

# PAPEL DEL ANTÍGENO KI-67 Y LA PROTEÍNA P53 COMO MARCADORES DE TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

## Resumen

Los tumores cerebrales contribuyen de manera significativa a la morbilidad de todos los grupos de edad. En España<sup>1</sup> son la segunda forma más común de cáncer en niños y la primera en USA<sup>2</sup>. Durante la última década, ha habido una creciente conciencia sobre la naturaleza heterogénea de los tumores cerebrales, pues tumores con el mismo diagnóstico histológico, tienen un genotipo y un potencial maligno distinto. Por esta razón, la Clasificación de los tumores del sistema nervioso central de la OMS se revisó en 2016<sup>3</sup> para incorporar biomarcadores moleculares, junto con las características histológicas clásicas, en un sistema integrado de diagnóstico. En este trabajo se llevó a cabo una revisión bibliográfica sobre el papel de dos de los marcadores incluidos en la nueva clasificación de 2016, el antígeno ki-67 y la proteína p53, ambos toman parte en el desarrollo del ciclo celular y, por tanto, son reflejo del estado de muchos tipos de tumores. Tras la revisión llevada a cabo se ha concluido el desempeño mayoritario de estos marcadores con fin diagnóstico, pronóstico y predictivo en gran parte de los tumores del SNC, promoviendo su utilización en la práctica rutinaria. Se alenta, finalmente, a incorporar nuevos estudios en los que se obtengan perfiles genéticos de los marcadores para poder correlacionar con mayor exactitud sus variantes y su aparición en neoplasias, y no exclusivamente su presencia. También se insta a posibles combinaciones de estos con otras moléculas estudiadas que promuevan, en combinación, diagnósticos más precisos y terapias dirigidas más eficaces.

## Objetivos

Describir la función y utilidad de ambos marcadores en los distintos tumores del SNC.

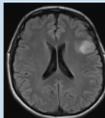
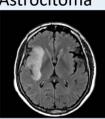
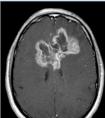
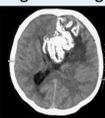
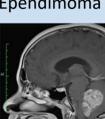
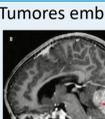
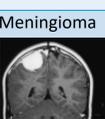
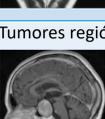
## Materiales y Métodos

Consultadas: + 80 publicaciones, siendo seleccionadas finalmente 49 referencias, publicadas en la última década y reflejadas en la bibliografía. Buscadores: PubMed, Scielo, Google Scholar y las páginas web de organismos como la AECC (Asociación Española Contra el Cáncer), el NCI (National Cancer Institute, USA) o la UCM (Universidad Complutense de Madrid).

## Tipo de Tumor

## Características

## Uso Ki-67/p53

<b>Glioma</b> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tumor que surge de los tejidos de apoyo o "adhesivos" del cerebro, llamadas células gliales.</li> <li>Hay tres tipos de células gliales que dan lugar a tumores; astrocitos, oligodendrocitos y células ependimales.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Uso <b>predictivo</b>; Ambos ki-67 y p53 en pacientes con cirugía y posterior quimioterapia con Nimustina (ACNU) y Temozolomida (TMZ).</li> <li>Uso <b>pronóstico</b>; Ki-67 y p53 se correlacionaron con la <b>recurrencia</b> tumoral.</li> <li>Uso <b>diagnóstico</b>; El score ki-67, se correlacionó con el grado tumoral (patológico).</li> </ul>
<b>Astrocitoma</b> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>Un tipo de glioma</li> <li>Es un tumor que se origina en células en forma de estrella llamadas astrocitos, que se encuentran en el cerebro.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Uso <b>pronóstico</b>; Sobreexpresión de p53 y su mutación se correlacionaron con una Supervivencia General (Overall survival, OS) menor. Ki-67 se correlacionó con una menor Supervivencia Libre de Progresión (SLP).</li> <li>En <b>conjunto</b> se correlacionaron con la supervivencia.</li> <li>Ambos <b>diagnósticos</b>, Ki-67 &gt; p53</li> </ul>
<b>Glioblastoma (GBM)</b> 	<p><b>GBM Primario:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ocurre principalmente en la región cerebroespinal del cerebro</li> <li>Contribuye a aproximadamente el 16% de los casos de tumor cerebral primario.</li> </ul> <p><b>GBM Multiforme:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Un tipo de astrocitoma de Grado IV (crecimiento rápido)</li> <li>Aparece en los lóbulos del cerebro (frontal y temporal)</li> <li>El GBM primario + GBM multiforme representan más de la mitad de la totalidad de gliomas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Uso <b>predictivo</b>, expresión de p53 para valorar la prolongación de la TMZ adyuvante &gt; 6 meses post quimioterapia.</li> <li>Actualidad: <b>UCM</b> - Nueva diana terapéutica: Midquina (MDK).</li> <li>Uso <b>pronóstico</b>; La sobreexpresión de p53 se correlacionó con una menor SLP.</li> </ul>
<b>Oligodendroglioma</b> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>Un tipo de glioma</li> <li>Surge de los oligodendrocitos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Uso <b>pronóstico</b>, la acumulación de p53 tanto salvaje (Wild Type) como mutante se correlacionó con un mal pronóstico. Ki-67 <b>en combinación</b> con otros marcadores (MCM6, marcador de proliferación celular) <math>\geq 15\%</math> se correlacionó con una supervivencia general (OS) menor.</li> <li>Uso <b>diagnóstico</b>; Ki-67 y p53 se correlacionaron con el grado tumoral.</li> </ul>
<b>Ependimoma</b> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>Un tipo de glioma</li> <li>Surge de las células ependimarias (flageladas)</li> <li>Recubren los ventrículos del cerebro y la región central de la médula espinal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Uso <b>pronóstico</b>; la sobreexpresión de p53 se asoció con una menor Supervivencia General (OS). El índice de ki-67 se correlacionó con la <b>recidiva</b>.</li> <li>Uso <b>diagnóstico</b>; ambos ki-67 y p53 se correlacionaron con el grado tumoral de la OMS. Ki-67 &gt; p53.</li> <li>Discrepancias entre estudios por polimorfismos y/o <b>mutaciones</b>.</li> </ul>
<b>Tumores embrionarios</b> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>Incluye tumores neuroectodermales primitivos y teratoide/rabdoide atípicos</li> <li>Todos son de alto grado (IV)</li> <li>Meduloblastoma surge en el cerebelo y se expande a otras zonas del cerebro y la médula espinal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Uso <b>pronóstico</b>; Índice MIB-1 (ki-67) <math>\geq 30,1\%</math> se asoció a una menor Supervivencia General (OS). Tinción intensa nuclear para p53 se asoció con una menor SLP.</li> </ul>
<b>Meningioma</b> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>Es un tipo de tumor que surge de la aracnoides de las meninges.</li> <li>Común, representa el 38% de los tumores cerebrales primarios.</li> <li>Normalmente de grado bajo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Uso <b>pronóstico</b>; Índice de Ki-67 se correlacionó con la <b>recurrencia</b> tumoral. Inmunoposividad para p53 + mutación se asociaron con un mal pronóstico.</li> <li>Uso <b>diagnóstico</b>; la expresión de ambos ki-67 y p53 se correlacionó con la graduación de Meningioma de Grado I a Grado III.</li> </ul>
<b>Tumores región selar</b> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>Incluye craneofaringioma, tumor que surge de pequeños nidos de células ubicados cerca del tallo hipofisario</li> <li>Casi siempre de bajo grado</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Uso <b>predictivo</b>; Expresión de Ki-67 post quimioterapia.</li> <li>Presencia de ambos ki-67 y p53 en nicho del tumor predictiva radioterapia.</li> <li>Uso <b>pronóstico</b>; p53 <b>en combinación</b> con Survivina (inhibidor de la apoptosis) asociados con <b>recurrencia</b> tumoral, al igual que un alto índice para ki-67.</li> </ul>
<b>Tumores de nervios</b> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>Incluye Neuromas malignos de Grado IV (periféricos)</li> <li>Schwannoma comienza en las células de Schwann, que recubren los nervios (suele ser de grado bajo)</li> <li>Incluye también Neurofibroma y Perineurioma (grado bajo)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Uso <b>pronóstico</b>; El índice de ki-67 y p53 se correlacionaron con la supervivencia general (OS).</li> <li>Uso <b>diagnóstico</b>; El índice de ambos ki-67 y p53 fue capaz de diferenciar los distintos grados de Schwannoma.</li> </ul>
<b>Tumores Plexos Coroideos</b> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tumores de estructuras vasculares del encéfalo (productoras de LCR)</li> <li>Existen de bajo grado (papilomas) o de alto grado (carcinomas)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Uso <b>predictivo</b>; Ambos ki-67 y p53 tras quimioterapia con Ifosfamida, Carboplatino y Etoposido (ICE). Índice ki-67 menor en pacientes recuperados.</li> <li>Uso <b>pronóstico</b>; elevada expresión de ki-67 y p53 se asoció con peor desenlace en Carcinomas (CPC).</li> <li>Uso <b>diagnóstico</b>; expresión de ambos ki-67 y p53 diferenció Carcinomas (CPC) de Papilomas (CPP), de menor grado.</li> </ul>
<b>Tumores región pineal</b> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tumor que surge en la glándula pineal o alrededor de esta</li> <li>Comprende los pineocitomas, pineoblastomas y los germinomas pineales</li> <li>De grado I a IV</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Uso <b>pronóstico</b>; <b>Mutaciones</b> de p53 se asociaron con peor desenlace.</li> <li>Uso <b>diagnóstico</b>; El índice de ki-67 respaldó el diagnóstico gradual de la OMS.</li> </ul>

## Conclusiones

- ✓ Ki-67 (MIB-1) correlación con el diagnóstico del grado tumoral.
- ✓ Altos niveles de p53 asociados con peor pronóstico.
- ✓ Uso simultáneo y/o en combinación con otros
- ✓ Futuros estudios + perfiles genéticos.

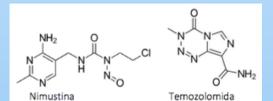
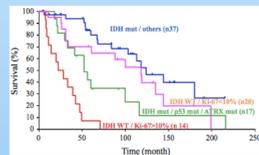
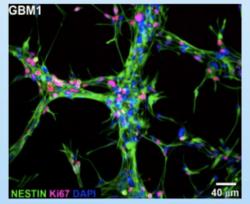
## Agradecimientos

Dr. Juan Colás Rubio (Hospital Nuestra Sra. Del Prado, Talavera de la Reina), por la ayuda prestada en la elección de las resonancias magnéticas.

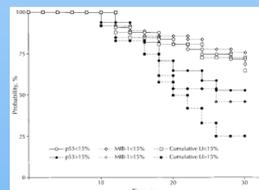
## Intro

Ki-67	p53
<ul style="list-style-type: none"> <li>Descrito en 1983</li> <li>Alta expresión en células en división</li> <li>Marcador de proliferación</li> <li>Labeling index ó (LI) unión MIB-1.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>"Guardián del genoma"</li> <li>Detiene y/o ralentiza el ciclo</li> <li>Inactivación – progresión tumoral</li> <li>Mutaciones</li> </ul>

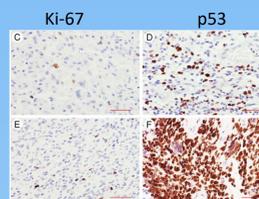
Imunohistoquímica



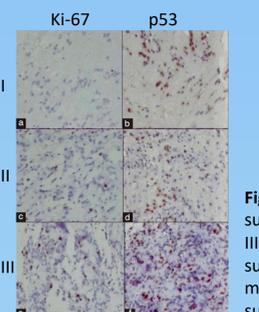
**Figura 2 A)** Curvas Kaplan-Meier de supervivencia general en 88 gliomas de bajo grado (i.e., Grado II + Grado III) después de la estratificación de acuerdo con, p53, estado de mutación y positividad de Ki-67. **B)** Estructuras moleculares; quimioterapia post radioterapia formada por Nimustina (ACNU) y Temozolomida.



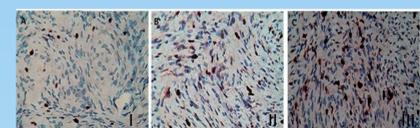
**Figura 3.** Supervivencia libre de progresión de 118 niños con astrocitomas pilocíticos según el índice de etiquetado MIB-1 (LI).



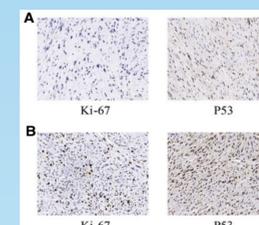
**Figura 7.** Fragmento de figura. Muestra la expresión de Ki-67 y p53. **c)** Se consideró Ki-67 baja expresión ( $\leq 30\%$ ) vs **d)** Ki-67 alta expresión ( $> 30\%$ ), así como **e)** p53 negativo ( $\leq 10\%$ ) vs **f)** p53 positivo ( $> 10\%$ ). Barra de escala: 100  $\mu$ m.



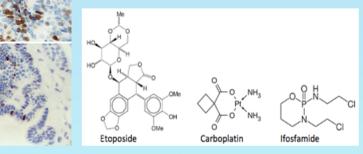
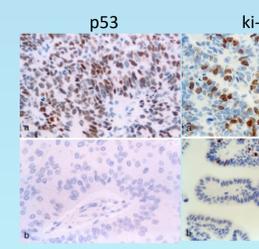
**Figura 8.** El índice de marcado medio para p53 fue superior en los EP de grado II (**d**) (26.27%) y grado III (26.08%) (**f**), en comparación con los subependimomas (7.25%) (**b**). El índice de marcado Ki-67 aumentó de grado I (**a**) (negativo en subependimomas) a grado III.



**Figura 9.** Tinción inmunohistoquímica para varios grados de Meningioma: índice de marcado **Ki-67** en (izquierda) grado I; (centro) grado II; (derecha) Meningioma de grado III.



**Figura 11.** Inmunohistoquímica de (A) Schwannoma espinal benigno y (B) maligno.



**Figura 12 A)** Columna izquierda, Inmunotinción para p53; **a)** CPC; **b)** CPP. Columna derecha, Inmunotinción para MIB-1; **a)** CPC, Índice de etiquetado de 27,3; **b)** CPP, Índice de etiquetado de 4,1. **B)** Estructuras moleculares; compuestos de la quimioterapia ICE (Ifosfamida, Carboplatino y Etoposido).