

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
PETRÓLEOS MEXICANOS
SUBDIRECCIÓN DE SERVICIOS DE SALUD
GERENCIA DE SERVICIOS MÉDICOS
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD

**CORRELACIÓN ENTRE EL GRADO , VARIEDAD HISTOLÓGICA Y SOBREVIDA CON LA
EXPRESIÓN INMUNOHISTOQUÍMICA DE P53 Y KI67 EN GLIOMAS DE LOS
DERECHOHABIENTES DEL HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD PEMEX EN UN
PERIODO DE 10 AÑOS (2004-2014)**

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
MÉDICO ESPECIALISTA EN ANATOMÍA PATOLÓGICA

P R E S E N T A:
DR. BRAULIO RAFAEL PAREDES MENDOZA

TUTOR DE TESIS:
DRA. ROSA MARIA VICUÑA GONZALEZ

ASESOR DE TESIS:
DRA. MARÍA IRENE RIVERA SALGADO
DRA. ROSA MARÍA VICUÑA GONZÁLEZ

MÉXICO. D.F. FEBRERO 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. FERNANDO ROGELIO ESPINOSA LÓPEZ
Director

DRA. JUDITH LÓPEZ ZEPEDA
Jefe del Departamento de Enseñanza e
Investigación

DRA. MARIA IRENE RIVERA SALGADO
Jefe del Departamento de Anatomía Patológica
Profesor Titular del Curso en
Anatomía Patológica

DRA. ROSA MARIA VICUÑA GONZALEZ
Tutor de Tesis

DRA. MARIA IRENE RIVERA SALGADO
DRA. ROSA MARÍA VICUÑA GONZALEZ
Asesores de Tesis

DRA. LETICIA BORNSTEIN QUEVEDO
Asesor Estadístico

ÍNDICE	Pág.
I.TITULO	4
II.PREGUNTA CIENTIFICA	5
III.HIPOTESIS	6
IV.PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	7
V.MARCO TEORICO	8
VI.JUSTIFICACION	13
VII.OBJETIVO GENERAL	14
VIII.TIPO DE ESTUDIO	15
IX.DISEÑO	15
X.DEFINICION DE UNIVERSO	15
XI.CRITERIOS DE INCLUSION	16
XII.RECURSOS HUMANOS Y LOGISTICA	17
XIII.METODOS	18
XIV.TABLA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	20
XV.DENIFICION DE VARIABLE	21
XVI.PROCESAMIENTO Y PRESENTACIÓN DE LA INFORMACIÓN	22
XVII.CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO	23
XVIII.CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	24
XIX.RESULTADOS	25
XX. DISCUSIÓN	42
XXI. CONCLUSIONES	53
XXII. BIBLIOGRAFIA	55

I.TITULO

**CORRELACIÓN ENTRE EL GRADO , VARIEDAD HISTOLÓGICA Y SOBREVIDA CON LA
EXPRESIÓN INMUNOHISTOQUÍMICA DE P53 Y KI67 EN GLIOMAS DE LOS
DERECHOHABIENTES DEL HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD PEMEX EN UN
PERIODO DE 10 AÑOS (2004-2014)**

Alumno:
DR. BRAULIO RAFAEL PAREDES MENDOZA
MEDICO ANATOMOPATOLOGO

II.PREGUNTA CIENTIFICA

¿Cuál es la correlación entre el grado, variedad histológica y la sobrevida con la expresión inmunohistoquímica de p53 y ki67 en los Gliomas diagnosticados en el servicio de patología?

III.HIPOTESIS

- Existe una alta correlación entre el grado, variedad histológica y sobrevida con la expresión inmunohistoquímica de p53 y Ki67 en los Gliomas
- Los Gliomas de Alto grado tendrán una sobreexpresión inmunohistoquímica de p53 y Ki67
- Los gliomas que tengan sobreexpresión de p53 y Ki67 tienen peor sobrevida

HIPOTESIS NULA

Gliomas que presenten la misma expresión de ki67 y p53, o que no la presenten.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

De manera rutinaria no se realizan en nuestro servicio la expresión de Ki67 y p53 en las muestras neuroquirúrgicas de Gliomas, y si se realiza es de manera infrecuente en gliomas de alto grado y en contados casos. Si empezamos a realizar de manera constante estos marcadores tendríamos una gran herramienta no solo diagnóstica sino además en el pronóstico y tratamiento de los pacientes, ya que la evolución de un gran porcentaje de gliomas –específicamente grados bajos- se modifica con/sin la expresión de estos marcadores, dotando de una herramienta de gran utilidad a los clínicos encargados del manejo de estos pacientes. Ya que los gliomas de bajo grado con una sobreexpresión de Ki67 y p53 tienden a ser más agresivos y a evolucionar a lesiones de mayor grado. En lesiones de alto grado se ha demostrado la sobreexpresión de p53 y Ki67 pero en el caso de nuestro servicio no se ha realizado de manera constante por lo cual es de suma importancia optar su realización en todos los casos diagnosticados como Gliomas en este Hospital.

V.MARCO TEORICO

Los gliomas son los tumores primarios más frecuentes del sistema nervioso central y se manifiestan primordialmente en la población adulta. La incidencia poblacional general estimada es de 7 casos por cada 100.000 habitantes. Se originan de las células gliales y comprenden los astrocitomas, los oligodendrogliomas y los ependimomas. (1) De acuerdo con la clasificación de los tumores del sistema nervioso de la OMS los gliomas se clasifican en varios grados (1 a 4) basándose en su celularidad, atipia nuclear, actividad mitótica, necrosis en pseudoempalizada y proliferación microvascular (2). Entre mayor sea su grado (3 y 4) su presentación es más agresiva y con peor pronóstico.

Estos se dividen en tres tipos: astrocitomas, ependimomas y los oligodendrogliomas. El más frecuente es el astrocitoma y el más raro es el oligodendroglioma. (2,3,4)

TUMORES ASTROCITICOS	
VARIEDAD HISTOLOGICA	GRADO
Astrocitoma pilocítico	
- Astrocitoma pilomixóide	Grado I
Xantastrocitoma pleomórfico	Grado II
Astrocitoma difuso	Grado II
Astrocitoma anaplásico	Grado III
Glioblastoma	
- Glioblastoma de células gigantes	Grado IV

- Gliosarcoma	
TUMORES OLIGODENDROGLIALES	
Oligodendroglioma	Grado I
Oligodendroglioma anaplasico	Grado III
Oligoastrocitoma	Grado II
TUMORES EPENDIMARIOS	
Subependimoma	Grado I
Ependimoma Mixopapilar	Grado I
Ependimoma	Grado I
Ependimoma anaplasico	Grado III

El conocimiento de los factores pronósticos en los pacientes diagnosticados de Gliomas permite adecuar el tratamiento a estos pacientes. A pesar de que se conocen algunos factores pronósticos, continuos habiendo un grupo de pacientes con evolución desfavorable, por lo que es importante determinar los factores que llevan a un mal pronóstico, y de esta manera diferenciarlos y tratarlos de una manera más intensiva (3,6,7)

Los factores de mal pronóstico ya conocidos son: edad menores de tres años, ya que estos pacientes no se les puede ofrecer radioterapia, al igual que su localización y el grado del tumor (que depende del tipo histológico). (3) Varios estudios han demostrado que el grado del tumor es el factor pronóstico estadísticamente significativo para determinar la

supervivencia del paciente, entre mayor el grado del tumor disminuye la supervivencia del paciente y presenta un pronóstico más adverso. (Kleinhues et al , 1995 ; . Kleinhues y Cavence , 2000 ; Brat et al. , 2008) Hoy en día , varios marcadores de proliferación se están empleando adjuntos a las variantes histológicas convencionales (descritas anteriormente) para determinar el comportamiento pronóstico de los tumores cerebrales, especialmente el Gliomas. El más utilizado y útiles de estos marcadores de proliferación son MIB1 (Ki67) y p53 (Cunningham et al , 1997 ; . Johannssen y Torp , 2006) . Por método de inmunohistoquímica se utilizan para demostrar la expresión de estos marcadores en los tumores del sistema nervioso central, varios estudios han encontrado una excelente correlación con el incremento cuantitativo de la expresión de Ki 67 y p53 con el grado del tumor y por lo tanto con el mal pronóstico, recurrencia y sobrevida (Jaros et al , 1992 ; .. Cunningham et al , 1997 ;Johannssen y Torp, 2006). (2,9,10).

A continuación describiremos cada uno de estos marcadores:

p53

El p53 es una cadena de 393 aminoácidos, llamada el guardián del genoma, promueve los mecanismos de reparación del DNA en la fase G1 del ciclo celular: Alternativamente, puede inducir también muerte celular mediante la activación de apoptosis cuando existen daños genómicos irreparables. El gen que codifica para la proteína p53 se ubica en el cromosoma 17, actual como factor de transcripción uniéndose a promotores de genes implicados en la reparación de ADN.

La mutación del gen p53 es importante, pero no necesaria en la malignidad de los Gliomas, que favorece la expansión clonal de las células tumorales facilitando nuevos daños genómicos. Se postula que los gliomas de bajo grado que muestran mutación del gen p53 tiene mayor proclividad a la malignidad hacia la malignización. Es posible que más que el efecto directo de la inactivación del gen p53 sobre la malignización, sea el favorecimiento de la aparición de nuevas alteraciones génicas lo que determine en última instancia la malignización tumoral (7,8)

Ki67

El ki 67 es uno de los marcadores biológicos más importante para el pronóstico. Este marcador es un antígeno nuclear que expresa en todos los estadios del ciclo celular, excepto G0, así su detección es ideal para valorar la fracción de crecimiento de las neoplasias.

Algunos autores han encontrado que el índice de marcaje del Ki67 es más significativo para la sobrevida que solo el grado histológico. Por ejemplo, Sallinen y colaboradores 35 reportaron que sólo el 4% de los pacientes portadores de altos puntajes de MIB-1 estaban vivos después de 2 años de seguimiento, mientras que el 72% de los pacientes con tumores de baja actividad proliferativa sobrevivieron. Así mismo, Montine y colaboradores encontraron que un LI del Ki67 de 7.5% o mayor estaba asociado a un mayor grado histológico y pobre sobrevida.

En los casos de Gliomas de alto grado se ha observado que el índice de marcaje es muy marcada, con un valor medio de un 15% a 20%. (6,7,8)

VI.JUSTIFICACION

Los gliomas representan el 25% de las neoplasias intracraneales a nivel mundial, la clasificación mundial de la salud los ha clasificado basando en ciertas características histológicas ya antes descritas (grado I, II, III y IV) pero los criterios empleados en ocasiones no se cumplen por completo, así que es necesario recurrir a otros criterios que funcionen como marcadores de proliferación celular. Debido a que un gran porcentaje de las piezas neuroquirúrgicas del HCSAE corresponden a Gliomas en todos sus grados, es de particular interés conocer la inmunexpresión de los marcadores de proliferación celular dependiendo del tipo histológico y su efecto en el pronóstico y tratamiento. Por lo tanto es de gran importancia conocer si existe esta correlación en el servicio de anatomía patológica de HCAE, ya que se cuenta tanto con el material neuroquirúrgico en el archivo de patológica y con los recursos para estudiar mediante inmunohistoquímica la expresión de Ki-67 y p53.

VII.OBJETIVO GENERAL

- Estudiar la correlación de entre el grado y variedad histológica con la expresión inmunohistoquímica de p53 y Ki67

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Conocer las variantes histológicas y su grado en gliomas, según la clasificación de la OMS en los Gliomas y su frecuencia en la población derechohabiente del HCSAE

VIII.TIPO DE ESTUDIO.

- Observacional, prolectivo.

IX.DISEÑO.

- Transversal, retrospectivo

X.DEFINICION DE UNIVERSO

- Todos los casos con diagnóstico de Glioma comprendidos en el periodo de Enero de 2002 a diciembre del 2013 en el HCSAE Pemex Picacho

XI.CRITERIOS DE INCLUSION

- Todos los casos con diagnósticos histopatológico de Gliomas que cuenten con bloque de parafina en servicio de patología del HCSAE

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Todos los tumores del SNC que no correspondan a Gliomas
- Todos los casos de Gliomas sin bloque de parafina

CRITERIOS DE ELIMINACION

- Todos los casos con tejido insuficiente en el bloque de parafina
- Casos con exceso de necrosis sin tumor viable

XII.RECURSOS HUMANOS Y LOGISTICA

- Investigador principal: médico residente.
- Asesores expertos: médicos patólogos.

RECURSOS MATERIALES

- Bloques de parafina
- Anticuerpos de inmunohistoquímica Ki-67 y p53,
- Sistema de detección de inmunohistoquímica
- Microscopio óptico
- Sistema de recolección de datos

RECURSOS FINANCIEROS

- En el servicio de patología se cuenta con los anticuerpos y sistema de detección suficiente para realizar este estudio optimizándolo con microarreglos

XIII.METODOS

- Se buscaran los datos de los casos estudiados de con diagnóstico de Glioma.
 - o Variedad histológica y su grado en un periodo de 11 años (Enero 2002-Diciembre 2013) y se capturara en una hoja de recolección de datos.
- Se recolectan laminillas y bloques de cada casos se aplican los criterios de exclusión
- En la revisión de laminillas por tipo histológico y grado, se seleccionan las áreas más representativas, y se le asignara un numero consecutivo a cada caso
- Se procederá a realizar inclusión de tejido representativo por microarreglos, 5 en cada preparación y testigo positivo.
- Esto se hará tanto para Ki67 y p53
- Las zonas seleccionadas se realizaran cortes de 3 micras y montaran en laminillas electrocargadas para estudio inmunohistoquimico, estos se desparafinaran en una estufa de secada marca Riossa de laboratorio a 60° centígrados por 60 minutos.
- Posteriormente se realizara recuperación antigénica, introduciendo las laminillas con solución recuperadora a concentración de trabajo 1x por espacio de 15 minutos en baño María en olla de presión (212° centígrados a 15lb de presión), se

extraerán y se dejarán enfriar por espacio de 20 minutos, lavándose posteriormente con agua destilada por 5 minutos.

- Se lavaran con solución buffer con pH de 6, por 2 minutos y se incubaran las laminillas en anticuerpos de conejo anti-humanos, p53, Ki-67 por espacio de 30 minutos (un juego de laminillas por marcador se ocupara) se lavaran nuevamente con solución buffer con pH de 6, y se pondrán a incubar en sistema de polímero (anticuerpos monoclonales anticonejo, marcadores con avidita-biotina) durante 30 minutos, se realizara el revelado sumergiendo las laminillas en solución de peroxidasa de rábano durante 5 minutos
- Se lavaran posteriormente en agua destilada por 5 minutos y se realizara contra tinción con hematoxilina, durante 2 minutos y deshidratación en etanol de 96, etanol absoluto y xilol y se montaran empleando entellan.
- La positividad de Ki-67 y p53, se detectara por coloración café marrón en el núcleo de las células neoplásicas, y se valorara semicuantitativamente y se clasificara en tres grupos 1:0-5 %, 2: 6-10% y 3: 11 o más.

XIV.TABLA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Se utilizara una tabla diferente tanto para tumores astrocíticos, oligodendrogiales y Ependimales dividiéndose para cada grado según la OMS.

No. Caso	Ficha	Edad	Genero	Diagnostico	Grado OMS	Ki67%	P53%	Topografía	Sobrevida a meses

XV.DENIFICION DE VARIABLE

Variables independientes:

- Edad: Número de años cumplidos en un sujeto.
- Género: femenino y masculino

Variables dependientes:

- Tipo Histológico (Cualitativa)
 - Astrocitomas
 - Oligodendrogliomas
 - Ependimomas
 - Gliomas mixtos
- Grado de la OMS (cuantitativo)
 - I, II, III y IV

Reporte de Ki67 y p53 (Cuantitativo) Ki67 y p53 se clasificara en tres grupos 1:0-5%, 2: 6-10% y

3: 10% o más

XVI.PROCESAMIENTO Y PRESENTACIÓN DE LA INFORMACIÓN.

- Frecuencias de variables demográficas
- Tablas cruzadas (Chi-Cuadrada)
- Curvas de supervivencia Kaplan-Meier

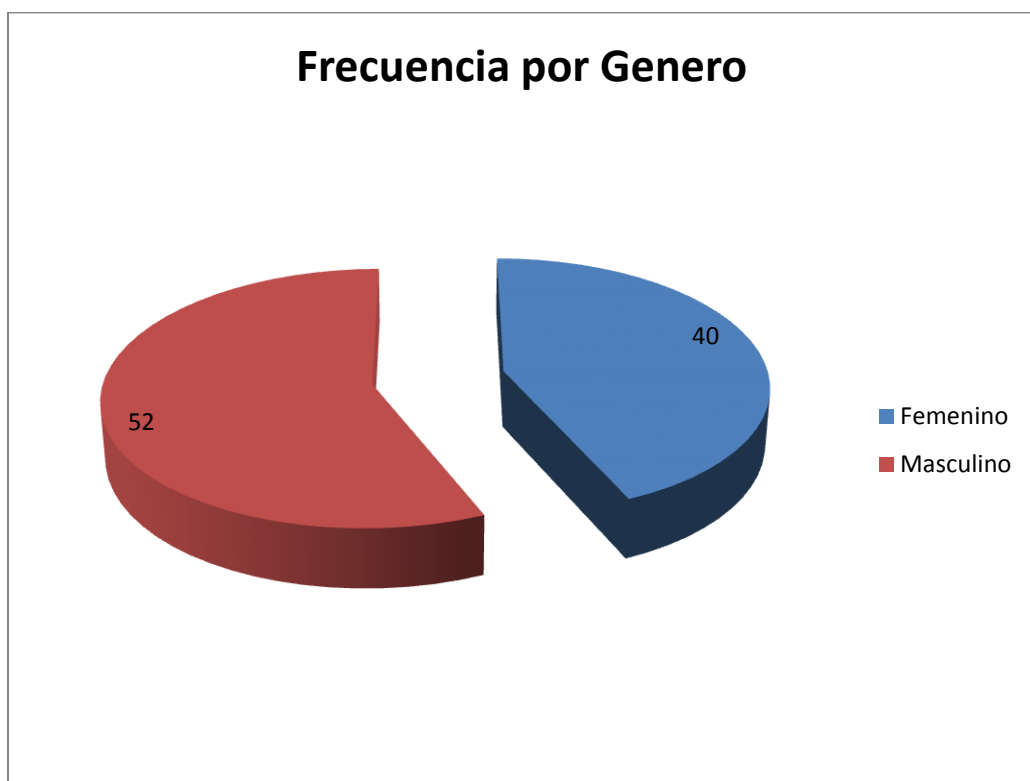
XVII.CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

- El presente estudio se llevará a cabo en los bloques de parafina de los pacientes estudiados servicio de patología del HCSAE PEMEX
- ...La ley de disposición de órganos y tejidos menciona que el tejido incluido en parafina debe considerarse como tejido de disposición final por lo que no se requiere consentimiento informado para este estudio
- Se resguardará la identidad personal de cada paciente incluido en el estudio. Se le asignará a cada paciente un número consecutivo y de esta manera la ficha y el número del reporte histopatológico no serán revelados, además al término del trabajo de investigación serán eliminadas las fuentes de recolección de datos.
- Los resultados obtenidos serán anexados al reporte histopatológico de cada paciente.

XVIII. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	2013			2014			
Recolección y selección casos	Septiembre-Diciembre						
Casos seleccionados: en microarreglos			Diciembre				
Marcaje con inmunohistoquímica				Enero			
Evaluación microscópica					Febrero		
Análisis estadístico						Marzo	
Conclusiones							Abril

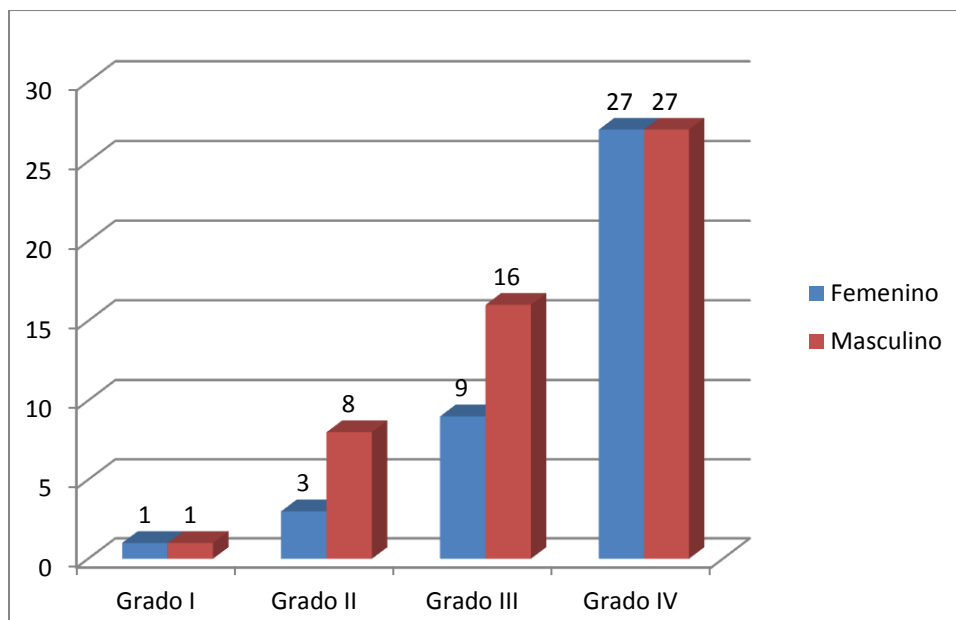
XIX.RESULTADOS



Genero	Frecuencia	Porcentaje
Femenino	40	56.50%
Masculino	52	43.50%
Total	92	100%

Se estudiaron un total de 92 casos en un transcurso de 10 años, de los cuales el 56% de los casos corresponden al sexo masculino y 44% al sexo femenino, observándose una ligera mayor frecuente en el sexo masculino. Las frecuencias por Genero y Grado de la OMS se observó que la mayoría de los casos correspondieron a Gliomas grado IV (58.7%) con la misma frecuencia para ambos géneros (50% y 50%) seguido de los Gliomas Grado III (27.2%) Grado II (12%) y por último los Grado I (2.2%)

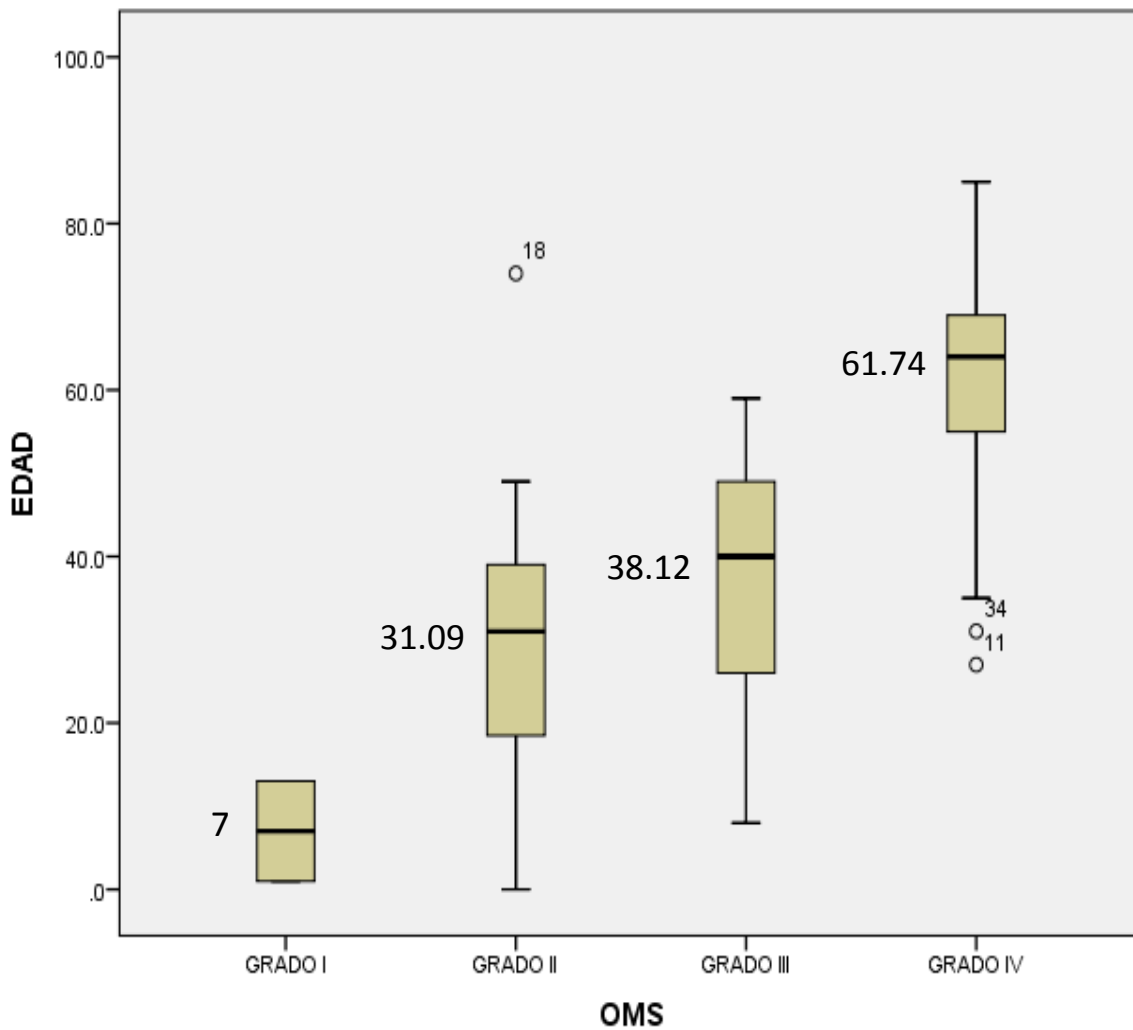
Frecuencia por Genero/Grado OMS



Grado OMS	Femenino	Masculino	Total	Porcentaje
Grado I	1	1	2	2.2

Grado II	3	8	11	12.0
Grado III	9	16	25	27.2
Grado IV	27	27	54	58.7

Media de edad/Grado OMS

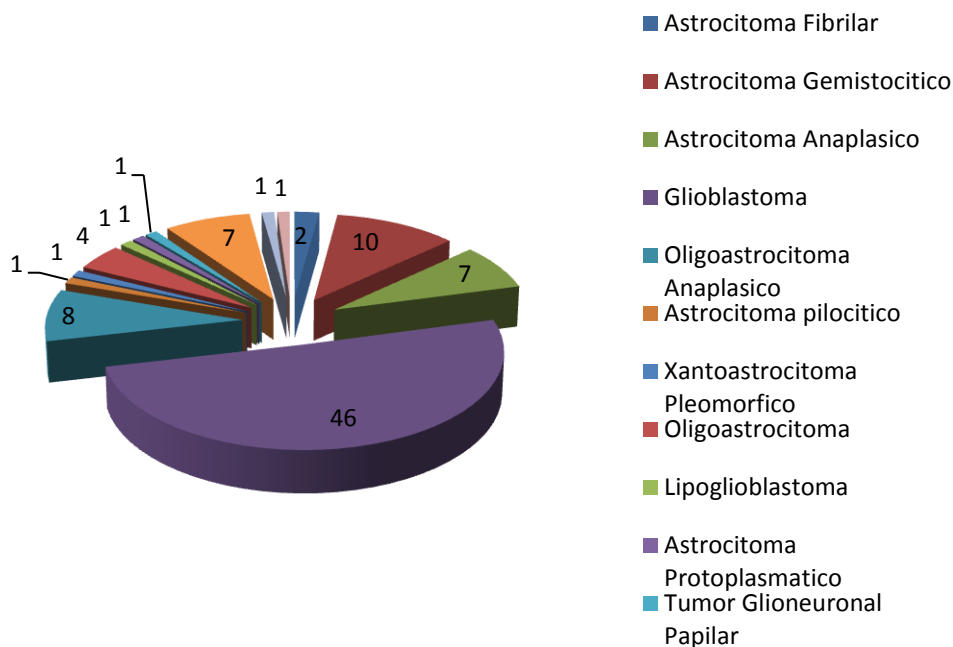


En la media de edad vemos un aumento exponencial relacionado con el grado de la OMS entre más alto sea el grado mayor será la edad. Los grado I tuvieron una media de edad de

7 años, los Grado II de 31.0.9 años, los grados III 38.12 años y los grado IV de 61.74 años.

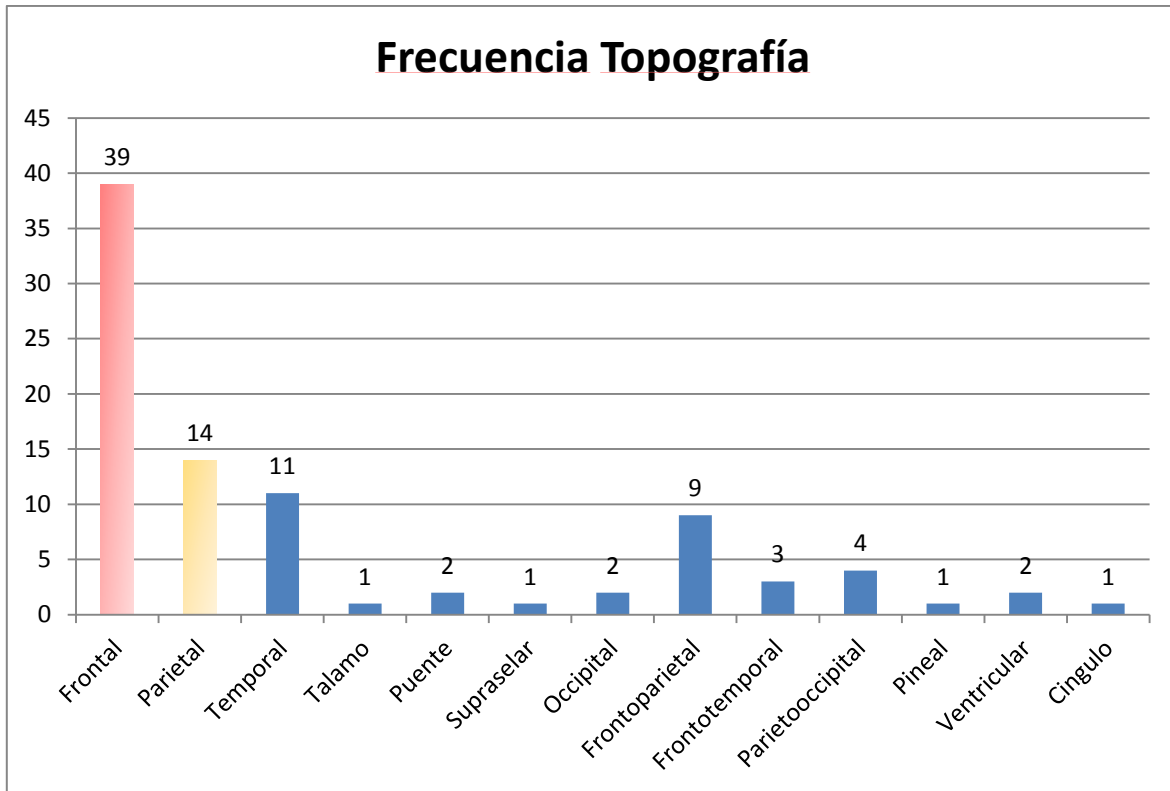
Los grado IV muestran una marcada tendencia a presentar en pacientes adultos mayores debido a que un gran porcentaje corresponden a Glioblastoma siendo esta la edad de presentación más frecuente

Frecuencia Tipo Histologico



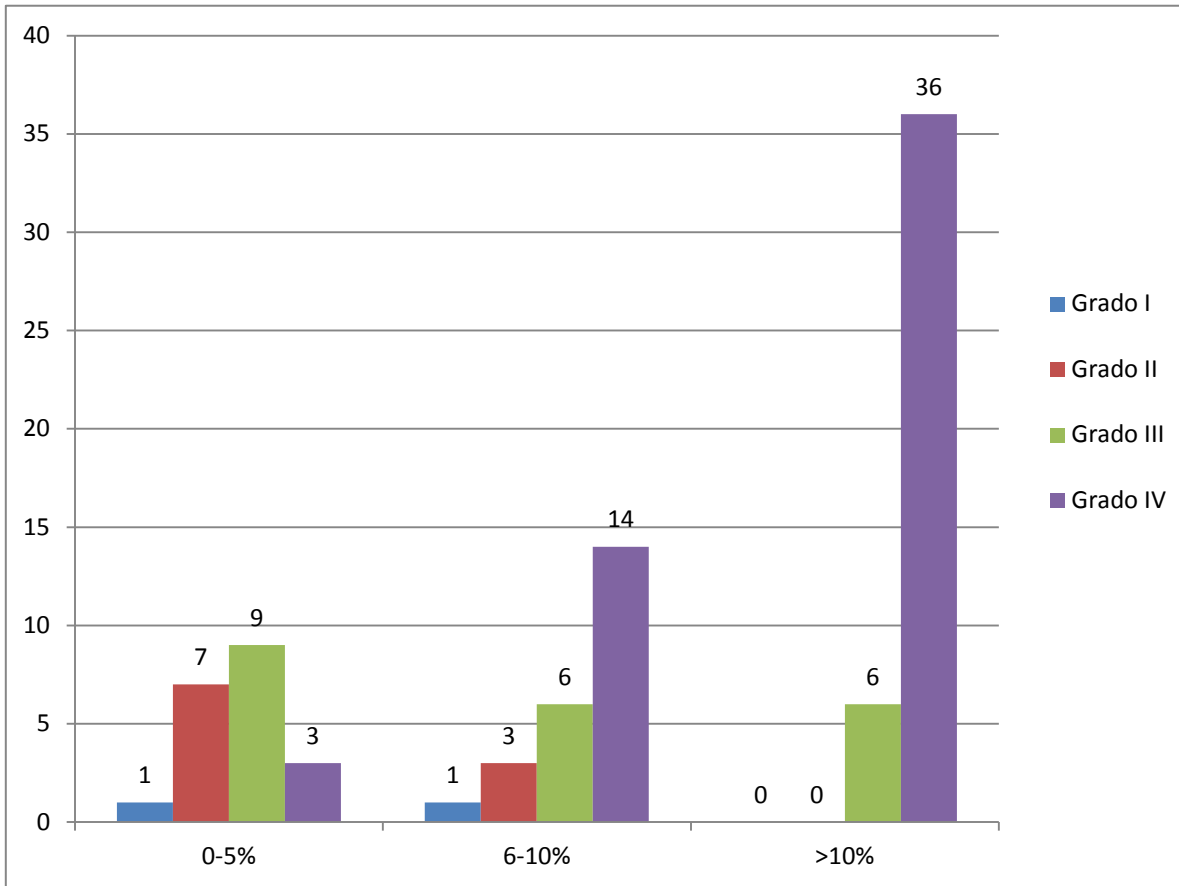
Tipo Histológico	Frecuencia	Porcentaje
Astrocitoma Fibrilar	2	3.3
Astrocitoma Gemistocítico	10	10.9
Astrocitoma Anaplasico	7	7.6
Glioblastoma	46	50
Oligoastrocitoma Anaplasico	8	6.7
Astrocitoma pilocítico	1	1.1
Xantoastrocitoma Pleomorfico	1	1.1
Oligoastrocitoma	4	4.3
Lipoglioblastoma	1	1.1
Astrocitoma Protoplasmatico	1	1.1
Tumor Glioneuronal Papilar	1	1.1
Gliosarcoma	7	7.6
Ependimoma	1	1.1
Subependimoma	1	1.1
Total	92	100

Se observó que el tipo histológico más frecuente corresponde al Glioblastoma (50%) con la mitad de los casos estudiados siendo este un Grado IV, le sigue el Astrocitoma gemistocítico con el 10.9% de los casos estudiados. Por lo tanto se observa una alta frecuencia de gliomas de alto.



En el total de los 92 casos estudio la topografía mas frecuente encontrada en la presentación de los Gliomas fue a nivel Frontal (42.4%) seguido a nivel Parietal (15.2%) y temporal (12%). Hay pocos casos que se presentaron a nivel intraventricular, pineal y pontinos.

Expresión Ki67/Grado OMS

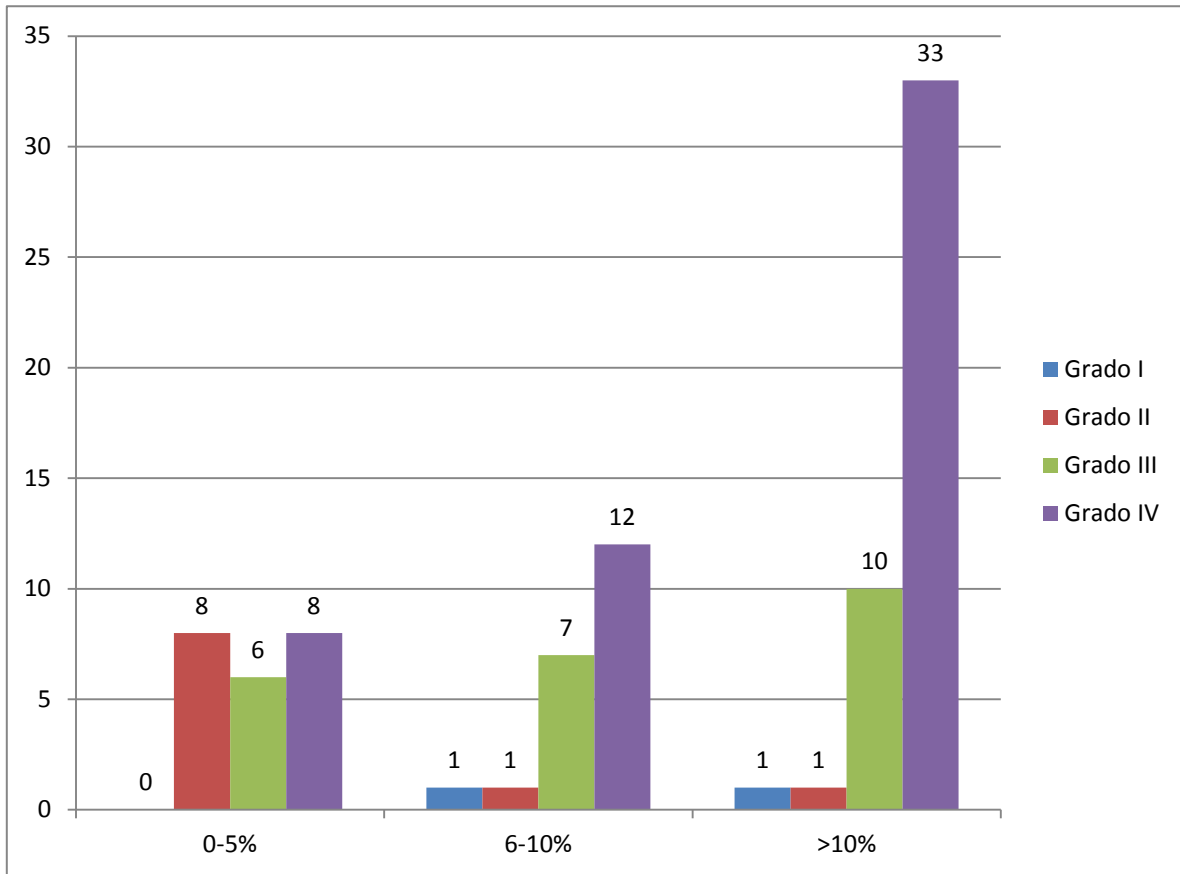


Ki67	Grado I	Grado II	Grado III	Grado IV	Total
0-5%	1	7	9	3	20
6-10%	1	3	6	14	26
>10%	0	0	6	36	42

La expresión del Ki67 en base a los 3 grupos y el grado de la OMS se observó en el grupo de >10% y en el grado IV con 36 casos, seguido del grupo 6-10% con 14 casos, es interesante observar que los Gliomas Grado III se presentan en manera constante en los

tres grupos: 0-5% 9 casos, 6-10% 6 casos, >10% 6 casos. Cabe resaltar 4 casos de Gliomas de bajo grado que tuvieron una expresión mayor del 5% valor no esperado para su grado.

Expresión P53/Grado OMS

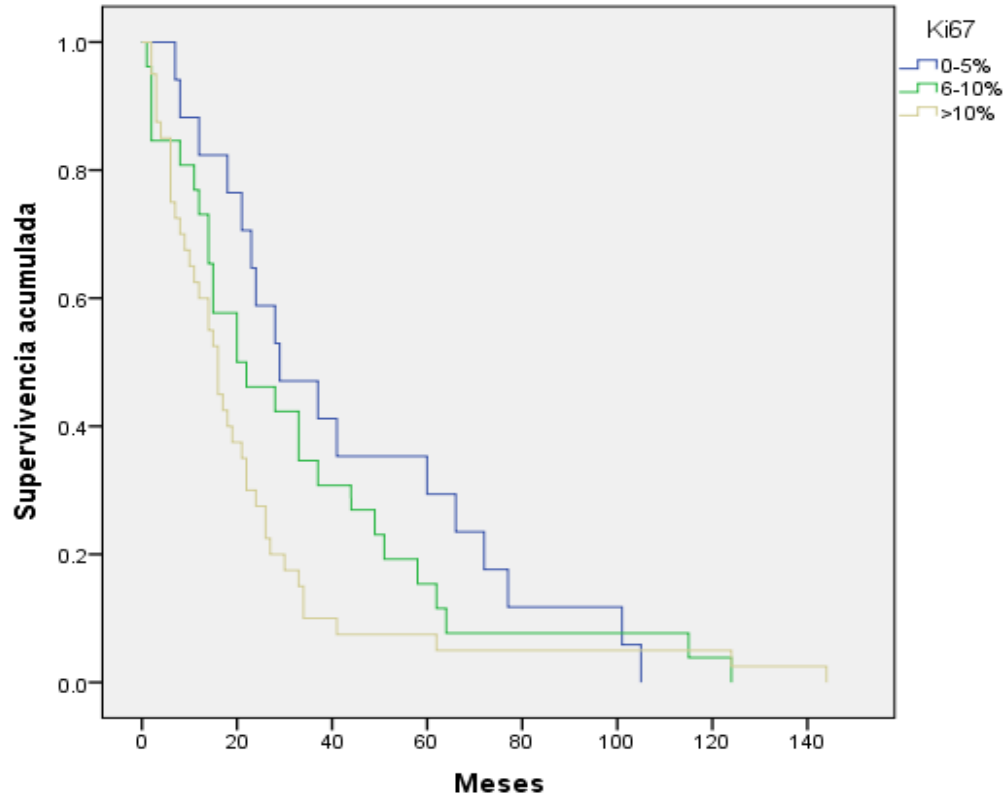


p53	Grado I	Grado II	Grado III	Grado IV	Total
0-5%	0	8	6	8	22
6-10%	1	1	7	12	21
>10%	1	1	10	33	45

La mayor expresión de p53 en base a los 3 grupos y el grado de la OMS se observó en el grupo de >10%/grado IV con 33 casos, seguido del grupo 6-10%/grado IV con 12 casos, es

interesante observar que los Gliomas Grado III se presentan en manera constante en los tres grupos: 0-5% 6 casos, 6-10% 7 casos, >10% 10casos. Cabe resaltar 4 casos de Gliomas de bajo grado que tuvieron una expresión mayor del 5% valor no esperado para su grado.

Supervivencia Ki 67



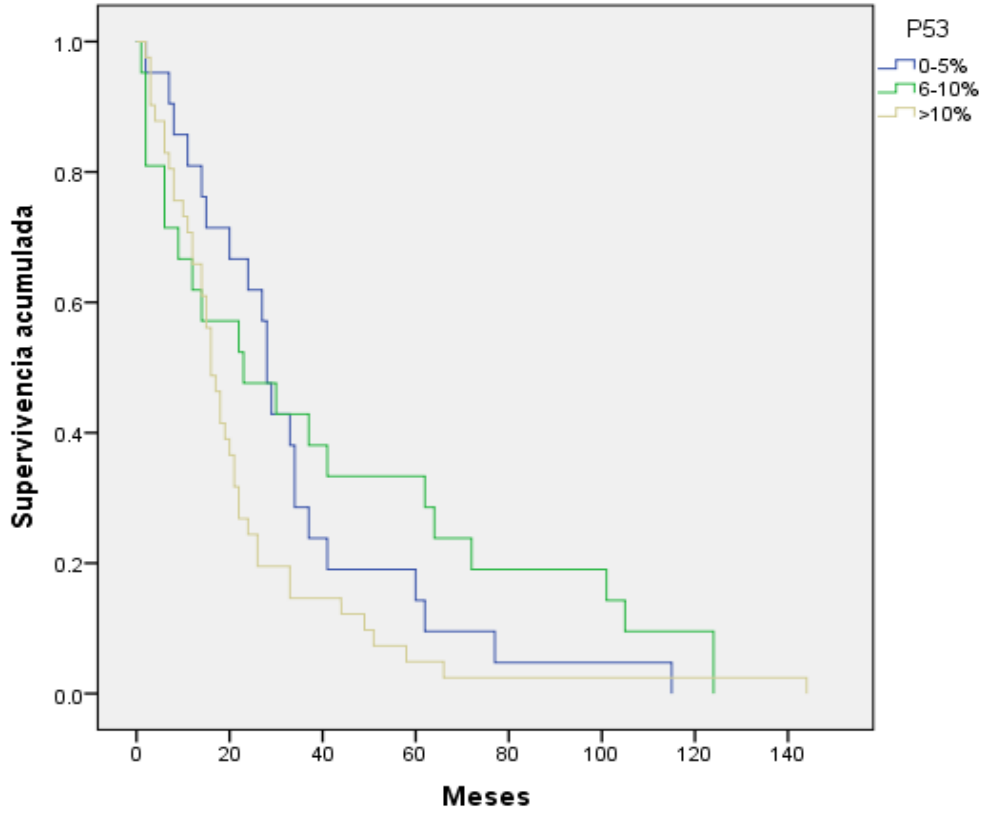
Ki 67	Supervivencia
0-5%	42.882
6-10%	32.923
>10%	22.825
Global	30.096

P .000

La supervivencia global de los pacientes con Gliomas fue menor en aquellos casos que presentaron una expresión de Ki67 mayor del 10% siendo del 22.8 meses, le siguen los del grupo de 6-10% con una supervivencia de 32.9 meses y por ultimo la supervivencia mas

larga la mostro el grupo de 0-5% de 42 meses. Se observa un intervalo de 10 meses aproximados entre cada grupo. Entre más elevado el Ki67 menos supervivencia global. Se obtuvo una P.000 siendo esta estadísticamente significativa

Supervivencia p53



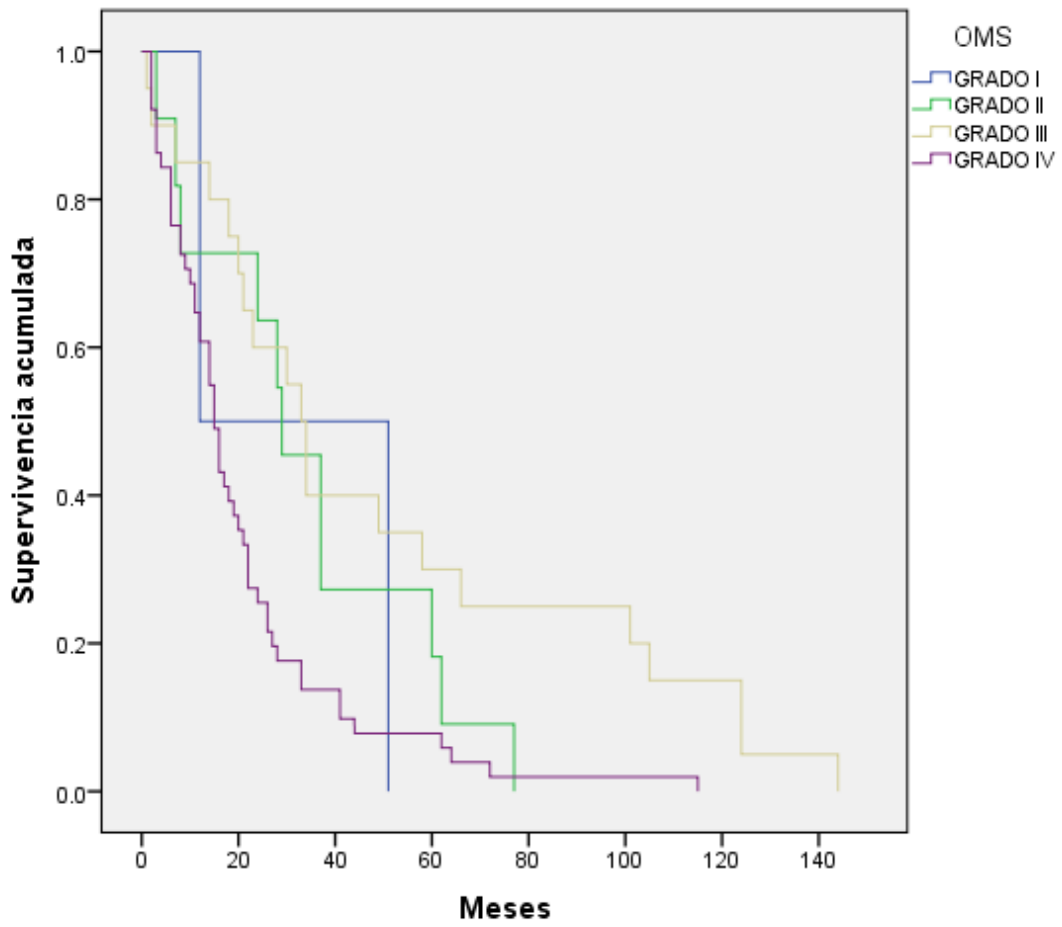
p53	Supervivencia
0-5%	33.619
6-10%	40.905
>10%	22.756
Global	30.096

P .002

La supervivencia global de los pacientes con gliomas fue menor en aquellos casos que presentaron una expresión de p53 mayor del 10% siendo de 22.7 meses, algo importante

que recalcar es que los pacientes que tuvieron gliomas con una expresión del 6-10% de p53 tuvieron una mayor sobrevida (40.9 meses) que los gliomas que expresaron una p55 del 0-5%. Estos quizás se debe a la pocos casos de gliomas de bajo grado estudiados y que los grado III se presentaron de manera más o menos regular en los tres grupos. Se obtuvo una p.002 siendo estadísticamente significativo.

Supervivencia Grado OMS



Grado OMS	Supervivencia
Grado I	31.500
Grado II	33.818
Grado III	50.400
Grado IV	20.745
Global	29.774

La supervivencia global de los pacientes en base a su grado OMS fue menor en los Gliomas grado IV (20.745 meses) seguido de los grado I (31.5 meses) y los grado II (33. meses) cabe mencionar que los gliomas grado III son los que presentaron la mayor sobrevida de los 4 grados siendo de 50 meses. Comparado con la supervivencia por Grado OMS con la obtenida en base a la expresión de Ki67 y p53 podemos observar que el grado OMS tiene mayor similitud con la expresión del p53. Se obtuvo una P 0.002 siendo estadísticamente significativo.

XX. DISCUSIÓN

Durante los 10 años revisados se obtuvieron un total de 92 casos, con una media de edad global de 34 años, la frecuencia por género hubo un mayor número de casos en el sexo masculino con el 56% de los casos. La media de edad por Grado de la OMS fue variable, e influyó directamente con el aumento de Grado. Se observó que los grado I se presentaron en pacientes de la primera década (media de 7 años), seguido con un aumento de más de 20 años con el Grado II (31.09 años) el grado III tuvo un aumento significativo de 8 años (38.12 años). Los Grado IV se presentaron en mayoría en población adulta mayor con un incremento casi del doble (61.74 años) comparándolos con respecto al Grado III. Este aumento significativo de edad en relación con el aumento del grado histológico concuerda con lo referido en la literatura, debido a en gran parte al génesis que sufren un gran número de gliomas de bajo grado al convertirse en lesiones de mayor grado con el tiempo de evolución.

Con respecto a la frecuencia por Grado de la OMS se observó que mayoría de los casos fueron grado IV (58.7%) seguido de los grado III (27.2%) esto concuerda con lo descrito con la literatura, ya que los Gliomas de alto grado son las lesiones más frecuentes en este tipo de tumores.

El tipo Histológico más frecuente correspondió a los Glioblastoma con el 50% de los casos seguidos de los astrocitomas gemistocíticos al 10.9% ambos gliomas de alto grado. Los

glioblastomas como se comenta en la literatura son las neoplasias gliales más frecuentes en la población general y se presentan como se comentó anteriormente en la población adulta.

El sitio más habitual de esta neoplasia fue en los hemisferios cerebrales siendo específicamente a nivel frontal y parietal, teniendo concordancia según lo descrito en la bibliografía, hay que recalcar la importancia del sitio de la lesión ya que la mayoría de los casos no se presentaron en áreas elocuentes o de difícil erradicación, ya que si esto se llegara a presentar el pronóstico es poco favorable sin importar el tipo histológico estudiado. No es lo mismo tener un astrocitoma pilocítico en un hemisferio cerebral que en el tallo cerebral, ambos son el mismo diagnóstico, pero al presentarse en una topografía donde una intervención quirúrgica es difícil y conllevaba más morbilidad al paciente, confiere un peor pronóstico.

Respecto a la expresión de Ki67 en base a los grados OMS y el porcentaje dividido en tres grupos, se observó que la mayoría de los casos presentaron una expresión mayor al 10% resultado esperado por la gran cantidad de gliomas grado IV presentes en la muestra, seguidos de los casos con expresión del 6-10%. El segundo grado OMS con mayor número de casos con expresión mayor del 5% corresponden a los grado III. Cabe resaltar la presencia constante en los tres grupos estudiados de los Gliomas grado III ya que un porcentaje importante tienen baja expresión de ki67. Otro dato a destacar y que se hablara más adelante detenidamente es la expresión mayor de lo esperada en 4 casos de gliomas de bajo grado los cuales tuvieron una expresión mayor del 5% de Ki67.

La expresión de p53 presenta unos resultados similares a los observados en el grupo de Ki67. La mayoría de los casos con expresión mayor al 5% corresponden a gliomas grado IV, y en segundo lugar los gliomas grado III, se observa nuevamente la presencia constante de los gliomas grado III en los tres grupos analizados. Y de igual manera 4 casos de gliomas de bajo con sobre expresión de p53.

Se estudió la sobrevida global medida en meses en base a la expresión de Ki67, p53 y el grado OMS.

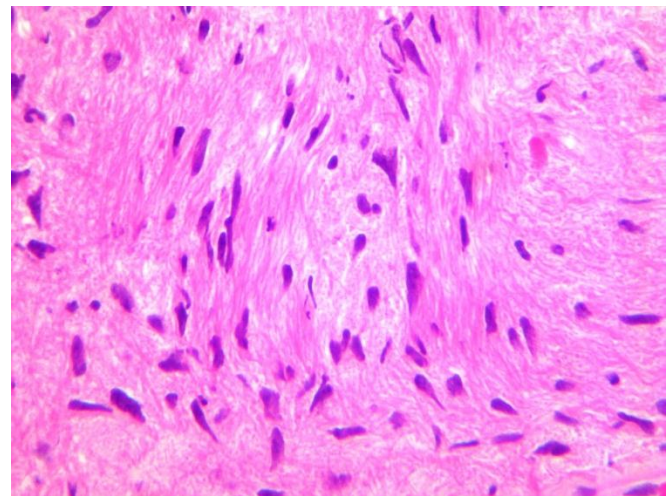
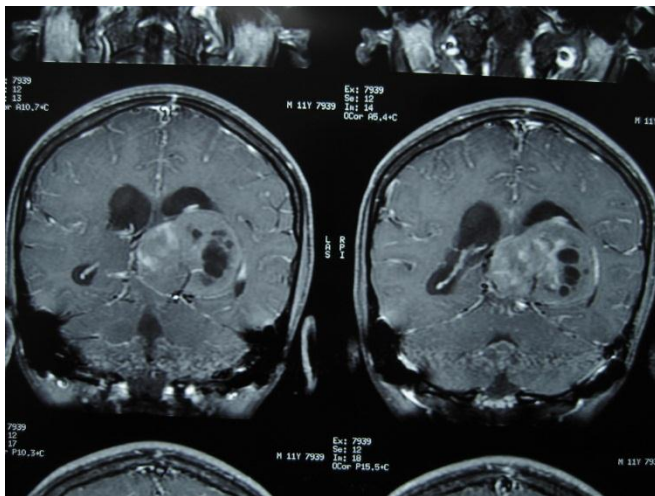
Con respecto al Ki67 se observó que la sobrevida disminuía en relación con el aumento de la expresión del ki67, los pacientes con mayor supervivencia eran a aquellos con expresión menor al 5%, disminuyendo 10 meses en aquellos con expresión de 6-10%, los que presentan peor sobrevida fueron los casos con expresión mayor al 10% disminuyendo igual 10 meses en comparación al segundo grupo.

En relación al p53 y el grado OMS hay una variación a la obtenida con respecto al Ki67, los casos con expresión mayor de p53 y grado IV presentaron la peor sobrevida de todos los grupos al igual que Ki67, pero en relación a los porcentaje menores al 10% y grado III de la oms estos presentaron una sobrevida global mayor a la esperada tanto por expresión y grado histológico, Los grado I y II presentaron una sobrevida menor que los grado III, esto se puede atribuir al hecho que se contaban con pocos casos de gliomas de bajo grado y que estos tuvieron una evolución poco favorable a lo esperado.

Gliomas de bajo grado con sobre expresión de Ki67/p53

A continuación se analizarán los 4 casos de gliomas de bajo grado que presentaron una sobre expresión de p53 y Ki67.

No de Caso	Edad y genero	Tipo Histológico y grado OMS	Ki 67 y p53	Localización	Sobrevida	Observaciones
Caso 18	13 años Masculino	Astrocitoma Pilocítico Grado I	5% ki67 10% p53	Temporo-parietal	Muerto 12 meses Actividad tumoral	Resistencia a quimio y radio terapia, con estudio de imagen con extensión a tallo cerebral.

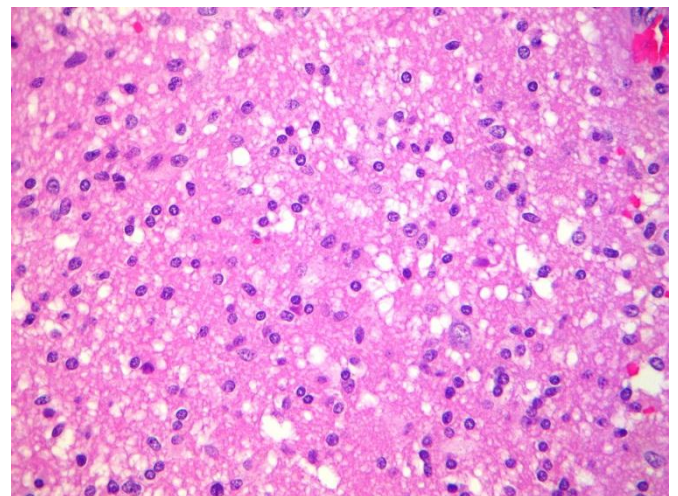
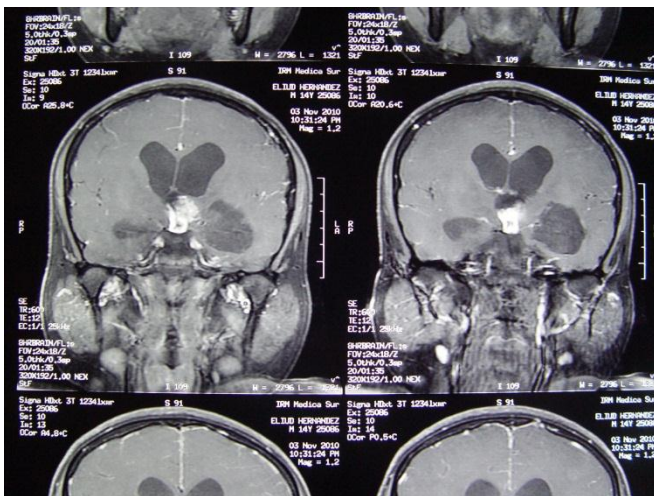


Caso 18:

Se trató de un masculino de 13 años al momento del diagnóstico de Astrocitoma Pilocítico, Grado I de la OMS que se ubicaba a nivel temporo-parietal en una zona no elocuente, el

paciente falleció a los 12 meses del diagnóstico, en el último estudio de imagen se observaba actividad tumoral con tumor a extensión al tallo cerebral siendo un tumor irresecable, se comenta pobre respuesta a quimio y radioterapia. Se obtuvo un valor de Ki67 del 6% y de p53 del 9%, siendo estos valores altos para el grado OMS (menores del 5%).

No de Caso	Edad y genero	Tipo Histológico y grado OMS	Ki 67 y p53	Localización	Sobrevida	Observaciones
Caso 30	14 años Masculino	Astrocitoma protoplasmatico Grado II	6% Ki67 9% p53	Supraselar	Muerto 16 meses Actividad tumoral	Hipogonadismo, crisis convulsivas pre y post Qx, hidrocefalia Tratamiento a base de radio y quimioterapia. RM actividad tumoral . Alta voluntaria

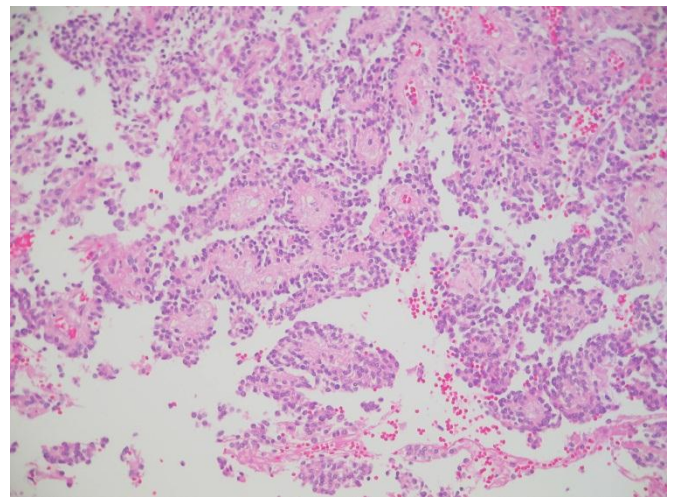
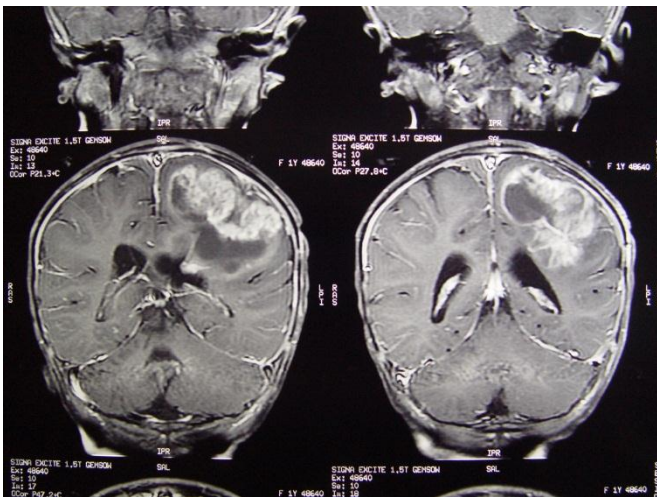


Caso 30:

Se trató de masculino de 14 años al momento del diagnóstico de Astrocitoma protoplasmatico, Grado II de la OMS, ubicado a nivel supracelar, falleció a los 16 meses posteriores al diagnóstico. Clínica de hipogonadimso, crisis convulsivas e hidrocefalia. Mala respuesta a la quimioterapia y radioterapia. Su último de estudio de imagen mostró actividad tumoral en ventrículos lateral, giro temporal superior y a nivel meníngeo,

además de presentar extensión interpeduncular. Los padres deciden su alta voluntaria. El ki67 fue del 6% y el p53 del 9%, valores elevados a lo esperado por el grado histológico, cabe destacar la rápida progresión e infiltración de la neoplasia y su poca respuesta al tratamiento, siendo que le tumor no se encontraba en una zona elocuente.

No de Caso	Edad y genero	Tipo Histológico y grado OMS	Ki 67 y p53	Localización	Sobrevida	Observaciones
Caso 32	1 año Femenino	Tumor Glioneuronal papilar Grado I	10% Ki67 90% p53	Parietal	Vivo 50 meses (diciembre 2014)	Resección quirúrgica 4 ocasiones por recidiva tumoral Actualmente con hemiparesia izquierda, sin control de esfínteres

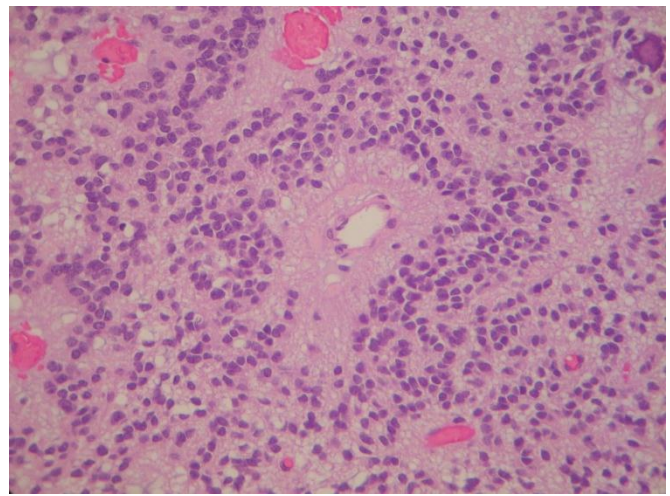
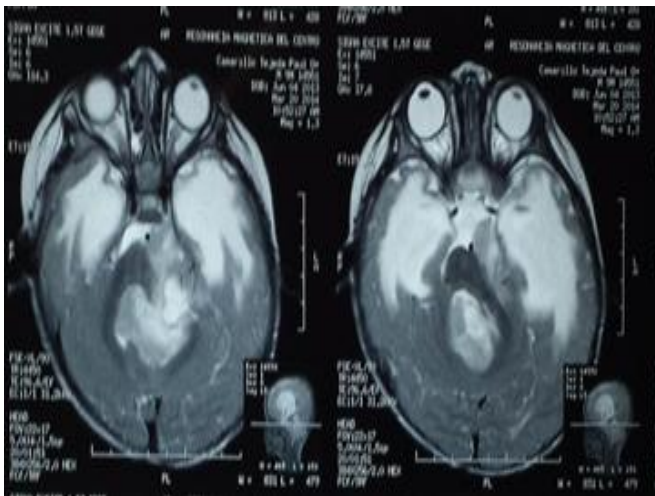


Caso 32:

Se trata de paciente femenino de 1 año de edad al momento del diagnóstico de Tumor Glioneuronal papilar, neoplasia grado I de la OMS, ubicada a nivel parietal. La paciente actualmente continúa con vida con una sobrevida a 50 meses con corte en diciembre del 2014. La paciente tuvo 4 intervenciones quirúrgicas debido a recidiva tumoral y por rápido

crecimiento, el último estudio de imagen sin actividad tumoral. Actualmente la paciente cursa con hemiparesia izquierda y sin control de esfínter. Se obtuvo un resultado de ki67 del 10% y del p53 del 90%, porcentajes demasiados elevados para lo esperado en esta neoplasia, factores que probablemente interfirieron en las constantes recidivas y tamaño tumoral.

No de Caso	Edad y genero	Tipo Histológico y grado OMS	Ki 67 y p53	Localización	Sobrevida	Observaciones
Caso 83	9 meses Masculino	Epéndimoma Grado II	10% Ki67 50% p53	Fosa posterior (4to Ventriculo)	Vivo 6 meses	Evolución favorable, coordinación de miembros, sostén cefálico. Inicia rehabilitación



Caso 83:

Paciente masculino de 9 meses de edad al momento del diagnóstico de ependimoma a nivel del 4to ventrículo, actualmente vivo con una supervivencia de 6 meses al corte de este estudio (diciembre del 2014). Clínicamente ha tenido una evolución favorable, coordinando miembros y con sostén cefálico, actualmente en rehabilitación. Tuvo una

expresión de 10% de ki67 y del 50% del p53, siendo estos valores elevados. No se puede valorar actualmente debido al poco tiempo del diagnóstico.

XI. CONCLUSIONES

- Hay correlación entre el grado histológico y la sobreexpresión de p53, por la cantidad de mutaciones acumuladas. Esto de vital importancia en el seguimiento y el génesis de los Glioblastomas. Observamos que los gliomas de alto grado con una expresión de p53 menor a lo esperado tuvieron una sobrevida mayor a lo esperado. Esto nos habla que la mayoría de los gliomas con expresiones de p53 muy elevadas corresponde lo más probable a glioblastomas secundarios, ya que estos son los que posean la mayor acumulación de mutaciones en el p53 presentadas desde su origen como gliomas de bajo grado. Por lo tanto el p53 es una herramienta útil para orientarnos en el origen de las neoplasias gliales.
- Existe correlación entre el grado de los gliomas y la expresión de Ki 67 y p53. Ya que se observó que a mayor grado histológico mayor es la expresión de Ki67 y p53
- El grado histológico influye de manera importante en la sobrevida de los pacientes. Ki 67 y p53 mayor al 5% correlaciona con menor sobrevida. Específicamente en ki67 ya que se observó una reducción total de 10 años por cada grupo estudiado
- En los gliomas de bajo grado que mostraron sobreexpresión de p53 y Ki 67 (4 casos) se encontró una menor sobrevida y una conducta biológica más agresiva. Por lo tanto se recomienda un seguimiento más estrecho en aquellos casos donde

se observe una sobreexpresión de p53 y Ki67 no esperada para su grado histológico.

- Los marcadores de inmunohistoquímica Ki67 y p53 deben de realizarse de manera rutinaria en el estudio de los gliomas, ya que proporcionan información relevante para el pronóstico de los pacientes. Conducta que se ha optado actualmente en nuestro servicio, ya que todos los casos estudiados posteriores a este estudio cuentan con ambos marcadores y se estarán realizando de manera rutinaria en los casos futuros.

XXII. BIBLIOGRAFIA

1. Brat DJ, Parisi JE, Kleinschmidt BK et al (2008). Surgical neuropathology update: a review of changes introduced by the WHO classification of tumors of the central nervous system, 4th edition. *Arch Pathol*, **132**, 993-1007.
2. Cunningham JM, Kimmel DW, Schethauer BW, et al (1997). Analysis of proliferation markers and p53 expression in gliomas of astrocytic origin: relationships and prognostic value. *J Neurosurg*, **86**, 121-30.
3. Hilton DA, Love S, Barber R (1998). Accumulation of p53 and Ki67 expression do not predict survival in patients with fibrillary astrocytomas or the response of these tumors to radiotherapy. *Neurosurg*, **42**, 724-9.
4. Jaros E, Perry RH, Adam L, et al (1992). Prognostic implications of p53 protein, epidermal growth factor receptor and Ki67 labelling in brain tumors. *Br J Cancer*, **66**, 373-85.
5. Johannssen AL, Torp SH (2006). The clinical value of Ki-67/MIB1 labelling index in human astrocytomas. *Pathol Oncol Res*, **12**, 143-7.
6. Kleinhues P, Cavence WK (2000). World health organization classification of tumors. Pathology & genetics. Tumors of the nervous system. IARC Press Lyon, 2000.
7. Kleinhues P, Soylemezoglu F, Schauble B (1995). Histopathology, classification and grading of gliomas. *Glia*, **15**, 211-21.
8. Kumar V, Abbas AK, Fausto N (2005). Pathologic basis of disease. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders.
9. Labit CB, Chinott O, Ochit C, et al (1998). Prognostic significance of Ki67, p53 and epidermal growth factor receptor immunostaining in human glioblastomas. *Neuropathol Appl Neurobiol*, **24**, 381-8.
10. Pardo FS, Hsu DW, Zeheb R, et al (2004). Mutant, wild type or overall p53 expression: freedom from clinical progression in tumors of astrocytic lineage. *Br J Cancer*, **91**, 1678-86.
11. Ralte AM, Sharma MC, Karak AK, et al (2001). Clinicopathological features, MIB-1 labelling index and apoptotic index in recurrent astrocytic tumors. *Pathol Oncol Res*, **7**, 267-78.

12. Wakimoto H, Aoyagi M, Nakayama T, et al (1996). Prognostic significance of Ki-67 labelling indices obtained using MIB1 monoclonal antibody in patients with supratentorial astrocytomas. *Cancer*, **77**, 373-80.