

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 España¹ son la segunda forma más común de cáncer en niños y la primera en USA². 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 2016³ 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.

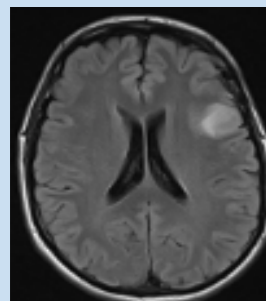
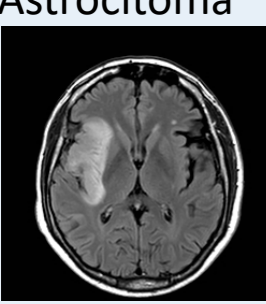
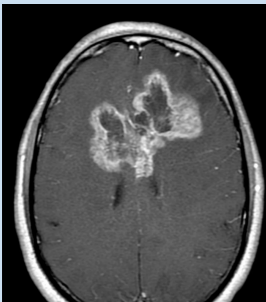

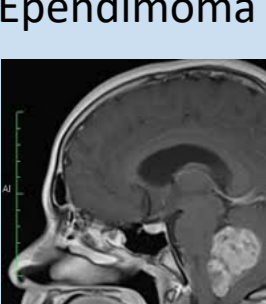
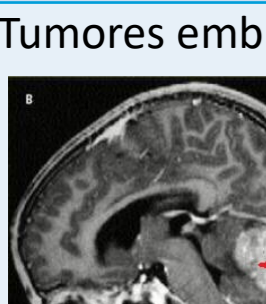
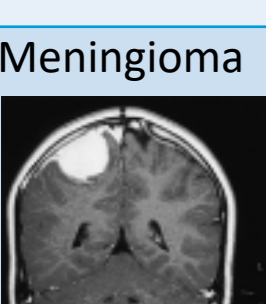
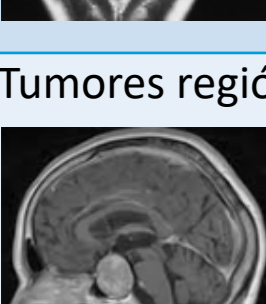
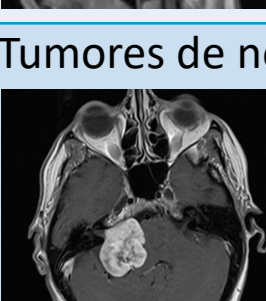
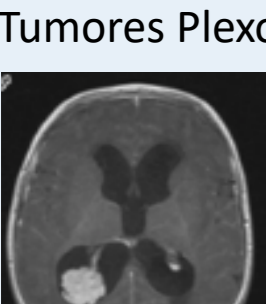
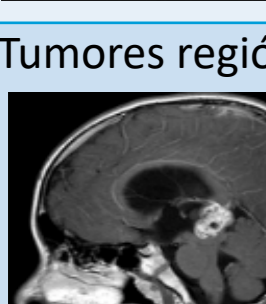
Materiales y Métodos

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

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

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

Imunohistoquímica

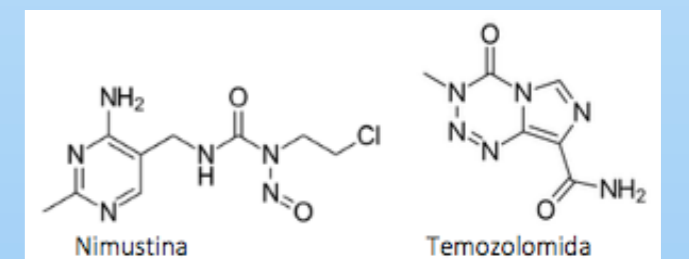
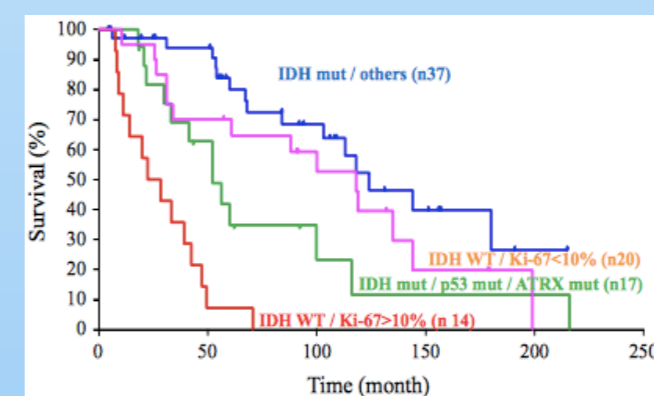
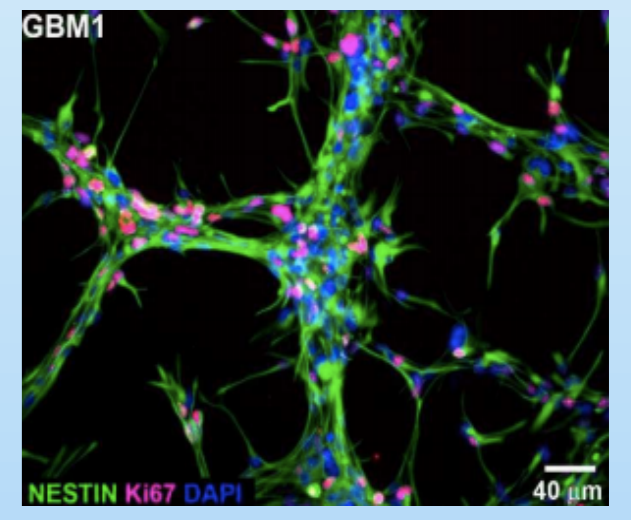


Figura 2 A) Curvas Kaplan-Meier de supervivencia general en 88 gliomas de bajo grado (i.e., Grado II + Grado III) después de la estratificación de acuerdo con, p53, estado de mutación y positividad de Ki-67. **B)** Estructuras moleculares; quimioterapia post radioterapia formada por Nimustina (ACNU)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

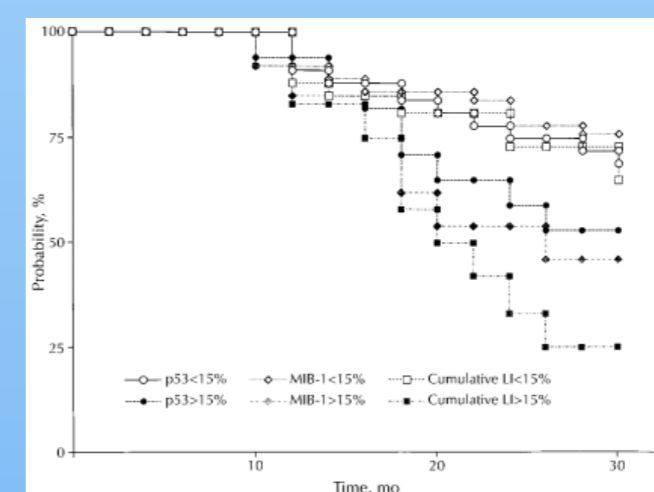


Figura 3. Supervivencia libre de progresión de 118 niños con astrocitomas pilocíticos según el índice de etiquetado MIB-1 (LI).

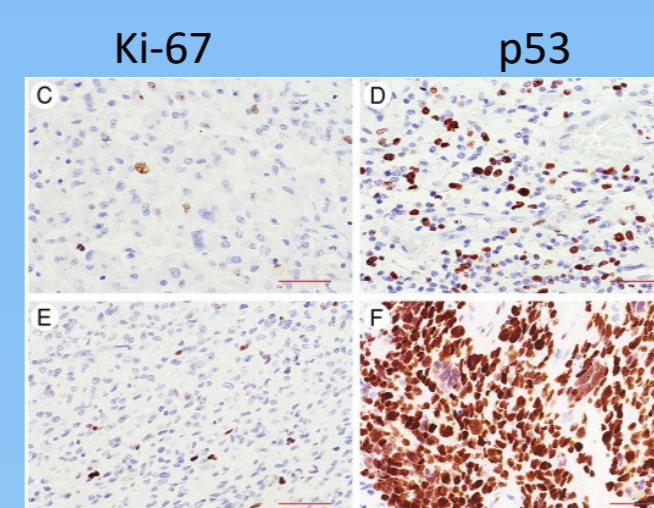


Figura 7. Fragmento de figura. Muestra la expresión de Ki-67 y p53. **c)** Se consideró Ki-67 baja expresión ($\leq 30\%$) vs **d)** Ki-67 alta expresión ($> 30\%$), así como **e)** p53 negativo ($\leq 10\%$) vs **f)** p53 positivo ($> 10\%$). Barra de escala: 100 μ m.

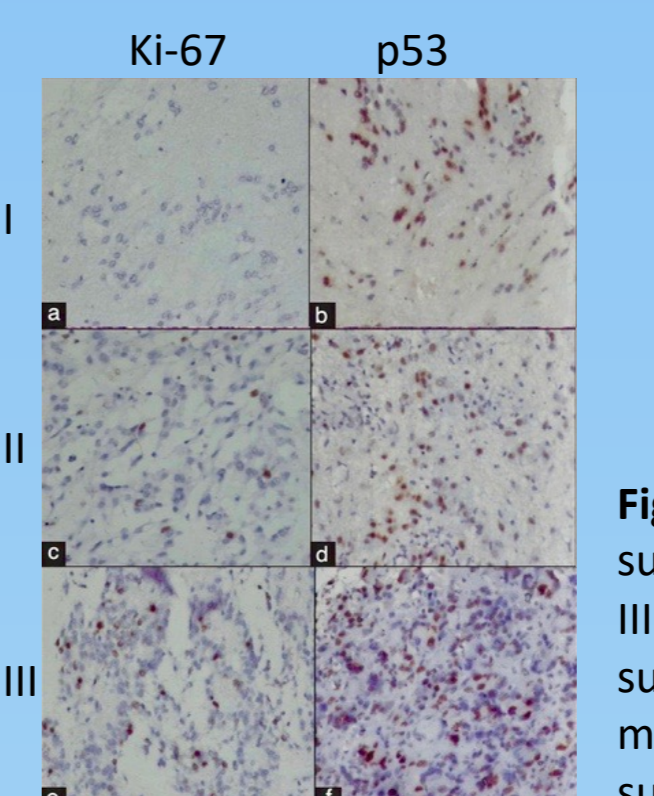


Figura 8. El índice de marcado medio para p53 fue superior en los EP de grado II (**d**) (26.27%) y grado III (26.08%) (**f**), en comparación con los subependimomas (7.25%) (**b**). El índice de marcado Ki-67 aumentó de grado I (**a**) (negativo en subependimomas) a grado III.

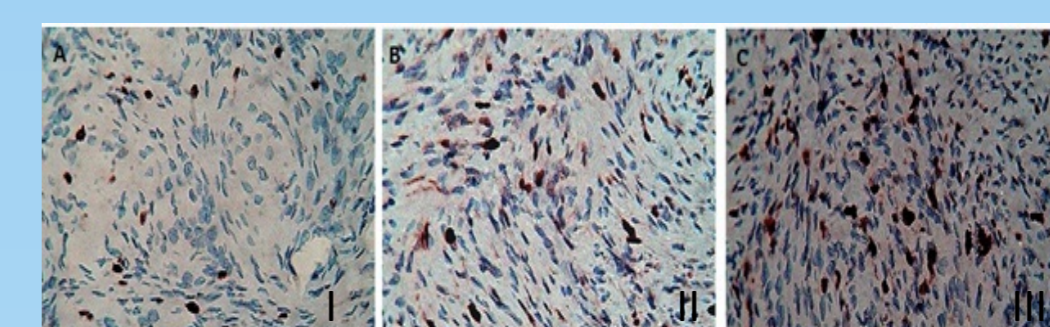


Figura 9. Tinción inmunohistoquímica para varios grados de Meningioma: índice de marcado **Ki-67** en (izquierda) grado I; (centro) grado II; (derecha) Meningioma de grado III.

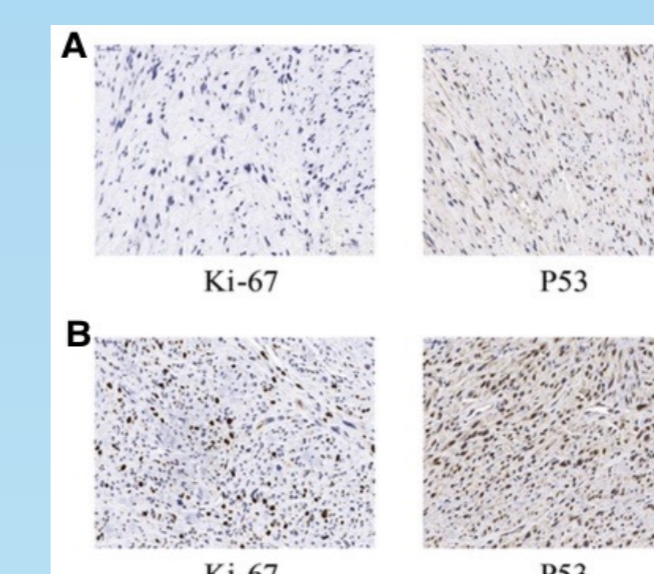


Figura 11. Inmunohistoquímica de (A) Schwannoma espinal benigno y (B) maligno.

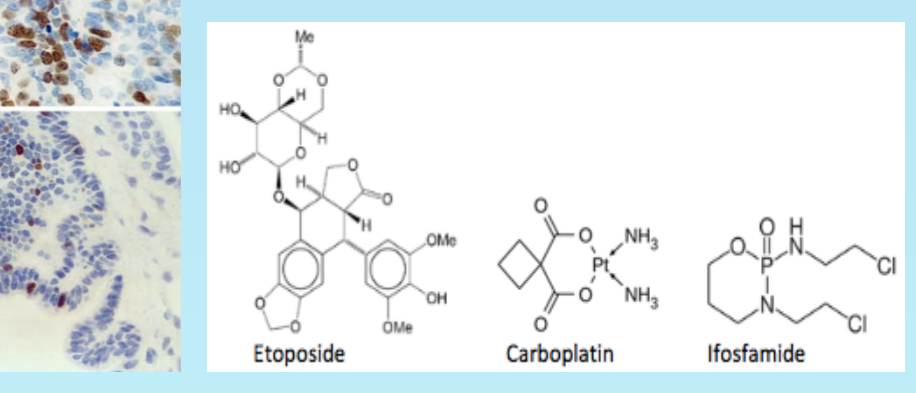
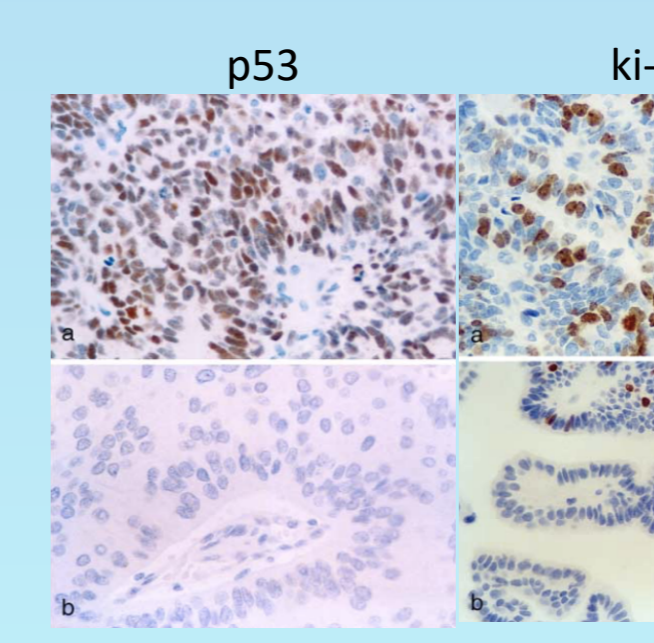


Figura 12 A) Columna izquierda, Inmunotinción para p53; **a)** CPC; **b)** CPP. Columna derecha, Inmunotinción para MIB-1; **a)** CPC, Índice de etiquetado de 27,3; **b)** CPP, Índice de etiquetado de 4,1. **B)** Estructuras moleculares; compuestos de la quimioterapia ICE (Ifosfamida, Carboplatino y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