

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Avances en el tratamiento del glioblastoma multiforme

SONIA JARAMILLO, WALTER OSORIO, JUAN CARLOS ESPITIA¹

Resumen

El glioblastoma multiforme es el tumor primario del sistema nervioso central más frecuente en hombres. Su incidencia en Europa oscila entre 3 y 4 casos por 100.000 habitantes, y representa el 25% de todos los tumores de sistema nervioso central y el 50% de los tumores primarios. Menos del 3% de todos los pacientes con diagnóstico de glioblastoma sobreviven más de cuatro años y la supervivencia promedio es de seis meses.

En la actualidad, se están adelantando estudios que tienen como objetivo lograr una mayor supervivencia y aumentar los periodos asintomáticos.

Esta revisión tiene como objetivo principal hacer un breve recuento de los avances en el tratamiento del glioblastoma multiforme, haciendo énfasis en la terapia génica. En la literatura revisada se encontró que, en la actualidad, sólo hay dos tipos de mutaciones capaces de definir el pronóstico de la enfermedad; la presencia de la metilguanina-ADN metiltransferasa (MGMT) y la deleción 1p/19q, en las cuales se hará hincapié en el transcurso del documento.

Palabras clave: glioblastoma multiforme, MGMT, deleción 1p/19q, vías de señalización.

Title

Advances in the treatment of glioblastoma multiforme

Abstract

Glioblastoma multiforme is the most common central nervous system (CNS) primary tumor in men. Its incidence in Europe lies between 3 to 4 cases per 100,000 inhabitants and it represents 25% of all the CNS tumors and 50% of the primary tumors. Less than 3% of all patients diagnosed with glioblastoma multiforme survive more than 4 years and the average survival is of 6 months. Studies aiming to increase the survival rate, as well as to achieve longer asymptomatic periods are being carried out at present.

1 Estudiantes de X semestre, Departamento de Neurociencias, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C., Colombia.

The main goal of this review is to offer a brief recount on the progress in the treatment of glioblastoma multiforme, focusing on genetic therapy. The consulted literature showed, that there are only two types of mutations capable of defining the prognosis of this disease at this point; one is the presence of O6-methylguanine-DNA methyltransferase protein expression (MGMT) and the 1p/19q deletion on which we will emphasize in the course of this document.

Key words: glioblastoma multiforme, MGMT, 1p/19q deletion, signaling pathways.

Introducción

El glioblastoma multiforme es el tumor primario del sistema nervioso central más frecuente en hombres. Su incidencia en Europa oscila entre 3 y 4 casos por 100.000 habitantes, y re-

presenta 25% de todos los tumores del sistema nervioso central y 50% de los tumores primarios. Su pico de aparición va desde la quinta hasta la séptima décadas de la vida. Es más frecuente en hombres que en mujeres y se ha visto que su incidencia es mayor en países desarrollados. Menos del 3% de todos los pacientes con diagnóstico de glioblastoma sobreviven más de cuatro años y la supervivencia promedio es de seis meses. Es por esta razón que la investigación de posibles tratamientos ha venido en ascenso en los últimos años[1].

En su fisiopatología, es un tumor que con mayor frecuencia afecta los hemisferios cerebrales y, generalmen-

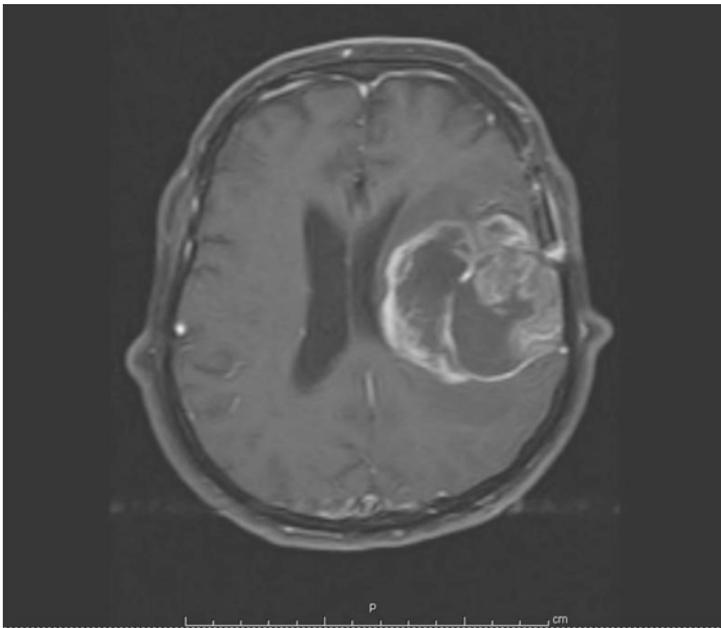


Figura 1. Paciente de sexo masculino de 74 años con diagnóstico de glioblastoma multiforme en el hemisferio cerebral izquierdo.

te, es secundario a una lesión de bajo grado previamente existente. Este tipo de neoplasia presenta un crecimiento rápido, y compromete de forma aguda a los pacientes. Se diferencia de los demás astrocitomas por presentar cambios histológicos, como pleomorfismo celular, necrosis con células en pseudoempalizada en la periferia, atipia nuclear y microhemorragias. Scherer[2] fue el primero en clasificar, en 1940, el glioblastoma multiforme en tumor primario o secundario. En la actualidad, se maneja esta clasificación.

El primario es un tumor que aparece *de novo* y sólo representa el 1% de este tipo de neoplasias. Aparece característicamente después de la quinta década y se puede ver con frecuencia en síndromes como la neurofibromatosis de tipo 1, von Hippel Lindau y Li-Fraumeni. La base del tratamiento es la cirugía pero, a pesar de las amplias resecciones que se realizan para extirpar el tumor, no se ha visto que lleve a la curación del paciente. Hace algunos años se implementó la radioterapia como terapia coadyuvante y los estudios recientes apoyan la quimioterapia, en especial, la temozolamida, cuando el paciente presenta recidivas tumorales. Estas dos terapias han aumentado la supervivencia de los pacientes, de 6 a 12 meses[3].

El tipo de glioblastoma más frecuente es el secundario. Se diferencia del primario básicamente por su apa-

rición, ya que el secundario es causado por una disminución en la diferenciación celular del astrocitoma de bajo grado y es más frecuente en población joven. Asimismo, este tipo de tumor también se ha visto relacionado con síndromes como Li-Fraumeni y neurofibromatosis de tipo 1.

Aunque estos subtipos son histológicamente indistinguibles, el análisis genético molecular sugiere que son, al menos, dos vías distintas las que contribuyen a la génesis tumoral[4]. El glioblastoma multiforme primario frecuentemente muestra amplificación, aumento de la expresión o ambos, del receptor del factor de crecimiento epidérmico (*Epidermal Growth Factor Receptor*, EGFR), mutaciones de *PTEN* (delección del cromosoma 10 para el homólogo de la fosfatasa y la tensina) y pérdida parcial o completa del cromosoma 10.

Por el contrario, el glioblastoma multiforme secundario generalmente se caracteriza por mutaciones del gen *p53*, aumento de la expresión del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (*Platelet Derived Growth Factor Receptor*, PDGFR) y pérdida de la heterocigocidad de 17p, 19q y 10q. Además, raramente se aumenta la expresión del EGFR. Por lo tanto, la amplificación, el aumento de la expresión o ambos, del receptor del factor de crecimiento epidérmico y la mutación de *p53* son dos característi-

cas que podrían llevar a diferenciar estas dos neoplasias[5].

Jha *et al.*,y Ying *et al.* (6,7) realizaron estudios con las técnicas FISH (*Fluorescent in situ hybridization*) y PCR (*polymerase chain reaction*), con las cuales lograron demostrar que las mutaciones de *p53* y la amplificación del receptor del factor de crecimiento epidérmico coexistían en los glioblastomas primarios. Por esta razón, queda la incógnita de cómo diferenciar los dos tumores.

Otro tipo de fenómeno visto en ambos tumores es la alteración de los genes que codifican para proteínas involucradas en el control de transición del ciclo celular en G-S, pero, en el caso del MDM2 (*mouse double minute 2*), ciclina dependiente de las cinasas (CDK) 4 y 6 (CDK4 y CDK6), y el inhibidor de la ciclina dependiente de la cinasa p21, sí se han visto diferencias. Mientras la coamplificación de MDM2 y CDK se ha observado en gliomas, la amplificación el aumento de la expresión o ambos, de MDM2 se encuentran con mayor frecuencia en glioblastomas multiformes primarios que en los secundarios, y además, la amplificación de CDK4 se encuentra con mayor frecuencia en el secundario y es un marcador que aparece de forma tardía y surge en los pacientes con cifras menores de supervivencia, lo que significa que es un factor de mal pronóstico[5].

Hecha esta evaluación sobre las características genéticas y moleculares del glioblastoma multiforme, podemos revisar los últimos avances y estudios realizados, dirigidos a mejorar la supervivencia con terapias novedosas basadas en marcadores tumorales, genética y estructuras moleculares. Por último, se discutirá un poco el presente y el futuro del tratamiento del glioblastoma multiforme[8].

Como mencionamos anteriormente, el receptor del factor de crecimiento epidérmico tiene un importante papel en el desarrollo de este tumor y, más específicamente, en su tratamiento, ya que dicho receptor se encuentra amplificado en 40% a 50% y muestra un aumento de su expresión en más de 60% de los casos[7].

Las mutaciones del receptor del factor de crecimiento epidérmico ocurren en alrededor de 50% de los glioblastomas multiformes con amplificación de dicho receptor, lo que resulta en el EGFRVIII, una variante del receptor original, que es activado constitutivamente por continuas olas de señales. Por esta razón, éste es un blanco lógico para muchos estudios clínicos. La mayoría de estos estudios se enfocan en el inhibidor de la tirosina cinasa (*tyrosine kinase inhibitor*, TKI), que actúa como antagonista competitivo del dominio intracelular del receptor del factor de crecimiento epidérmico.

Actualmente se están investigando el gefinitib/iressa y el erlotinib/tarceva), dos TKI de este receptor[9]. Infortunadamente, los estudios de fase II muestran que la eficacia de estos agentes en pacientes no seleccionados con diagnóstico reciente de glioblastoma multiforme es mínima[9]. Se demostró que la expresión, la amplificación o la mutación del receptor del factor de crecimiento epidérmico, no predicen una respuesta de las TKI del mismo.

Un estudio con dos grupos de datos independientes surgió que la expresión simultánea de EGFRVIII y *PTEN* estaba estadísticamente asociada a respuestas adecuadas, cuando se les daba manejo con TKI hasta en 60% a 80%[10].

En los últimos años se han estudiado las relaciones entre el estado de *p53*, a nivel de mutación y expresión, y el grado tumoral. Además, investigadores como Ruano *et al.*[5] encontraron que los tumores de bajo grado que recurrían como astrocitomas anaplásicos, se caracterizaban por presentar mutaciones de *p53* y ser positivos inmunológicamente.

Otra publicación que generó controversia acerca de las diferentes mutaciones de estas neoplasias fue realizada por Idbaih *et al.*[11], quienes publicaron que los tumores de bajo

grado que presentaban recidivas como glioblastomas, generalmente, mantenían su *p53* intacto y eran negativos inmunológicamente.

Estos hallazgos indican que los astrocitomas de bajo grado que evolucionan a grados más indiferenciados, lo hacen a través de dos vías: la primera, a astrocitomas anaplásicos y, posteriormente, a glioblastomas con *p53* mutado, y la otra, directamente a glioblastomas con *p53* no mutado[11].

El aumento de la expresión y la activación de los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas, tienen un papel importante en la estimulación autocrina, la angiogénesis y el control de la presión intersticial del tumor[12]. La secuencia de reacciones del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas promueve la transformación del glioma y muchos muestran aumento de la regulación de dicho receptor. A pesar de la rareza de las mutaciones en el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas en los gliomas, estas observaciones han promovido estudios sobre la inhibición del mismo en los gliomas malignos y se encontró, en los estudios iniciales, que la combinación de imatinib e hidroxiurea puede llegar a generar 10% a 20% de respuesta a los tres meses y 24% a 30% a los seis meses. Éstos deben confirmarse en estudios de fases II y III[13].

En otro estudio, referido en *Worse outcome in primary glioblastoma multiforme with concurrent epidermal growth factor receptor and p53 alteration*[5], que se llevó a cabo en Barcelona, entre los años 1999 y 2008, se evaluaron 194 pacientes con diagnóstico de glioblastoma primario y se sometieron a cirugía para resección tumoral. Además, se les administró quimioterapia y radioterapia cuando había indicación de hacerlo. Posteriormente, se hizo un ensayo FISH buscando identificar EGFR, MDM2 y CDK4. También, se hicieron pruebas con anticuerpos contra EGFR, *p53*, CDK6, PTEN y *p21*. La presencia o la ausencia de estos factores se relacionaron con la supervivencia de los pacientes.

Se encontró receptor del factor de crecimiento epidérmico en 51% y se identificó la mutación *p53* en 11,2% de los especímenes. La combinación de estos dos marcadores se encontró

en 60% de los especímenes que marcaron positivo para *p53*. En cuanto a los demás marcadores, el MDM2 y el CDK4 fueron positivos en el 11,4% y 19,8%, respectivamente. Las conclusiones se enfocaron en describir cuál de los factores anteriormente nombrados generaba una diferencia significativamente estadística en la supervivencia de los pacientes. Los hallazgos en relación con los marcadores mostraron que los glioblastomas con aumento de la expresión de EGFR y presencia de *p53* tenían un pronóstico más pobre. Asimismo, la presencia de CDK4 se asoció con un pronóstico pobre en la mayoría de los pacientes, así como la realización de cirugía, quimioterapia, el índice o puntaje de Karnofsky y la edad (tabla 1).

Modificada de: Ruano Y. *Worse outcome in primary glioblastoma multiforme with concurrent epidermal growth factor receptor and p53 alte-*

Tabla 1. Análisis de 194 pacientes con glioblastoma multiforme primario

Variable	Tasa de azar	IC 95%	P
Datos clínicos			
Edad	2,4	1,48-386	<0,1
Puntaje de Karnovsky posquirúrgico	0,25	0,12-0,53	<0,1
Extensión de la resección	0,53	0,36-0,78	<0,1
Radioterapia	6,91	3,74-12,77	<0,1
Quimioterapia	2,39	1,41-4,03	<0,1
Datos moleculares			
Amplificación CD4	2,67	1,17-6,09	<0,5

ration. *Am J Clin Pathol.* 2009; 131:257-63

Recientemente, autores como Motoo Nagane *et al.* y C. Komine *et al.*[14-17], entre otros, realizaron publicaciones sobre la metilguanina-ADN metiltransferasa (MGMT), que es una enzima reparadora de ADN y se encarga de eliminar lesiones por alquilación, inducidas por agentes quimioterapéuticos, es decir que actúa como reparador del ADN tumoral. Esta es la razón por la cual los altos niveles de actividad de MGMT en las células tumorales pueden promover la quimiorresistencia del tumor; este hallazgo ha sido de gran importancia. Estudios como *Prognostic significance of O6-methylguanine-DNA methyltransferase protein expression in patients with recurrent glioblastoma treated with temozolomide* han señalado que la presencia en altas concentraciones de MGMT disminuyen la respuesta a la quimioterapia con temozolamida[14].

Komine *et al.* encontraron una forma silenciar la enzima MGMT mediante la metilación de su promotor y se observó que esto produce una disminución en la expresión de proteína MGMT y, por ende, disminuye la actividad reparadora de ADN, lo cual incrementa la sensibilidad a agentes que producen alquilación[17].

La evaluación de MGMT tiene gran importancia clínica, y esto se pudo observar en los datos proporcionados por Hegi *et al.*[18], quienes investigaron su estado de metilación en 206 glioblastomas de pacientes incluidos en el *EORTC-National Cancer Institute of Canada* estudio fase III: Comparación de la quimiorradioterapia (temozolamida más radioterapia) con radioterapia sola.

La metilación del promotor MGMT fue medida usando el análisis de la reacción en cadena de la polimerasa específica para metilación. Ésta estuvo presente en 45% de los casos y fue un factor pronóstico favorable independiente ($P < 0,001$). Además, los pacientes con tumores con MGMT con metilación se beneficiaron más con la adición de temozolamida, mientras que aquéllos con tumores sin metilación de la misma obtuvieron una mejoría no significativa en la supervivencia, con el mismo medicamento.

El impacto del estado de la MGMT en la respuesta radiológica a la quimioterapia fue reportado por Brandes *et al.*[19], en un estudio que se llevó a cabo con 33 pacientes con glioblastoma recurrente tratado con un programa continuo de temozolamida (75 mg/m² por día, por tres semanas/una semana no), en el cual no se encontró correlación entre el estado de metilación de dicho promotor (46%) y la res-

puesta objetiva a la temozolamida (9%), tiempo de progresión o supervivencia. En contraste, Chinot *et al.*[20], reportaron una correlación entre los bajos niveles de proteínas MGMT y la respuesta a una alternativa, un esquema de dosis densa de neoadyuvante con temozolamida (150 mg/m² por día por siete días, régimen en el que debían realizarse cuatro ciclos antes de la radioterapia), en 29 pacientes con diagnóstico reciente de glioblastoma inoperable. La tasa de respuesta de los pacientes con baja expresión y aquéllos con alta expresión de MGMT, fue de 55% y 7%, respectivamente. La expresión de bajos niveles de dicha enzima estuvo también asociada con mejoría de la supervivencia y el tiempo libre de progresión[20].

Otra conclusión a la que llegó el artículo EORTC fue que, además de aumentar la supervivencia de los pacientes sometidos a quimioterapia coadyuvante, el tratamiento demostró que amplió y mejoró los periodos sin recaídas, en comparación con los pacientes a los que no se les dio quimioterapia.

En uno de los estudios revisados[21], se explica el descubrimiento de la mutación involucrada en la respuesta o sensibilidad del tumor a la quimioterapia; ésta es la delección de 1p/19q. Esta mutación genera una supresión del gen *MGMT* que es el encargado de codificar la O6-metil-

guanina-ADN metiltransferasa. Precisamente, ésta es la razón por la cual los glioblastomas multiformes con MGMT negativo son los que mejor respuesta tienen a la temozolamida[22, 23]. Este fenómeno fue descrito por primera vez por Cairncross *et al.*[23] en una serie de 39 casos de oligodendrogliomas de alto grado. En otros dos estudios EORTC y RTOG (18,24), se demostró que el tiempo libre de síntomas o de recaída de la enfermedad neoplásica aumentó en los pacientes con oligodendrogliomas en 25% y 46%, respectivamente, cuando se daba temozolamida como coadyuvante en tumores con dicha delección.

Los gliomas de bajo grado con la misma delección fueron descritos por Levin *et al.*[25], quienes evaluaron a 15 pacientes que estaban siendo tratados con radioterapia y, más tarde, a quienes les adicionó quimioterapia como coadyuvante a su tratamiento. Este grupo de investigadores describió que 9 de los 10 pacientes sometidos a tratamiento con temozolamida tuvieron cambios clínicos significativos con respecto a su neoplasia, después de haber iniciado el tratamiento. De los pacientes seleccionados, se encontró la mutación en 42% y, además, se relacionó con quimiorresistencia tardía y aumento del tiempo de respuesta a la quimioterapia.

Ngo *et al.*[26] describieron, posteriormente, que la proteína codificada

por el cromosoma 1p es la estamina, que es la encargada de producir quimiorresistencia, tal vez, por aumento en la reparación del ADN, y al verse mutado este cromosoma, la producción de la proteína cesaba, generando sensibilidad a la quimioterapia.

Meses más tarde, Idbaih *et al.*[27] reportaron un estudio en el cual se diferenció entre la pérdida parcial y la total del cromosoma 1p. En su estudio, ellos aseguraban que, al perder parcialmente el cromosoma 1p, no había mejoría de la supervivencia ni aumento de la sensibilidad a la quimioterapia. Esta idea desencadenó una serie de dudas en cuanto a la utilidad del FISH y del LOH (*loss of heterocigosity*), pérdida de heterogeneidad, ya que, si la pérdida parcial del cromosoma 1p no era suficiente para mejorar el pronóstico de la enfermedad, la lesión del cromosoma debía estar en su parte central y las pruebas actuales reconocen sólo la mutación en 1p46, que se localiza en la parte más distal del cromosoma. Con esto se quiere aclarar que, en la actualidad, se describe un sinnúmero de falsos positivos, ya que, por el momento, no se cuenta con pruebas que verifiquen si la lesión del cromosoma es de la región central o de la periférica.

La información con mayor validez acerca de la enzima MGMT fue proporcionada por el estudio *EORTC-National Cancer Institute of Canada*

phase III trial[18], en el cual se comparó la utilidad de la quimioterapia RTVs (*relative tumour volume*) y radioterapia, y se habló de los promotores de la metilación por medio de reacciones de PCR. La metilación del MTGM fue posible en 45% de los pacientes y significó un factor de buen pronóstico por sí solo, cuando se les daba quimioterapia con temozolamida. Los pacientes con tumores sin metilación no tuvieron mejoría en la respuesta a la quimioterapia.

Sin embargo, debemos tener en cuenta la heterogeneidad de la respuesta individual al tratamiento de esta enfermedad tumoral. Por esta razón, es de vital importancia poder lograr una adecuada identificación de los marcadores de respuesta a tratamientos específicos, para permitir la extrapolación de los datos de estudios de fase III a nuestros pacientes y poder optimizar nuestra decisión terapéutica.

Estudios prospectivos confirmaron que la delección 1p/19q representaba un factor pronóstico favorable fuerte e independiente en tumores anaplásicos de la oligodendroglía[28]. Otros estudios retrospectivos han sugerido que la pérdida de 1p/19q también predice la quimiosensibilidad a agentes de alquilación (nitrosureas y temozolamida) en gliomas de bajo grado[10].

Los estudios mencionados anteriormente buscan encontrar una relación

entre ciertas mutaciones genéticas, presentes en este tipo de neoplasias, y el porcentaje de respuesta a la terapia convencional. Dada la importancia de lo dicho anteriormente, debemos revisar las vías de señalización, proliferación y mutación genética en los glioblastomas multiformes, para poder entender el fundamento de las nuevas terapias en estudio que se mencionan a continuación.

En la mayoría de los gliomas malignos se pueden encontrar vías de señalización celular, aberrantes y alteradas, lo que produce y facilita la proliferación tumoral. Todas estas vías han generado el inicio de estudios científicos que buscan encontrar el punto de intervención con el cual, por medio de radioterapia y quimioterapia, se logre un adecuado efecto citostático en este tipo de tumores con alta tasa mitótica y capacidad de proliferación.

En el artículo *Molecular targeted therapies and chemotherapy in malignant gliomas* de Brandsma y van den Bentb[10], se hizo una revisión de varios estudios finalizados y en desarrollo, de las vías relacionadas con la proliferación de este tipo de neoplasias y los efectos de los diferentes agentes químicos utilizados para su tratamiento. Para poder entender los diferentes tipos de tratamiento, primero, debemos identificar los posibles puntos de intervención en el tratamiento de la enfermedad tumoral.

Actualmente, hay estudios en proceso, como los revisados en el artículo de Brandsma *et al.*[10], que evalúan la efectividad del tratamiento según la vía de señalización intervenida y, sobre todo, su efecto sobre la tasa de curación, la supervivencia y el porcentaje de recurrencias en pacientes con glioblastoma multiforme.

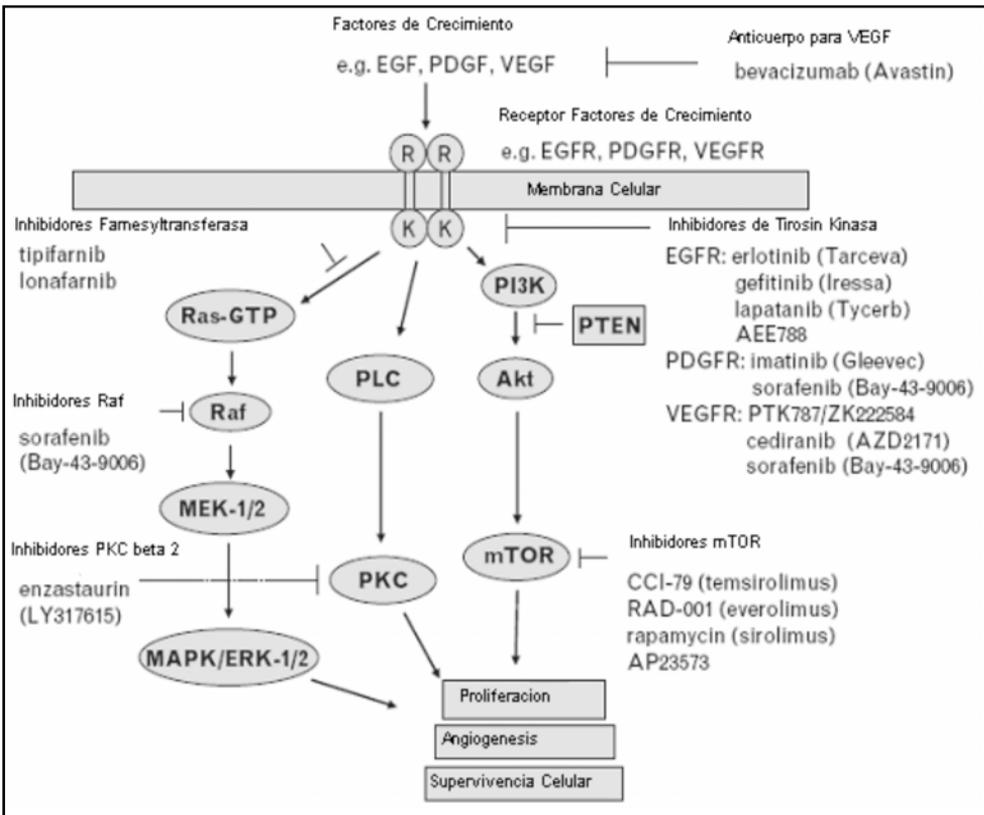
En general, los estudios recientes nos han ayudado a llegar a varias conclusiones sobre el tratamiento de este tumor. Principalmente, se ha demostrado que el uso de la monoterapia con algunos de los medicamentos utilizados no lleva a resultados significativos, debido a que las células tumorales poseen diferentes vías de señalización. Esto puede explicar la respuesta insatisfactoria ante la monoterapia, ya que la actividad de vías alternas, aparte de las intervenidas por los medicamentos, van a llevar a la proliferación y a la supervivencia celular; además, pueden generar procesos angiogénicos, lo cual, en el caso del glioblastoma multiforme, es de suma importancia, ya que son masas con tasas mitóticas muy elevadas y requieren ser muy vascularizadas.

En el artículo previamente mencionado, otra de las causas expuestas para explicar el fracaso de la monoterapia en el manejo del glioblastoma multiforme es la presencia de la barrera hematoencefálica, la cual podría dificultar el paso del medicamento y no

permitiría lograr la concentración necesaria del fármaco para alcanzar un efecto significativo. Además, un buen porcentaje de pacientes con este tipo de masas requieren el uso continuo de antiepilépticos, los cuales pueden intervenir en la acción de los agentes antitumorales.

Para continuar con los hallazgos más importantes de los últimos estudios sobre terapia molecular específica, se menciona a continuación uno de los principales factores presentes en

la mayoría de las células tumorales que, a pesar de la gran heterogeneidad que se ha visto entre los diferentes gliomas malignos, parece estar presente en la mayoría de estos tumores. Autores como Bradsma *et al.*[10] afirman que existe una similitud en la alteración molecular del factor de crecimiento endotelial vascular observada en esta neoplasia y, además, presenta semejanzas en la señalización celular específica, lo cual permite concentrarse en buscar terapias que tengan efecto para diferentes tipos



Modificada de: Bradsma D. Molecular targeted therapies and chemotherapy in malignant gliomas. *Curr Opin Oncol.* 2007;19:598-605.

histológicos de gliomas malignos. Las vías de señalización están resumidas en la figura 1.

Los avances que prometen mejoría en el tratamiento del glioblastoma multiforme, están ligados a la vía del factor de crecimiento endotelial vascular (*Vascular Endothelial Growth Factor*, VEGF), a su receptor y a su actividad de señalización molecular. Esta vía tiene gran importancia debido a que su actividad mediante la cinasa de tirosina activa las otras vías de señalización molecular. En los pacientes con diagnóstico de glioblastoma multiforme puede haber un beneficio significativo en el avance de estos estudios, ya que se ha encontrado que en 60% de las masas de este tipo de tumor hay aumento de la expresión del VEGF. Debido a esto, el uso concomitante de anticuerpos contra este factor de crecimiento y antagonistas de su receptor, ha logrado resultados importantes en los estudios desarrollados. En el artículo de van den Bent *et al.*[29, 30], los autores reportaron un aumento de 38% en el periodo libre de recurrencias en los casos de glioblastoma multiforme en los que se utilizaron inhibidores del VEGF y su vía de señalización.

En la mayoría de los tumores de este tipo, el receptor del VEGF sufre mutaciones en su porción extracelular, lo cual lo convierte en un punto de intervención muy variable, que di-

ficulta la inhibición de la vía de este factor. Por lo tanto, los últimos avances están enfocados a bloquear esta vía por medio de agentes químicos que actúen por competencia antagonista de la porción intracelular de dicho receptor. Scott *et al.*[31] afirmaron, en su última publicación, que la efectividad de los anticuerpos monoclonales era insatisfactoria en pacientes con glioblastoma multiforme *de novo* o en pacientes con recurrencias y tumores que no respondían a la quimioterapia convencional con agentes de alquilación, aunque la presencia de mutaciones en la porción extracelular del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular, asociada a deleciones del cromosoma 10, pueden aumentar la efectividad en la intervención de esta vía de señalización celular tumoral.

Esta última vía mencionada es una de las que más efectos satisfactorios han tenido en el tratamiento de los glioblastomas multiformes. Muy pocos estudios enfocados en otras vías de señalización han mostrado tales avances. La publicación de Ostman *et al.*[12] expone otras vías de señalización, por ejemplo, la vía del factor de crecimiento epidérmico que, según los autores, no ha mostrado resultados satisfactorios, ya que se encontró que la vía de mTOR controla la acción del factor de crecimiento epidérmico y ésta se activa cuando hay deleción del cromosoma 10, lo cual ocurre sólo en 30%

a 40% de los glioblastomas multiformes, haciendo difícil estandarizar como tratamiento la inhibición de esta vía.

Otros objetivos de los estudios de fase 2 de investigación mencionados en el artículo de Ostman *et al.*, fueron las vías de los receptores de crecimiento derivados de plaquetas (PDGFR) y la vía de Ras-Raf. No obstante, los resultados publicados mostraron deficiencias en el tratamiento del glioblastoma multiforme, sobre todo cuando se usan los inhibidores de estas vías como monoterapia, aunque hay estudios que incluyen estos agentes químicos como terapia coadyuvante con temozolamida en conjunto con la radioterapia.

Los últimos estudios por mencionar son los que se han enfocado en el tratamiento de los gliomas de alto grado. Estos estudios han mostrado resultados prometedores. Se ha encontrado una asociación entre la metilación del gen promotor de O6 metilguanina ADN metiltransferasa y la sensibilidad de los tumores a temozolomida[32]. Este aumento en la sensibilidad ha mostrado una mayor eficacia en el tratamiento de los glioblastomas multiformes al asociarse a radioterapia.

En el estudio de fase III de Stupp *et al.*[33], un estudio preclínico con modelos *in vitro* e *in vivo*, se demostró que la presencia del gen promotor con metilación aumenta la respuesta

con efecto sinergista de la temozolomida y la radioterapia. El daño en el ADN celular se incrementa, pero sólo con la administración de temozolomida. En los pacientes en quienes no hay metilación del gen promotor, no se ha visto beneficio importante. Según esta última publicación, los pacientes con glioblastoma multiforme que reciben la terapia conjugada tienen un incremento a dos años en la supervivencia de 10% a 27%. Se demostró que la radioterapia mejora la supervivencia en comparación con el mejor cuidado de soporte, sin efectos deletéreos en la calidad de vida, en pacientes mayores de 70 años con buen estado general.

Según la publicación realizada por Takahashi *et al.*[34], la pérdida del brazo corto del cromosoma 1p se correlaciona con una respuesta favorable a la temozolamida como quimioterapia de primera línea, con aumento en la supervivencia hasta de 72%, la terapia con agentes de alquilación no se vio correlacionada con mejoría de la supervivencia y la respuesta a estas terapias fue sólo de 11%. Estos hallazgos sólo se presentaron en pacientes con la delección 1p/19q anteriormente descrita. Esta combinación se encontró en 47% de los casos y estuvo asociada a una tasa de respuesta superior en 59% de ellos.

Gracias a estos resultados se está tratando de detectar el estado de meti-

lación en los casos de glioblastoma multiforme, pero, ya que por medio de la inmunohistoquímica no hay evidencia de un resultado confiable, se requieren más estudios. Si esta asociación entre temozolomida y radioterapia funciona, se va a requerir una menor dosis del agente citostático, lo cual disminuiría la toxicidad[35].

Actualmente, es necesario continuar una amplia investigación acerca de la efectividad de esta asociación, ya que en varias publicaciones, como las de Brandes *et al.*, Kramer *et al.* y Liu *et al.*[12, 27, 28], se ha documentado que esta combinación puede llevar a mielosupresión transitoria grave en 20% y es permanente en 4% de los casos. Estos resultados son relevantes, sobre todo en casos de gliomas de grado 3, que tienen una mejor tasa de supervivencia que los de glioblastoma multiforme, por lo cual se debería analizar el riesgo-beneficio.

Por último, autores como Mohile *et al.*[36] y Kaloshi *et al.*[37, 38] realizaron grandes avances en el estudio de las alteraciones genéticas y su repercusión sobre la respuesta de los oligodendrogliomas. En su experimento clínico de asignación aleatoria encontraron que la delección 1p/19q en este tipo de tumores los hace más sensibles al tratamiento con la combinación de procarbazona, lomustina y vincristina. A partir de este hallazgo, se han realizado dos estudios impor-

tales sobre este tema. El primero lo realizó la *European Organization for research and Treatment of Cancer*[39, 40], que estudió 268 pacientes, utilizando los tres medicamentos como terapia, y encontró un aumento en el periodo libre de recurrencias en pacientes con delección 1p/19q; sin embargo, no hubo un aumento del tiempo de supervivencia, a pesar de que las neoplasias de este tipo con presencia de esta alteración cromosómica tienen una sensibilidad de 90% a 100% a la quimioterapia.

El otro estudio lo realizó el *Radiation Therapy Oncology Group*, liderado por van den Bent[29, 30], con hallazgos similares. El problema es que no se evidenció aumento en la supervivencia con este tipo de terapia, a diferencia de la mencionada anteriormente con temozolomida y radioterapia[41, 42].

Estos dos resultados han sido estudiados, ya que se encontró recientemente que en oligodendrogliomas con delección 1p/19q hay una asociación de 80% con la metilación del gen promotor de O6 metilguanina ADN metiltransferasa, lo cual podría llevar a generar nuevos protocolos para el tratamiento y la asociación de terapias en este tipo de neoplasias[43, 44, 45].

En conclusión, esta revisión evaluó los últimos tratamientos para el glioblastoma multiforme y, sobre todo,

la importancia de los marcadores tumorales y el amplio conocimiento de las mutaciones genéticas presentes en este tumor.

El futuro de estos tipos de terapia y de abordaje en los casos de gliomas malignos, está dirigido a transformar los marcadores tumorales en un punto a favor en el tratamiento de esta neoplasia, ya que, a pesar de los grandes esfuerzos que se han hecho para aumentar el tiempo de recaída de esta enfermedad, la mayor supervivencia alcanzada en algunos países no llega a los cuatro años.

Por esta razón, con estas técnicas se quiere alcanzar un mayor beneficio, mejoría en la calidad de vida y aumento de la supervivencia de este tipo de enfermos. Es importante tener claro el proceso patológico del glioblastoma multiforme y sus características genéticas, para lograr el éxito en el tratamiento de estos tumores y llegar así a la introducción de la terapia génica a nuestro protocolo de atención.

Agradecimientos

A la Unidad de Neurocirugía y, en especial, al doctor Feo Lee por su apoyo y comprensión.

Bibliografía

1. de Angelis LM. *Brain tumors*. NEJM. 2001;344:114.
2. Scherer H. *The forms of growth in Gliomas and their practical significance* Brain. 1940;40:631-5.
3. Teixeira MM, García I, Portela I, Cernuda M, Oliveira C, Albano J, *et al*. Temozolomide in second-line treatment after prior nitrosurea-based chemotherapy in glioblastoma multiforme: experience from a Portuguese institution. *Int J Clin Pharmacol Res*. 2002; 22:19-22.
4. Perry A, Anderl K, Borell TJ, Kimmel DW, Wang CH, O'Fallon JR, Feuerstein BG, Scheithauer BW, Jenkins RB. Detection of *p16*, *RB*, *CDK4*, and *p53* gene deletion and amplification by fluorescence *in situ* hybridization in 96 gliomas. *Am J Clin Pathol*. 1999;112: 801-9.
5. Ruano Y. Worse outcome in primary glioblastoma multiforme with concurrent epidermal growth factor receptor and *p53* alteration. *Am J Clin Pathol*. 2009;131:257-63.
6. Ying H, Zheng H, Scott K, Wiedemeyer R, Yan H, Lim C, Huang J, Dhakal S, Ivanova E, Xiao Y, Zhang H, Hu J, Stommel JM, Lee MA, Chen AJ, Paik JH, Segatto O, Brennan C, Elferink LA, Wang YA, Chin L, DePinho RA. Mig-6 controls EGFR trafficking and suppresses gliomagenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Apr 13;107(15):6912-7
7. Jha P, Agarwal S. Heterozygosity status of 1p and 19q and its correlation with *p53* protein expression and EGFR amplification in patients with astrocytic tumors: novel series from India. *Cancer Genet Cytogenet*. 2010;198:126-34.
8. Lassman AB, Abrey LE, Gilbert MR. Response of glioblastomas to EGFR kinase inhibitors. *N Engl J Med*. 2006;354:525-6.

9. Loew S, Schmidt U, Unterberg A, Halatsch ME. The epidermal growth factor receptor as a therapeutic target in glioblastoma multiforme and other malignant neoplasms. *Anticancer Agents Med Chem.* 2009;9:703-15.
10. Brandsma D. Molecular targeted therapies and chemotherapy in malignant gliomas. *Current Opinion in Oncology.* 2007;19:598-605.
11. Idbah A. Molecular genetic markers as predictors of response to chemotherapy in gliomas. *Current Opinion in Oncology.* 2007;19:606-11.
12. Ostman A. PDGF receptors - mediators of autocrine tumor growth and regulators of tumor vasculature and stroma. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2004;15:275-86.
13. Dresemann G. Imatinib and hydroxyurea in pretreated progressive glioblastoma multiforme: a patient series. *Ann Oncol.* 2005;16:1702-8.
14. Nagane M, Kobayashi K, Ohnishi A, Shimizu S, Shiokawa Y. Prognostic significance of O6-methylguanine-DNA methyltransferase protein expression in patients with recurrent glioblastoma treated with temozolomide. *Jpn J Clin Oncol.* Dec 2007;37(12):897-906.
15. Everhard S, Kaloshi G, Crinière E, Benouaich-Amiel A, Lejeune J, Marie Y, Sanson M, Kujas M, Mokhtari K, Hoang-Xuan K, Delattre JY, Thillet J. MGMT methylation: a marker of response to temozolomide in low-grade gliomas. *Ann Neurol.* 2006;60:740-3.
16. Quinn JA, Desjardins A, Weingart J, Brem H, Dolan ME, Delaney SM, *et al.* Phase I trial of temozolomide plus O6-benzylguanine for patients with recurrent or progressive malignant glioma. *J Clin Oncol.* 2005;23:7178-87.
17. Komine C, Watanabe T, Katayama Y, Yoshino A, Yokoyama T, Fukushima T. Promoter hypermethylation of the DNA repair gene O6-methylguanine-DNA methyltransferase is an independent predictor of shortened progression free survival in patients with low-grade diffuse astrocytomas. *Brain Pathol.* 2003;13:176-84.
18. van den Bent MJ, Dubbink HJ, Sanson M, van der Lee-Haarloo CR, Hegi M, Jeuken JW, *et al.* MGMT promoter methylation is prognostic but not predictive for outcome to adjuvant PCV chemotherapy in anaplastic oligodendroglial tumors: a report from EORTC Brain Tumor Group Study 26951. *J Clin Oncol.* 2009;27:5881-6.
19. Brandes AA, Tosoni A, Cavallo G, Reni M, Franceschi E, Bonaldi L, Bertorelle R, Gardiman M, Ghimenton C, Iuzzolino P, Pession A, Blatt V, Ermani M; GICNO. Correlations between O6-methylguanine DNA methyltransferase promoter methylation status, 1p and 19q deletions, and response to temozolomide in anaplastic and recurrent oligodendroglioma: a prospective GICNO study. *J Clin Oncol.* 2006;24:4746-53.
20. Keime-Guibert F, Chinot O, Taillandier L. Radiotherapy for glioblastoma in the elderly. *N Engl J Med.* 2007;356:1527-35.
21. Uyl-de Groot CA, Stupp R, van der Bent M. Cost-effectiveness of temozolomide for the treatment of newly diagnosed glioblastoma multiforme. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2009;9:235-41.
22. Brada M, Hoang-Xuan K, Rampling R, Dietrich PY, Dirix LY, Macdonald D, *et al.* Multicenter phase II trial of temozolomide in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Ann Oncol.* 2001;12:259-66.

23. Nutt CL, Noble M, Chambers AF, Cairncross JG. Differential expression of drug resistance genes and chemosensitivity in glial cell lineages correlate with differential response of oligodendrogliomas and astrocytomas to chemotherapy. *Cancer Res.* 2000;60:4812-8.
24. Vogelbaum MA, Berkey B, Peereboom D, Macdonald D, Giannini C, *et al.* Phase II trial of preirradiation and concurrent temozolomide in patients with newly diagnosed anaplastic oligodendrogliomas and mixed anaplastic oligoastrocytomas: RTOG BR0131. *Neuro Oncol.* 2009;11:167-75.
25. Hess KR, Wong ET, Jaeckle KA, Kyritsis AP, Levin VA, Prados MD, *et al.* Response and progression in recurrent malignant glioma. *Neuro Oncol.* 1999;1:282-8.
26. Ngo TT, Peng T, Liang XJ, Akeju O, Pastorino S, Zhang W, *et al.* The 1p-encoded protein stathmin and resistance of malignant gliomas to nitrosoureas. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99:639-52.
27. Idbaih A, Kouwenhoven M, Jeuken J, Carpentier C, Gorlia T, Kros JM, *et al.* Chromosome 1p loss evaluation in anaplastic oligodendrogliomas. *Neuropathology.* 2008;28:440-3.
28. Kaloshi G, Benouaich-Amiel A, Diakite F, Taillibert S, Lejeune J, Laigle-Donadey F, Renard MA, Iraqi W, Idbaih A, Paris S, Capelle L, Duffau H, Cornu P, Simon JM, Mokhtari K, Polivka M, Omuro A, Carpentier A, Sanson M, Delattre JY, Hoang-Xuan K. Temozolomide for lowgrade gliomas: predictive impact of 1p/19q loss on response and outcome. *Neurology.* 2007;68:1831-6.
29. van den Bent MJ, Carpentier AF, Brandes AA, Sanson M, Taphoorn MJ, Bernsen HJ, Frenay M, Tijssen CC, Grisold W, Sipos L, Haaxma-Reiche H, Kros JM, van Kouwenhoven MC, Vecht CJ, Allgeier A, Lacombe D, Gorlia T. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine improves progression-free survival but not overall survival in newly diagnosed anaplastic oligodendrogliomas and oligoastrocytomas: a randomized European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. *J Clin Oncol.* 2006;24:2715-22.
30. van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Brandes AA, Menten J, Stupp R, Frenay M, *et al.* Phase II study of first-line chemotherapy with temozolomide in recurrent oligodendroglial tumors: the European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Group Study 26971. *J Clin Oncol.* 2003;21:2525-8.
31. Scott BJ, Quant EC, McNamara MB, Ryg PA, Batchelor TT, Wen PY. Bevacizumab salvage therapy following progression in high-grade glioma patients treated with VEGF receptor tyrosine kinase inhibitors. *Neuro-Oncology Advance Access published online on February 14, 2010*
32. Brandes AA, Basso U, Reni M, Vastola F, Tosoni A, Cavallo G, *et al.* First-line chemotherapy with cisplatin plus fractionated temozolomide in recurrent glioblastoma multiforme: a phase II study of the Gruppo Italiano Cooperativo di Neuro-Oncologia. *J Clin Oncol.* 2004;22:1598-604.
33. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, Belanger K, Brandes AA, Marosi C, Bogdahn U, Curschmann J, Janzer RC, Ludwin SK, Gorlia T, Allgeier A, Lacombe D, Cairncross JG, Eisenhauer E, Mirimanoff RO. Radiotherapy plus

- concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005;352:987-96.
34. Takahashi S, Hirose Y, Ikeda E, Fukaya R, Kawase T. Chromosome arm 1q gain associated with good response to chemotherapy in a malignant glioma. *Case report. J Neurosurg.* 2007;106:488-94.
 35. Hirose Y, Berger MS, Pieper RO. Abrogation of the Chk1-mediated G(2) checkpoint pathway potentiates temozolomide-induced toxicity in a p53-independent manner in human glioblastoma cells. *Cancer Res.* 2001; 61:5843-9.
 36. Finlay JL, August C, Packer R, Zimmerman R, Sutton L, Freid A, *et al.* High-dose multi-agent chemotherapy followed by bone marrow 'rescue' for malignant astrocytomas of childhood and adolescence. *J Neurooncol.* 1990; 9:239-48.
 37. Kreklau EL, Limp-Foster M, Liu N, Xu Y, Kelley MR, Erickson LC. A novel fluorometric oligonucleotide assay to measure O(6)-methylguanine DNA methyltransferase, methylpurine DNA glycosylase, 8-oxoguanine DNA glycosylase and abasic endonuclease activities: DNA repair status in human breast carcinoma cells overexpressing methylpurine DNA glycosylase. *Nucleic Acids Res.* 2001;29:2558-66.
 38. Mohile NA, Forsyth P, Stewart D, Raizer JJ, Paleologos N, Kewalramani T, *et al.* A phase II study of intensified chemotherapy alone as initial treatment for newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma: an interim analysis. *J Neurooncol.* 2008;89:187-93.
 39. Filippini G, Falcone C, Boiardi A, Broggi G, Bruzzone MG, Caldiroli D, Farina R, Farinotti M, Fariselli L, Finocchiaro G, Giombini S, Pollo B, Savoiardo M, Solero CL, Valsecchi MG; Brain Cancer Regis-
ter of the Fondazione IRCCS (Istituto Ricovero e Cura a Carattere Scientifico) Istituto Neurologico Carlo Besta. Prognostic factors for survival in 676 consecutive patients with newly diagnosed primary glioblastoma. *Neuro Oncol.* 2008;10: 79-87.
 40. Chinot OL, Barrié M, Fuentes S, Eudes N, Lancelot S, Metellus P, Muracciole X, Braguer D, Ouafik L, Martin PM, Dufour H, Figarella-Branger D. Correlation between O6-methylguanine-DNA methyltransferase and survival in inoperable newly diagnosed glioblastoma patients treated with neoadjuvant temozolomide. *J Clin Oncol.* 2007; 25:1470-5.
 41. Chakravarti A, Erkinen MG, Nestler U, Stupp R, Mehta M, Aldape K, Gilbert MR, Black PM, Loeffler JS. Temozolomide-mediated radiation enhancement in glioblastoma: a report on underlying mechanisms. *Clin Cancer Res.* 2006;12:4738-46.
 42. Gerson SL. MGMT: its role in cancer etiology and cancer therapeutics. *Nat Rev Cancer.* 2004;4:296-307.
 43. Maxwell JA, Johnson SP, Quinn JA, McLendon RE, Ali-Osman F, Friedman AH, *et al.* Quantitative analysis of O6-alkylguanine-DNA alkyltransferase in malignant glioma. *Mol Cancer Ther.* 2006;5:2531-9.
 44. Newlands ES, Foster T, Zaknoen S. Phase I study of temozolamide (TMZ) combined with procarbazine (PCB) in patients with gliomas. *Br J Cancer.* 2003;89:248-51.
 45. Yung WK, Albright RE, Olson J, Fredericks R, Fink K, Prados MD, *et al.* A phase II study of temozolomide Vs. procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Br J Cancer.* 2000;83:588-93.