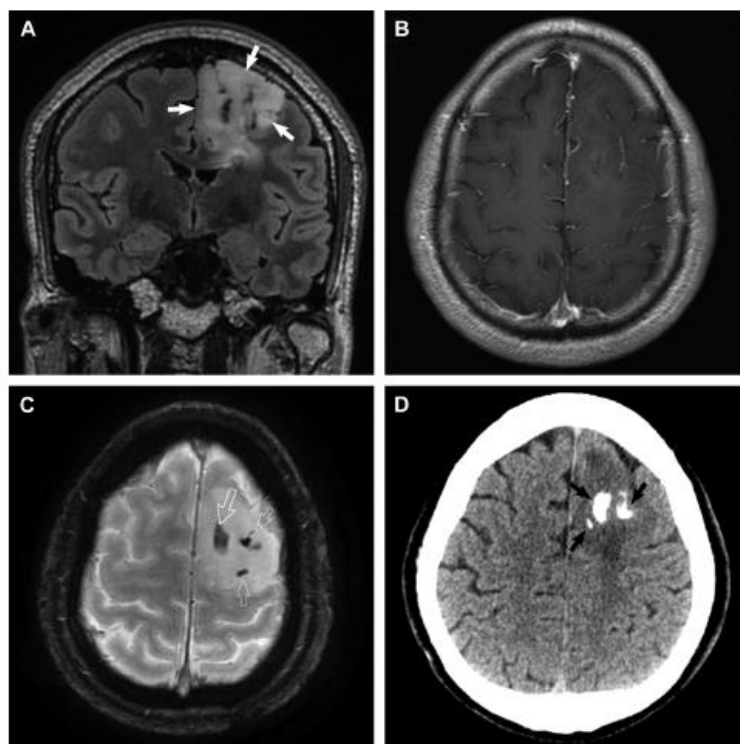


Figura 8. A- Masa heterogénea en lóbulo frontal, con engrosamiento de corteza y sustancia blanca. B- Imagen postcontraste no muestra realce. C y D- Áreas de baja intensidad (flechas abiertas en C) que corresponde calcificaciones confirmadas en D (flechas negras).

(Tomado de Glastonbury CM, Tihan T. Practical Neuroimaging of Central Nervous System Tumors for Surgical Pathologists. Surgical pathology clinics. 2015;8(1):1-26.)

Algunos autores han identificado ciertas diferencias radiológicas entre los oligodendrogliomas codeleccionados y su contraparte no codeleccionada. Estas diferencias se describen en la Tabla N. 1. (29)

Tabla N.1 Características radiológicas de los oligodendrogliomas codeleccionados versus los no codeleccionados

	<i>1p/19q no codeleccionado</i>	<i>1p/19q codeleccionado</i>
Localización	Insular, temporal, temporoinsular	Frontal>parietal>occipital
Margen tumoral	Usualmente poco definido, puede estar demarcado	Poco definido
Calcificaciones	Poco frecuentes (20%)	Comunes (>40%)
Intensidad de señal	Homogénea	Heterogénea (T2>T1)
Coefficiente aparente de difusión	Sin diferencia	Sin diferencia-máximo inferior
Volumen sanguíneo cerebral relativo	Sin aumentado en tumores grado II	Leve aumento en tumores grado II
FDG/MET/FET	Sin aumento	Leve aumento

FDG: fluorodeoxyglucosa, MET: metionina, FET: fluoro-etil-tirosina

(Tomado de Smits M. Imaging of oligodendroglioma. The British journal of radiology. 2016;89(1060):20150857)

2.6.1.6 Macroscopía

Se presentan como masas de consistencia suave, grisáceas, relativamente bien delimitadas localizadas en la corteza cerebral y sustancia blanca, provocando un borramiento de línea divisoria entre estas dos zonas. Cuando las microcalcificaciones son numerosas pueden dar una consistencia arenosa. (4)

2.6.1.7 Microscopía

Como otros gliomas grado II, los oligodendrogliomas son tumores difusos, con celularidad moderada, compuestos por células que recuerdan oligodendrocitos. Estas células se caracterizan por núcleos redondos monomórficos ligeramente más grandes (que un oligodendrocito normal) y citoplasma claro que da la apariencia de halo perinuclear. Esta morfología se debe a un artefacto en los cortes de parafina y ha provocado que estas células sean popularmente conocidas como “células en huevo frito”. Es importante recordar que este artefacto no se encuentra en las improntas ni en las biopsias transoperatorias o por congelación, por lo que en estos tipos de muestras es difícil realizar el diagnóstico histológico certero. Además de estas células en huevo frito, es común en algunos oligodendrogliomas encontrar células llamadas minigemistocitos y oligodendrocitos gliofibrilares, los cuales muestran positividad para la proteína ácida fibrilar glial (GFAP). En otros casos, se han descrito células en anillo de sello y células granulares. (Figura 9).

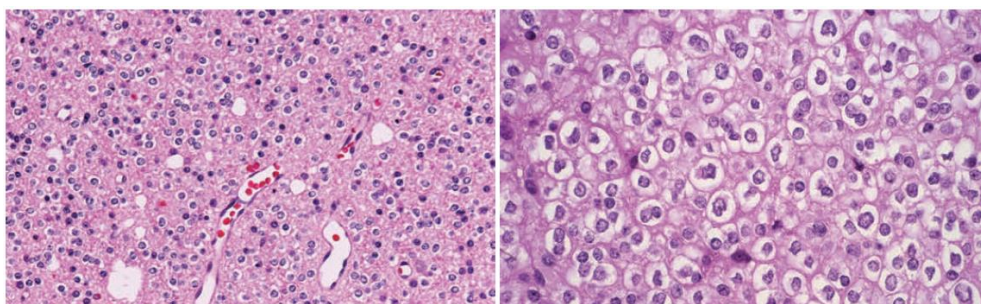


Figura 9. Oligodendroglioma, IDH-mutado y 1p/19q codeleciónado. Morfología clásica de células con halo perinuclear (“células en huevo frito”).

(Tomado de Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. *Acta Neuropathologica*. 2007;114(2):97-109.)

Como se mencionó anteriormente, la presencia de un componente astrocítico en un tumor que presenta tanto la mutación de la isocitrato deshidrogenasa como la codeleción 1p/19q es compatible con el diagnóstico de oligodendroglioma (este es un ejemplo de como en la clasificación actual el genotipo supera el fenotipo). (4, 28)

Además de la morfología clásica de las células tumorales, estas neoplasias exhiben otras características fenotípicas muy distintivas. Entre éstas se puede mencionar la red extensa de capilares vasculares que se ramifican y parecen entrecruzarse, dando un aspecto muy singular llamado “en malla de gallinero”. Otra característica de estos gliomas es la presencia de microcalcificaciones laminadas intratumorales o incluso en el parénquima cerebral invadido llamadas calcosferitas (Figura 10). (28)

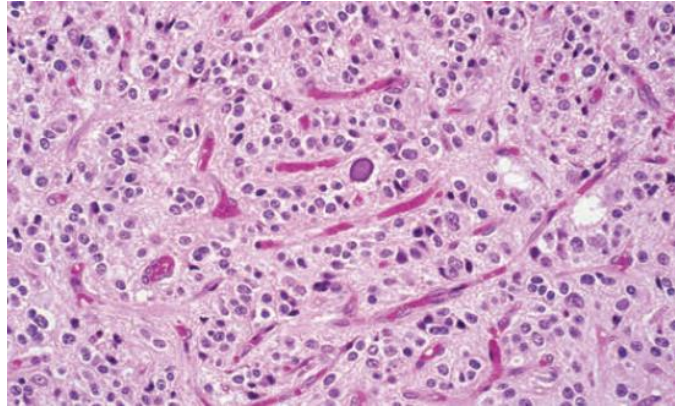


Figura 10. Oligodendroglioma, IDH-mutado y 1p/19q codeleciónado. Morfología clásica de la red capilar ramificada (“vasos en malla de gallinero”) (Tomado de Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. *Acta Neuropathologica*. 2007;114(2):97-109.)

La actividad mitótica es muy baja o incluso puede estar ausente. La presencia de mitosis ocasionales asociadas a atipia focal aún son consistentes con el diagnóstico de oligodendroglioma grado II. Esto se correlaciona con un marcador de proliferación celular como el ki-67 que por lo general se describe menor al 5%. Los minigemistocitos son negativos para ki-67 (células no proliferantes), por el contrario los oligodendrocitos gliofibrilares sí muestran expresión de éste índice de proliferación. (4)

2.6.1.8 Inmunofenotipo

Hasta la fecha, no se ha identificado un marcador inmunohistoquímico específico para las células oligodendrogliales.

La mayoría de estos tumores muestran expresión fuerte y difusa para el anticuerpo específico R132H-IDH mutado, lo que facilita el diagnóstico diferencial con otras neoplasias fenotípicamente similares, así como otras lesiones reactivas o no neoplásicas. Sin embargo, la ausencia de esta

inmunoreactividad no descarta el diagnóstico, ya que existe la posibilidad de otras mutaciones de IDH 1 menos frecuentes y mutaciones de la IDH2 que no son detectadas con este anticuerpo.

A diferencia de los astrocitomas con mutación de IDH, los oligodendrogliomas mantienen la expresión de ATRX y muestran ausencia de p53, las cuales se consideran mutuamente excluyentes con la codeleción 1p/19q.

Se puede encontrar también positividad para MAP2, S100, OLIG1, OLIG2 y SOX10, sin embargo no son exclusivos de estos gliomas.

Los minigemistocitos y los oligodendrocitos gliofibrilares son positivos para GFAP. (4)

2.6.1.9 Diagnóstico diferencial

Los oligodendrogliomas IDH-mutado y 1p/19q codelecionado muestran un espectro histológico tan amplio que es necesario diferenciarlos de otras neoplasias y procesos reactivos.

Los principales diagnósticos diferenciales incluyen:

1. Lesiones con presencia de numerosos macrófagos como procesos desmielinizante o infartos. Estas lesiones se pueden diferenciar por la presencia de marcadores de macrófagos y ausencia de IDH.
2. Gliosis reactivas: se pueden dar por distintas causas y se caracterizan por aumento de las células gliales, entre ellos los oligodendrocitos. Estos oligodendrocitos no muestran expresión de IDH, lo que permite la diferenciación.
3. Astrocitomas difusos: aunque la gran mayoría de los casos se pueden distinguir por su histología e inmunofenotipo (estos son GFAP positivos), en aquellos tumores con componentes oligodendroglioma y astrocítico es necesario diferenciarlos por su genotipo: los astrocitomas no presentan la codeleción 1p/19q ni mutaciones de TERT y muestran expresión inmunohistoquímica para p53 y mutación de ATRX (genotipo contrario al oligodendroglioma).
4. Neurocitoma: histológicamente compuesto por células redondeadas, uniformes similares a oligodendrocitos (células "oligodendrial-like, por su nombre en inglés). Al igual que los diagnósticos diferenciales anteriores, la presencia de la mutación de isocitrato deshidrogenasa descarta este diagnóstico. Además, la expresión de marcadores neuronales (sinaptofisina difusa) orienta al diagnóstico de neurocitoma.

5. Meningioma de células claras: estos tumores presentan positividad para PAS, antígeno de membrana epitelial (EMA) y son negativos para IDH.
6. Metástasis de carcinoma de células claras: se pueden diferenciar por sus bordes bien delimitados (a diferencia del oligodendroglioma con infiltración difusa), expresión de marcadores epiteliales como citoqueratinas y EMA, así como negatividad para mutación de isocitrato deshidrogenasa.
7. Astrocitoma pilocítico: aunque no es frecuente en adultos, esta entidad se diferencia por morfología, ya que se encuentran hallazgos clásicos de astrocitoma pilocítico al menos de forma focal. Además, la localización y las características radiológicas son de mucha utilidad para realizar la diferenciación. El reto diagnóstico se da en la población pediátrica, en la cual el astrocitoma pilocítico es más frecuentemente encontrado. En estos casos, la ausencia de mutación de IDH y de la codeleción de 1p/19q no es diagnóstica, ya que los astrocitomas pilocíticos muestran este mismo genotipo. En estos pacientes, el diagnóstico diferencial se basa principalmente en hallazgos histológicos y radiológicos. En algunos casos, se puede utilizar la mutación de BRAF para apoyar el diagnóstico de astrocitoma pilocítico. (4)

2.6.1.10 Célula de origen

La nomenclatura de la OMS de los tumores oliodendrogiales implica que su histogénesis se da a partir de estas células, sin embargo esta clasificación se basa solamente por la similitud morfológica de las células tumorales a los oligodendrocitos.

Aún se desconoce si los oligodendrogliomas se originan de oligodendrocitos maduros con transformación neoplásica, precursores gliales inmaduros o células madre neurales.

Algunos estudios experimentales en ratones han demostrado que los gliomas difusos con histología oligodendrogial pueden tener diferentes células de origen: células madre neurales, astrocitos y precursores oligodendrocíticos. Éstos últimos pueden dar origen a gliomas oligodendrocíticos o astrocíticos, dependiendo de la serie de genes que lleven a la transformación, lo que sugiere que las señales oncogénicas, y no la célula de origen, son el factor dominante en la determinación del fenotipo de los gliomas. (4)

2.6.1.11 Genética

Como su nombre lo indica, estas neoplasias se caracterizan principalmente por presentar la mutación de IDH 1 ó 2 asociada a la codelección de 1p/19q, y la combinación de ambas se considera la firma molecular de los oligodendrogliomas.

Aproximadamente el 90% de los oligodendrogliomas presentan la mutación de IDH1 en el codón R132H. En el otro 10%, se encuentran otras mutaciones de IDH1 y 2, siendo las alteraciones de IDH2 más frecuente en los oligodendrogliomas que en los astrocitomas. (4-6, 8, 16, 27)

La codelección 1p/19q está constantemente asociada a la mutación de la isocitrato deshidrogenasa, por lo que encontrar esta codelección en ausencia de la mutación de IDH debe hacer sospechar de deleciones incompletas (pérdida de 1p o 19q) que se presentan con más frecuencia en astrocitomas anaplásicos, IDH-no mutado. (6)

Otra de las alteraciones que se presentan en la gran mayoría de los oligodendrogliomas es la mutación activadora en la región del promotor TERT. Esta mutación está fuertemente relacionada a la codelección 1p/19q y a la mutación de IDH, y es considerada un evento temprano en la génesis de los oligodendrogliomas. (4)

Existen casos donde la histología clásica de los oligodendrogliomas está presente pero no se detectan las alteraciones genéticas necesarias para el diagnóstico. Casi la totalidad de éstos corresponden a oligodendrogliomas pediátricos. Ante este escenario, no se debe diagnosticar oligodendroglioma, NOS y es necesario excluir otros diagnósticos diferenciales como los descritos anteriormente. Solamente cuando estos mimificadores son descartados, se puede designar tentativamente como oligodendroglioma pediátrico (con ausencia de mutación de IDH y codelección 1p/19q). (4)

2.6.1.12 Factores pronósticos y predictivos

Los oligodendrogliomas, IDH-mutado y 1p/19q codeleccionado son tumores de crecimiento lento con sobrevida relativamente larga, demostrado en diferentes estudios. Por ejemplo, en Suiza se demostró una sobrevida media de 11.6 años.

El Registro Central de Tumores cerebrales de los Estados Unidos (CBTRUS, por sus siglas en inglés) ha documentado tasas de sobrevida a 5 y 10 años en 79.5% y 62.8%, respectivamente. Sin embargo, si se revisan múltiples estudios se observa una gran variabilidad en cuanto a la sobrevida de estos pacientes, algunos estudios con incluso mayores tiempos de sobrevidas que las descritas

anteriormente mientras en otros se documentan sobrevidas menores. Esta variabilidad se debe a discrepancias en los criterios diagnósticos y terapias, así como ausencia de información del estado mutacional de la isocitrato deshidrogenasa y la codeleción de 1p/19q. (4, 20)

Estas neoplasias usualmente recurren de forma local y estas recurrencias pueden mostrar progresión hacia un oligodendroglioma anaplásico. (4)

Como en muchos otros gliomas, existen factores clínicos que se han asociado a mejor pronóstico, por ejemplo: menor edad al momento de la resección, localización frontal, presentación con convulsiones, ausencia de realce con el medio de contraste, calificación de Karnofsky alta en postoperatorio y resección macroscópicamente completa. (4)

En general, los autores han establecido que un índice de proliferación (demostrado con inmunotinción de ki-67) mayor a 3-5% presentan peor pronóstico. En el pasado, el índice de proliferación tenía un valor pronóstico independiente, sin embargo en este momento no se ha establecido esta importancia en estudios multivariados. (4)

En cuanto a los factores genéticos, diferentes estudios han demostrado que tanto la codeleción 1p/19q, la mutación de IDH y la metilación del promotor MGMT se relacionaron con mejor respuesta terapéutica y mayor sobrevida en aquellos pacientes tratados con terapia adyuvante (radioterapia o quimioterapia) que en aquellos pacientes tratados solamente con cirugía.

En el pasado, se tomaba el grado histológico de estos tumores como factor pronóstico, sin embargo, en un análisis retrospectivo de más de 200 oligodendrogliomas, IDH-mutados y 1p/19q codelecionados, se encontró que el grado de la OMS no es un predictor significativo de sobrevida en general. (4)

La terapia adyuvante óptima sigue siendo un tema de discusión entre los diversos investigadores. En general, en los tumores grado II, la quimioterapia y la radioterapia no se aplica a menos de que haya evidencia de tumor residual y/o progresión con el fin de evitar la neurotoxicidad del tratamiento en pacientes en los que se espera una sobrevida relativamente larga. En un ensayo realizado por la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer demostraron que la radioterapia adyuvante prolongó la sobrevida libre de progresión pero no la sobrevida general en pacientes con gliomas grado II. En otro ensayo llevado a cabo por el Grupo Oncológico de Radioterapia inicialmente también mostró solamente aumento en la sobrevida libre de progresión en los pacientes tratados con radio y quimioterapia versus los tratados solamente con radioterapia. Sin

embargo, en el seguimiento a largo plazo de los pacientes tratados con la terapia dual, se identificó mejoría en la sobrevida general principalmente los portadores de oligodendrogliomas grado II con codeleción 1p/19q. (4)

2.6.2 Oligodendroglioma anaplásico, IDH-mutado y 1p/19q codelecionado

Se define como un oligodendroglioma, IDH-mutado y 1p/19q codelecionado que además presenta características anaplásicas (focales o difusas), principalmente proliferación microvascular y/o actividad mitótica aumentada (definida como la presencia de 6 o más mitosis en 10 campos de alto poder).

Se puede encontrar necrosis, la cual no es indicativa de progresión a glioblastoma.

Al igual que el oligodendroglioma grado II, la existencia de un componente astrocítico es compatible con este diagnóstico siempre que se demuestre la mutación de IDH y la codeleción de 1p/19q, sin embargo en la ausencia de estas alteraciones la designación correcta es oligoastrocitoma anaplásico, NOS.

Cuando no es posible realizar los análisis moleculares o estos son inconclusos, se designa como oligodendroglioma anaplásico, NOS.

Histológicamente corresponden a un grado III de la OMS. (4)

2.6.2.1 Epidemiología

Según datos de CBTRUS, el oligodendroglioma anaplásico corresponde a 0.5% de todos los tumores cerebrales primarios y a un tercio de los tumores oligodendrogliales. La incidencia anual de esta entidad se estima en 0.11 casos por 100000 habitantes. (4, 20)

La mayoría se manifiesta en adultos, con una edad promedio de 49 años al momento del diagnóstico. En niños, los oligodendrogliomas anaplásicos son muy infrecuentes y esto se puede corroborar con el registro de CBTRUS, donde, entre las edades de 0 a 14 años, no se encuentra ningún oligodendroglioma anaplásico registrado; y solamente 32 casos en pacientes con edades de 15-19 años. (20)

Además, esta neoplasia presenta una leve predominancia masculina, con una relación hombre:mujer de 1.2:1 respectivamente. (4)

2.6.2.2 Localización

Al igual que su variante grado II, el oligodendroglioma anaplásico muestra una preferencia por el lóbulo frontal, seguido del lóbulo temporal. (4)

2.6.2.3 Clínica

La forma de presentación generalmente son los déficits neurológicos focales, datos de hipertensión endocraneana o déficits cognitivos. Las convulsiones son menos frecuentes que en la variante grado II.

Estos tumores pueden surgir de novo con historia clínica corta o por progresión de un oligodendrogliomas grado II pre-existente, donde el período de progresión es de aproximadamente 6-7 años. (4)

2.6.2.4 Radiología

Radiológicamente, estos tumores pueden ser muy heterogéneos debido a la presencia de necrosis, degeneración quística, hemorragias intratumorales y calcificaciones. A diferencia de los tumores grado II, la mayoría de los casos muestran realce con el medio de contraste, pero su ausencia no descarta el diagnóstico. (4)

2.6.2.5 Macroscopía

Los hallazgos son similares a los oligodendrogliomas grado II, con la excepción de que la variante anaplásica puede presentar necrosis. (4)

2.6.2.6 Microscopía

Los oligodendrogliomas anaplásicos son tumores difusamente infiltrantes, que muestran mayor celularidad que los oligodendrogliomas grado II y pueden presentar gran variabilidad morfológica.

Estas neoplasias aún mantienen las características citológicas y morfológicas clásicas, es decir las células en huevo frito” y el típico patrón vascular “en malla de gallinero”. Además, con frecuencia pueden contener oligodendrocitos gliofibrilares y minigemistocitos. Algunos casos se caracterizan por marcado pleomorfismo citológico, incluso con células gigantes multinucleadas.

Además de la morfología oligodendroglial que orienta el diagnóstico, son necesarios ciertos criterios para la designación de “anaplásico”. Dentro de estos criterios diagnósticos se describe la presencia de actividad mitótica aumentada (definida como 6 o más mitosis en 10 campos de alto poder) y la proliferación microvascular. La necrosis puede estar presente, sin embargo no es necesaria para el diagnóstico ni es indicativa de progresión hacia glioblastoma. Esta necrosis puede ser isquémica, tumoral o en empalizada (Figura 11 y 12). (4)

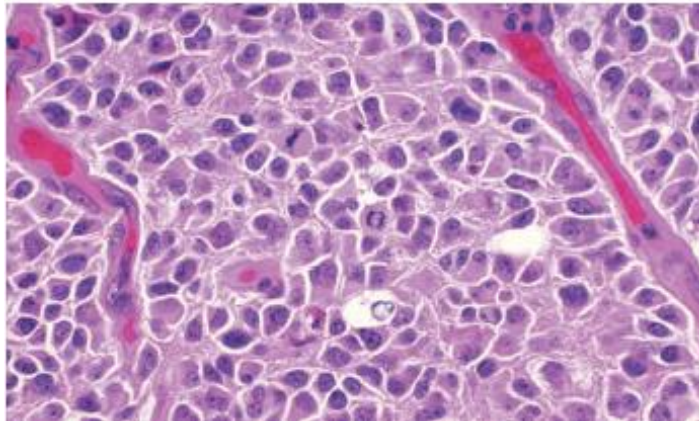


Figura 11. Oligodendroglioma anaplásico, IDH-mutado y 1p/19q codelecionado con marcada atipia y aumento de actividad mitótica.

(Tomado de Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvett A, et al. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. *Acta Neuropathologica*. 2007;114(2):97-109.)

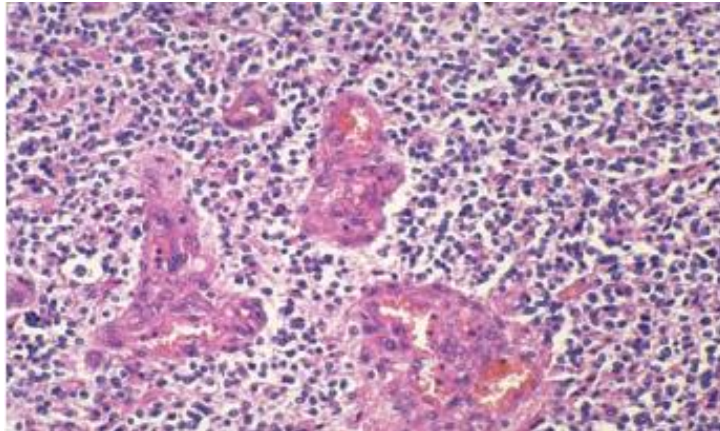


Figura 12. Oligodendroglioma anaplásico, IDH-mutado y 1p/19q codeleccionado con proliferación microvascular.

(Tomado de Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvét A, et al. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. *Acta Neuropathologica*. 2007;114(2):97-109.)

Como se mencionó anteriormente, en estos tumores es aceptable la presencia de áreas con histología astrocítica siempre que las alteraciones moleculares sean diagnósticas de oligodendroglioma anaplásico. No obstante, si no es posible realizar los análisis moleculares y citogenéticos, la clasificación correcta sería de oligoastrocitoma, NOS. (4)

2.6.2.7 Inmunofenotipo

Es similar al oligodendroglioma grado II, con la única diferencia siendo el índice de proliferación celular que en esta variante anaplásica se considera mayor al 5%. Sin embargo, es importante aclarar que aún no se ha establecido un punto de corte definitivo para hacer la distinción entre el grado II y el grado III. (4)

2.6.2.8 Diagnóstico diferencial

Al igual que los tumores oligodendrogliales grado II, la lista de diagnósticos diferenciales incluye aquellas lesiones compuestas por células claras descritas anteriormente, las cuales se pueden diferenciar por el perfil de inmunohistoquímica y la ausencia de mutación de IDH y codelección 1p/19q. De todos los posibles diferenciales, los más importantes son los tumores astrocíticos de células pequeñas, principalmente el glioblastoma de célula pequeña, ya que éste tiene un comportamiento más agresivo. Estos, a diferencia del oligodendroglioma anaplásico no muestran la combinación de la mutación de IDH y la codelección 1p/19q. (4, 8, 16)

2.6.2.9 Genética

Tal y como lo indica su nombre, la mutación de IDH y la codeleción 1p/19q son las alteraciones definitorias de esta entidad.

Como en su contraparte de menor grado, estas dos mutaciones características se encuentran fuertemente relacionadas con otras alteraciones que permiten afinar aún más el diagnóstico de los tumores oligodendrogiales. Entre estas otras mutaciones se describen la mutación del promotor TERT y la metilación del promotor MGMT.

Éstas se discutirán en el apartado de Avances en estudios moleculares y citogenéticos en gliomas.

2.6.2.10 Factores pronósticos y predictivos

Similar a los gliomas descritos previamente, en estas neoplasias hay factores asociados a mejor pronóstico como menor edad al diagnóstico, una calificación de Karnofsky alta, resección amplia y antecedente de resección previa de un tumor de menor grado. (4)

En la actualidad, las mutaciones de IDH y codeleción 1p/19q se consideran los principales factores pronósticos y predictivos en estas neoplasias, asociados a una importante mejoría de la sobrevida y mayor respuesta a los tratamientos actuales.

Antes de la terapia combinada (quimio y radioterapia), el rango de sobrevida era de 1 a 3.9 años, lo que corroboró un estudio en Suiza donde determinaron una sobrevida media de 3.5 años. A su vez, el CBTRUS calcula las tasas de sobrevida a 5 y 10 años en 52.2% y 39.3%, respectivamente. Sin embargo, estas estadísticas no tomaron en cuenta el estado mutacional de la isocitrato deshidrogenasa ni la codeleción 1p/19q. En un análisis retrospectivo se encontró una sobrevida de 8.5 años en pacientes codelecionados versus 3.7 años en pacientes no codelecionados. Esta sobrevida aumenta, incluso a más de 10 años, cuando se analizan estudios de sobrevida en pacientes con ambas mutaciones y tratados con quimio y radioterapia adyuvante.

En un ensayo realizado por el Grupo de Radioterapia Oncológica, se comparó la sobrevida de los pacientes codelecionados tratados con la terapia combinada (14.7 años de sobrevida) y los tratados solamente con radioterapia (7.3 años), cuyos resultados fueron comprobados por un segundo ensayo clínico, esta vez realizado por la Organización Europea para Investigación y Tratamiento del Cáncer. (4, 6, 16)

2.7 AVANCES EN ESTUDIOS MOLECULARES Y CITOGENÉTICOS EN GLIOMAS

La transformación maligna de las células gliales es un proceso secuencial que se da mediante la adquisición de diversas mutaciones. Del grupo de los gliomas, el glioblastoma es la neoplasia que presenta el mayor número de alteraciones genéticas.(4)

Durante la última década, se ha logrado un progreso significativo con el descubrimiento e implementación de diversos hallazgos moleculares, que han permitido obtener un mejor conocimiento del desarrollo y comportamiento de los gliomas. Estas alteraciones moleculares, también conocidos como biomarcadores, tienen papeles fundamentales tanto en el diagnóstico y clasificación de los tumores, y son también factores pronósticos y predictivos. (16)

En la práctica oncológica se reconocen 2 tipos de biomarcadores: los pronósticos y los predictivos. Los pronósticos son aquellos que permiten anticipar el comportamiento y curso clínico de una neoplasia independiente de la terapia recibida. Los predictivos son los biomarcadores capaces de aportar información sobre los posibles resultados de la aplicación de terapias específicas, por lo tanto son éstos biomarcadores los que tienen importancia al momento de elegir la terapia adecuada en cada paciente. Para que un biomarcador sea considerado predictivo la eficacia de dos tratamientos debe ser diferente en el grupo de pacientes portadores del biomarcador (por ejemplo, una mutación) y los que no presentan el biomarcador. (6)

A continuación, se discutirán las alteraciones moleculares más frecuentes y de importancia diagnóstica y pronóstica, haciendo un mayor énfasis en las mutaciones de la isocitrato deshidrogenasa y la codelección 1p/19q. (4)

2.7.1 Receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)

El gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico, mejor conocido como EGFR (por sus siglas en inglés) se encuentra localizado en el cromosoma 7p12 y codifica una glicoproteína transmembrana que conformada por un receptor extracelular y un componente citoplasmático el cual contiene una tirosin-kinasa. (5, 6) Éste es un importante promotor de proliferación y supervivencia celular. (5, 25)

Desde hace algunos años ya se conocía que los gliomas, particularmente el GBM, pueden mostrar amplificación de algunos factores de crecimiento y sus receptores. De todos éstos, el EGFR es el gen más frecuentemente amplificado/sobreexpresado (70-90% de los GBM), principalmente en los GBM primarios. Además de la amplificación de este gen, los gliomas pueden presentar rearrreglos, siendo de éstos el más común la variante EGFRvIII. Esta variante se encuentra en aproximadamente en 20-30% de los GBM, y al igual que la amplificación es más frecuente en los primarios. (4-6, 16)

Todas estas alteraciones llevan a la activación constitutiva de la tirosin-kinasa y como consecuencia se dan sus efectos oncogénicos, entre los cuales se encuentran: estímulo proliferativo y de migración celular, inhibición de la apoptosis y aumento de la resistencia a los quimioterapéuticos. (6, 25)

Estas alteraciones se consideran un marcador molecular del glioblastoma primario, y se asocia a un comportamiento altamente agresivo, así como a un peor pronóstico. Incluso, los gliomas grado III que presentan esta alteración han mostrado un peor comportamiento y pronóstico que el esperado para su clasificación. (5) Sin embargo, el valor pronóstico real de esta mutación es controversial, ya que los estudios han obtenido resultados contradictorios, donde algunos autores han publicado un peor pronóstico ante la presencia de esta alteración, mientras que otros no han encontrado un verdadero valor pronóstico independiente de la histología. (5, 6)

Al igual que otras alteraciones genéticas en gliomas, la amplificación de EGFR muestra utilidad en el diagnóstico diferencial, principalmente entre el GBM de células pequeñas y el oligodendroglioma anaplásico, los cuales pueden tener morfología muy similar. Este valor diagnóstico se basa en la noción de que las alteraciones de este gen se consideran mutuamente exclusivas con la mutación de IDH y la codeleción 1p/19q, las cuales son características de los oligodendrogliomas anaplásicos. (5)

El valor predictivo de esta mutación es controversial, ya que según algunos estudios, el uso de agentes terapéuticos inhibidores de EGFR no ha mostrado los beneficios clínicos esperados ni aumentó la supervivencia libre de progresión. (5, 16). Para los oncólogos, la proteína EGFRvIII es el blanco terapéutico ideal, ya que se expresa solamente en las células neoplásicas. Actualmente, se están llevando a cabo investigaciones (ensayos en fase II) sobre terapias dirigidas a esta proteína mutante. (6)

Existen varias técnicas de detección para la amplificación del gen y la mutación EGFRvIII. Una de estas técnicas es la hibridación in situ fluorescente (FISH), la cual revela pequeños fragmentos de ácido desoxirribonucleico (ADN) extracromosómico. Sin embargo tiene la desventaja que sólo

permite identificar la presencia de amplificación y no detecta mutaciones como la de EGFRvIII, por lo que pueden existir falsos negativos con esta técnica (Figura 13).

Otras técnicas que han mostrado limitaciones similares incluyen la hibridización in situ cromogénica (CISH) y la hibridización con plata in situ.

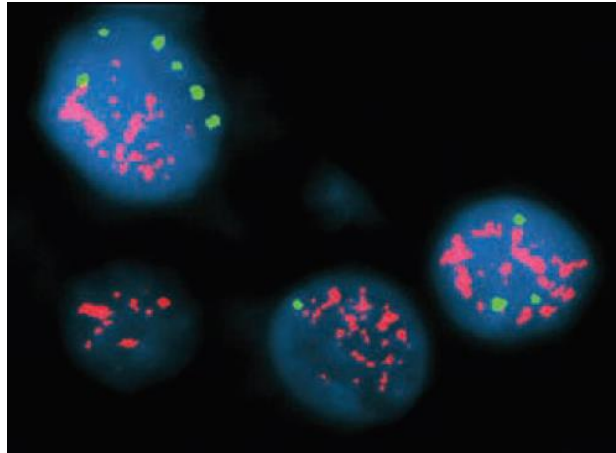


Figura 13. Amplificación de EGFR (método de FISH). Se observan mayor número de señales rojas correspondientes a EGFR versus las señales verdes de los centrómeros). (Tomado de Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. *Acta Neuropathologica*. 2007;114(2):97-109.)

Ensayos de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa (RT-PCR, por sus siglas en inglés) son útiles para revelar tanto la amplificación como la mutación.

La inmunohistoquímica (IHQ) es un método sensible pero no específico, es decir, que todos los tumores con amplificación del gen van a mostrar muestran sobreexpresión de la proteína, pero existe un subgrupo de tumores que son positivos con IHQ sin tener la amplificación, lo que disminuye su especificidad (Figura 14). (5)

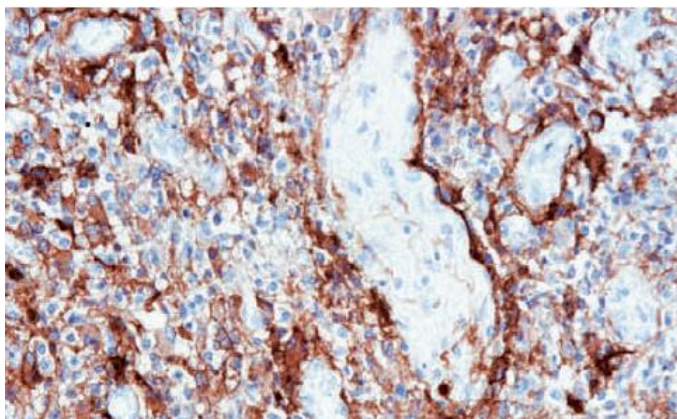


Figura 14. Sobreexpresión de EGFR (IHQ) en las membranas plasmáticas de las células de glioblastoma.
 (Tomado de Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. Acta Neuropathologica. 2007;114(2):97-109.)

2.7.2 TP53

Este es un gen supresor tumoral localizado en el cromosoma 17p13. Codifica la proteína p53, encargada de regular el ciclo celular, así como de reparar el ADN e inducir la apoptosis. (27).

Su mutación provoca una falla en la función supresora tumoral así como la acumulación de la proteína mutada en el núcleo de las células neoplásicas. Esta alteración se ha documentado en más del 50% de las neoplasias humanas. (5)

Durante mucho tiempo se consideró a esta mutación como el fenómeno desencadenante inicial de los gliomas, sin embargo el descubrimiento de la mutación de isocitrato deshidrogenasa desplazó este concepto. (4, 27)

Según estudios recientes del Atlas de Genoma de Cáncer y de otros centros, hasta un 69% de los astrocitomas difusos grado II y hasta 82% de los astrocitomas anaplásicos muestran esta mutación de TP53, lo que correlaciona con la noción de que esta alteración es significativamente más frecuentes en los glioblastomas secundarios (67%-78%) que en los primarios (11%-34% según otros autores), al contrario de la alteración de EGFR. Estos datos también refuerzan la fuerte asociación entre esta mutación con la mutación de la isocitrato deshidrogenasa, característica de los GBM secundarios. (5, 8, 16).

En un estudio realizado con 49 glioblastomas, solamente uno mostró ambas mutaciones (EGFR y TP53), lo que podría sugerir que estas alteraciones son mutuamente excluyentes. Aunado a lo anterior, la localización y el tipo de mutación de TP53 es distinto entre los GBM primarios y los secundarios, lo que podría definir dos vías genéticas distintas en la evolución de los glioblastomas. (4, 5).

En la actualidad se considera la mutación de TP53 como un biomarcador diagnóstico, ya que su sobreexpresión es de utilidad en el diferencial con lesiones reactivas y es un importante indicador de diferenciación astrocítica, lo que se recalca al considerarse mutuamente excluyente con la codeleción 1p/19q (característico del linaje oligodendroglial). (5, 8)

Su papel pronóstico y predictivo es controversial, con algunos autores demostrando peor pronóstico en los GBM primarios y mejor pronóstico en los secundarios; mientras otros no encontraron un verdadero valor pronóstico ni predictivo. (5)

La detección de esta mutación se realiza por medio de IHQ, donde la inmunopresión nuclear demuestra la acumulación de la proteína mutada (Figura 15).

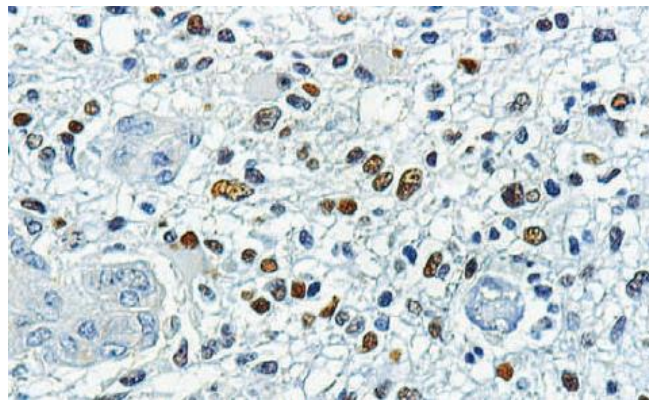


Figura 15. Sobreexpresión de p53 en los núcleos de las células de glioblastoma.

(Tomado de Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. *Acta Neuropathologica*. 2007;114(2):97-109.)

2.7.3 Metilación del promotor O6-metilguanina-ADN-metiltransferasa (MGMT)

La metilación del ADN es la adición covalente de un grupo metilo en un nucleótido de citosina o guanina, las cuales se tienden a unir en un grupo conocido como “isla CpG”. Estas islas se localizan en la región del promotor de más del 50% de los genes humanos. La metilación está regulada por la familia de enzimas ADN metiltransferasas. La hipermetilación ocurre en la región del promotor de las islas CpG y se asocia a inactivación de la transcripción génica. El estudio realizado por el Atlas del Genoma del Cáncer identificó el fenotipo G-CIMP, que presenta metilación de las islas CpG. Este fenotipo se asocia a menor edad de presentación y mejor sobrevida. (6)

El gen MGMT está localizado en el cromosoma 10q26 y codifica la enzima MGMT. Ésta es una enzima reparadora del ADN que se expresa de forma ubicua en todas las células normales y es parte de un mecanismo de defensa que protege a las células contra el daño provocado por la radiación ionizante y los agentes quimioterapéuticos de la familia de los alquilantes. Estos quimioterapéuticos, entre los cuales se encuentra la temozolamida, metilan la posición O6 de la guanina, lo que desencadena la muerte celular. No obstante, la función de esta enzima es catalizar la reparación del ADN mediante la transferencia de este grupo metilo de la guanina al residuo de cisteína de la proteína MGMT, de esta forma contrarrestando los efectos citotóxicos de la quimioterapia. (6, 8, 24, 25, 27)

La importancia de esta mutación radica en el hecho que una cantidad significativa de glioblastomas (40-50%) y hasta 80% de los gliomas de bajo grado muestran una expresión disminuida de esta enzima, haciéndolos particularmente sensibles a la quimioterapia alquilante. Esta alteración se presenta principalmente en los glioblastomas secundarios (75% versus 36% de los GBM primarios) El mecanismo por el cual se produce esta expresión disminuida es la metilación del promotor del gen de MGMT, provocando que las células pierdan la capacidad de reparar el daño del ADN y como consecuencia este grupo de GBM tiene mejor respuesta a la temozolamida. (6, 8, 24, 27)

En un ensayo realizado por la Organización Europea para Investigación y Tratamiento del Cáncer en asociación con el Instituto Nacional del Cáncer de Canadá, se demostró el valor pronóstico de esta alteración, encontrándose una mayor sobrevida en los pacientes con hipermetilación del promotor de MGMT que fueron tratados con quimio y radioterapia versus aquellos que mostraban tumores hipometilados. Otra de las observaciones fue que el tratamiento solamente con radioterapia no mostró aumento de la sobrevida, lo que recalca la importancia predictiva de esta alteración genética en cuanto a la respuesta a la quimioterapia, lo que ha sido corroborado por otros autores,

quienes encontraron mejoría en la supervivencia de los pacientes con glioblastoma portadores de esta alteración cuando se adicionaba la temozolamida al tratamiento. (6, 8, 16, 24)

Una de las ventajas en la detección de esta mutación es que se puede realizar incluso en biopsias pequeñas como las tomadas por esterotaxis, ya que la metilación del promotor del MGMT se encuentra de forma homogénea en el tumor. De la misma manera, se ha demostrado que la metilación del promotor del gen MGMT se mantiene en la recurrencia. (6)

El método ideal de detección aún no se ha establecido, sin embargo en algunos centros de patología se extrae ADN de la muestra de forma rutinaria para su determinación.

Se ha descrito otro método de detección menos invasivo que consiste en analizar el ADN circulante en sangre periférica de los pacientes con diagnóstico de glioma.

Estas dos técnicas han mostrado una gran concordancia entre sí, con una especificidad cercana al 100%, no obstante, la sensibilidad en la muestra de sangre es muy baja para considerarse su uso rutinario. (6)

2.7.4 Gen homólogo de fosfatasa y tensina (PTEN)

El PTEN es un gen supresor tumoral localizado en el cromosoma 10q23, el cual codifica una proteína intracelular que inhibe la señalización del fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato, quien a su vez una de las vías de la gliomagénesis. (5)

Este gen está involucrado en la proliferación, migración e invasión de las células tumorales. Su mutación se encuentra en 15-40% de los glioblastomas, y es prácticamente exclusiva de los GBM primarios. El patrón de mutación sugiere que el truncamiento del gen PTEN en cualquier sitio está asociadas a fenotipo maligno, sin embargo no se ha demostrado su rol pronóstico ni su asociación con la supervivencia en pacientes adultos. (4, 5)

La pérdida de PTEN se puede demostrar utilizando sondas que permitan el reconocimiento de 10q23 para identificar las deleciones y/o monosomías del cromosoma 10. También se han utilizado ensayos de PCR e IHQ. Ésta última técnica no se recomienda para uso rutinario por su discordancia con los estudios moleculares. (5)

2.7.5 Isocitrato deshidrogenasa (IDH)

La familia de las enzimas isocitrato deshidrogenasa humanas está compuesta por 3 integrantes encargadas de la descarboxilación oxidativa del isocitrato para obtener dióxido de carbono (CO₂), alfa-cetoglutarato y NADPH, éstos últimos necesarios para la síntesis de macromoléculas y el balance oxidativo celular (por su actividad antioxidante). (8, 24, 27)

La IDH1 y 2 son enzimas homodiméricas que utilizan NADP⁺ como cofactor en esta reacción reversible, con la diferencia entre ellas siendo que la IDH1 es citoplasmática y peroxisomal y la IDH2 es mitocondrial. La tercera enzima, la IDH3, al igual que la IDH 2 es mitocondrial, sin embargo presenta tres diferencias con respecto a sus hermanas: ésta es heterodimérica, utiliza NAD⁺ como cofactor y su reacción es irreversible. De estas tres enzimas, solamente se han encontrado mutaciones de las dos primeras (IDH1 y 2) en los gliomas, con 90% de éstas afectando la IDH1 y el 10% restante a la IDH2. (5, 8, 27)

Las enzimas IDH1 y 2 participan en distintas funciones celular, principalmente en la detección de glucosa, metabolismo de glutamina, lipogénesis y en el estado oxidativo celular, por lo que se han considerado como factores importantes en el manejo del estrés oxidativo. (24)

En el año 2008 se llevaron a cabo estudios de secuenciación de glioblastomas, encontrándose mutaciones recurrentes en el gen de IDH1, con la particularidad de que éstas se presentaban en pacientes jóvenes y en aquellos con glioblastomas secundarios, los cuales además mostraban mejor sobrevida; y a su vez las mutaciones fueron muy infrecuentes en los GBM primarios. (4-6, 24) Además, se identificó que estas mutaciones se dan específicamente en los residuos de arginina de los sitios activos de estas enzimas. (24)

Todas las mutaciones de IDH1 reportadas hasta la fecha se dan en la primera o segunda base del codón 132, sin embargo existen diferentes tipos de mutaciones, que se distinguen por el sitio específico de la mutación. La más frecuente de todas ellas es la R132H (CGT→CAT), la cual produce una sustitución de arginina¹³² por histidina. Ésta R132H se encuentra hasta en un 91% de los gliomas. Otras menos comunes incluyen R132C (CGT→TGT), R132G, R132S y R132L (4.6%, 3.8%, 2.5% y 4.4%, respectivamente). (4-6, 8, 24, 27)

Como se mencionó antes, el gen IDH2 codifica la única proteína humana homóloga a la IDH1 que utiliza NADP⁺ como receptor de electrones. La mutación de este gen siempre está localizada en el

codón R172 (es análogo al R132 del IDH1). Algunos autores describen que esta mutación está más relacionada al fenotipo oligodendroglial. (4, 6, 24).

Una observación importante de los diferentes estudios es que la mutación de IDH1 y 2 son mutuamente excluyentes. (24, 27)

Estas mutaciones provocan daño celular mediante dos mecanismos: el más importante de éstos se da por ganancia de función, mientras que el otro se da más bien por la pérdida de actividad enzimática normal.

La principal consecuencia de estas alteraciones es que la proteína mutada es incapaz de generar alfa-cetoglutarato y además muestra un aumento en la afinidad por la molécula de alfa-cetoglutarato en lugar del isocitrato. Esta reacción lleva a la producción y acumulación del oncometabolito 2-hidroxiglutarato (2-HG), producto de una ganancia de función en la enzima mutada, la cual reduce alfa-cetoglutarato al oncometabolito mencionado. La acumulación de 2-HG genera una inhibición competitiva de las enzimas reguladoras de la metilación de ADN y las histonas, dando como resultado un glioma con fenotipo con metilación de la isla CpG, conocido como G-CIMP (por sus siglas en inglés). Este fenotipo G-CIMP se asocia a otras mutaciones como la metilación del promotor de MGMT. (5, 6, 8, 24, 27)

El otro mecanismo lesivo se da por la pérdida de la capacidad de la enzima isocitrato deshidrogenasa para proteger a la célula del daño oxidativo, ya que la enzima mutada induce cambios en el metabolismo celular y provoca un aumento del estrés oxidativo al utilizar NADPH como cofactor en la producción de 2-HG. (24, 27)

Esta mutación es el evento inicial de la gliomagénesis y persiste durante la progresión hasta glioblastoma. Es seguida de mutaciones secundarias que definen el linaje tumoral, por ejemplo: mutaciones de TP 53 en el caso de los astrocitomas y glioblastomas secundarios; y la codeleción 1p/19q en los oligodendrogliomas. (8, 24)

La excepción a esta regla se da en los pacientes con síndrome de Li-Fraumeni, donde, por definición, las alteraciones del TP53 son el evento inicial. (4, 5, 24)

Este biomarcador se encuentra en el 70-80% de los astrocitomas grado II y III, en el 80% y 85% de los oligodendrogliomas grado II y III, respectivamente; en el 100% de los previamente conocidos como “gliomas mixtos” u oligoastrocitomas grado II y III. Además, se presenta en más del 85% de los glioblastomas secundarios (resultado de una progresión de un astrocitoma de menor grado que presenta la mutación). Por el contrario, esta alteración es sumamente infrecuente en los glioblastomas primarios (menos del 1% reportado) y está ausente en los astrocitomas pilocíticos y otros gliomas pediátricos. Estos casos de GBM primarios con IDH mutado, se han presentado en pacientes jóvenes, asociados a mutaciones del TP53 y ausencia de EGFR (características típicas de un GBM secundario), lo que hace pensar que estos casos representan en realidad astrocitomas, IDH-mutados que progresaron a un glioblastoma de una forma tan acelerada que fueron clínicamente desapercibidos y por lo tanto se consideraron de forma errónea como GBM primarios. (4-6, 8, 16, 27)

Las mutaciones de la isocitrato deshidrogenasa han demostrado un valor diagnóstico, ya que, además de definir este grupo específico de tumores, son de utilidad en el diagnóstico diferencial con otras neoplasias, así como lesiones reactivas. Su aplicación en el diagnóstico diferencial toma mayor importancia en los casos donde se debe distinguir entre el glioblastoma con componente oligodendroglioma y el GBM de células pequeñas, el cual no presenta la mutación y tiene un peor pronóstico comparado al primero.

Asimismo, otro de sus usos diagnósticos está en la distinción con los astrocitomas pilocíticos y la gliosis reactivas (ambos negativos para la mutación), especialmente en las muestras pequeñas. No obstante, es de suma importancia recalcar el hecho de que un resultado negativo (es decir, ausencia de mutación) no excluye el diagnóstico de glioma infiltrante y no se debe hacer el diagnóstico de gliosis en ausencia de otros hallazgos.

Gracias a su frecuente presencia en los gliomas de bajo grado, así como su ausencia en otras neoplasias cerebrales y lesiones reactivas, en la actualidad se considera que la mutación de la IDH1 o IDH2 es el mejor biomarcador para el diagnóstico de los GBM secundarios. (4, 5, 8, 16, 27)

Como ya se ha mencionado, la mutación de la isocitrato deshidrogenasa se asocia a otras alteraciones moleculares, lo que ayuda en una clasificación más objetiva y precisa de los gliomas; por ejemplo, de acuerdo a la clasificación actual los gliomas de histología mixta, conocidos como oligoastrocitomas, que presentan mutaciones de IDH y TP53 o IDH y codeleción 1p/19q, son definidos como astrocitomas y oligodendrogliomas, respectivamente; dejando el término oligoastrocitoma para aquellos tumores que no presentan estas mutaciones. (24)

Además de su importancia diagnóstica, diversos estudios internacionales han demostrado que el estado mutacional de estas enzimas es uno de los factores pronósticos independientes más significativos, asociándose a mejor pronóstico y mayor supervivencia en los gliomas tanto de bajo como de alto grado, especialmente los pacientes jóvenes. (6, 8, 24, 27). Actualmente este biomarcador tiene un valor pronóstico mayor que el grado histológico, apoyándose en la evidencia de que los gliomas de alto grado con IDH mutado, principalmente glioblastomas y los oligodendrogliomas anaplásicos, muestran un comportamiento relativamente menos agresivo al esperado para su grado tumoral. (5, 8, 24)

La demostración de esta mutación se puede hacer por medio de dos técnicas: inmunohistoquímica (IHQ) y la secuenciación.

La secuenciación de Sanger se considera el gold-standard para la detección de estas mutaciones, sin embargo existe una desventaja: su sensibilidad está limitada solamente a casos donde los alelos mutantes constituyan al menos el 20% de la muestra, por lo que existe la posibilidad de falsos negativos principalmente en gliomas de bajo grado con escasas células tumorales en la biopsia. (5) En el año 2010 fue elaborado un anticuerpo específico para la proteína IDH1 R132H-mutante para su uso en IHQ, el cual ha demostrado tener una alta especificidad y sensibilidad (100% y 94%, al compararlo con la secuenciación). Este método de detección ofrece distintas ventajas, entre las cuales cabe mencionar la fácil accesibilidad y aplicación del anticuerpo en tejido parafinado y la capacidad de éste para identificar la mutación incluso si existen pocas células tumorales en la muestra. Con el empleo de la inmunohistoquímica se han obtenido resultados más consistentes entre las diferentes instituciones, por lo que es un método utilizado por muchos autores como sustituto de la secuenciación. Sin embargo, si la IHQ indica un resultado negativo, los expertos recomiendan realizar secuenciación ante la posibilidad de que se trate de otras de las alteraciones infrecuentes de la IDH1 y 2 mencionadas anteriormente (Figura 16). (4, 6, 8)

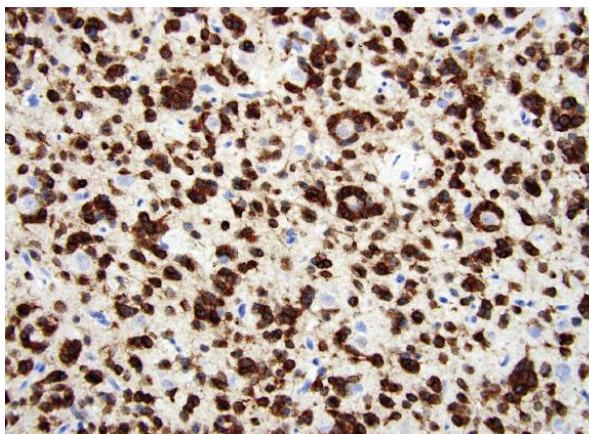


Figura 16. Expresión citoplasmática y nuclear de la mutación de IDH con IHQ. Se utiliza el anticuerpo IDH1 R132H-mutante que reconoce la sustitución de arginina por histidina en la posición 132 de la enzima IDH1.

(Tomado de Pekmezci M, Perry A. Practical molecular pathologic diagnosis of infiltrating gliomas. Surg Pathol Clin. 2015;8(1):49-61)

La designación de glioma IDH-no mutado se aplica solamente cuando cuando se ha obtenido negatividad tanto en la inmunohistoquímica de IDH-R132H y en la secuenciación de IDH1/2 (codón 132 de IDH1 y codón 172 de IDH2). (4)

Algunos autores consideran que la ausencia de expresión en los estudios de inmunohistoquímica es suficiente para realizar el diagnóstico de glioma, IDH-no mutado, especialmente en aquellos casos con características clínicas y patológicas típicas de los GBM primarios, es decir, lesiones que se presentan en pacientes mayores con histología clásica de GBM sin historia de glioma previo. A pesar de que no se puede establecer un punto de corte en cuanto a la edad, en el contexto de un glioblastoma primario IDH-R132H negativo por inmunohistoquímica, la probabilidad de que se trate de una mutación en otro codón de la IDH es menor al 6% en pacientes de 50 años y esa probabilidad de disminuye a menos del 1% en mayores de 54 años, por lo tanto el diagnóstico de GBM, IDH-no mutado se puede hacer sin secuenciación. Por otro lado, en un contexto distinto (paciente joven, con historia de glioma previo), la negatividad de IDH por inmunohistoquímica requiere la confirmación o descarte de la mutación mediante la secuenciación de ADN. Si por alguna razón, no es posible realizar la secuenciación es estos casos, es mejor diagnosticarlo como GBM, NOS con el comentario de que la inmunohistoquímica para isocitrato deshidrogenasa fue negativa y que no fue posible el análisis por secuenciación. (4)

A diferencia de su contraparte mutada, los gliomas difusos IDH, no mutados muestran menor frecuencia de mutaciones de TP53 (15-25%) y no presentan la codelección 1p/19q. En estos gliomas

es más frecuente encontrar las alteraciones clásicas de los glioblastomas primarios como mutaciones EGFR, PTEN y TERT. (8)

2.7.6 Codelección 1p/19q

Los tumores oligodendrogiales se caracterizan por una alteración citogenética clave: la deleción combinada del brazo corto del cromosoma 1 y el brazo largo del cromosoma 19, conocida como codelección 1p/19q, la cual se ha asociado a una mejor sobrevida cuando se compara con los oligodendrogliomas que no muestran la codelección. (6) Esta codelección se detecta tanto en el tumor primario como en sus recurrencias, lo que reafirma su participación en el desarrollo de esta neoplasia. (5, 8, 16)

Esta codelección es el resultado de una translocación centromérica no balanceada que conduce a la pérdida total de estos brazos cromosómicos. Fue en 1994, cuando se describe por primera vez la asociación entre esta neoplasia y la codelección 1p/19q. (4, 8, 16)

En la literatura se describe que esta alteración se presenta en aproximadamente 80-90% de los oligodendrogliomas grado II y en 50-70% de los oligodendrogliomas anaplásicos, sin embargo si tomamos en cuenta la nueva definición de estas neoplasias, esta codelección debe estar presente en todos aquellos casos que se designen como “oligodendroglioma”. En la literatura se menciona también la presencia de esta codelección en 40% de los oligoastrocitomas y 30% de los oligoastrocitomas anaplásicos, sin embargo, según la nueva clasificación de la OMS su presencia en estos tumores “mixtos” es compatible con el diagnóstico de oligodendroglioma grado II o III. (5, 16)

Numerosos estudios han demostrado una fuerte asociación entre la presencia de esta codelección y la mutación de IDH, siendo ambas la firma molecular y criterio diagnóstico de los oligodendrogliomas.(6, 8) Es importante enfatizar que esta alteración se considera mutuamente excluyente con las mutaciones de EGFR, TP53 y ATRX. La combinación de la presencia y/o ausencia de estas alteraciones tienen una utilidad en el diagnóstico diferencial, principalmente en los casos de oligodendrogliomas anaplásicos (1p/19 codelecionados, EGFR no mutado) y los glioblastomas de célula pequeña (EGFR mutado, sin codelección 1p/19q), los cuales pueden tener características morfológicas similares pero un comportamiento y pronóstico muy distintos. (5, 8, 16)

Aparte de su valor diagnóstico, la codeleción 1p/19q ha demostrado tener importancia pronóstica y predictiva. Diversos estudios realizados en pacientes codelecionados evidenciaron una mayor supervivencia en aquellos pacientes tratados con cirugía y quimioterapia versus los tratados solamente con cirugía. De la misma manera, otro de los ensayos demostró que la supervivencia media se duplicó en aquellos pacientes codelecionados tratados con quimiorradioterapia al compararlos con los tratados solamente con radioterapia.(6) Estos resultados llevan a la conclusión que esta alteración citogenética caracteriza a un grupo de tumores con mayor sensibilidad a los tratamientos adyuvantes. A pesar de conocerse su función predictiva, las recomendaciones en el tratamiento adyuvante varían entre los neuro-oncólogos, algunos de los cuales prefieren posponer el uso de quimioterapia en pacientes con oligodendrogliomas anaplásicos para reducir el riesgo de efectos cognitivos secundarios en pacientes en los que se estima una supervivencia relativamente larga. (5, 6, 16)

Existen varios métodos de detección, por ejemplo, la técnica de hibridación in situ fluorescente (FISH), hibridación in situ cromogénica (CISH) o estudios genéticos moleculares.

En la técnica de FISH, se utilizan sondas comerciales de dos colores que reconocen regiones subteloméricas en los brazos 1p y 19q. La ventaja de esta técnica es que permite ser aplicada en tejidos parafinados y no requiere tejido normal como referencia. (Figura 17)

Otra técnica es la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés) que identifica la pérdida de la heterocigocidad. Este método ofrece la ventaja de poder analizar un mayor número de marcadores en ambos brazos cromosómicos, permitiendo conocer si las pérdidas son de todo el brazo (asociada a mejor pronóstico) o si son deleciones más pequeñas. A diferencia del FISH, esta técnica sí requiere de tejido normal como referencia.

Existe una alta concordancia entre ambas técnicas, por lo que la decisión de cual se debe aplicar depende de cada institución (4-6)

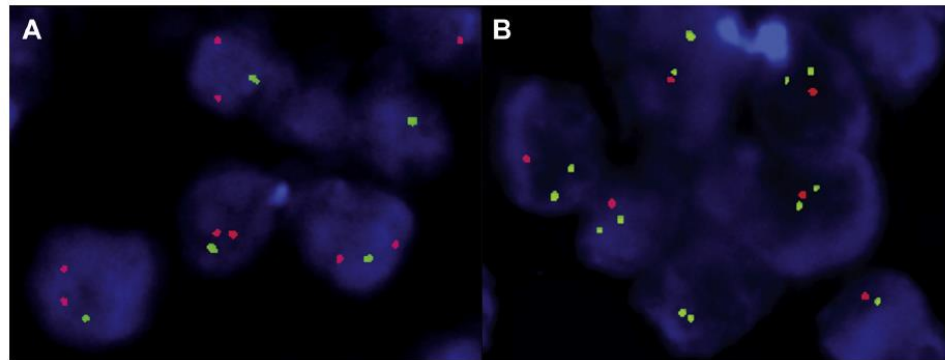


Figura 17. Codelección 1p/19q (FISH). En A se observan 2 señales rojas correspondientes a 1q42 y una señal verde para 1p32. En B hay dos señales verdes para 19p13 y una señal roja para 19q13. (Tomado de Pekmezci M, Perry A. Practical molecular pathologic diagnosis of infiltrating gliomas. Surg Pathol Clin. 2015;8(1):49-61)

2.7.7 Mecanismos de mantenimiento de los telómeros

Los telómeros son complejos de repeticiones de nucleótidos localizados al final de los cromosomas. Las telomerasas son las enzimas encargadas de agregar más nucleótidos a los telómeros, por lo que su inactivación provoca que éstos se acorten con cada ciclo celular. Este acortamiento eventualmente inducirá el proceso de apoptosis. (5)

Las células tumorales han desarrollado mecanismos para mantener la longitud de sus telómeros. Entre éstos se encuentran la activación de las telomerasas, ejemplificada por la mutación de la transcripta reversa de la telomerasa (TERT) y otras vías alternativas de extensión de telómeros como la mutación del promotor de ATRX. El tipo de mecanismo utilizado por las células neoplásicas es de utilidad en la clasificación de los gliomas, ya que ambas mutaciones son mutuamente excluyentes. (5, 8)

Las mutaciones del promotor TERT provocan un aumento en la expresión de este gen y por consiguiente la activación de las telomerasas. (24) Esta alteración se encuentran en 75-78% de los oligodendrogliomas y 83% de los GBM primarios; y son significativamente menos frecuentes en astrocitomas grados II y III. Además, su asociación con la mutación de IDH y la codelección de 1p/19q refuerza su utilidad para el diagnóstico de oligodendrogliomas. (5, 8, 24, 25)

El gen ATRX se encuentra localizado en el cromosoma Xq21.1 y normalmente se expresa en el núcleo celular. (6) A diferencia de la alteración anterior, esta mutación es de tipo inactivante (pérdida de la expresión) y se encuentra en el 63%-75% de los astrocitomas grado II, III y en el 57% de los glioblastomas secundarios. Además, es muy infrecuente en los glioblastomas primarios (4%) y pediátricos (20%). (25) En un estudio de más de 300 tumores, casi todos los que mostraron mutación de ATRX también tuvieron mutaciones de IDH, y el 94% de éstos además demostraron sobreexpresión de TP53. La frecuente asociación de estas alteraciones genéticas confirma su papel en la génesis de los gliomas de origen astrocítico. Esto se reafirma gracias a la evidencia de que la mutación de ATRX es mutuamente excluyente con la codeleción 1p/19q (característica de los oligodendrogliomas). (5, 6, 8, 24)

En cuanto al valor pronóstico de la mutación del promotor TERT, los estudios han demostrado resultados contradictorios y debido a su frecuente asociación con la mutación de IDH y la codeleción de 1p/19 en los oligodendrogliomas, es difícil identificar su verdadero valor pronóstico independiente de estas otras alteraciones genéticas. (5)

Por otro lado, dos estudios demostraron, que al igual que la mutación de IDH, el ATRX se presenta en gliomas de paciente jóvenes y se asocia a mejor pronóstico. (6)

A pesar de ser un método para clasificar los gliomas, el mejor procedimiento de detección en la rutina diaria aún no se ha definido, principalmente al valorar la mutación de TERT, ya que requiere de tejido congelado. La alteración de ATRX puede ser identificada por FISH o por IHQ, no obstante ambas técnicas también han mostrado imperfecciones en la detección y entre ellas. Con IHQ, las células neoplásicas muestran pérdida de expresión, mientras que ésta se mantiene en las células no tumorales (Figura 18). (5, 6, 8)

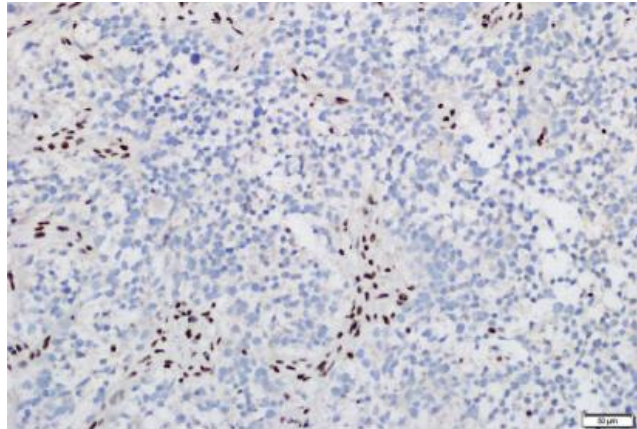


Figura 18. Mutación de ATRX (IHQ). Las células tumorales muestran una pérdida de expresión en comparación con las células endoteliales que la mantienen (control interno).
(Tomado de Pekmezci M, Perry A. Practical molecular pathologic diagnosis of infiltrating gliomas. Surg Pathol Clin. 2015;8(1):49-61)

CAPÍTULO III

MARCO METODOLÓGICO

3. MARCO METODOLÓGICO

3.1 TIPO DE ESTUDIO

El presente trabajo es un estudio observacional descriptivo que tiene como objetivo describir el perfil epidemiológico e histopatológico de los pacientes con diagnóstico de oligodendroglioma grado II y III (anaplásico) y glioblastomas tratados en el hospital Rafael Ángel Calderón Guardia. El período comprendido es del 1 de enero del 2013 al 31 de diciembre del 2015.

3.2 ÁREA Y POBLACIÓN DE ESTUDIO

3.2.1 Criterios de inclusión

El reclutamiento de los pacientes se realizó utilizando la base de datos de biopsias del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Calderón Guardia. Para ser parte del estudio, los pacientes debían cumplir los siguientes criterios de inclusión:

- 1.1. Tener un reporte de biopsia del Hospital Calderón Guardia con diagnóstico de oligodendroglioma, su variante anaplásica o glioblastoma dentro de la base de datos del servicio de Anatomía Patológica.
- 1.2. Poseer un reporte de estudio citogenético con presencia o ausencia de la codeleción 1p/19q.
- 1.3. Tener un reporte de estudio molecular con presencia o ausencia de la mutación IDH.

3.2.2 Criterios de exclusión

- a. No contar con biopsias diagnosticadas en el Hospital Calderón Guardia como oligodendroglioma, su variante anaplásica o glioblastoma.
- b. No haberse realizado la detección de la codeleción 1p/19q.
- c. No haberse realizado la detección de la mutación de la isocitrato deshidrogenasa (IDH).

3.3 VARIABLES ANALIZADAS

Las variables investigadas en este estudio incluyeron:

1. Edad.
2. Género.
3. Provincia de residencia.
4. Cantón de residencia.
5. Localización tumoral.
6. Lateralidad.
7. Tipo histológico.
8. Codeleción 1p/19q.
9. Mutación de la isocitrato deshidrogenasa (IDH).

CAPÍTULO IV

RESULTADOS

4. RESULTADOS

Después de la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión, se obtuvo una muestra de 38 pacientes, distribuidos por años de la siguiente manera: 4 casos en el año 2013, 18 casos en el 2014 y 16 casos en el 2015 (Tabla N. 2).

Tabla N. 2 Distribución de casos por año estudiado

<i>Año</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
2013	4	10.5
2014	18	47.3
2015	16	42.2
Total	38	100,0

4.1 EDAD

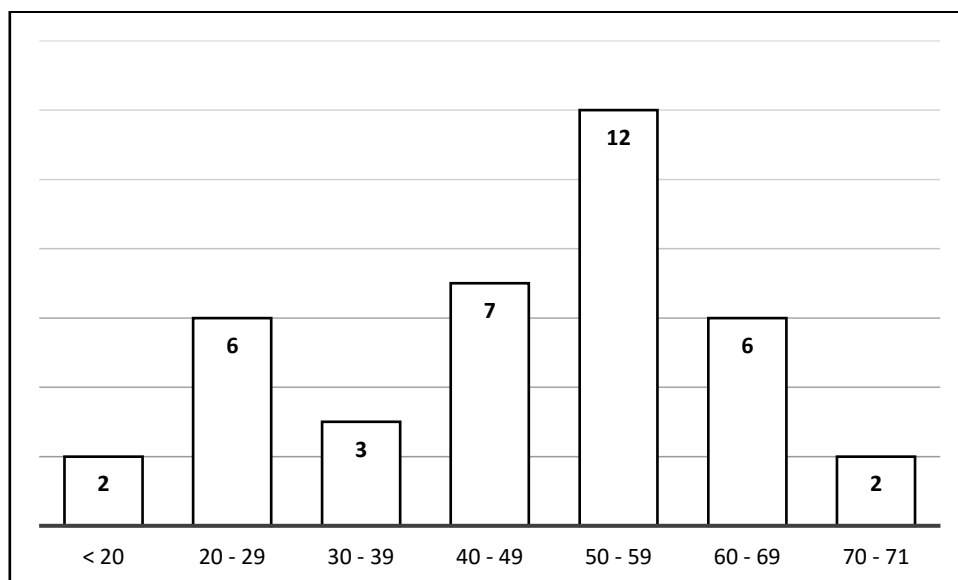
La muestra estuvo compuesta por pacientes de variados grupos etarios. El paciente de menor edad tenía 16 años y los pacientes de mayor edad tenían 71 años (2 pacientes).

La distribución general por grupos etarios se muestra en la Tabla N. 3 y Gráfico N.1.

La mayoría de los pacientes se encontraban entre las edades de 50-59 años, seguidos por los de 40-49 años (31.5% y 18.4%, respectivamente). Asimismo, se evidenció que los grupos etarios extremos (menores de 20 años y mayores de 70 años) tuvieron la minoría de los pacientes con 2 casos en cada uno de estos grupos.

Tabla N. 3 DISTRIBUCIÓN POR GRUPOS ETARIOS

<i>Edad</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
< 20	2	5.3
20 - 29	6	15.8
30 - 39	3	7.9
40 - 49	7	18.4
50 - 59	12	31.5
60 - 69	6	15.8
70 - 71	2	5.3
Total	38	100,0

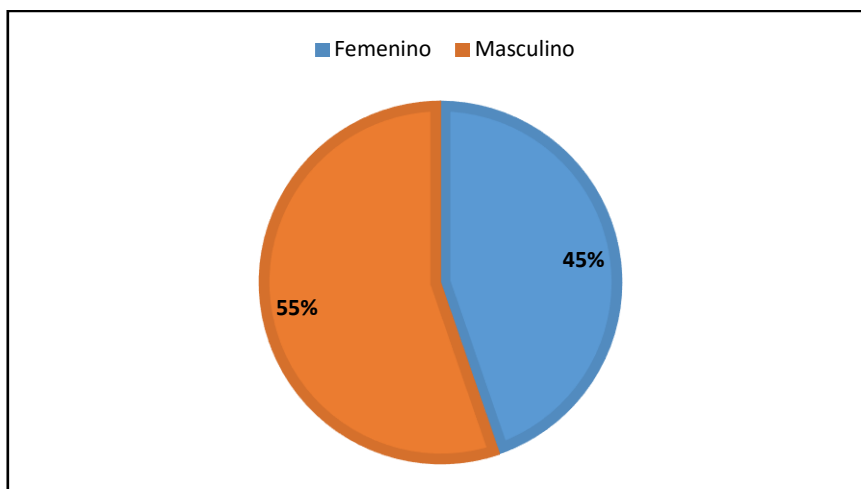
Gráfico N. 1. DISTRIBUCIÓN POR GRUPOS ETARIOS

4.2 GÉNERO

Como se muestra en la Tabla N. 4 y Gráfico N.2 de los 38 pacientes reclutados en el estudio, 21 correspondieron al género masculino (55.3%) y 17 fueron femeninas (44.7%).

Tabla N. 4 Distribución por género

<i>Género</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
Femenino	17	44.7
Masculino	21	55.3
Total	38	100,0

Gráfico N.2 DISTRIBUCIÓN POR GÉNERO

4.3 PROVINCIA DE RESIDENCIA

El área de atracción del Hospital Calderón Guardia comprende 3 provincias: San José, Limón y Cartago. Como se muestra en la Tabla N. 5, la mayor proporción de los casos corresponden a pacientes con residencia en la provincia de San José con un 60.5% de los casos (23 pacientes), seguida de Limón con 9 casos (23.7%) y finalmente Cartago con 4 casos (10.5%). En dos de los 38 pacientes no se anotó la provincia de residencia, correspondiendo éstos a un caso del año 2014 y un caso del año 2015 (Tabla N. 6). Con respecto al resto de las provincias, no se encontraron casos.

Tabla N. 5 Distribución por provincias

<i>Provincia</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
San José	23	60.5
Limón	9	23.7
Cartago	4	10.5
No se anota	2	5.3
Total	38	100,0

Tabla N. 6 Distribución de casos por provincia y año estudiado

<i>Provincia</i>	<i>Año</i>			<i>Total</i>
	<i>2013</i>	<i>2014</i>	<i>2015</i>	
San José	3	12	8	23
Limón	1	4	4	9
Cartago	0	1	3	4
No se anota	0	1	1	2
Total	4	18	16	38

4.4 CANTÓN DE RESIDENCIA

Tabla N. 7 Distribución por cantones

<i>Cantón</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
Goicoechea	6	15.8
Moravia	5	13.1
San José	5	13.1
Pococí	4	10.5
Montes de Oca	3	7.9
Siquirres	3	7.9
Vásquez de Coronado	3	7.9
Cartago	2	5.3
Limón	2	5.3
Turrialba	2	5.3
Curridabat	1	2.6
No se anota	2	5.3
Total	38	100,0

En cuanto a la variable del cantón de residencia (Tabla N. 7), el mayor número de casos se concentró en el cantón de Goicoechea (6 casos, 15.8%), seguido de Moravia y San José con 5 casos cada uno. En el cuarto lugar se ubicó el cantón de Pococí con 4 casos. Montes de Oca, Vásquez de Coronado y Siquirres tuvieron 3 casos cada uno. De la misma manera, Cartago, Limón y Turrialba mostraron 2 casos cada uno y solamente se registró un caso en el cantón de Curridabat. Del total

de 38 casos, en 2 de ellos no se documentó el cantón de residencia, los cuales corresponden a los dos pacientes en los que tampoco se describió la provincia.

4.5 LOCALIZACIÓN TUMORAL

Tabla N. 8 Distribución por localización tumoral

<i>Localización tumoral</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
Afecta múltiples lóbulos	12	31.6
Frontal	11	28.9
Temporal	8	21.1
Parietal	7	18.4
Occipital	0	0,0
Total	38	100,0

Con respecto a la frecuencia en la localización tumoral descrita al momento del diagnóstico, 12 de los 38 casos (31.6%) mostraron compromiso de múltiples lóbulos ipsilaterales, ninguno de ellos cumplía criterios diagnósticos de gliomatosis cerebri. Al analizar los resultados de los lóbulos de forma individual, el lóbulo frontal fue el más frecuentemente afectado correspondiendo a 11 de los 38 casos (28.9%), seguido del lóbulo temporal (8 casos, 21.1%) y en tercer lugar el lóbulo parietal con 7 casos (18.4%). No se encontraron casos que describieran tumores localizados en el lóbulo occipital. (Tabla N. 8)

4.6 LATERALIDAD

Como se muestra en las Tabla N. 9, el 60.5% de los casos (23/38 casos) se localizaron en los lóbulos del hemisferio derecho y el 39.5% (15 casos restantes) en el hemisferio izquierdo.

Tabla N. 9 Distribución por hemisferio afectado

<i>Lateralidad</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
Derecho	23	60.5
Izquierdo	15	39.5
Total	38	100,0

4.7 TIPO HISTOLÓGICO

Tabla N. 10 Distribución por tipo histológico

<i>Tipo histológico</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
Glioblastoma	26	68.4
Oligodendroglioma	10	26.3
Oligodendroglioma anaplásico	2	5.3
Total	38	100,0

El foco de este estudio fueron 3 gliomas en particular: el oligodendroglioma (grado II), el oligodendrogliomas anaplásico (grado III) y el glioblastoma (grado IV).

De estos tres gliomas mencionados, el de mayor frecuencia fue el glioblastoma, los cuales correspondieron a 26 de los 38 casos totales (68.4%), seguido del único glioma de bajo grado estudiado (oligodendroglioma grado II) con 10 casos (26.3%) y finalmente el de menor prevalencia fue el oligodendrogliomas anaplásico, del cual se encontraron solamente 2 casos (ambos reportados en el año 2013). (Tabla N. 10)

Tabla N. 11 Distribución de los tipos histológicos por año estudiado

<i>Tipo histológico</i>	<i>Año</i>			<i>Total</i>
	<i>2013</i>	<i>2014</i>	<i>2015</i>	
Glioblastoma	0	13	13	26
Oligodendroglioma	2	5	3	10
Oligodendroglioma anaplásico	2	0	0	2
Total	4	18	16	38

Al analizar los resultados obtenidos en cada año por separado, lo primero que llama la atención es que los 4 casos que se incluyeron del año 2013 correspondían solamente a tumores oligodendrogliales: 2 casos de tumores grado II y 2 casos de tumores anaplásicos. Como se describió anteriormente, éstos últimos fueron los únicos oligodendrogliomas anaplásicos en el estudio. En los otros años abarcados se mantiene la alta prevalencia de los glioblastomas en comparación a los tumores oligodendrogliales. (Tabla N. 11)

Al comparar el subtipo histológico con los grupos etarios se observó que los 10 casos correspondientes a oligodendrogliomas grado II se presentaron en los pacientes entre los 16 y los 49 años. Además, los gliomas de alto grado estudiados mostraron una mayor frecuencia entre los

40 y 69 años, sin encontrarse ningún tumor anaplásico ni glioblastoma en los pacientes menores de 20 años. (Tabla N. 12)

Tabla N.12 Comparación de tipo histológico y grupo etario

<i>Edad</i>	<i>Tipo histológico</i>			<i>Total</i>
	<i>Oligodendroglioma Grado II</i>	<i>Oligodendroglioma Anaplásico Grado III</i>	<i>Glioblastoma</i>	
< 20	2	0	0	2
20 - 29	4	0	2	6
30 - 39	2	0	1	3
40 - 49	2	1	4	7
50 - 59	0	0	12	12
60 - 69	0	1	5	6
70 - 71	0	0	2	2
Total	10	2	26	38

Asimismo, se comparó el subtipo histológico y la localización tumoral (Tabla. N. 13). Con respecto a los lóbulos individuales se encontró que el oligodendroglioma grado II tuvo una predilección por el lóbulo temporal, seguido en segundo lugar por el lóbulo frontal (4 y 3 casos, respectivamente). De la misma manera se evidenció que el 50% de los oligodendrogliomas anaplásicos se presentaron en el lóbulo temporal (1 caso). En el caso del glioblastoma el lóbulo frontal fue el más frecuentemente afectado (8 casos), solamente precedido por la afectación de múltiples lóbulos.

Tabla N. 13 Comparación de tipo histológico y localización tumoral

<i>Localización tumoral</i>	<i>Tipo Histológico</i>			<i>Total</i>
	<i>Oligodendroglioma Grado II</i>	<i>Oligodendroglioma Anaplásico Grado III</i>	<i>Glioblastoma</i>	
Afecta múltiples lóbulos	2	1	9	12
Frontal	3	0	8	11
Temporal	4	1	3	8
Parietal	1	0	6	7
Occipital	0	0	0	0
Total	10	2	26	38

4.8 CODELECIÓN 1p/19q

Esta variable se aplicó a los 12 casos de tumores oligodendrogiales y se dividió en 2 posibles resultados: presencia o ausencia de la codelección. Además se realizó una comparación de su presencia según el grado tumoral y el grupo etario. El análisis de esta codelección se realizó en el Laboratorio de Citogenética del Hospital Nacional de Niños mediante método de FISH.

Tomando en cuenta lo anterior, se analizó la frecuencia de esta variable en los 12 de tumores oligodendrogiales en total, la cual mostró que 50% de ellos se encontraba codeleccionado y 50% resultaron negativos (Tabla N. 14). Cabe aclarar que, si bien la nueva clasificación indica que estos casos negativos (tanto para esta alteración como para la mutación de IDH) deben designarse como “gliomas difusos con fenotipo oligodendrogial”, se mantiene el nombre de “oligodendroglioma” en el estudio ya que así fueron diagnosticados los casos (previo nueva clasificación).

Tabla N. 14 Distribución de la codelección 1p/19 q en los tumores oligodendrogiales

<i>Codelección 1p19q</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
Ausente	6	50,0
Presente	6	50,0
Total	12	100,0

Cuando se comparó la presencia o ausencia de esta codelección según tipo histológico, se encontró que los tanto los casos codeleccionados como los no mutados incluían 5 oligodendrogliomas grado II y 1 caso de oligodendroglioma anaplásico, es decir 50% de los tumores de ambos sutipos histológicos mostraron la codelección y 50% fueron negativos. (Tabla N. 15 y Gráfico N.3).

Tabla N. 15 Distribución de casos codeleccionados y no codeleccionados según tipo histológico

<i>Codelección 1p19q</i>	<i>Tipo Histológico</i>		<i>Total</i>
	<i>Oligodendroglioma G II</i>	<i>Oligodendroglioma Anaplásico G III</i>	
Presente	5	1	6
Ausente	5	1	6
Total	10	2	12

Gráfico N.3. Distribución de casos codeleccionados y no codeleccionados según tipo histológico

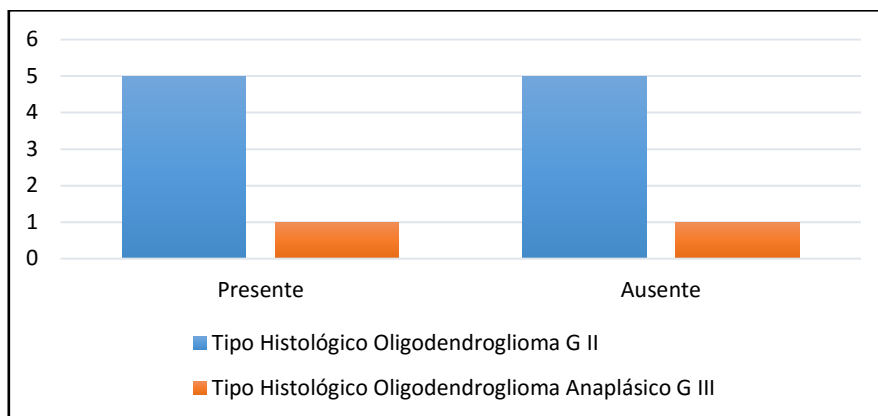


Tabla N. 16 Distribución de casos codeleccionados y no codeleccionados por grupos etarios

Edad	Codelección 1p/19q		Total
	Presente	Ausente	
< 20	1	1	2
20 - 29	2	2	4
30 - 39	1	1	2
40 - 49	2	1	3
50 - 59	0	0	0
60 - 69	0	1	1
70 - 71	0	0	0
Total	6	6	12

En la Tabla N. 16 se muestra la comparación entre la codelección y los grupos etarios. Los datos demostraron que el total de tumores codeleccionados se presentaron en los pacientes menores de 50 años (50% menores de 30 años). Los casos no codeleccionados mostraron una distribución similar con la excepción de 1 caso entre los 60-69 años.

4.9 MUTACIÓN DE ISOCITRATO DESHIDROGENASA

Esta mutación se analizó en los 38 casos, los cuales se catalogaron en dos posibles resultados: presencia o ausencia de la mutación de la isocitrato deshidrogenasa (IDH). Al igual que la variable anterior, la mutación de IDH se comparó entre los años estudiados, el tipo histológico y el grupo etario. Su análisis se realizó en el Laboratorio de Biología Molecular del Hospital Nacional de Niños mediante secuencia con PCR transcriptasa reversa.

Como se observa en la Tabla N. 17, los tumores no mutados mostraron una mayor prevalencia general: 71.1% (27 pacientes) versus 28.9% (11 pacientes) de casos con presencia de la mutación.

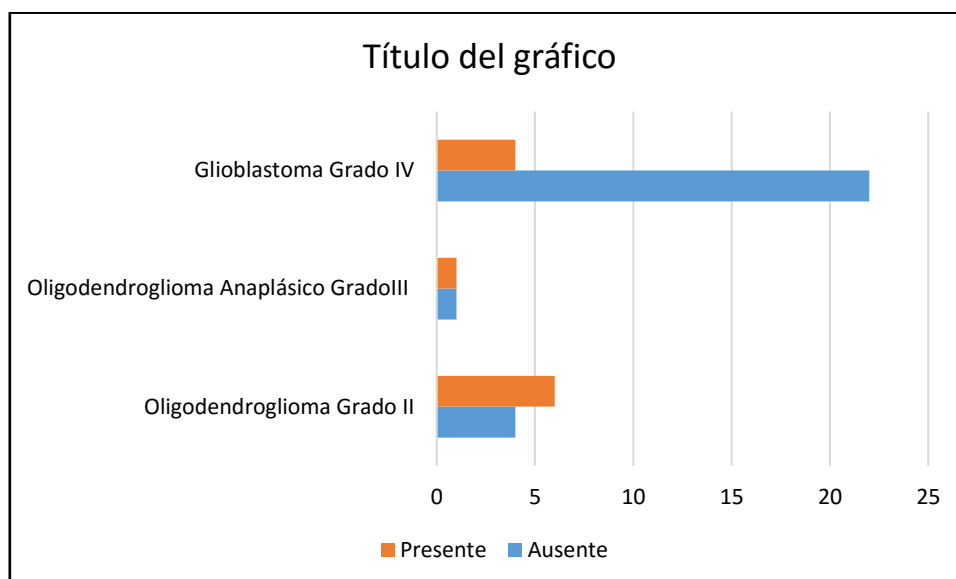
Tabla N. 17 Distribución de mutación de IDH

<i>Mutación de IDH</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
Ausente	27	71.1
Presente	11	28.9
Total	38	100,0

El análisis de la frecuencia de esta variable según el tipo histológico demostró que el grupo de los casos no mutados estuvo compuesto por 4 oligodendrogliomas grado II, 1 oligodendroglioma anaplásico grado III y 22 glioblastomas. Por otro lado, los tumores IDH-mutados consistieron de 6 oligodendrogliomas grado II, 1 oligodendroglioma anaplásico grado III y 4 glioblastomas. (Tabla N. 18 y Gráfico N. 4)

Tabla N. 18 Comparación de casos mutados y no mutados por tipo histológico

<i>Mutación de IDH</i>	<i>Tipo Histológico</i>			<i>Total</i>
	<i>Oligodendroglioma Grado II</i>	<i>Oligodendroglioma Anaplásico Grado III</i>	<i>Glioblastoma Grado IV</i>	
Ausente	4	1	22	27
Presente	6	1	4	11
Total	10	2	26	38

Gráfico N. 4 Comparación de casos mutados y no mutados por tipo histológico**Tabla N. 19 Distribución general de casos mutados y no mutados por grupo etario**

<i>Edad</i>	<i>Mutación IDH</i>		<i>Total</i>
	<i>Presente</i>	<i>Ausente</i>	
< 20	1	1	2
20 - 29	4	2	6
30 - 39	1	2	3
40 - 49	3	4	7
50 - 59	2	10	12
60 - 69	0	6	6
70 - 71	0	2	2
Total	11	27	38

La distribución de esta variable con respecto a los grupos etarios se indica en la Tabla N. 19. Los tumores IDH mutados mostraron una mayor prevalencia en los pacientes menores de 40 años (54.5%). Por el contrario, más del 60% de los pacientes que resultaron negativos para la mutación se encontraron entre los 50-71 años, siendo más frecuente en el grupo de 50-59 años (10 casos).

En la Tabla N. 20 se enumeran los 12 casos de tumores oligodendrogliales según edad de diagnóstico y estado del 1p/19q. Solamente 5 de los seis casos codeleccionados mostraron correlación con la mutación de IDH y todos éstos correspondieron a pacientes de 40 años o menos. Los otros dos casos con mutación de IDH resultaron negativos para el análisis de la codelección. En los 4 casos restantes ambas mutaciones estuvieron ausentes.

Tabla N. 20 Correlación de mutación de IDH, codeleción 1p/19q y edad de diagnóstico

<i>Tipo Histológico</i>	<i>Edad</i>	<i>Codeleción 1p/19q</i>	<i>Mutación IDH</i>
Oligodendroglioma	17	Presente	Presente
Oligodendroglioma	28	Presente	Presente
Oligodendroglioma	29	Presente	Presente
Oligodendroglioma	33	Presente	Presente
Oligodendroglioma anaplásico	40	Presente	Presente
Oligodendroglioma	46	Presente	Ausente
Oligodendroglioma	16	Ausente	Ausente
Oligodendroglioma	21	Ausente	Ausente
Oligodendroglioma	29	Ausente	Presente
Oligodendroglioma	32	Ausente	Ausente
Oligodendroglioma	47	Ausente	Presente
Oligodendroglioma anaplásico	62	Ausente	Ausente

Por otro lado, en la Tabla N. 21 se enumeran los 26 casos de glioblastomas y su edad de presentación, así como la correlación con la ausencia o presencia de la mutación de IDH. Como se puede apreciar, los casos no mutados fueron más prevalentes (22 casos) y solamente 4 casos de glioblastoma (15.4%) fueron positivos para la mutación. Éstos se presentaron en pacientes menores de 60 años, mientras que los casos no mutados tuvieron una distribución más heterogénea en cuanto a la edad de presentación.

Tabla N. 21 Correlación de glioblastomas con la edad de presentación y estado mutacional de IDH

<i>Edad</i>	<i>Género</i>	<i>Localización tumoral</i>	<i>Mutación IDH</i>
29	femenino	frontal	presente
40	masculino	afecta múltiples lóbulos	presente
51	femenino	parietal	presente
56	masculino	afecta múltiples lóbulos	presente
28	masculino	frontal	ausente
30	femenino	frontal	ausente
42	femenino	frontal	ausente
43	masculino	parietal	ausente
45	femenino	afecta múltiples lóbulos	ausente
51	masculino	frontal	ausente
52	femenino	afecta múltiples lóbulos	ausente
53	femenino	parietal	ausente
54	masculino	temporal	ausente
55	masculino	temporal	ausente
56	femenino	afecta múltiples lóbulos	ausente
57	masculino	temporal	ausente
58	femenino	frontal	ausente
58	masculino	afecta múltiples lóbulos	ausente
59	masculino	afecta múltiples lóbulos	ausente
61	masculino	frontal	ausente
65	masculino	parietal	ausente
66	femenino	afecta múltiples lóbulos	ausente
67	masculino	frontal	ausente
68	femenino	parietal	ausente
71	masculino	afecta múltiples lóbulos	ausente
71	masculino	parietal	ausente

CAPÍTULO V

DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN

Los tumores primarios del sistema nervioso central constituyen una pequeña proporción de todas las neoplasias malignas en adultos, sin embargo se asocian a una alta morbilidad y, en algunos subtipos histológicos, a una alta mortalidad. Los gliomas son el grupo de tumores más prevalentes y de éstos el glioblastoma ocupa el primer lugar en frecuencia. Con los avances moleculares actuales se ha mejorado el conocimiento de la gliomagénesis y han permitido identificar factores pronósticos y predictivos en estos pacientes.

En Costa Rica, las neoplasias del sistema nervioso central han mostrado un incremento en la incidencia y, lo que es aún más importante, en la mortalidad, posicionándose en el noveno lugar de causas de mortalidad por cáncer en hombres. Sin embargo, existe una debilidad en el registro de estos tumores, ya que se agrupan en una sola categoría sin división por subtipos histológicos. (21)

Ante esta realidad, surge la necesidad de tener un conocimiento cada vez más detallado y actualizado sobre las características epidemiológicas de estas neoplasias. En el año 2012, Esquivel-Miranda et al, realizaron un perfil epidemiológico de 95 pacientes diagnosticados con gliomas en los 3 principales hospital de la capital costarricense. Los resultados de este estudio (descritos previamente) demostraron una concordancia epidemiológica con la literatura internacional y fue el primer paso hacia la creación de una base de datos epidemiológicos de estas neoplasias. (17) Sin embargo, este estudio no incluyó una característica clave que en la actualidad es criterio diagnóstico para los gliomas: el estado mutacional de estas neoplasias, particularmente la codelección 1p/19q y mutación de la isocitrato deshidrogenasa (IDH).

Este estudio nace como un primer paso hacia el conocimiento de las características sociodemográficas, histológicas y moleculares de los gliomas, con el fin de impulsar la creación de una base de datos completa de los pacientes portadores de gliomas.

Después de aplicar los criterios de inclusión y exclusión descritos en la metodología, se reclutaron un total de 38 pacientes: 4 casos en el año 2013, 18 casos en el 2015 y 16 casos en el 2015 (Tabla N.2). Desde el inicio del estudio se esperaba una muestra pequeña dado lo infrecuente de estos tumores en la población adulta (menos del 2% de todas las neoplasias). (5, 16) Vale la pena destacar que una de las limitaciones que tiene el estudio es el hecho de que los casos estudiados corresponden solamente a la población adscrita al Hospital Calderón Guardia, por lo que se deja por

fuera todos aquellos casos valorados en otros centros hospitalarios tanto de la Caja Costarricense del Seguro Social como en los centros privados, por lo tanto no constituye una verdadera muestra de la población general.

Según la base de datos del servicio de Anatomía Patológica del hospital Calderón Guardia, en el año 2013 se reportaron 26 pacientes con diagnósticos de oligodendroglioma grado II, oligodendroglioma anaplásico grado III o glioblastoma, sin embargo solamente 4 casos cumplieron el requisito de los exámenes moleculares. Esto se debió probablemente al hecho de que los estudios genéticos recién empezaban a realizarse en nuestro país y no eran un análisis extensamente conocidos de ni uso rutinario en ese momento, por lo que a muchos de los gliomas diagnosticados en el año en cuestión no se les realizó el estudio de mutaciones.

Gracias a la divulgación de la importancia diagnóstica y pronóstica de las mutaciones genéticas en los gliomas, el análisis de la codeleción 1p/19q y la mutación de IDH se hacen de conocimiento general entre los expertos en neuropatología y neuro-oncología. Esto puede explicar el aumento en el número de casos obtenidos en los años 2014 y 2015, en los cuales la mayoría de los tumores diagnosticados contaban con los estudios moleculares correspondientes.

La muestra estuvo compuesta por 21 pacientes masculinos y 17 pacientes femeninas (55.3% y 44.7%, respectivamente), cuyas edades oscilaban entre los 16 y 71 años, con un promedio de edad al momento del diagnóstico de 47 años. Asimismo, el grupo de edades entre los 40-59 años concentró el 50% de los casos. Estos resultados concuerdan con la estadística internacional, en la cual se describe que estas neoplasias se presentan entre los 46 años y los 62 años, así como la predilección por el género masculino.

De acuerdo a la estadística nacional, la provincia de San José presenta la mayor incidencia de neoplasias del sistema nervioso central, con el cantón central (San José), Goicoechea y Coronado ocupando los 3 primeros lugares. (18, 19) Este estudio confirmó la prevalencia en la capital, donde se concentraron más del 60% de los casos estudiados. Sin embargo, en cuanto a frecuencia por cantones se obtuvieron datos diferentes, ya que la mayoría de los pacientes se registraron en el cantón de Goicoechea y el cantón central ocupó el tercer lugar.

Los tipos histológicos estudiados correspondieron a gliomas difusos, específicamente oligodendroglioma grado II, oligodendroglioma anaplásico grado III y el glioblastoma grado IV. El glioblastoma demostró ser el subtipo histológico más prevalente en esta muestra, con 68.4% (26/38 casos), seguido de lejos por el oligodendroglioma grado II (10 casos) y por último el oligodendroglioma anaplásico (2 casos). Asimismo, al comparar cada subtipo tumoral con la edad

de presentación, se evidenció la predilección del glioblastoma por los pacientes mayores de 50 años, así como su baja frecuencia en los pacientes menores de 40 años (7.9%) y la ausencia de este tumor en los menores de 20 años. Por otro lado, el único glioma de bajo grado que se incluyó en el estudio mostró un comportamiento opuesto al anterior, ya que la totalidad de los casos de oligodendroglioma grado II se presentaron en los pacientes menores de 40 años. Estos resultados correlacionan con lo que se describe en la literatura y estadísticas internacionales, en las cuales el GBM contabiliza más del 50% de las neoplasias primarias del sistema nervioso central y se presenta principalmente entre los 45-70 años, a diferencia de los tumores oligodendrogliales que muestra preferencia por pacientes más jóvenes (30-50 años). (4, 16, 20)

Uno de los principales objetivos de este estudio consistía en conocer el estado mutacional de estos gliomas, particularmente la presencia o ausencia de la mutación de isocitrato deshidrogenasa y la codeleción 1p/19q. La primera se evaluó en los 38 casos, mientras que la codeleción se limitó a los 12 casos de tumores oligodendrogliales.

Como ya se mencionó en otros apartados, estas mutaciones tienen valor pronóstico y predictivo en estos tumores, ya que se relacionan con mayor supervivencia y mejor respuesta a los tratamientos actuales. Igualmente, ambas alteraciones genéticas se asocian a menor edad de presentación (45 años o menos) tanto en los tumores oligodendrogliales como en los astrocíticos. Asimismo, en la nueva clasificación de tumores del sistema nervioso central publicado recientemente por la OMS, estas alteraciones adquirieron un valor diagnóstico, convirtiéndose en criterios objetivos para la clasificación y nomenclatura de los gliomas. (4-6, 8, 16, 27)

Como ya se conoce, más del 90% de los GBM corresponde a los glioblastomas primarios, los cuales se caracterizan por ser IDH-no mutados. En este estudio se encontró un porcentaje similar, ya que al desglosar la variable de la mutación de IDH según el tipo histológico se identificó que el 86.4% de los glioblastomas (22/26 casos) fueron negativos para esta mutación. Por el contrario, los tumores oligodendrogliales demostraron la presencia de la mutación en el 60% de los tumores grado III y 50% en los grado II. Estos valores son inferiores a los reportados por los expertos: 80% y 85%, respectivamente. Además, se comparó esta variable con los diferentes grupos etarios y se demostró que la mayoría de las neoplasias mutadas se presentaron en pacientes menores de 40 años, lo cual, nuevamente, concuerda con la literatura.

En los análisis de la codeleción 1p/19q se identificó que la mitad de los oligodendrogliomas grado II y la mitad de los tumores anaplásicos presentaron la codeleción; por lo tanto el otro 50% de cada uno de estos tumores fueron negativos. Los resultados obtenidos son menores a los descritos en la

literatura, en la cual se menciona entre un 80-90% de codeleción 1p/19q en los oligodendrogliomas grado II. (5, 16) Sin embargo, la frecuencia de esta alteración en los casos del subtipo anaplásico sí mostró correlación con lo establecido por los expertos. No obstante, es de importancia mencionar que la muestra de tumores anaplásicos en este estudio es sumamente escasa (2 casos), por lo que sus valores de frecuencia no son confiables.

Al comparar la presencia de la codeleción con los diferentes grupos etarios se obtuvo que el 100% de los tumores codelecionados se presentaron en pacientes de 46 años o menores, lo que concuerda con lo descrito anteriormente.

Asimismo, en los casos de oligodendrogliomas grados II y III fue importante cotejar la presencia o ausencia de ambas mutaciones en cada uno de los pacientes, para identificar la correlación entre éstas.

Las dos alteraciones estuvieron presentes en 5 pacientes, todos ellos menores de 40 años. El otro tumor oligodendroglioma positivo para la codeleción 1p/19q mostró un resultado IDH-no mutado y correspondió al paciente de 46 años. Por otro lado, los otros dos tumores IDH-mutados restantes no presentaron la codeleción. Llama la atención que en uno de los casos clasificados como oligodendroglioma anaplásico fue negativo para ambas mutaciones, lo que podría sugerir que se trataba de un glioblastoma primario, IDH-no mutado cuya biopsia no fue representativa.

CAPÍTULO VI
CONCLUSIÓN Y
RECOMENDACIONES

6. CONCLUSIÓN Y RECOMENDACIONES

6.1 CONCLUSIONES GENERALES

A pesar de que los tumores cerebrales solamente representan una pequeña fracción de todas las neoplasias adultas, éstos, sin duda, ostentan una significativa morbimortalidad debido a su localización y a la dificultad de algunos casos para obtener una resección quirúrgica completa. Esto ocurre especialmente en los gliomas difusos, los cuales a su vez corresponden al grupo de tumores primarios más frecuentes en el sistema nervioso central.

El glioblastoma es el mejor ejemplo de lo mencionado anteriormente: es la neoplasia glial más prevalente y la más agresiva.

En la actualidad, se ha acrecentado el conocimiento de la génesis de estos tumores, así como la presencia de ciertas alteraciones genéticas, por ejemplo la mutación de isocitrato deshidrogenasa y la codeleción 1p/19q, que le brindan un valor diagnóstico, pronóstico y predictivo a los gliomas.

En Costa Rica, las neoplasias cerebrales han causado 114 muertes relacionadas a cáncer según el último reporte de mortalidad del año 2015. Asimismo, se han implementado en los últimos años el análisis de las mutaciones mencionadas para catalogar mejor a estos pacientes.

Los resultados de este estudio mostraron importantes similitudes con la literatura mundial, ya que se identificó que más del 50% de los pacientes del estudio fueron del género masculino y que la mayoría de los tumores estudiados se presentaron entre los 40-69 años. También, al valorar los tres tipos histológicos investigados el glioblastoma fue el más prevalente (cerca del 70%), y éstos se presentaron principalmente en pacientes mayores de 50 años. La mayoría de estos pacientes mostraron ausencia de la mutación de IDH, correspondiendo a glioblastomas primarios.

Por otro lado, los casos del glioma de bajo grado se manifestaron en los pacientes menores de 50 años. Asimismo, el 50% de los tumores oligodendrogiales presentaron la codeleción 1p/19q, asociada a mejor pronóstico y menor edad de presentación, lo que se confirmó al demostrar que estos casos codelecionados correspondían a menores de 40 años. Solamente un caso codelecionado no estuvo asociado a la mutación de IDH, es decir más del 80% de los pacientes exhibieron una correlación entre ambas mutaciones, característica necesaria para el adecuado diagnóstico.

Este es un inicio en la tarea de crear una base de datos completa de los pacientes portadores de gliomas, la cual permita identificar, separar y estratificar grupos de pacientes según sus factores pronósticos y predictivos. A la vez, este estudio pretende ser una base para el siguiente paso: realizar un seguimiento de estos pacientes para determinar el comportamiento individual de la sobrevida y respuesta al tratamiento en comparación a la estadística mundial y correlacionarla con las alteraciones genéticas.

6.2 RECOMENDACIONES

Entre las recomendaciones que se pueden extraer de este estudio podemos enumerar:

1. Educar sobre la existencia de las alteraciones moleculares, así como su la importancia diagnóstica, pronóstica y predictiva con el fin de que se realicen en todos los casos de gliomas.
2. Incorporar estos análisis en el trabajo rutinario diagnóstico en los laboratorios de patología, ya sea mediante inmunohistoquímica o por medio de los laboratorios de citogenética y biología molecular.
3. Difundir la nueva clasificación y nomenclatura de la Organización Mundial de la Salud para unificar conceptos y diagnósticos.
4. Continuar con la creación y establecimiento de la base de datos de los pacientes de gliomas en cada uno de los hospitales para permitir una estratificación y clasificación de los pacientes según los factores pronósticos y predictivos presentes en cada caso.
5. Establecer un registro detallado con una base de datos a nivel nacional, una vez obtenidos los datos de cada centro hospitalario tanto público como privado.
6. Identificar la sobrevida general y sobrevida libre de progresión en los pacientes costarricenses diagnosticados con gliomas.
7. Fomentar el estudio de la neuropatología de una forma completa y precisa, apegándose a los criterios diagnósticos establecidos por paneles de expertos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Polivka J, Polivka J, Jr., Rohan V, Pesta M, Repik T, Pitule P, et al. Isocitrate dehydrogenase-1 mutations as prognostic biomarker in glioblastoma multiforme patients in West Bohemia. *Biomed Res Int.* 2014;2014:735659.
2. Cheng HB, Yue W, Xie C, Zhang RY, Hu SS, Wang Z. IDH1 mutation is associated with improved overall survival in patients with glioblastoma: a meta-analysis. *Tumour Biol.* 2013;34(6):3555-9.
3. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. 4th ed. Bosman FT, Jaffe ES, Lakhani SR, Ohgaki H, editors. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2007. 309 p.
4. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Ellison DW, Figarella-Branger D, et al. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. Revised 4th Edition ed. Bosman FT, Jaffe ES, Lakhani SR, Ohgaki H, editors. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2016. 408 p.
5. Pekmezci M, Perry A. Practical molecular pathologic diagnosis of infiltrating gliomas. *Surg Pathol Clin.* 2015;8(1):49-61.
6. Siegal T. Clinical Relevance of Prognostic and Predictive Molecular Markers in Gliomas. In: Schramm J, editor. *Advances and Technical Standards in Neurosurgery: Volume 43.* Cham: Springer International Publishing; 2016. p. 91-108.
7. Agnihotri S, Burrell KE, Wolf A, Jalali S, Hawkins C, Rutka JT, et al. Glioblastoma, a Brief Review of History, Molecular Genetics, Animal Models and Novel Therapeutic Strategies. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis.* 2013;61(1):25-41.
8. Appin CL, Brat DJ. Biomarker-driven diagnosis of diffuse gliomas. *Molecular Aspects of Medicine.* 2015;45:87-96.
9. Cure GC, Aristizabal G, Aristizabal J, Roa CL, Alvarado H. Características demográficas y patológicas de los tumores del sistema nervioso central estudiados en la clínica El Bosque. *Acta Neurol Colomb.* 2011;27(2).
10. Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW. The New WHO Classification of Brain Tumours.

11. Kleihues P, Louis DN, Scheithauer BW, Rorke LB, Reifenberger G, Burger PC, et al. The WHO Classification of Tumors of the Nervous System. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 2002;61(3):215-25.
12. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. *Acta Neuropathologica*. 2007;114(2):97-109.
13. Louis DN, Perry A, Burger P, Ellison DW, Reifenberger G, von Deimling A, et al. International Society of Neuropathology-Haarlem Consensus Guidelines for Nervous System Tumor Classification and Grading.
14. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathologica*. 2016;131(6):803-20.
15. Nayak L, Lee EQ, Wen PY. Epidemiology of brain metastases. *Current oncology reports*. 2012;14(1):48-54.
16. Huttner A. Overview of primary brain tumors: pathologic classification, epidemiology, molecular biology, and prognostic markers. *Hematology/oncology clinics of North America*. 2012;26(4):715-32.
17. Esquivel-Miranda M, Vargas-Valenciano Eea. Características epidemiológicas de la población adulta con diagnóstico de gliomas atendida en los Hospitales Metropolitanos de San José, Costa Rica durante los años 2010-2012. *Revista Neuroeje- Asociación Costarricense de Ciencias Neurológicas (ACCN)*. 2012;Volumen 25 (1)(Enero-Junio 2012):39-46.
18. Incidencia de tumores malignos en la población masculina según localización anatómica y grupo de edad, Costa Rica. Ministerio de Salud de Costa Rica; 2014.
19. Incidencia de tumores malignos en la población femenina según localización anatómica y grupo de edad, Costa Rica. Ministerio de Salud de Costa Rica; 2014.
20. Ostrom QT, Gittleman H, Fulop J, Liu M, Blanda R, Kromer C, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2008-2012. *Neuro-Oncology*. 2015;17(suppl 4):iv1-iv62.

21. Mortalidad por tumores malignos más frecuentes en la población masculina según localización anatómica por grupos de edad, Costa Rica. Ministerio de Salud; 2015.
22. Mortalidad por tumores malignos en la población femenina según localización anatómica por grupo de edad, Costa Rica. Ministerio de Salud de Costa Rica; 2015.
23. Mortalidad por tumores malignos en la población masculina según localización anatómica y grupos de edad. San José, Costa Rica.: Ministerio de Salud de Costa Rica; 2016.
24. Waitkus MS, Diplas BH, Yan H. Isocitrate dehydrogenase mutations in gliomas. *Neuro-Oncology*. 2016;18(1):16-26.
25. Thakkar JP, Dolecek TA, Horbinski C, Ostrom QT, Lightner DD, Barnholtz-Sloan JS, et al. Epidemiologic and Molecular Prognostic Review of Glioblastoma. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2014;23(10):1985-96.
26. Dang L, Yen K, Attar EC. IDH mutations in cancer and progress toward development of targeted therapeutics. *Annals of Oncology*. 2016;27(4):599-608.
27. Dang L, Jin S, Su SM. IDH mutations in glioma and acute myeloid leukemia. *Trends in Molecular Medicine*. 2010;16(9):387-97.
28. Glastonbury CM, Tihan T. Practical Neuroimaging of Central Nervous System Tumors for Surgical Pathologists. *Surgical pathology clinics*. 2015;8(1):1-26.
29. Smits M. Imaging of oligodendroglioma. *The British journal of radiology*. 2016;89(1060):20150857.

ANEXOS

ANEXO 1: HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Perfil epidemiológico e histopatológico de los pacientes portadores de oligodendroglioma y glioblastomas en el Hospital Calderón Guardia del 1 de enero del 2013 al 31 de diciembre del 2015.

CÓDIGO: _____ FECHA DE RECOLECCIÓN DE

DATOS: _____

EDAD: _____

SEXO: 1. MASCULINO _____

2. FEMENINO _____

PROVINCIA DE RESIDENCIA: 1. Provincia _____ 2. No se anota.

- a. SAN JOSÉ _____
- b. ALAJUELA _____
- c. HEREDIA _____
- d. CARTAGO _____
- e. PUNTARENAS _____
- f. GUANACASTE _____
- g. LIMÓN _____

CANTÓN 1. _____

2. No se anota

LOCALIZACIÓN TUMORAL:

- 1. FRONTAL _____
- 2. PARIETAL _____
- 3. TEMPORAL _____
- 4. OCCIPITAL _____
- 5. AFECTA MÚLTIPLES LÓBULOS _____

LATERALIDAD: 1. DERECHO _____ 2. IZQUIERDO _____

TIPO HISTOLÓGICO: 1. GLIOBLASTOMA _____ 2. OLIGODENDROGLIOMA _____

3. OLIGODENDROGLIOMA ANAPLÁSICO _____

CODELECCIÓN 1p/19q: 1. PRESENTE _____ 2. AUSENTE _____

MUTACIÓN DE IDH: 1. PRESENTE _____ 2. AUSENTE _____

ANEXO 2: Algoritmo simplificado para la clasificación de los gliomas difusos basada en características histológicas y genéticas

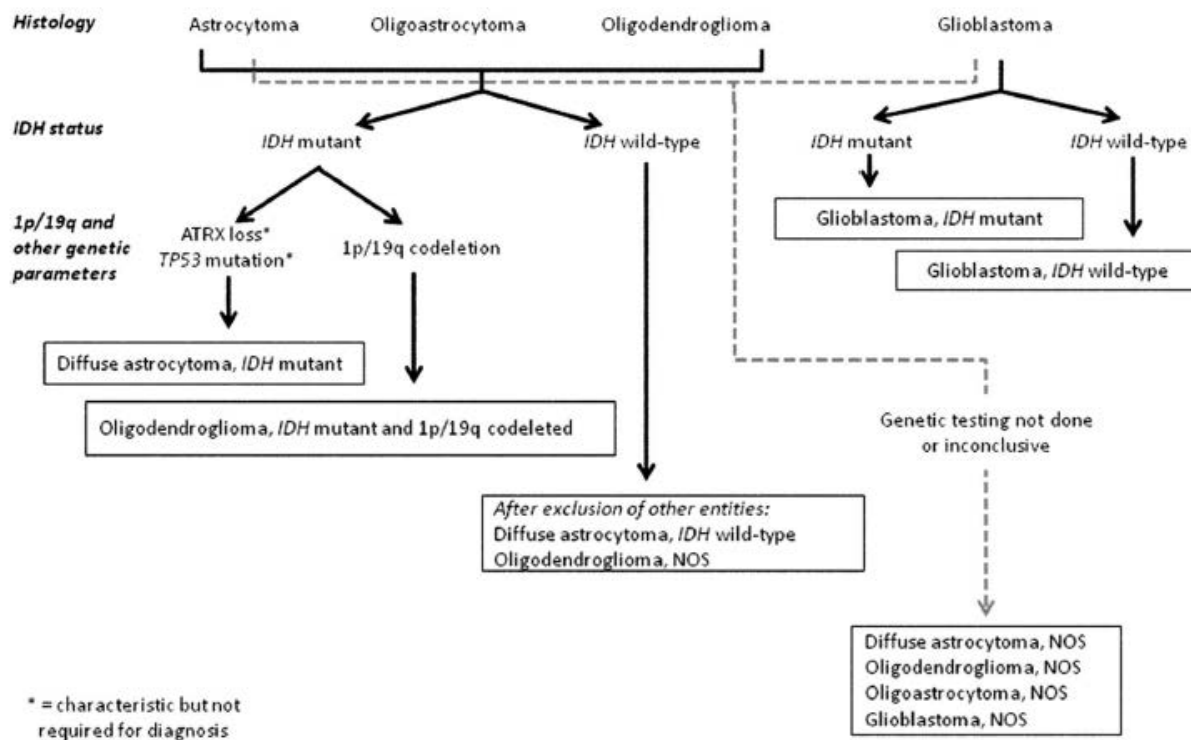


Fig. 1 A simplified algorithm for classification of the diffuse gliomas based on histological and genetic features (see text and 2016 CNS WHO for details). A caveat to this diagram is that the diagnostic “flow” does not necessarily always proceed from histology first to molecular genetic features next, since molecular signatures can

sometimes outweigh histological characteristics in achieving an “integrated” diagnosis. A similar algorithm can be followed for anaplastic-level diffuse gliomas; * Characteristic but not required for diagnosis. Reprinted from [27], with permission from the WHO

(Tomado de Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathologica*. 2016;131(6):803-20.)