



Avances en la clasificación molecular de los tumores cerebrales

Advances in the molecular classification of brain tumors

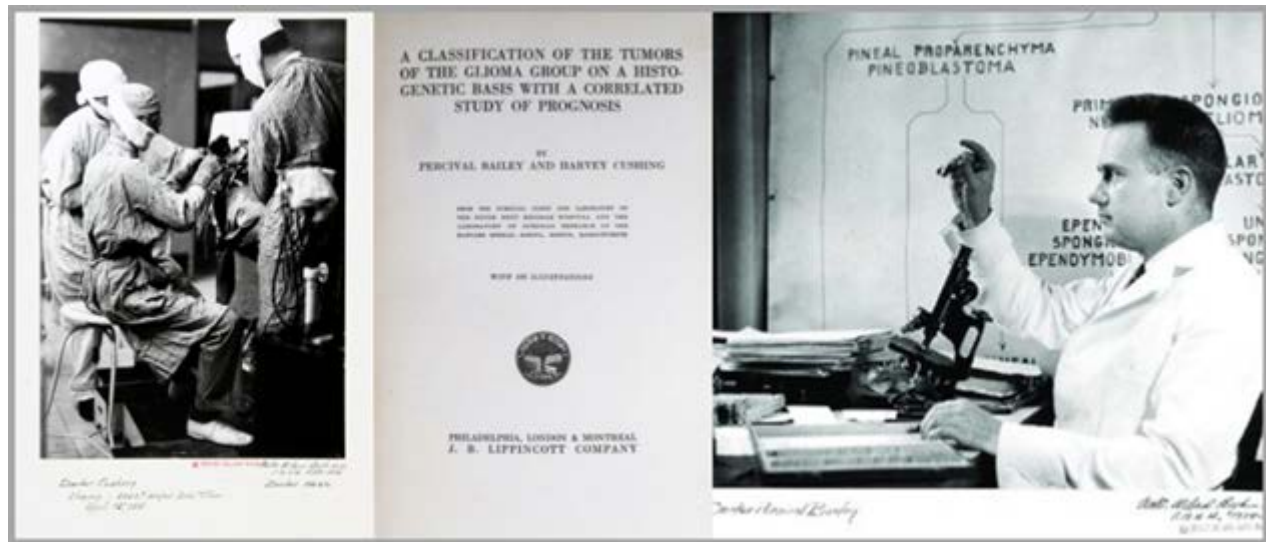
<http://doi.org/10.51643/22562915.698>

Al editor:

En 1918 Percival Bailey completó su entrenamiento médico, tras lo cual perseguía ansiosamente el esquivo conocimiento sobre la fisiología cerebral. Con la esperanza de continuar su formación, Percival Bailey envió cartas a dos miembros destacados de la comunidad médica, un psiquiatra y, el otro, un neurocirujano. Harvey Cushing le respondió primero, por lo que Bailey se reunió con él en el Hospital Brigham de Boston, lugar donde había acumulado un extenso depósito de muestras de tumores cerebrales. Tiempo después, valorando las piezas, ambos médicos descubrieron que algunas lesiones agresivas crecían rápidamente, mientras que otras seguían un curso benigno. Durante la evaluación macroscópica, Bailey agrupó 400 especímenes según el tiempo de supervivencia, correlacionando su apariencia con los resultados clínicos después del procedimiento neuroquirúrgico. Después de dos mil cirugías, Cushing y Bailey demostraron que la estructura celular de un tumor podía guiar el tratamiento inicial y el pronóstico. Este enfoque se empleó sistemáticamente desde 1926, siguiendo una base histogénética asociada a la morfología, ubicación y al pronóstico (Figura 1).¹ Posteriormente, Kernohan en 1949 y Ringertz en 1953 propusieron la clasificación de los gliomas basada en criterios citológicos. Este concepto fundamental se mantuvo por más de 60 años, hasta dar paso al sistema de clasificación y gradación de los tumores del sistema nervioso central generada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), cuya primera edición fue presentada por Zülch y colaboradores en 1979.⁴ Esta notación se basó principalmente en la valoración por microscopía óptica en sección teñida con hematoxilina y eosina. Tiempo después se incluyó el fenotipo por inmunohistoquímica, así como algunos cambios por microscopía electrónica. Este sistema se convirtió en el estándar internacional para el diagnóstico de las neoplasias cerebrales, incluyendo revisiones periódicas en los años 1993, 2000 y 2016.

Figura 1.

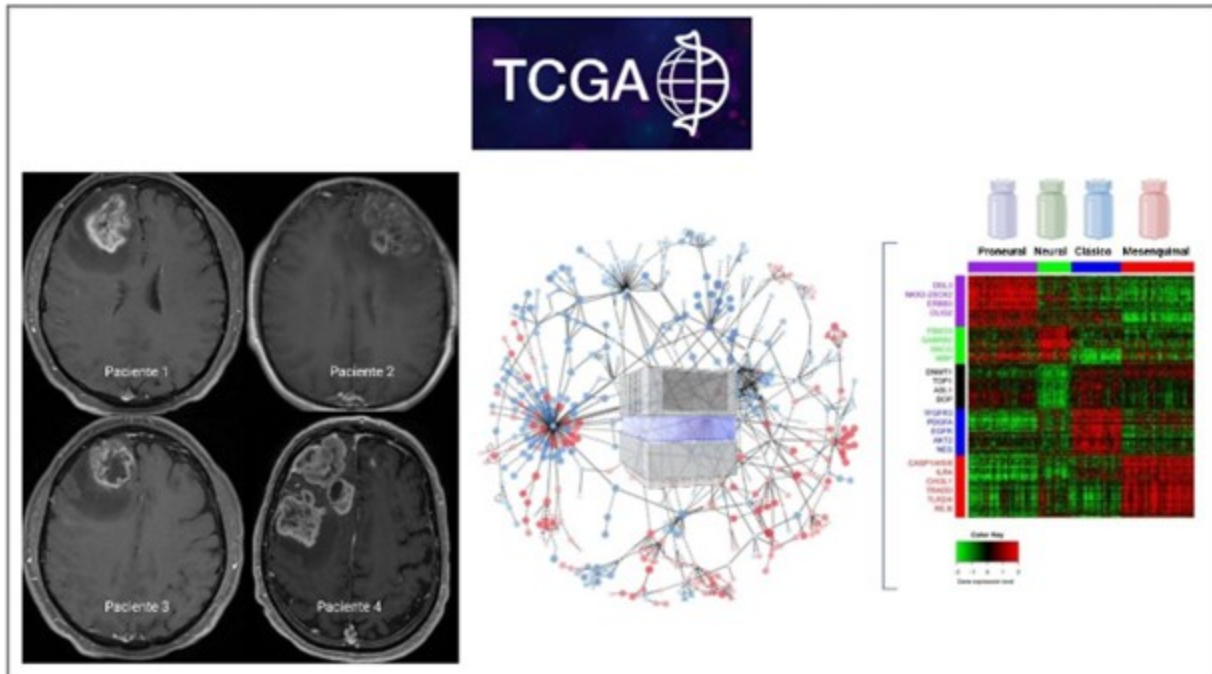
El trabajo de Harvey Cushing y Percival Bailey demostró que la estructura celular de un tumor puede guiar el tratamiento y el pronóstico. Aquí, Cushing operó el tumor cerebral número 2000 verificado, el 15 de abril de 1931. Imagen de la primera clasificación de los tumores cerebrales y de Bailey explicando su sintaxis (Foto de Walter W. Boyd, Universidad de Yale, Biblioteca Médica Harvey Cushing y John Hay Whitney, 1932).



Con la secuenciación completa del genoma humano y la mejora continua de las tecnologías de alto rendimiento, se hizo factible realizar estudios exhaustivos del genoma tumoral. El Atlas del Genoma del Cáncer (por su sigla en inglés, TCGA) tiene como objetivo catalogar y descubrir las principales alteraciones genómicas que dan origen a la enfermedad a través de un análisis multidimensional integrado.⁵ El primer cáncer estudiado por el TCGA fue el glioblastoma, encontrando alteraciones en la regulación de la señalización de diversos factores de crecimiento mediante la amplificación y activación de genes que codifican receptores de tirosin-quinasa. Además, la activación anómala de la vía de la fosfatidil inositol 3-quinasa (PI3K) y la inactivación de PS3 y de RB1. En adición, se demostró una notable heterogeneidad filogénica y la existencia de subtipos moleculares que definen con mayor precisión el pronóstico y definen potenciales modalidades terapéuticas.⁶ En 2014 Brennan y colaboradores publicaron el resultado de la secuenciación exómic de 291 pacientes con gliomas de alto grado. En general, se identificaron 21.540 mutaciones somáticas, con una tasa promedio de 2.2 mutaciones/Mb y 20.448 variantes de un solo nucleótido (SNVs). También se identificaron 39 mutaciones de dinucleótidos y 1.153 inserciones y deleciones (indels). Las alteraciones genómicas incluyeron 5.379 mutaciones por silenciamiento (silencing), 3.901 missense, 831 nonsense, 360 por splicing y 760 resultantes de algún cambio en el marco de lectura (frame shift). Usando los algoritmos de bioinformática de MutSig e InVEx se definieron 71 genes con influencia significativa en la evolución de los tumores gliales, siendo los más representativos PTEN, TP53, EGFR, PIK3CA, PIK3R1, NF1, RB1, IDH1 y PDGFRA. Además, ambos algoritmos identificaron al regulador transcripcional-1 similar a la leucina (LZTR1), como gen mutado en diez muestras, y que aparece relacionado con el síndrome de DiGeorge6 (Figura 2).

Figura 2.

Representación gráfica de la evaluación poligénica desarrollada por el TCGA en pacientes con glioblastoma



Gracias a la evolución de la genómica tumoral, durante la última década se ha producido un cambio de paradigma diagnóstico de los tumores cerebrales. En la clasificación de la OMS de 2016 se introdujeron varias alteraciones moleculares para el estudio de algunos tumores primarios, estableciendo un diagnóstico integrado en capas que consideró los hallazgos histopatológicos y la información molecular.^{7,8} El mayor progreso en la tipificación molecular de los gliomas de bajo y alto grado, generó la necesidad de una actualización que condujo a la fundación del CIMPACT-NOW (Consortio para informar los enfoques moleculares y prácticos de la taxonomía de los tumores del sistema nervioso central) con el objetivo de comunicar los descubrimientos más recientes e importantes para la práctica clínica antes de la edición de la OMS de 2021 (WHO CNS5).⁹ En cualquier caso, el CNS5 de la OMS representa un compendio en evolución que destaca las actualizaciones clínicas, patológicas y genómicas más relevantes.

La aplicación de la última clasificación de la OMS debe ser global para comparar los desenlaces clínicos y las estrategias de tratamiento, considerando el marco de cumplimiento y la variabilidad geográfica. Sin embargo, preocupa la concentración de neuropatólogos expertos en los países con ingresos bajos y medios, el nivel de penetración de las pruebas moleculares de alto costo y la implementación de la bioinformática necesaria para su análisis.¹⁰ Recientemente la Sociedad Asiática y de Oceanía de Neuropatología generó algunas directrices para la aplicación de la quinta revisión de la clasificación en entornos con bajos recursos.¹¹ Un análisis realizado en esta población demostró limitaciones para el análisis de los tumores gliales y embrionarios en más del 40 % de los casos, en espe-

cial, por los costos para la ejecución de las pruebas genómicas que no alteraron significativamente las decisiones terapéuticas. Además, según los requisitos impuestos por los criterios esenciales y deseables de la edición de 2021, el doble de los tumores fue designado como NOS debido a limitaciones de acceso para las pruebas requeridas.¹² Esto generó discusiones equívocas y confusión al momento de tomar las decisiones clínicas más relevantes. De igual forma, el estudio notó el déficit estructural para la ejecución de varias de las alteraciones genómicas de mayor complejidad, lo que incrementó el costo en casi ocho veces el valor previo por diagnóstico. Este hecho resultó especialmente relevante cuando se incluyó la metilación del promotor de la MGMT. A pesar de las ventajas percibidas en la comprensión de la biología de los tumores cerebrales, persiste la duda sobre el impacto real sobre la práctica, más allá del pronóstico sobre la capacidad predictiva de los biomarcadores. En nuestro país, menos de la cuarta parte de los casos tienen acceso al mejor escenario diagnóstico (datos no publicados), evento que limita la gestión terapéutica y el seguimiento. En el presente número de la Revista Colombiana de Hematología y Oncología, Ortiz y colaboradores realizan un resumen objetivo sobre los principales cambios incluidos en la clasificación de la OMS de 2021. Su implementación requerirá el trabajo conjunto e interdisciplinario de patólogos, oncólogos, neuropatólogos, oncólogos clínicos y neurooncólogos, así como la educación integrada de estas disciplinas.

Andrés F. Cardona, MD MSc PhD MBA. 

Unidad Funcional de Neurooncología, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC).

Dirección de Investigación y Educación, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC)

Cra. 14 #169-49, Bogotá, Colombia

acardona@fctic.org

Javier Jacobo, MD. 

Unidad Funcional de Neurooncología, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC).

Jorge Aristizábal, MD.

Unidad Funcional de Neurooncología, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC).

Referencias

1. Bailey P, Cushing H. (1926) A classification of the tumors of the glioma group on a histogenetic basis with a correlated study of prognosis. Lippincott JB, Philadelphia.
2. Kernohan JW, Mabon RF, Svien HJ, Adson AW. A simplified classification of gliomas. [Internet]. Proc Staff Meet Mayo Clin. 1949 Feb 2;24(3):71-5. PMID: 18111063. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18111063/>
3. Ringertz N. Grading of gliomas. Acta Pathol Microbiol Scand. 1950;27:51-64. PMID: 15406242. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15406242/>
4. Zülch KJ (1979) Histological typing of tumours of the central nervous system. World Health Organization, Geneva.
5. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive genomic characterization defines human glioblastoma genes and core pathways [Internet]. Nature. 2008 Oct 23;455(7216):1061-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nature07385>.
6. Brennan CW, Verhaak RG, McKenna A, Campos B, Nounshmehr H, Salama SR, et al; TCGA Research Network. The somatic genomic landscape of glioblastoma [Internet]. Cell. 2013 Oct 10;155(2):462-77. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.09.034>.
7. Louis DN, Perry A, Burger P, Ellison DW, Reifenberger G, von Deimling A, et al.; International Society Of Neuropathology--Haarlem. International Society Of Neuropathology--Haarlem consensus guidelines for nervous system tumor classification and grading [Internet]. Brain Pathol. 2014 Sep;24(5):429-35. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/bpa.12171>.
8. 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 [Internet]. Acta Neuropathol. 2016 Jun;131(6):803-20. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1545-1>.
9. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary [Internet]. Neuro Oncol. 2021 Aug 2;23(8):1231-1251. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab106>.
10. Armocida D, Pesce A, Santoro A, Salvati M, Frati A. Letter to the editor: “the neurosurgical perspective for the 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: A missed opportunity?” [Internet]. World Neurosurg. 2021;155:203–204. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2021.07.149>
11. Soylemezoglu F, Oz B, Egilmez R, Pekmezci M, Bozkurt S, Danyeli AE, et al. Towards Development of a Standard Terminology of the World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System in the Turkish Language, and a Perspective on the Practical Implications of the WHO Classification for Low and Middle Income Countries [Internet]. Turk Patoloji Derg. 2022;38(3):185-204. Disponible en: <https://doi.org/10.5146/tjpath.2022.01584>.
12. Köy Y, Ceylan O, Kahraman A, Cangı S, Özmen S, Tihan T. A retrospective analysis of practical benefits and caveats of the new WHO 2021 central nervous system tumor classification scheme in low-resource settings: “A perspective from low- and middle-income countries” [Internet]. Neuropathology. 2023 Nov 29. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/neup.12953>.