

## Marcadors moleculars en glioma

El glioma és el tumor primari del sistema nerviós central més comú, suposant el 80% dels tumors malignes intracranials [1]. En el diagnòstic microscòpic, el glioma es divideix histològicament en dos subtipus: oligodendroglioma i astrocitoma. Un tercer subtipus mixt, el oligoastrocitoma, s'utilitza per descriure els gliomes on s'observa morfologia tant d'oligodendroglioma com d'astrocitoma[2].

Al 2016, els marcadors moleculars van ser introduïts per primera vegada junt a la histologia a la 4<sup>a</sup> edició de la "World Health Organization (WHO) Classification of Tumors of the central Nervous Systems"(WHO2016), per tal d'arribar a un diagnòstic integrat [3,4].

Es van definir noves entitats i algunes van ser eliminades respecte a l'última edició del 2007. La WHO2016 proposa un algorisme que separa els gliomes, primer per el patró histològic després pels marcadors moleculars. D'aquesta manera s'aconsegueix una determinació més acurada del pronòstic i desenvolupament de possibles tractaments diana. (veure taula 1)

WHO 2007	WHO 2016
Diffuse astrocytoma	Diffuse astrocytoma, IDH-mutant
	Gemistocytic astrocytoma, IDH-mutant
	Diffuse astrocytoma, IDH-wildtype
	Diffuse astrocytoma, NOS
Anaplastic astrocytoma	Anaplastic astrocytoma, IDH-mutant
	Anaplastic astrocytoma, IDH-wildtype
	Anaplastic astrocytoma, NOS
Glioblastoma	Glioblastoma, IDH-wildtype
	Glioblastoma, IDH-mutant
	Glioblastoma, NOS
Oligodendroglioma	Oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted
	Oligodendroglioma, NOS
Anaplastic oligodendroglioma	Anaplastic oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted
	Anaplastic oligodendroglioma, NOS
Oligoastrocytoma	Oligoastrocytoma, NOS
Anaplastic oligoastrocytoma	Anaplastic oligoastrocytoma, NOS
<i>Did not exist</i>	<sup>New</sup> Diffuse midline glioma H3 K27M-mutant
Gliomatosis cerebri	Deleted
Protoplasmic astrocytoma Fibrillary astrocytoma	Deleted

NOS: Not otherwise specified

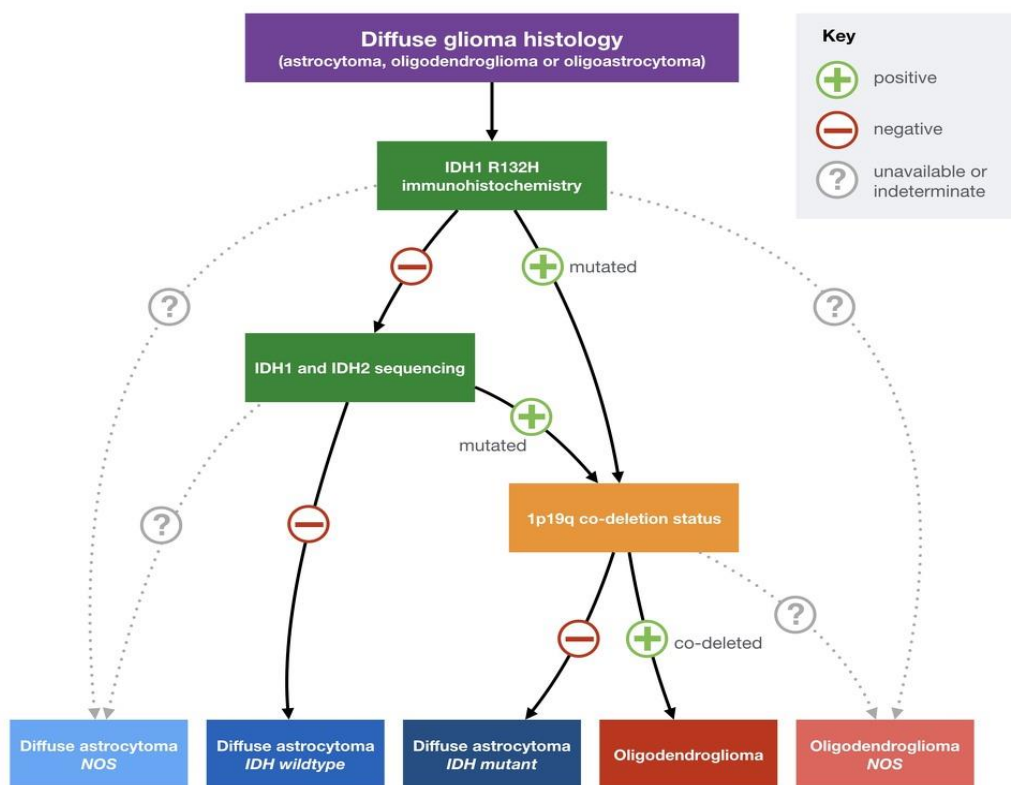
Taula1: canvis en la classificació de gliomes entre 2007 i 2016 "WHO classification Systems"[5]

# Catlab Informa

La nova classificació, defineix diferents gliomes difusos, principalment, per la presència o absència de mutacions en els gens de la isocitrat deshidrogenasa (IDH) 1 o 2, i per la codeleció del braç curt del cromosoma 1 i del braç llarg del cromosoma 19 (codeleció 1p/19q). Per tant, per exemple, el diagnòstic d'oligodendroglioma requereix la presència tant de la codeleció 1p/19q com de IDH mutat.

A més, la designació *NOS* (*not otherwise specified*) també incorporada en la nova classificació, s'utilitza en dues situacions: si les proves moleculars no han estat realitzades, o bé, si les proves moleculars no han estat concloents.[5]. *NOS* s'ha afegit als graus II i III dels oligodendrogliomes i astrocitomes i al grau IV dels glioblastomes. (Veure figura 1)

## Diffuse glioma classification



Based on the 2016 revision of the "WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. 4th Edition Revised"



Figura 1: Classificació dels gliomes difusos. Cortesia de A.Prof Frank Gaillard, Radiopaedia.org, rID: 53813.

# Catlab Informa

Tot i que hi ha un número creixent de biomarcadors en glioma, que van agafant rellevància pel seu paper cada cop més important en el desenvolupament del diagnòstic i el pronòstic, les implicacions clíniques han de ser determinades en estudis prospectius. Es per això que hi ha marcadors que ja s'utilitzen en rutina (veure a sota), i d'altres que encara s'estudien en l'àmbit de la investigació [6]

Rutina	Investigació
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>1p/19q</b></li><li>• <b>IDH1/2</b></li><li>• <b>MGMT</b></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• q10</li><li>• VEGFR</li><li>• P53</li><li>• EGFR</li><li>• PTEN</li><li>• P16INK4a/RB1</li><li>• TERT</li><li>• ATRX</li></ul>

## Codeleció 1p/19q:

La pèrdua del braç curt del cromosoma 1 i del braç llarg del cromosoma 19, es deguda a una translocació desequilibrada entre aquests dos cromosomes (veure figura 2).

# Catlab Informa

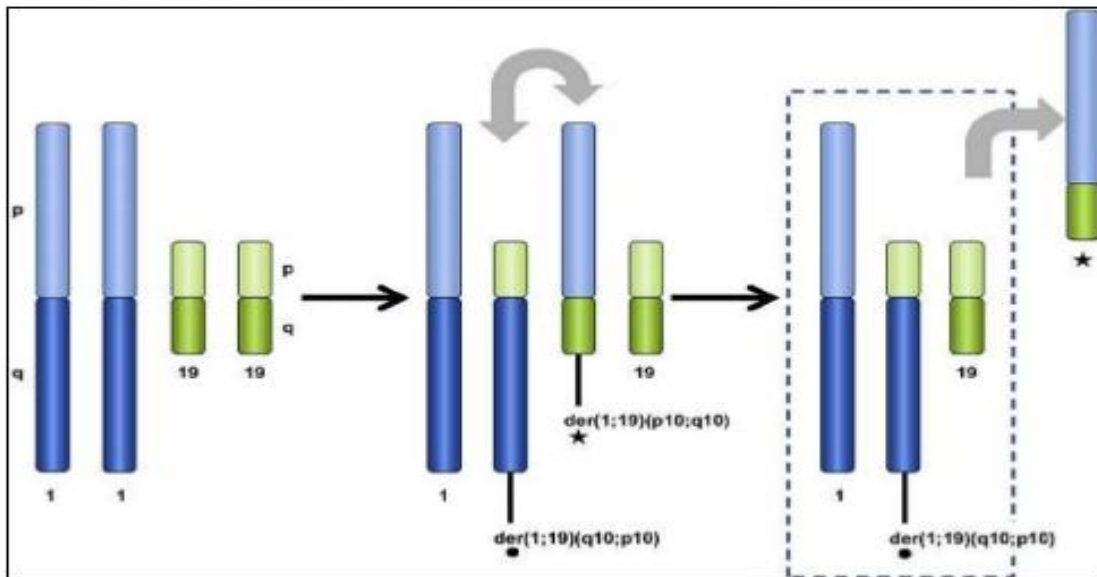


Figura2: Mecanisme de formació de la codeleció 1p/19q. (<https://es.slideshare.net/imitiazamc/molecular-pathogenesis-of-cns-tumors>)

Es troba en el 90% dels oligodendrogliomes, en el 50-70% dels oligodendrogliomes anaplàsics i en el 30-50% dels oligoastrocitomes. Està sempre acompanyada de mutacions en IDH 1/2 i és mútuament exclouent amb mutacions a ATRX. Per tant, la determinació de la codeleció resulta molt útil com a marcador diagnòstic.

Els gliomes amb la codeleció 1p/19q tenen una resposta favorable a la quimioteràpia. Assajos clínics han demostrat que els pacients amb la codeleció 1p/19q tenen una supervivència global superior a la dels pacients sense la codeleció quan reben radioteràpia o quimioteràpia amb fàrmacs alquilants[7], Es per això que també es considera un bon marcador pronòstic i predictiu en el context de la quimioteràpia de primera línia.

La deleció de 1p o de 19q sola, té un significat oposat, considerant-se de pronòstic advers.

S'utilitzen diferents tècniques per aquesta determinació, principalment la FISH o la PCR. Actualment, la més utilitzada és la de FISH per la seva alta fiabilitat i especificitat.

# Catlab Informa

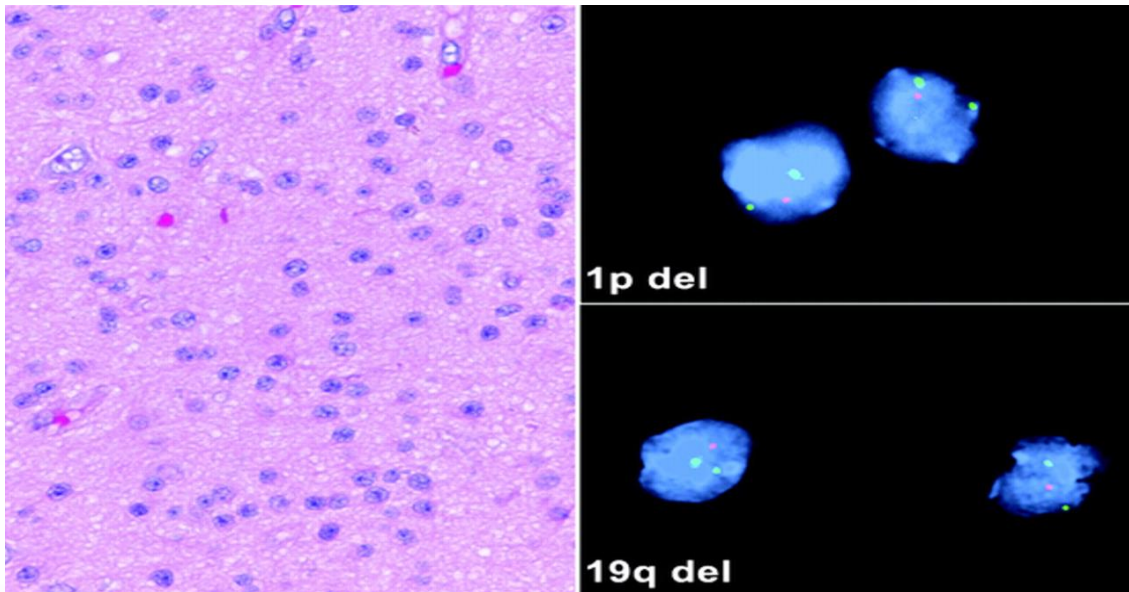


Figura 3: Imatge de teixit oligodendroglial tenyit amb HE i nuclis amb codeleció 1p/19q(FISH).

Es recomana la seva determinació en tots els tumors d'origen oligodendroglial, ja sigui en el moment del diagnòstic o en la recidiva.

## Mutació de IDH 1/2:

En gliomes difusos grau II i III, s'han detectat mutacions en el gen de la isocitrat deshidrogenasa depenent de NADP citosòlic (IDH1), amb una incidència descrita del 50-80% en els astrocitomes, oligodendroglïomes, oligoastrocitomes i glioblastomes (GBM) secundaris, en canvi, és molt rara en els GBM primaris, astrocitomes pilocítics, tumors endimaris o altres. També s'han descrit mutacions de la isocitrat deshidrogenasa depenent de NADP mitocondrial (IDH2) en el 3% dels gliomes [8].

El gen IDH1, localitzat en el cromosoma 2q33, codifica un enzim que catalitza la carboxilació oxidativa de isocitrat a  $\alpha$ -ketoglutarat, amb resultat d'una reducció de NADP a NADPH. IDH2, localitzat a 15q26, produeix un enzim amb el mateix paper al mitocondri [9]

S'han descrit mutacions en IDH1/2 que fan disminuir la quantitat de NADPH necessari per la protecció cel·lular contra l'estrès oxidatiu i produeixen una disminució en  $\alpha$ -ketoglutarat que degrada HIF-1-alfa, promotor del creixement tumoral i la

# Catlab Informa

angiogènesi[10]. Però, tot i el seu potencial tumorigènic, mutacions en IDH 1/2 estan associades amb pacients joves, GBM secundaris i major supervivència global [11].

Les mutacions de IDH1 són heterozigotes, d'origen somàtic, i afecten al codó 132 en la gran majoria dels casos (figura 4). La determinació de IDH1 és de gran valor diagnòstic, ja que permet classificar els diferents tipus de gliomes, i té, a més, rellevància clínica, ja que els pacients amb IDH 1/2 mutat tenen major supervivència global que els pacients IDH1/2 no mutats que reben tractament.

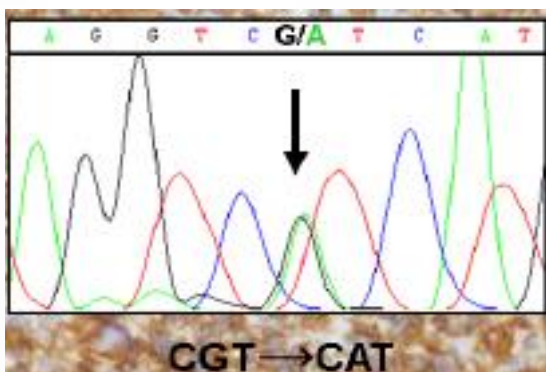


Figura 4: Mutació de R132H DE IDH1

## Metilació de MGMT:

El gen que codifica la metilguanidina-ADN metiltransferasa (MGMT), localitzat a 10q26, és un dels marcadors moleculars més estudiats els últims anys, per l'associació entre la hipermetilació del promotor de MGMT i la resposta als agents alquilants [12].

La freqüència publicada de la hipermetilació es gliomes varia àmpliament des del 35-73% en els glioblastomes, 50-84% en astrocitomes difusos de grau III i el 43-93% en els astrocitomes difusos de grau II.

La metilació del promotor de MGMT augmenta la sensibilitat a un dels agents alquilants més utilitzats per GBM, la temozolomida (TMZ), que fa malbé el ADN per metilació de la posició O-6 de la guanina. La relació entre MGMT i TMZ va ser descoberta per un estudi prospectiu on es va veure el seu paper com a factor predictiu pels pacients amb GBM [13]. Estudis posteriors van confirmar que el promotor de



# Catlab Informa

MGMT hipermetilat també pot ser un factor pronòstic pels pacients amb GBM, incloent pacients de edat avançada.

S'ha descrit en la bibliografia que els pacients amb GBM i hipermetilació del promotor de MGMT mostren índex de supervivència del 49 i el 14% als dos i cinc anys, respectivament, quan s'han utilitzat tractaments amb temozolomida i radioteràpia. El 24% i el 5% de pacients tenien supervivències de dos i cinc anys si es tractava només amb radioteràpia.

Per altra banda, els pacients amb GBM sense hipermetilació de MGMT van tenir percentatges del 15 al 8% de supervivència als dos i cinc anys, respectivament, després de rebre radioteràpia i quimioteràpia combinades, i només del 2 al 0% si es tractaven exclusivament amb radioteràpia[14].

Per tant, varis estudis han confirmat que la hipermetilació de MGMT és un dels factors pronòstics més importants per pacients amb GBM, com potent predictor de la resposta al tractament amb agents alquilants. No obstant, donat que la temozolomida es un fàrmac oral ben tolerat pels pacients, i en absència d'altres alternatives terapèutiques, normalment s'opta per tractar als pacients amb aquest fàrmac, al marge del status de MGMT[15].

El resultat de l'estudi d'aquests tres marcadors s'avalua de manera conjunta entre genetistes i patòlegs, amb l'objectiu d'emetre un infome únic integrat.

## Bibliografia

[1] Committee E (2016) The Chinese guidelines for diagnosis and treatment of glioma in central nervous System. Chin med j 96:485-509.

[2] Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, et al. (2007).The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. Acta Neuropathol 114: 97-109.

[3] Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, et al. (2016) The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. Acta Neuropathol 131: 803-820.

[4] Sun J, Wang Zhen, et al (2018). Different IDH Mutation and 1p/19q Codeletion rates between Astrocytoma, Oligodendrocytoma and Mixed Gliomas. J carcinog Mutagen 9:2

# Catlab Informa

- [5] Varun, M, Karra, M.D, et al (2017). Clinical relevance of Molecular Markers in gliomes. *Rev.Med.Clin.Condes*;28(3) 343-351
- [6] Masui K, Cloughesy TF, Mischel PS. (2012) Molecular pathology in adult high-grade gliomes: from molecular diagnostics to target therapies, *Neuropathol Appl Neurobiol*.38(3):271-291.
- [7] Cairncross JG, Ueki K, Zlatescu MC, et al (1998) Specific genetic predictors of chemotherapeutic response and survival in patients with anaplastic oligodendrogliomas. *J Natl Cancer Inst* 90:1473-9
- [8] Hartmann C, Meyer J, Balss J, Capper D, Mueller W, Christians A, et al.(2009) Type and frequency of IDH1 and IDH2 mutations are related to astrocytic and oligodendroglial differentiation and age: a study of 1010 diffuse gliomas. *Acta Neuropathol*; 118:469-74
- [9] Reitman ZJ, Yan H. (2010) Isocitrate dehydrogenase 1 and 2 mutations in cancer: alterations at a crossroads of cellular metabolism. *J Natl Cancer Inst* ; 102:932-41
- [10] Zhao S, Lin Y, Xu W, Jiang W, Sha Z, Wang P, et al (2009) Glioma-derived mutations in IDH1 dominantly inhibit IDH1 catalytic activity and induce HIF-1alpha. *Science*;324:261-5
- [11] Parsons DW, Jones S, Zhang X, Lin JC, Leary RJ, Angenendt P, et al.(2008). An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme. *Science*; 321:1807-12
- [12] Esteller M, Garcia-Foncillas J, Andion E, Goodman SN, Hidalgo OF, Vanaclocha V, et al (2000). Inactivation of DNA-repair gene MGMT and the clinical response of gliomas to alkylating agents. *N Engl J Med*, 343:1350-4
- [13] Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, et al. (2005), European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups, National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med*;352:987-96.
- [14] Riemenschneider MJ, Hegi ME, Reifenberger G.(2010) MGMT promoter methylation in malignant gliomas. *Target Oncol*;5:161-5
- [15] Horbinski C, Miller CR, Perry A. Gone FISHing: clinic lessons learned in brain tumor molecular diagnostics over the last decade.(2011) *Brain Pathol*, 21:57-7

**Maria Jiménez**

**Genètica**

**CATLAB**

**Tel. 93.748.56.00 - ext. 35018, 35044**

**Mòbil: 630649820**

[mjimenezn@catlab.cat](mailto:mjimenezn@catlab.cat)

[www.catlab.cat](http://www.catlab.cat)