

Biomarcadores moleculares y su asociación con la supervivencia en niños con astrocitomas

Molecular biomarkers and their association with survival in children with astrocytomas



Javier Enrique López Aguilar, Oncólogo Pediatra, Jefe del Departamento de Oncología Pediátrica, UMAE, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, México DF, México

Ana Paulina Rioscovian Soto, Oncóloga Pediatra, Departamento de Oncología, UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI, México DF, México

Ana Carolina Sepúlveda Vildósola, Directora de Investigación en Salud, Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI, DF, México

Ana Leticia Figueroa Rosas, Química Farmacéutica Bióloga, Laboratorio de Investigación de tumores pediátricos del Sistema Nervioso Central, Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI, DF, México

Marco Antonio Rodríguez Florido, Neuropatólogo, Laboratorio de Investigación de tumores pediátricos del Sistema Nervioso Central, Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI, DF, México

María Andrea Ponce de León Herrera, Oncóloga Pediatra, Departamento de Oncología, UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI, DF, México

M. Ortiz Azpilcueta, Departamento de Oncología, UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI, DF, México

Acceda a este artículo en
siicsalud

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



www.siicsalud.com/dato/arsiic.php/128760

Recepción: 11/11/2013 - Aprobación: 20/12/2013
Primera edición, www.siicsalud.com: 19/3/2014

Enviar correspondencia a: Enrique López Aguilar, UMAE, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, Delegación Cuauhtémoc, 06725, México, D.F., México
elopezaguilar@hotmail.com



Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor.

Abstract

Introduction: Tumors of the central nervous system (CNS) are the most common solid tumors in children. Tumors of the pons account for 10%-25% of these, and 95% of children die from the disease within 3 years of diagnosis regardless of the type of therapy, with a median survival of 4 to 15 months. There are markers that identify cell types shown by immunohistochemistry. **Objective:** To determine the association between tumor markers Bcl2, CD-133, p53 and Ki67 with histology and survival of patients with diffuse intrinsic tumors of the pons (DITP). **Methods:** We conducted an ambispective, longitudinal, descriptive study of patients diagnosed with DITP over a period of 6 years, with typification of markers CD 133, p53, Ki67, BCL-2 by immunohistochemistry and their relationship with histology and survival of patients. **Results:** A total of 15 patients were analyzed, 9 women and 6 men, with a mean age of 7.4 years. Eleven patients (73%) presented gliomas and 4 (26.6%) primitive neuroectodermal tumors (PNET); 8 (72%) were low grade and 3 (28%) high grade. In terms of molecular biomarkers p53 gene was overexpressed in 8 out of 14 patients (57%), OR 0.33; $p = 0.3802$ (log rank test); Ki67 was positive in 7 out of 14 patients (50%), OR 4.5; $p = 0.7363$ (log rank test); CD 133 was not overexpressed in any of the 14 patients; BCL-2 was altered in 9 of the 14 patients (64%) OR 0.5; $p = 0.4858$ (log rank test). The median survival in these patients was 13 months. **Conclusion:** The biomarker showing a significant association in survival is Ki67, giving rise to therapeutic individualized measures.

Key words: diffuse intrinsic tumors, pons, biomarkers, expression, survival

Resumen

Introducción: Los tumores del sistema nervioso central (SNC) representan los tumores sólidos más frecuentes en la edad pediátrica, los tumores del tallo suponen un 10% al 25%, y de ellos, los tumores difusos intrínsecos del puente (TDIP) presentan infiltración difusa en su patrón de crecimiento; el 95% de los niños mueren a causa de la enfermedad dentro de los tres primeros años con una mediana de supervivencia de 4 a 15 meses. Existen biomarcadores que se han puesto de manifiesto mediante técnicas de inmunohistoquímica. **Objetivo:** Determinar la asociación entre los marcadores tumorales Bcl2, CD133, p53 y Ki67 con la histología y la supervivencia de pacientes con tumor difuso intrínseco del puente. **Pacientes y métodos:** Se realizó un estudio ambispectivo, longitudinal, descriptivo de pacientes diagnosticados con TDIP en un período de 6 años con tipificación de los marcadores CD133, p53, Ki67, Bcl-2 mediante inmunohistoquímica, se analizó la asociación de dichos marcadores con la estirpe histológica y la supervivencia de los pacientes. **Resultados:** Se incluyeron en total 15 pacientes; por histología 11 (73%) tenían gliomas, y 4 (26.6%) presentaban tumores neuroectodérmicos primitivos (TNEP). De los gliomas, 8 (72%) eran de bajo grado y 3 (28%) de alto grado, el marcador p53 estuvo sobreexpresado en 8 de 14 pacientes (57%), $p = 0.3802$; Ki67 dio positivo en 7 de 14 pacientes (50%) $p = 0.7363$; el CD 133 no presentó sobreexpresión en ninguno de los enfermos, en tanto que Bcl-2 se encontró alterado en 9 de 14 sujetos (64%), $p = 0.4858$. La mediana de supervivencia en estos pacientes es de 13 meses. **Conclusión:** El biomarcador que muestra una asociación significativa con la supervivencia es Ki67, lo que da pie a la ideación de medidas terapéuticas de forma individualizada.

Palabras clave: tumor difuso intrínseco, puente de Varolio, biomarcadores, expresión, supervivencia

Introducción

Los tumores del sistema nervioso central (SNC) son los tumores sólidos más frecuentes en la edad pediátrica; los astrocitomas constituyen aproximadamente un 40%, con una incidencia, en México, de 17 casos por millón por año.¹ El subtipo histológico más común de astrocitoma en los niños es el pilocítico juvenil (grado I), el pronóstico a largo plazo para estos casos es bueno, aunque existen algunos tumores que se comportan como lesiones malignas, lo que puede ser fatal.

Existen otros subtipos, de acuerdo con la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), entre los que se encuentran los astrocitomas difusos, que son de bajo grado y presentan atipia citológica (grado II) con una supervivencia global de más de cinco años, dentro de este grupo se encuentra el fibrilar, gemistocítico y protoplasmático. Los astrocitomas de alto grado son el anaplásico, con gran actividad mitótica (grado III), con una supervivencia estimada en 2 a 3 años, y el glioblastoma multiforme (grado IV) que muestra proliferación

microvascular, necrosis o ambas características, con una supervivencia menor de un año.²

Los tumores del tallo cerebral suponen un 10% a un 25% de los tumores del SNC en el niño, de los cuales el 80% al 90% corresponden a tumores difusos intrínsecos del puente (TDIP), tal como se informó en la serie de Hoffman y Kestle, del *Hospital for Sick Children* de Toronto, Canadá.³ La media de edad al diagnóstico es de 7 a 9 años, sin un claro predominio de ningún sexo.^{4,5}

En un estudio realizado por Albright y colaboradores, hace 25 años, se evaluaron los riesgos y beneficios de la realización de biopsia de glioma del tronco cerebral en la infancia, se comparó la mortalidad de este procedimiento entre pacientes con gliomas en el tallo y niños con gliomas en otra localización, no se encontraron diferencias entre una y otra, los autores concluyeron que la biopsia se justificaba teniendo en cuenta que el riesgo de biopsia de gliomas del tronco encefálico en los niños es bajo y que el beneficio es la identificación de los que deben ser tratados con mayor intensidad a causa de su mal pronóstico.

Con el advenimiento de la resonancia magnética, la capacidad para determinar la localización del tumor en el tallo cerebral mejoró mucho, haciéndose evidente que la mayoría de los pacientes que mueren son aquellos con glioma difuso intrínseco del puente. Dada la ventaja de esta modalidad no invasiva, la utilidad de la intervención quirúrgica fue puesta nuevamente en tela de juicio.⁶

Según la localización de los tumores, se los ha clasificado en: de la unión cervicomedular, los cuales representan un 10% y crecen en forma exóftica desde el dorso del tallo cerebral; los del mesencéfalo presentan una afección frecuente de la placa tectal, que se extiende hacia el diencéfalo. La mayoría son gliomas de alto grado, hasta en un 85%, con localización principal en el puente y con menor frecuencia en el bulbo. Típicamente, muestran una infiltración difusa en su patrón de crecimiento y el 95% de los niños mueren a causa de la enfermedad dentro de los siguientes tres años posteriores al diagnóstico, independientemente del tipo de terapia, con una mediana de supervivencia de 4 a 15 meses.⁷

La supervivencia es diferente según la localización del tumor, de 80% a los cinco años en el caso de tumores mesencefálicos y menor del 20% para los localizados en el puente y el bulbo.

Los síntomas más frecuentes son parálisis de los pares craneales, con diplopía y parálisis facial, debidas a la afección de los nervios motor ocular externo y facial.

Posteriormente puede aparecer disartria, disfagia y disfonía, como consecuencia de la infiltración de los núcleos de los pares craneales localizados en el bulbo raquídeo. La afección de la vía piramidal se manifiesta por trastornos de la marcha y la presencia de signos de afección de la neurona motora superior; en los gliomas del tronco del encéfalo son frecuentes los cambios de personalidad, como aletargamiento, irritabilidad y comportamiento agresivo. Las manifestaciones clínicas de hipertensión intracraneal, como el edema de papila, aparecen de forma tardía, pues en la mayoría de los casos las vías de flujo del líquido cefalorraquídeo (LCR) permanecen intactas hasta que el tumor adquiere un tamaño masivo.⁹

Para la estratificación de los pacientes con tumores cerebrales se toman en cuenta diversos factores, entre ellos se encuentran los parámetros clínicos, histológicos, radiológicos y, a partir de este siglo, se han incluido parámetros inmunohistoquímicos, biológicos, genéticos y epigenéticos, lo que ha provocado una mejor comprensión de la biología molecular de estos tumores y la posibilidad

de poder ofrecer el tratamiento más adecuado de forma individualizada.¹⁰ Existen marcadores que identifican tipos celulares, que se han puesto de manifiesto mediante técnicas de inmunohistoquímica, factores de crecimiento que indican la presencia o ausencia de antígenos expresados durante las fases G1, S, G2 y M del ciclo celular y que están ausentes durante la fase G0, demostrándose una correlación entre su expresión y el grado de malignidad. Así, la evaluación de las fases de crecimiento celular se ha llevado a cabo con la demostración, basada en técnicas de inmunoperoxidasa, de anticuerpos dirigidos frente a antígenos nucleares presentes en células proliferantes en las fases del ciclo celular. Una ventaja para el estudio de dichos marcadores es su disponibilidad para ser obtenidos de material incluido en parafina y por ello permitir estudios retrospectivos, lo que contribuye a conocer mejor su valor pronóstico.

La patogenia de los tumores cerebrales es compleja porque son muchos los factores que influyen en su evolución, por lo que es de trascendental importancia conocer si el origen del tumor proviene de las células madre, lo cual se identifica mediante la determinación de CD133, que es una glucoproteína transmembrana expresada en la superficie y se ha asociado al grado de diferenciación y supervivencia en pacientes con astrocitomas.¹¹ En la actualidad existe poca información disponible sobre la proteína CD133 y la expresión del ARNm en los tejidos del glioma humano *in vivo*. De hecho, la mayoría de los datos de células madre de tumores cerebrales CD133 + se han realizado en células *in vitro*. El número de células CD133 + se correlaciona cuantitativamente con el grado del tumor, representando hasta 20% del total de las células tumorales. El aumento del número de CD133 + en cada grado del tumor indica claramente el grado de progresión tumoral. Las células CD133 + se acumulan en racimos densos, las regiones de los gliomas de alto grado de células Cd133 + se encuentran con frecuencia altamente vascularizadas, de manera tal que éste es un mecanismo para apoyar la migración de células tumorales.¹² En el estudio de López y Arellano realizado en nuestro hospital se encontró que la correlación entre los astrocitomas de alto grado y la presencia de CD133 + tenía un riesgo de mortalidad de 4:1 (*odds ratio* [OR] = 4.0).

Hay otros antígenos que identifican células en proliferación en numerosos procesos tumorales, ampliamente utilizados en patología neoplásica del SNC, entre los cuales está el anticuerpo monoclonal IgG1 denominado Ki67 (MIB-1), cuya demostración e índice de positividad se han relacionado no sólo con el grado histológico sino también con la duración del intervalo libre de recurrencias y con la supervivencia. Este antígeno, descubierto por Gerdes y colaboradores en 1983, reconoce un núcleo que presenta antígenos en las células proliferantes y está ausente en células en reposo. El antígeno se expresa en todas las fases del ciclo celular a excepción de G0 y las primeras partes de G1. Sin embargo, la cantidad de antígeno que se expresa en las diferentes fases del ciclo celular puede variar.

La función de la proteína Ki67 puede ser de particular importancia en los casos con histología de bajo grado cuando otros factores indican una neoplasia maligna. Los tumores que expresan el antígeno Ki67 son tumores de alta proliferación celular, agresivos e invasores. En México se llevó a cabo un estudio en el cual se demostró que la presencia de Ki67 es un factor pronóstico independiente para pacientes con gliomas de alto grado, observándose una supervivencia menor entre los individuos con sobreexpresión de Ki67: 39% vs. 88%.¹⁴

El gen supresor tumoral p53, localizado en el brazo corto del cromosoma 17p y consistente en 11 exones, se encuentra mutado en numerosos procesos tumorales, pudiendo detectarse por secuenciación o por inmunohistoquímica, lo cual ha conllevado a su empleo de forma rutinaria en patología tumoral y también en neoplasias del SNC, considerándose su mutación un acontecimiento temprano en la formación de la neoplasia. La sobreexpresión del p53 y el *status* de la mutación podrían resultar útiles como predictores de la evolución en pacientes con gliomas malignos.¹⁵ Las mutaciones de p53 se han descrito hasta en el 71% de los casos pediátricos; en los gliomas de tronco cerebral se han demostrado mutaciones para los exones 5 a 9.¹⁶ En el estudio de Pollack, de 1997, se demostró que la sobreexpresión de p53 por inmunohistoquímica se asoció en un 62% con una menor supervivencia, independientemente de la extensión de la resección, localización, edad e histología.¹⁷ En el trabajo de Nakamura, de 2007, se encontraron mutaciones de p53 en el 19% de los astrocitomas difusos, en el 30% de los astrocitomas anaplásicos y en el 33% de glioblastomas.¹⁸

Bcl-2 es una familia de proteínas formada por 25 miembros que regulan procesos de permeabilización mitocondrial y constituyen un punto clave en la vía intrínseca de apoptosis celular. Su nombre deriva del protooncogén Bcl-2 (*B-cell lymphoma 2*); a diferencia de otros oncogenes estudiados hasta la fecha, Bcl-2 no estaba implicado en el control de la proliferación celular sino en la muerte celular, más específicamente en los procesos de contracción citoplasmática, condensación nuclear, desorganización de la membrana plasmática y ruptura endonucleolítica del ADN. A su vez, por su localización mitocondrial, fue un primer indicador de la importancia de este orgánulo en los procesos de apoptosis. La expresión de la proteína Bcl-2 en células tumorales se han asociado a la presencia de células menos diferenciadas en tejidos normales, mientras que en el SNC se ha observado en neuronas maduras, estando ausente en las células gliales. También se ha demostrado por métodos inmunohistoquímicos la relación entre la expresividad de este marcador en tumores cerebrales en relación con el índice de apoptosis y la supervivencia, respectivamente.¹⁹

El objetivo de este estudio es buscar y ampliar el conocimiento sobre el comportamiento biológico de los TDIP, ya que si bien su incidencia global es baja, su comportamiento y localización ensombrecen la supervivencia en estos pacientes, por lo que determinar la presencia o no de dichos marcadores tumorales, aunado a la estirpe histológica, dará pie a la determinación más precisa de la supervivencia y a la investigación de nuevos métodos terapéuticos.

Material y métodos

Se realizó un estudio ambilectivo, longitudinal, descriptivo. Se incluyeron 20 pacientes diagnosticados con tumor difuso intrínseco del puente en el hospital pediátrico Centro Médico Nacional Siglo XXI, en el período comprendido de enero de 2005 y diciembre de 2010. En los pacientes se realizó biopsia o resección y se contó con muestras de tejido en bloques de parafina del servicio de patología; con expediente completo, sólo se realizó panel completo de los marcadores CD133, p53, Ki67 y Bcl-2 en 15 pacientes mediante inmunohistoquímica. Se excluyó un paciente con pérdida del estudio histológico y también aquellos cuyas muestras de patología no fueron de buena calidad para determinar todos y cada uno de los

marcadores tumorales. Se realizó cálculo de frecuencias simples y determinación de supervivencia de acuerdo con el método de Kaplan-Meier, con cálculo de la prueba de *log rank* para definir la diferencia entre ambas curvas de supervivencia. Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS® v.15 (Chicago, IL, EE.UU.).

Resultados

Se incluyeron 15 pacientes, de los cuales 6 eran varones y 9 mujeres, con una relación hombre:mujer de 0.66:1. La media de edad fue de 88 meses, con un intervalo de los 22 a los 132 meses.

Por histología, 11 (73%) fueron gliomas, y 4, TNEP; de los gliomas, 8 (72%) fueron de bajo grado, y 3 (28%), de alto grado. De los 15 pacientes 9 recibieron radioterapia de 54 Gy. Todos recibieron un esquema de quimioterapia con ifosfamida, carboplatino y etopósido (Tabla 1).

La supervivencia global de estos pacientes fue del 15% a 25 meses, con una mediana de 13 meses (Figura 1).

De acuerdo con el sexo, la supervivencia fue de 20% vs. 12% a 26 meses en varones y mujeres, respectivamente, con $p = 0.6981$ (prueba de *log rank*).

La supervivencia calculada sobre la base de la histología para los gliomas de bajo grado fue del 19.05% a 26 meses *versus* 0% para los pacientes con gliomas de alto grado y también 0% para aquellos con TNEP $p = 0.1110$ (prueba de *log rank*) (Figura 2).

Respecto de la sobreexpresión de los biomarcadores moleculares, p53 estuvo sobreexpresado en 8 de 14 pacientes (57.1%), de los cuales cinco fallecieron y tres continúan con vida. La supervivencia para estos pacientes fue de 18% vs 0% a 25 meses con un valor de $p = 0.3802$ (prueba de *log rank*) (Figura 3).

En 9 de 14 pacientes (64.3%) se encontró Bcl-2 alterado, de éstos, seis fallecieron. La supervivencia para los pacientes con sobreexpresión de Bcl-2 fue del 16.67% vs. 2% a 26 meses, con una mediana de 18 meses respecto de aquellos que no expresaron Bcl-2, $p = 0.4858$ (prueba de *log rank*). El marcador Ki67 dio positivo en 7 de 14 pacientes (50%), de los cuales seis fallecieron. La supervivencia a 25 meses de aquellos pacientes que sobreexpresaron este marcador fue de 19.05% vs. 0%, en comparación con quienes no lo expresaron: $p = 0.7363$ (prueba de *log rank*), con un OR de 4.5.

El biomarcador CD133 no presentó sobreexpresión en ninguno de los 14 pacientes. En cuanto a la expresión de los biomarcadores conforme la histología se obtuvo que para p53, dos fueron de bajo grado; tres, de alto grado, y otros tres, TNEP, con un valor de $p = 0.78$ (*chi* al cuadrado); para Bcl-2, cinco fueron de bajo grado; uno de alto grado, y tres TNEP, con $p = 0.448$ (*chi* al cuadrado), en tanto que para Ki67, uno fue de bajo grado, tres de alto grado, y tres TNEP, con $p = 0.023$ (*chi* al cuadrado), y CD 133 no tuvo expresión en ninguno de ellos.

Discusión

Existen diversos grados de malignidad en los tumores difusos intrínsecos del puente, donde en los gliomas encontramos que el 20% tuvieron histología de alto grado y el 53.3% de bajo grado al contrario de lo comunicado en la literatura médica mundial, en donde se refieren gliomas de alto grado hasta en un 85%. Se encontró que el 26.6% corresponden a TNEP, lo cual justifica que se continúe con la realización de biopsias en pacientes con tumores en esta localización, ya que su comportamiento biológico es distinto, y por lo tanto, su manejo terapéu-

Tabla 1. Análisis univariado de algunos factores de riesgo en niños con astrocitoma.

	Vivos n = 21	Fallecidos n = 14	OR	IC 95%	p
Edad					
< 36 meses de edad	1 (4.8)	3 (21.4)	0.18	0.017 - 1.98	0.12
> 36 meses de edad	20 (95.2)	11 (78.6)			
Sexo					
Masculino	11 (52.4)	6 (42.9)	1.47	0.37 - 5.72	0.58
Femenino	10 (47.6)	8 (57.1)			
Histología					
Bajo grado	17 (81)	7 (50)	4.25	0.93 - 19.2	0.053
Alto grado	4 (19)	7 (50)			
Localización					
Supratentorial	8 (38.1)	6 (42.9)	-	-	0.74
Infratentorial	6 (28.6)	5 (35.7)			
Tallo	7 (33.3)	3 (21.4)			
p53					
Negativo	13 (61.9)	3 (21.4)	5.95	1.26 - 28.09	0.019
Sobreexpresión	8 (38.1)	11 (78.6)			
CD 133					
Negativo	12 (57.1)	7 (50)	1.33	0.34 - 5.18	0.67
Positivo	9 (42.9)	7 (50)			

OR = odds ratio; IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

tico. De acuerdo con los resultados obtenidos, Ki67 es un factor pronóstico en los pacientes con tumor difuso intrínseco del puente, debido a que seis de siete pacientes que presentaron sobreexpresión de este marcador fallecieron, lo que representó un riesgo de mortalidad de 4.5 veces con respecto a los que no lo expresaron (OR = 4.5), lo cual explica que son tumores con una mayor actividad proliferativa.

No parece existir asociación alguna entre la expresión de p53 y Bcl-2, ambos genes están involucrados en la programación de la apoptosis celular, lo cual nos hace pensar que la alteración de la apoptosis no es un mecanismo asociado a mortalidad en estos pacientes. La media de supervivencia fue de 13 meses, lo que concuerda con la literatura, en donde se describe que el 95% de los niños mueren a causa de la enfermedad dentro de los siguientes tres años posteriores al diagnóstico, independientemente del tipo de terapia, con una supervivencia que va de los 4 a los 15 meses.^{5,8}

En cuanto a la expresión de los biomarcadores, conforme a la histología se encontró que la expresión de p53 y Ki67 fue predominantemente para tumores de alto grado, a diferencia de Bcl-2, que lo fue para los de bajo grado, encontrándose que, en particular, los TNEP tuvieron sobreexpresión para los tres marcadores: p53, BCL-2 y Ki67.

Parece existir una asociación entre la sobreexpresión del biomarcador Ki67 con la supervivencia de estos pacientes, lo cual podría marcar un cambio en la estrategia terapéutica individual para los enfermos con TDIP. Recientemente, un estudio realizado por Grill y colaboradores mostró la importancia de la realización de la biopsia en los TDIP al momento del diagnóstico, utilizando el perfil genómico para la detección de alteraciones genéticas en el tejido tumoral obtenido por biopsia estereotáxica, se identificaron mutaciones oncogénicas en p53 (40%), p13KCA (15%) y ATM/MPL (5%), y como hallazgo significativo se destaca la identificación, por primera vez, de la mutación p13KCA en TDIP, lo cual indica que la utilización de la información genómica del tumor al momento del diagnóstico tiene un enorme potencial clínico.^{6,20}

La sola presencia de un marcador o una mutación oncogénica no necesariamente debe constituir una diana terapéutica, por lo cual la toma de decisiones basada en estos datos sería prematura. Sin embargo, la importancia de estos hallazgos radica en la necesidad de llevar a cabo más investigaciones moleculares en los pacientes con

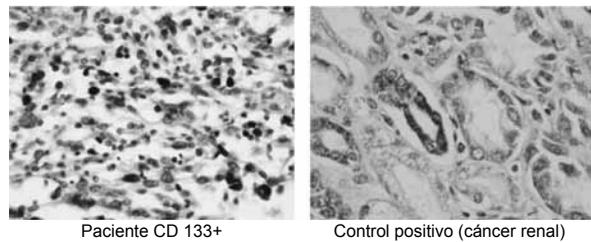


Figura 1. Expresión de CD-133.

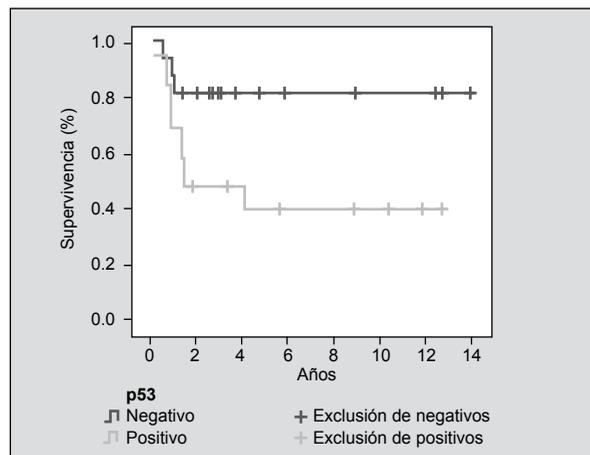


Figura 2. Supervivencia respecto de p53.

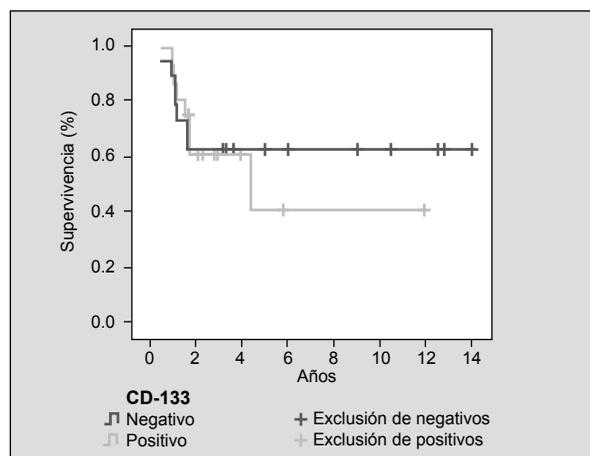


Figura 3. Supervivencia respecto de CD-133.

TDIP que podrían tener un impacto importante en el tratamiento futuro.

Con lo anterior expuesto, podemos concluir que la estirpe histológica y el grado de malignidad son variables y parte fundamental para la decisión terapéutica en cada paciente, por lo cual es importante la realización de biopsia en los enfermos con TDIP. La inmunohistoquímica nos indica el comportamiento biológico real del tumor. Se encontró que Ki67 muestra una asociación significativa con la supervivencia, lo que da lugar a la individualización del tratamiento. La respuesta de estos tumores a la quimioterapia y a la radioterapia convencional no ha sido

alentadora, ya que la incidencia de muerte es alta, lo cual nos lleva a continuar con el estudio de dichos tumores para mejorar la calidad de vida y supervivencia de los pacientes con TDIP.

Actualmente se están realizando cultivos celulares con la finalidad de entender más a fondo el comportamiento biológico de estos pacientes, sin embargo, con los hallazgos comunicados en el presente trabajo, queda claro que no todos los TDIP son iguales ni tienen el mismo comportamiento, por lo cual es imperativo el conocer más a fondo su biología para poder ofrecer a los pacientes un tratamiento más adecuado e individualizado.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2014
www.siic.salud.com

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

Lista de abreviaturas y siglas:

SNC: sistema nervioso central; TDIP: tumores difusos intrínsecos del puente; LCR: líquido cefalorraquídeo; TNEP: tumores neuroectodérmicos primitivos; OR (en inglés): *odds ratio*

Cómo citar este artículo

López Aguilar JE, Rioscovian Soto AP, Sepúlveda Vildósola AC, Figueroa Rosas AL, Rodríguez Florido MA, Ponce de León Herrera MA, Ortiz Azpilcueta M. Biomarcadores moleculares y su asociación con la supervivencia en niños con astrocitomas. *Salud i Ciencia* 20(4):373-7, 2014.

How to cite this article

López Aguilar JE, Rioscovian Soto AP, Sepúlveda Vildósola AC, Figueroa Rosas AL, Rodríguez Florido MA, Ponce de León Herrera MA, Ortiz Azpilcueta M. Molecular biomarkers and their association with survival in children with astrocytomas. *Salud i Ciencia* 20(4):373-7, 2014.

Autoevaluación del artículo

Los tumores del sistema nervioso central son los tumores sólidos más frecuentes en la edad pediátrica; los astrocitomas constituyen aproximadamente un 40%.

¿Cuál es la variante histológica más frecuente de los astrocitomas pediátricos?

A, El pilocítico juvenil; B, El meduloblastoma; C, El retinoblastoma anaplásico; D, El coriocarcinoma; E, Ninguna es correcta.

Verifique su respuesta en: www.siic.salud.com/dato/evaluaciones.php/128760

Bibliografía

- López E, Sepúlveda AC, Betanzos Y. Clinical and molecular parameters for risk stratification in Mexican children with meduloblastoma. *Arc Med Res* 38:769-79, 2007.
- Louis D, Ohgaki H, Wiestler O. The 2007 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System. *Acta Neuropathol* 114:97-109, 2007.
- Hoffmann HJ, Kestle JRW. Craniopharyngiomas. *Pediatric neurosurgery*, Third ed. The American Association of Neurological Surgery. Philadelphia: WB Saunders Company, pp. 418-28, 1994.
- Villarejo FJ, Ferrera MP, Belinchón JM. Tumores de tronco cerebral en la población pediátrica. *Neurocirugía* 19:551-555, 2008.
- Sousa P, Hinojosa J, Muñoz M. Brainstem gliomas. *Neurocirugía* 15(1):56-66, 2004.
- Tobey J, MacDonald, Diffuse intrinsic pontine glioma neuroectodermal tumors of the brainstem. *Pediatrics* 106:1045-1053, 2000.
- Zagzag D, Miller D, Knopp E. Primitive neuroectodermal tumors of the brainstem. *Pediatrics*

106:1045-1053, 2000.

- González F, Penagos P, Melo G et al. Gliomas del tallo cerebral. *Rev Colomb Cancerol* 11(2):112-117, 2007.
- Hernández FC, Martínez GV, Rey JA. Biología molecular de los glioblastomas. *Neurocirugía* 18:373-382, 2007.
- López E. La medicina transicional en los tumores cerebrales pediátricos. *GAMO* 10:3-5 2011.
- Levine AJ, Momand J, Finlay CA. The p53 tumor suppressor gene. *Nature* 351:453-456, 1991.
- Thon N, Damianoff K, Hegermann J et al., Presence of pluripotent CD133 + cells correlates with malignancy of gliomas. *Molecular and Cellular Neuroscience* 43:51-59, 2001.
- López Aguilar E, Sepúlveda Vildósola AC, Arellano MA. Clinical and biological parameters for risk stratification in Mexican children with astrocytomas. *GAMO* 10(1):12-16, 2011.
- López Aguilar E, Sepúlveda Vildósola AC. Supervivencia de los pacientes con astrocitomas de alto grado que sobreexpresan Ki67 en pacientes

con astrocitoma de alto grado en la UMAE pediatría CMNSXXI. *GAMO* 14(6/2), 2010.

- Pllak IF, Finkelstein SD, Woods J et al. Expression of p53 and prognosis in children with malignant gliomas. *NEJM* 346(6):420-427, 2002.
- Zagzag D, Miller M, Knopp E et al. Primitive neuroectodermal tumors of the brainstem. Investigation of seven cases. *Pediatrics* 106(5):1045-1053, 2000.
- Biegel J. Cytogenetics and molecular genetics of childhood brain tumors. *Neuro Oncology* 1:139-151, 1999.
- Nakamura M, Shimada K, Ishida E. et al. Molecular pathogenesis of pediatric astrocytic tumors. *Neuro-Oncology* 9:113-123, 2007.
- Ganigi P, Santosh V, Chandramouli B. Expression of p53, EGFR, pRb and BCL-2 proteins in pediatric glioblastoma multiforme. *Pediatric Neurosurgery* 41:292-299, 2005.
- Grill J, Puget S, Andreiulio F et al. Critical oncogenic mutations in newly diagnosed pediatric diffuse intrinsic pontine glioma. *Pediatr Blood Cancer* 58:489-491, 2012.