

Gliomas

Actualización en el manejo sistémico basado en estudio genético y molecular

Dr. Lucas Carranza
Jefe de Servicio de Oncología



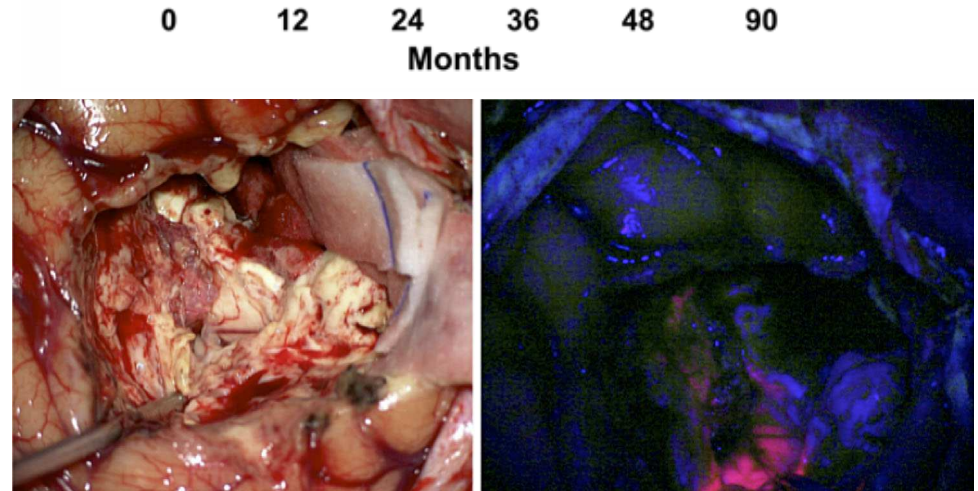
Introducción

- Gliomas son los tumores cerebrales intraparenquimatosos más comunes con una incidencia de 6,24 casos/100.000 en EEUU,
- Históricamente clasificados con diagnósticos histológicos clásicos (HE/IHQCA) de acuerdo a la edición 2007 de la WHO en:
 - Astrocitomas
 - Oligodendrogliomas
 - Oligoastrocitomas mixtos
 - Ependimomas
- A los gliomas se los clasifica según grados con los siguientes parámetros:
 - Atipia Nuclear
 - Mitosis
 - Necrosis
 - Proliferación microvascular

Introducción

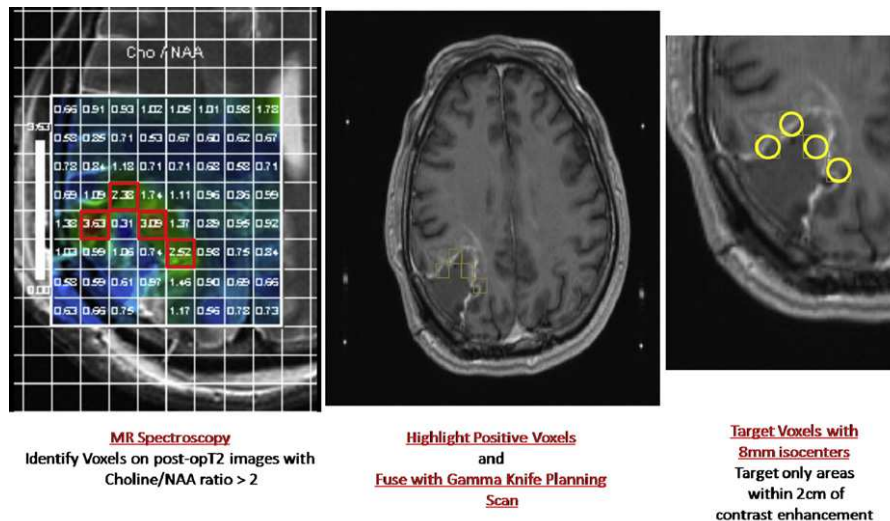
- Resección completa de masa tumoral captante determinada en IRM ha demostrado mejorar la sobrevida.

- Nuevas técnicas han sido desarrolladas para mejorar la demarcación de los márgenes intraoperatorios (ej. Marcadores Fluorescentes y cirugía bajo luz azul)



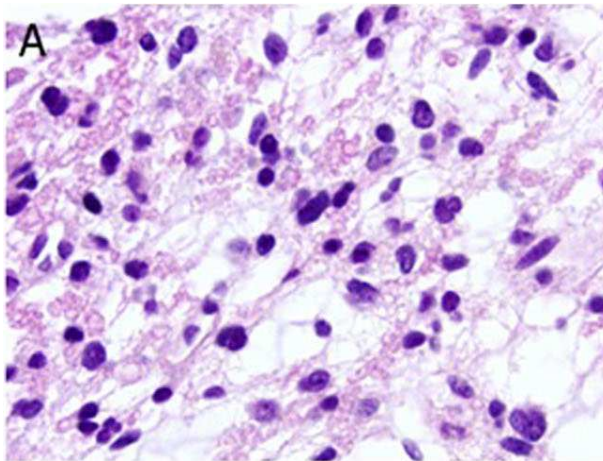
Introducción

- Importante rol de nuevas técnicas de imágenes
 - Márgenes tumorales
 - Biología Tumoral
 - Respuesta terapéutica
 - Recurrencias tempranas
 - Factor predictivo
 - Diferenciar progresión tumoral de efectos terapéuticos

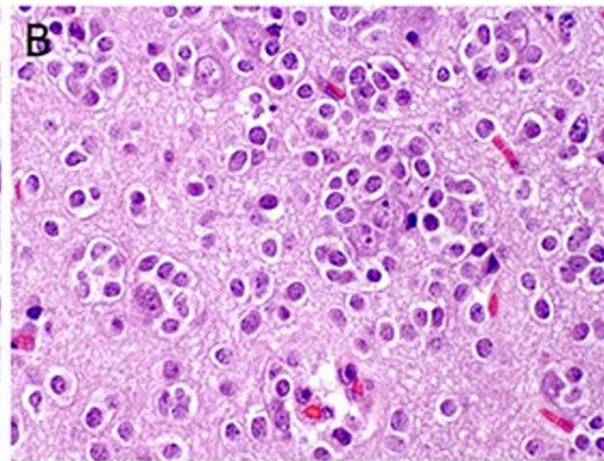


Clasificación WHO 2016

- Diagnóstico integrado
- Incorpora alteraciones en firma molecular
- Preservación del uso de estructura histológica tradicional
- Información pronóstica y predictiva (En algunos casos)



Astrocytoma

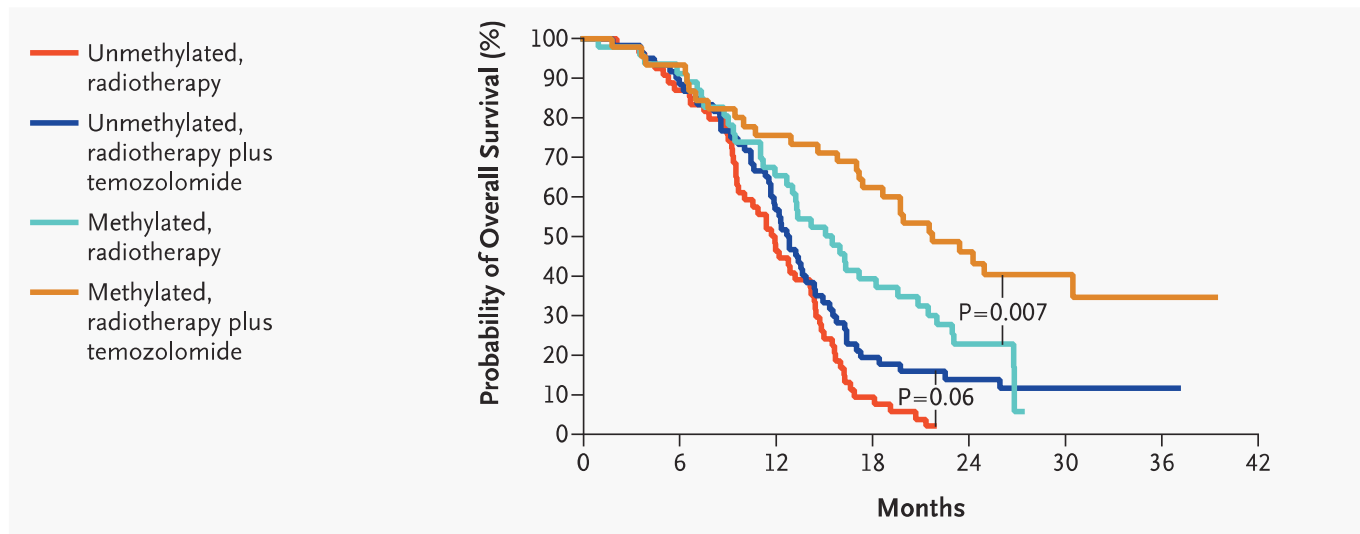


Oligodendroglioma

Clasificación WHO 2016

Diagnóstico Molecular

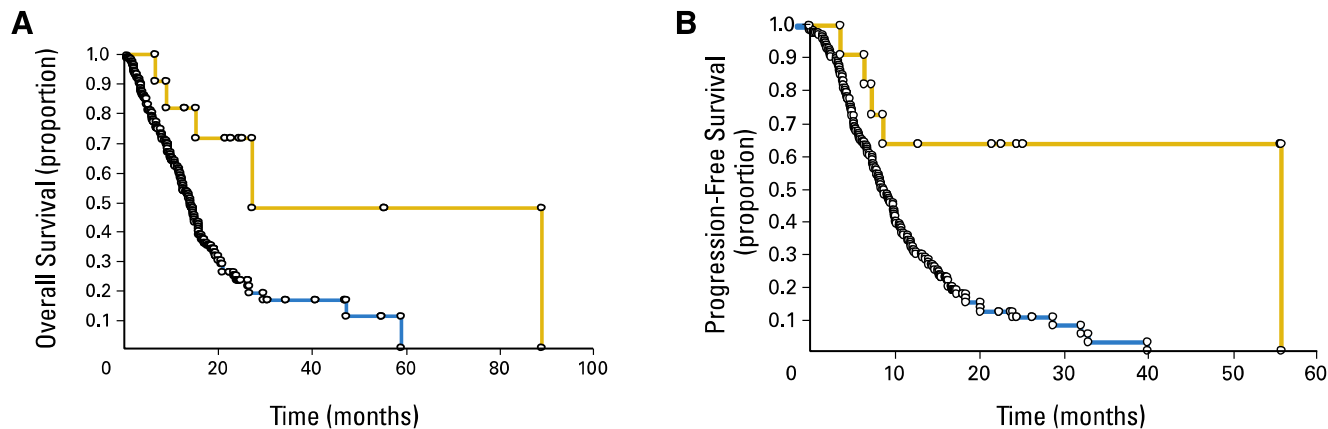
- MGMT (O6-Metilguanina Metiltransferasa)
 - Enzima interviene en la reparación del DNA
 - Interfiere en la acción de agentes alquilantes
 - La hipermetilación de la misma es un factor predictivo para la terapia con agentes alquilantes
 - Debe ser determinada por PCR
 - 30-40% de los Gliomas están metilados
 - Factor Pronóstico



Clasificación WHO 2016

Diagnóstico Molecular

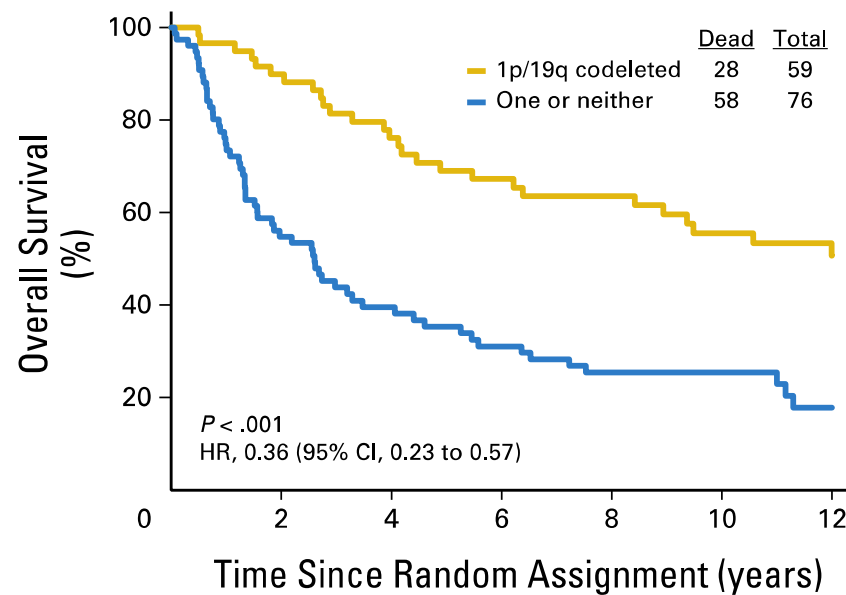
- IDH1/2 (Isocitrato Dehidrogenasa)
 - Asociado a GBM secundarios en pacientes jóvenes
 - IDH1/2 son mutuamente excluyentes
 - 65-80% Gliomas GII-III y 80-90% GBM secundarios
 - Codon 132H IDH1 (90%) y codon 172 IDH2
 - Factor pronóstico y predictivo
 - Firmemente asociado a Cod 1p/19q y Metilación de MGMT
 - Mutualmente excluyente con EGFRm
 - IHQCA en IDH1 132H



Clasificación WHO 2016

Diagnóstico Molecular

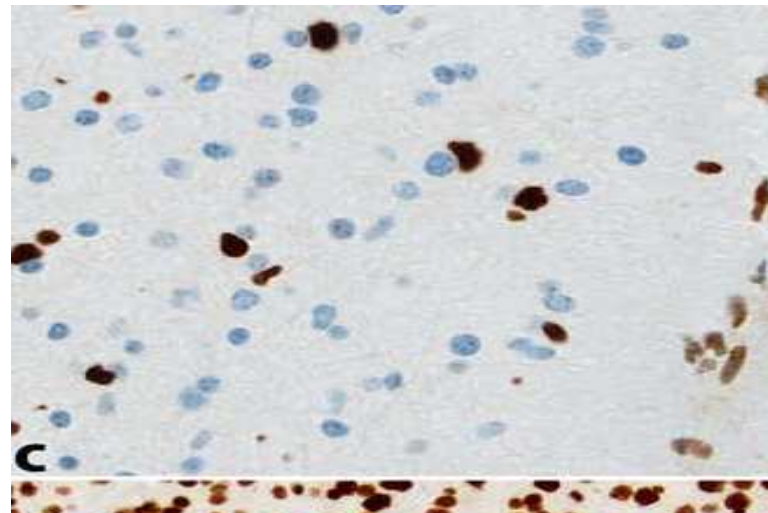
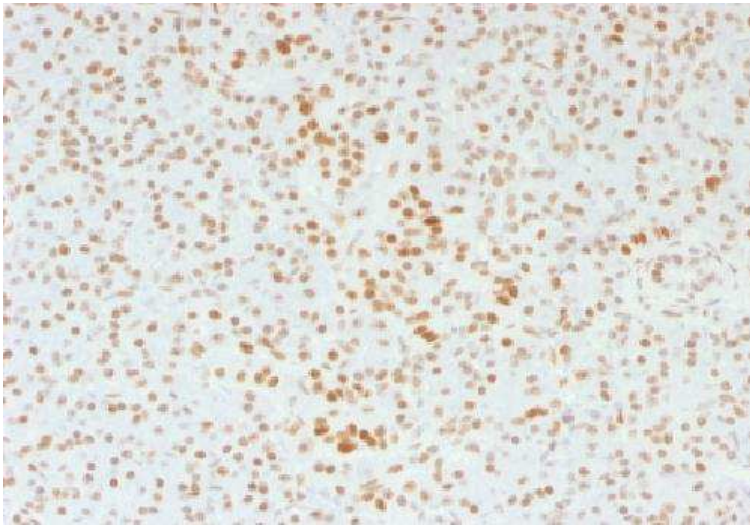
- Co-delección 1p19q
 - Junto con mutación IDH criterio diagnóstico de tumores oligodendrogiales
 - Factor pronóstico
 - Factor predictivo para la terapia con agentes alquilantes
 - Debe ser determinada por FISH o PCR
 - 30-40% de los Gliomas están codeleccionados



Clasificación WHO 2016

Diagnóstico Molecular

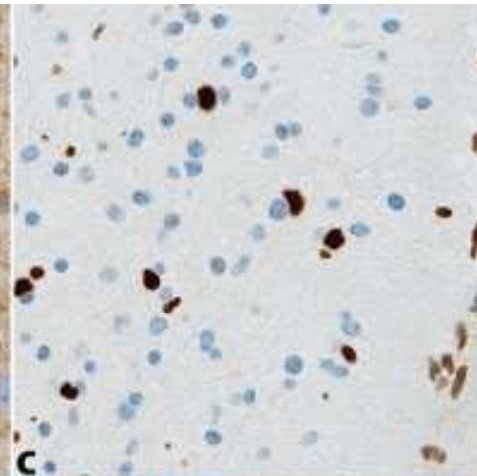
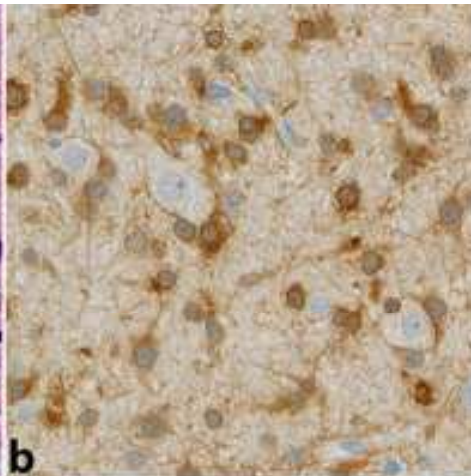
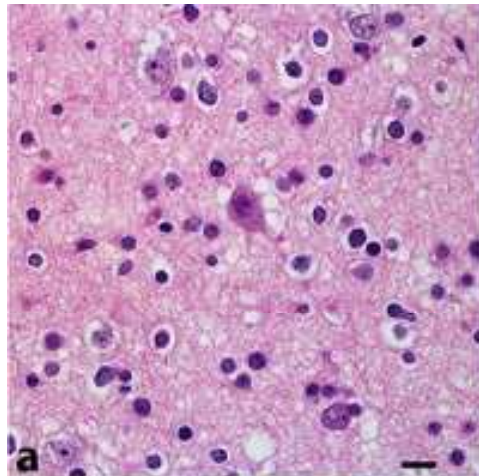
- Proteína α Talasemia/Síndrome de retardo mental asociado a X (ATRX)
 - Helicasa implicada en la remodelación de cromátides
 - Mutaciones inactivantes producen aumento de longitud de telómeros (ALT)
 - Inactivación de la misma asociado a astrocitoma G II/III y GBM secundarios
 - IDH1/2 mutados
 - Se determina por IHQCA o FISH



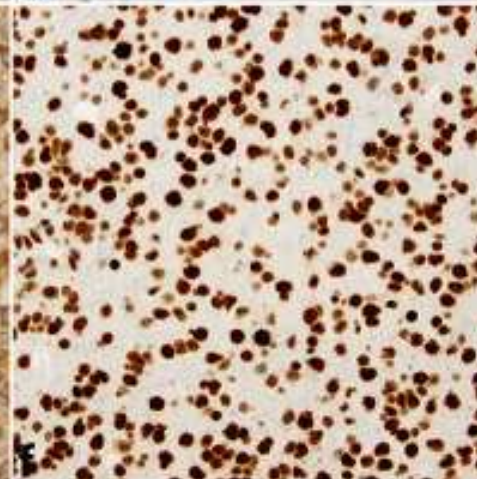
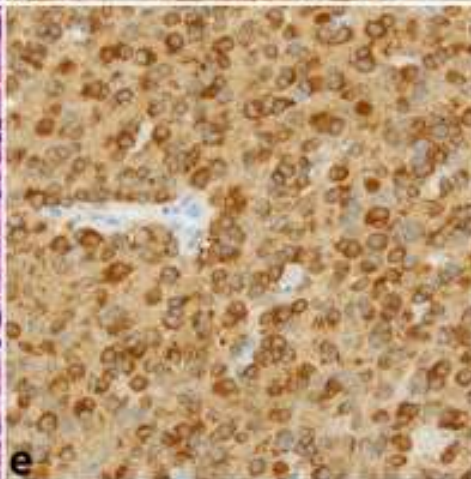
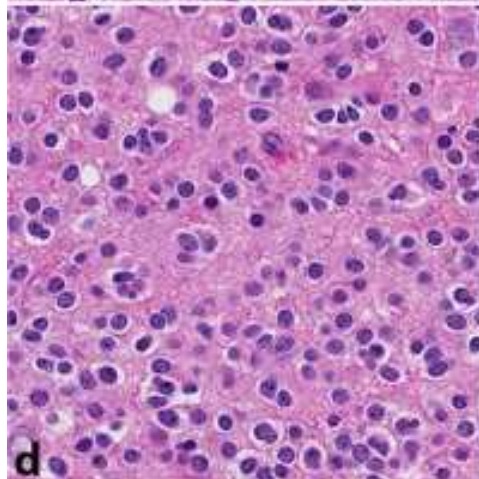
Clasificación WHO 2016
Diagnóstico Molecular

HE

IDH1R132H



ATRX -



1p19q +

Clasificación WHO 2016

Diagnóstico Molecular

- Telomerasa Reversa Transcriptasa (TERT)
 - Mutaciones inactivantes producen aumento de longitud de telómeros
 - Mutaciones promotoras presentes en Oligodendrogliomas y GBM primarios
 - Factor pronóstico
 - Debe ser determinada por RT-PCR
 - 77% de los Oligodendrogliomas y 54% de GBM primarios
 - No se usa aún en la práctica clínica
- Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR)
 - Frecuentemente sobreexpresado o activo en Astrocitomas de alto grado
 - Amplificación de gen por FISH (50-60%) en GBM
 - Mutación-Delección EGFR-vIII por IHQCA-RT-PCR (20-30%) en GBM

Clasificación WHO 2016

Diagnóstico Molecular

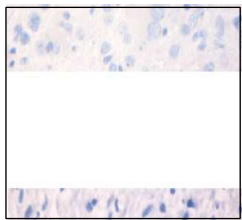
	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4	Grupo 5
TERTm	+	+	-	+	-
IDHm	+	+	+	-	-
1p19q Co-del	+	-	-	-	-
Edad (m)	44	46	37	59	50
Patología	Oligodendroglioma	Astrocitoma GBM	Astrocitoma GBM	GBM	GBM
Pronóstico	Bueno	GII/III Bueno GIV Pobre	Intermedio	Pobre	Intermedio

Diagnóstico Molecular Algoritmo

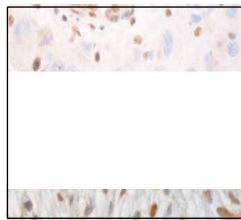
IHQCA

IDH 1/2 PCR

1p19q



IDH1-R132H mut

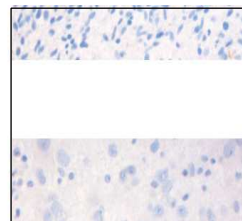


ATRX (-)

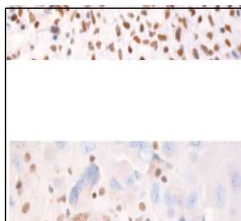


No Codeleccionado

**Astrocitoma Anaplásico o Difuso IDH mut
Glioblastoma IDH mut**



IDH1-R132H mut

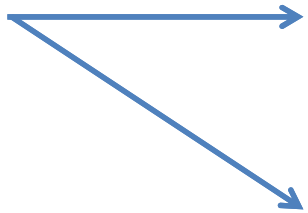


ATRX (+)



No Codeleccionado

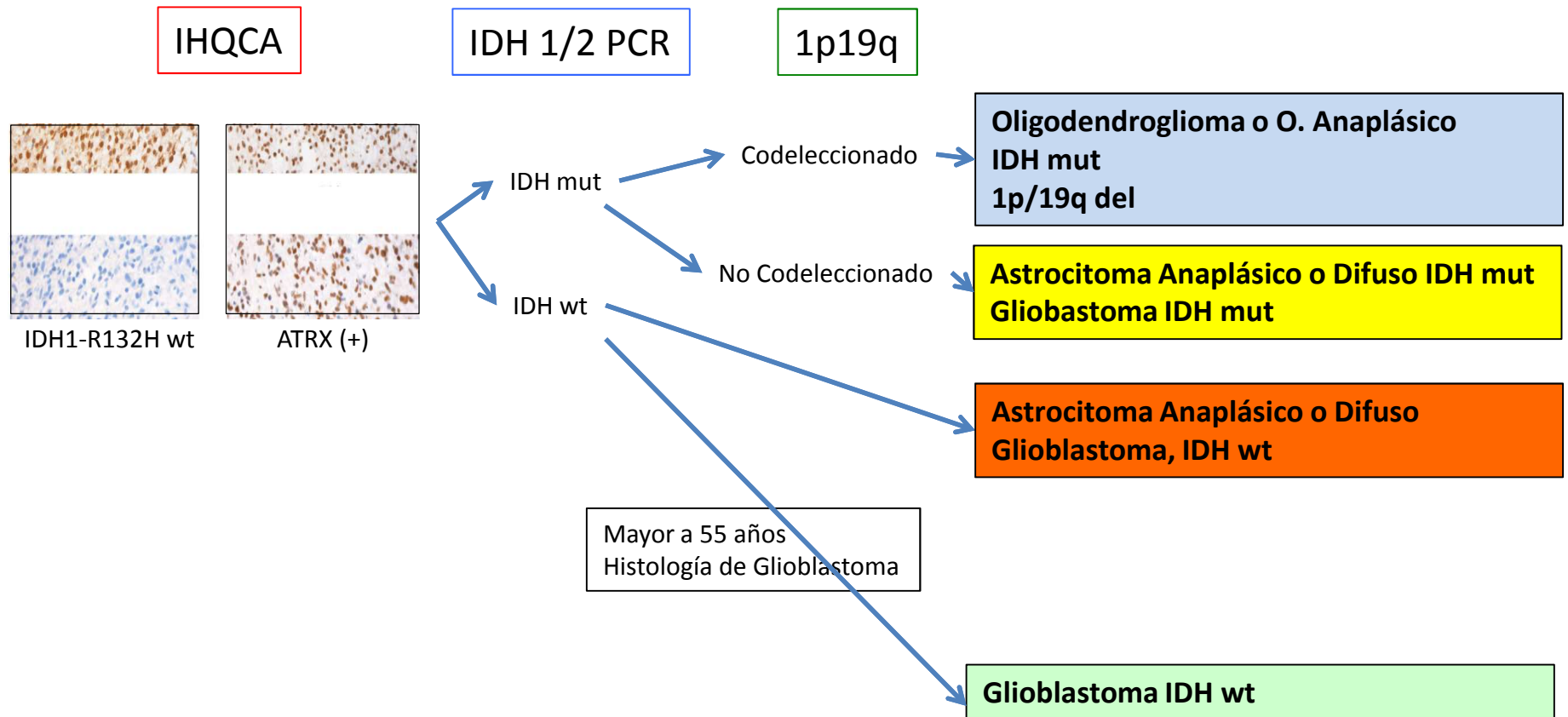
**Astrocitoma Anaplásico o Difuso IDH mut
Glioblastoma IDH mut**



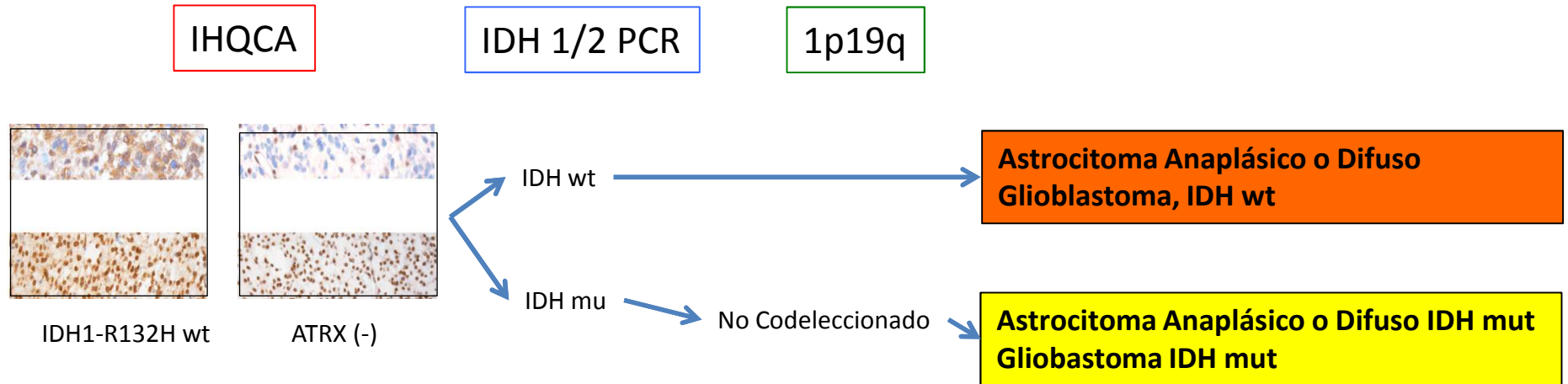
Codeleccionado

**Oligodendroglioma o O. Anaplásico
IDH mut
1p/19q del**

Diagnóstico Molecular Algoritmo



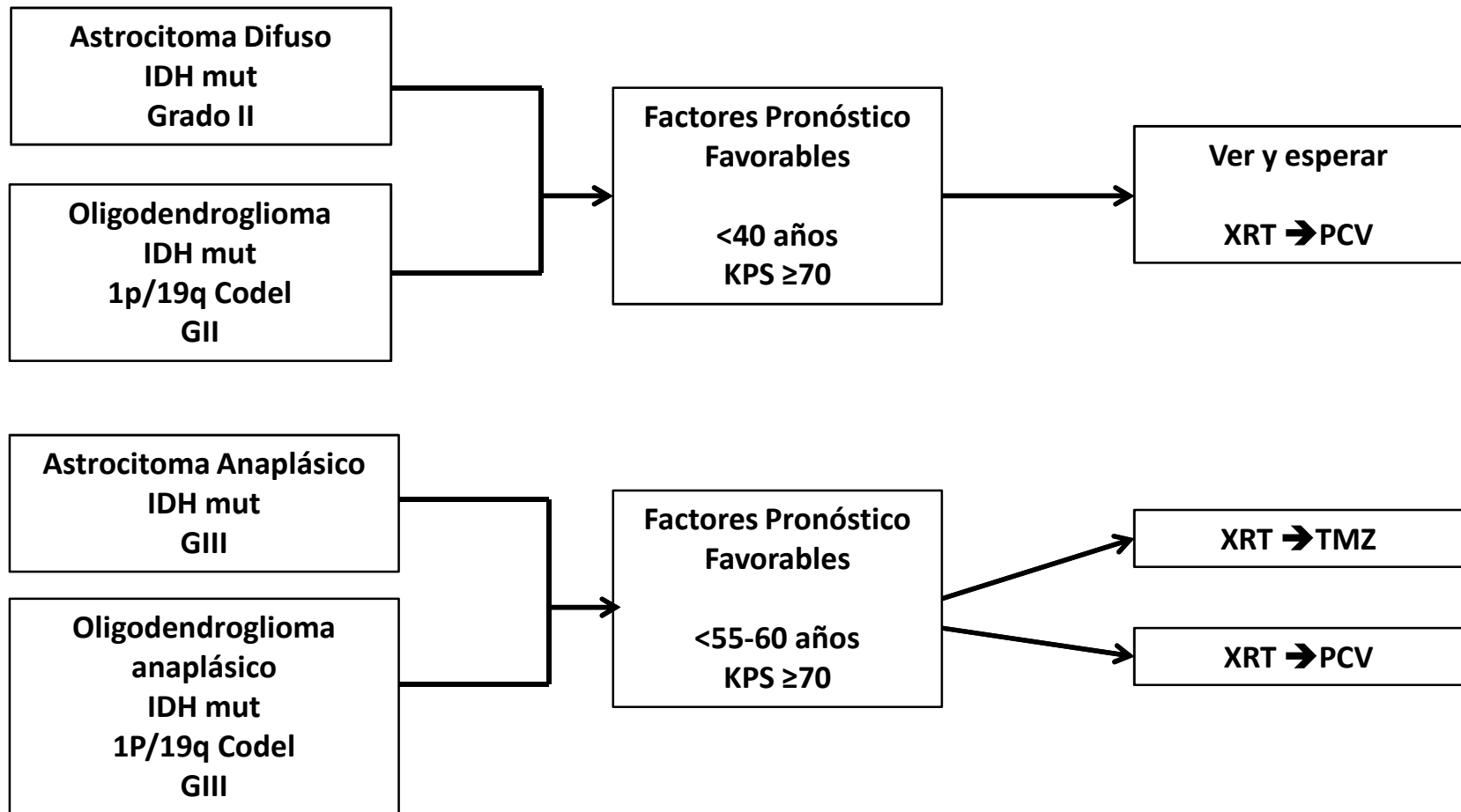
Diagnóstico Molecular Algoritmo



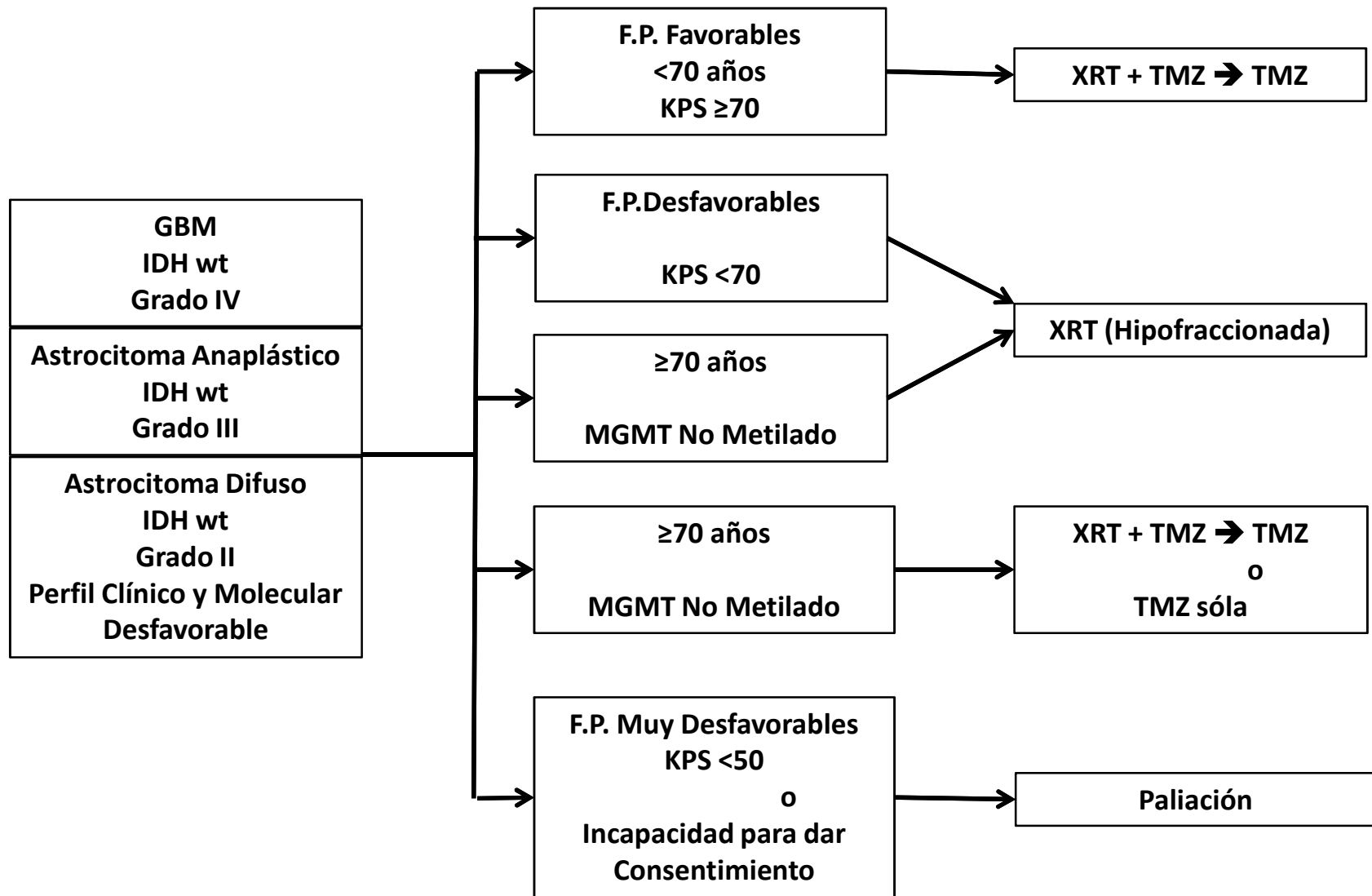
Tumor de la línea Media



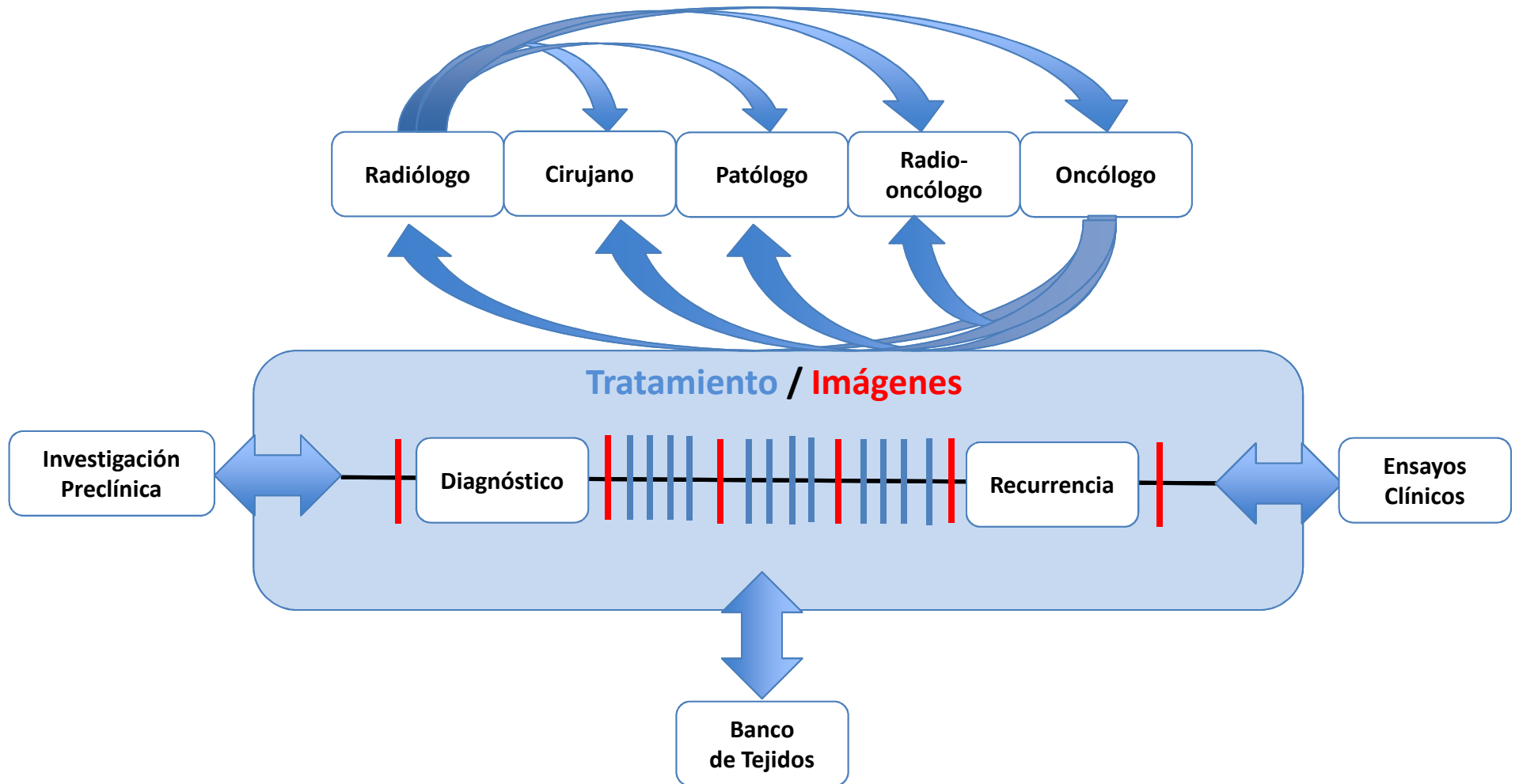
Algoritmo Terapéutico



Algoritmo Terapéutico



Enfoque Global



Gracias por la Atención