

Marcadores biomoleculares en gliomas de alto grado: Revisión narrativa

Biomolecular markers in high grade glioma: Narrative review

Gabriel M. Longo-Calderón ^{1,2*}, Orlando Rodas-Pernillo ³

¹Doctorado en Ciencias Biomédicas, Escuela de Estudios de Postgrado, Facultad de Ciencias Médicas,
Universidad de San Carlos de Guatemala ²Departamento de Neurocirugía, Hospital Roosevelt

³Departamento de Patología, Hospital Roosevelt

*Autor al que se dirige la correspondencia: gmlongocalde@icloud.com

Recibido: 11 de noviembre 2024 / Revisión: 01 de marzo 2025 / Aceptado: 30 de junio 2025

Resumen

Los gliomas de alto grado (GAG) representan alrededor del 25% de tumores cerebrales en total y 80% de los tumores malignos. Se le conoce por su agresividad y alto grado de heterogeneidad. El glioblastoma es el más común de todos los gliomas, tiene una incidencia de 3.23 por 100,000 personas, y solo un 6.8% sobrevive después de cinco años. El tratamiento usualmente consiste en cirugía con resección máxima segura, luego quimioterapia con temozolamida (TMZ) en combinación con radioterapia. Para comprender mejor su diagnóstico, tratamiento y pronóstico se necesita investigar la biología molecular de dichas lesiones, los biomarcadores como *IDH-1*, *Ki67*, *TP53*, *MGMT* y *P16*, entre otros, han surgido como indicadores para dar respuesta a estas interrogantes. Esta revisión se centra en actualizar cómo se diagnostican molecularmente los GAG basado en la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para tumores del sistema nervioso central (SNC). Para llevar a cabo esta revisión se realizó una búsqueda exhaustiva en bases de datos como PubMed y Google Scholar desde el año 2005, usando palabras clave adecuadas para encontrar artículos relevantes. Esta revisión actualiza los conceptos para el diagnóstico y clasificación de GAG e impulsa futuras investigaciones sobre biomarcadores según su clasificación, así como su influencia en la respuesta a quimioterapia y supervivencia de los pacientes.

Palabras clave: Glioblastoma, *MGMT*, *Ki67*, *IDH-1*, *TP53*, *P16*; *TERT*, *ATRX*, diagnóstico molecular

Abstract

High-grade gliomas (HGG) represent 25% of primary brain tumors and about 80% of malignant brain tumors. They are recognized for their aggressiveness and high heterogeneity. Glioblastoma is the most common type of glioma with an incidence rate around 3.23 per 100,000 people and only a 5-year survival rate of about 6.8%. Treatment frequently involves surgery with maximum safe resection followed by chemotherapy with temozolamide (TMZ) combined with radiotherapy afterwards. Proper diagnosis and prognosis depend on good understanding of their biology at a molecular level. Biomarkers like *IDH-1*, *Ki67*, *TP53*, *MGMT*, *P16* among others, have emerged as indicators to give answer to these questions. This review aims to update the molecular diagnosis of HGG based on World Health Organization (WHO) classification of central nervous system (CNS) tumors. A detailed search in databases such as Pubmed and Google Scholar was done for articles since 2005 using specific keywords to ensure the relevance of the articles. This review updates the diagnostic and classification concepts of HGG, offering for future studies on biomarkers associations according HGG classifications as well as their impact on chemotherapy response and patient survival.

Keywords: Glioblastoma; *MGMT*; *Ki67*; *IDH-1*; *TP53*; *P16*; *TERT*, *ATRX* molecular diagnosis

Introducción

Los Gliomas de alto grado (GAG) son tumores cerebrales primarios muy agresivos y representan un total del 25% de tumores primarios cerebrales y cerca del 80% de los tumores malignos del sistema nervioso central (SNC) siendo glioblastoma el más prevalente, con una tasa de incidencia aproximada de 3.23 por cada 100,000 habitantes y una tasa de supervivencia a los 5 años de 6.8% (Pellerino et al., 2022; Sun et al., 2019). A pesar de los avances en técnicas y tecnología en neurocirugía, quimioterapia, radioterapia y tratamientos experimentales, el pronóstico sigue siendo desfavorable, lo que hace primordial mejorar las estrategias de diagnóstico y tratamiento a través de la caracterización molecular detallada de cada lesión (Butler et al., 2020; Geyer et al., 2023).

La clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para tumores del SNC en su última actualización en el 2021, incorpora biomarcadores moleculares de manera integral, centrando la atención en la mutación del gen *IDH-1* como clave para diferenciar subtipos de gliomas (Louis et al., 2021). Además de *IDH-1*, otros biomarcadores como *MGMT*, *TP53*, *P16*, y *Ki67* también se han vuelto importantes para evaluar pronóstico y la respuesta terapéutica de estos tumores (Cai et al., 2014; Delgado-Martín & Medina, 2020; Gritsch et al., 2022).

Las mutaciones en *IDH-1* están asociadas con mejor pronóstico y mayor respuesta a quimioterapia con temozolamida (TMZ), especialmente cuando se combina con metilación del promotor *MGMT* (Cohen et al., 2013; Davis, 2018). Por otro lado, el índice de proliferación celular *Ki67* refleja la agresividad tumoral y su alta correlación con alto grado tumoral y el pronóstico en gliomas está bien documentada (Dahlrot et al., 2021). Distintos estudios sugieren que el estado de *IDH-1* junto a niveles de *Ki67* y metilación de *MGMT* puede proporcionar un enfoque más claro y preciso para predecir cómo evolucionarán los pacientes con GAG (Tini et al., 2023; Zeng et al., 2015).

La presente revisión intenta dar una visión general sobre marcadores biomoleculares en GAG centrándose principalmente en las últimas actualizaciones sobre la clasificación de la OMS de tumores de SNC. Se discutirán marcadores principales como *IDH-1*, *Ki67*, *MGMT*, *TP53*, *P16* entre otros, con el fin de destacar su importancia en la clasificación, pronóstico y tratamiento de estas lesiones (Komori, 2022; Louis et al., 2021). Para llevar a cabo esta revisión se realizó una

búsqueda exhaustiva en bases de datos como PubMed y Google Scholar desde el 2005, usando palabras clave adecuadas para encontrar artículos relevantes.

Contenido

Biomarcadores moleculares en GAG

Factores Moleculares en la Clasificación la clasificación de Gliomas

Mutación *IDH*. Las mutaciones en *IDH1* y *IDH2* son más comunes en gliomas bajos y medios (60-80%) menos frecuentes en glioblastomas (5-10%). Asociadas a mejor supervivencia y pronóstico (Yan et al., 2009).

Codeleción *1p/19*. Marcador patognomónico en oligodendrogliomas, asocia a buena respuesta terapéutica y mejor supervivencia, importante para ensayos clínicos guía tratamiento (Chamberlain et al., 2015).

Metilación promotor *MGMT*. Alrededor del 50% GBM muestra metilación del gen *MGMT* que se correlaciona con mayor sensibilidad a quimioterapia con TMZ. Esta característica molecular puede afectar significativamente en la selección tratamiento (Davis, 2018; Hegi et al., 2005).

Biomarcadores GAG

Existe una gran variedad de biomarcadores moleculares que pueden evaluarse de varias maneras. Cabe mencionar que, aunque son las recomendaciones para el diagnóstico y clasificación, no es necesario realizar cada uno de ellos en cada muestra o espécimen de patología. La metodología propuesta en la clasificación es realizar la estratificación por pasos, iniciando con el diagnóstico histopatológico evaluando el predominio de línea celular: astrocitoma, oligodendroglioma y glioblastoma. Posterior a ello se realizan los marcadores específicos para cada tipo, luego como complemento se puede realizar como el índice de proliferación celular *Ki67* y evaluar el estado de metilación *MGMT*, el cual puede ayudar para decidir que pacientes se beneficiarán mejor de la quimioterapia con TMZ.

En algunos países y centros expertos, con ayuda de equipo multidisciplinario pueden realizarse el diagnóstico histopatológico y molecular transoperatoriamente, con ello pueden tomarse decisiones terapéuticas en la cirugía, lo que conlleva a la posibilidad

de tener mejores resultados funcionales y resecciones más amplias (Li et al., 2020).

Desafortunadamente, en países en vías de desarrollo la realidad es diferente, muchas veces no se cuenta con diagnóstico molecular tras la cirugía, es por ello que es de suma importancia conocer los biomarcadores moleculares que se utilizan para clasificar los GAG, optimizar los recursos para poder tener accesos a los biomarcadores más importantes y con ello estandarizar el diagnóstico de una forma sistematizada.

A continuación se presentan los biomarcadores moleculares usados en la actual clasificación de la OMS para GAG:

Alpha Thalassemia/Mental Retardation Syndrome X-Linked (*ATRX*)

El gen *ATRX* juega un papel clave en la biología molecular de los gliomas de alto grado. *ATRX* es una proteína remodeladora de cromatina cuya principal función es el depósito variante histona H3.3. Las mutaciones en el gen *ATRX* están presentes frecuentemente asociados a elongación alterna de telómeros (ALT), lo que lleva a problemas cromosómicos y respuestas diferentes al daño del ADN (Haase et al., 2018).

El estado de *ATRX* es un marcador clave para clasificar molecularmente gliomas. Esta proteína ayuda a mantener la estabilidad del genoma en células mediante varios métodos. Las células de glioma de alto grado con deficiencia en *ATRX* son más sensibles a inhibidores del RTK y PDGFR, sugiriendo una posible terapia combinada con TMZ para aumentar la toxicidad en las células con falta de *ATRX* (Pladevall-Morera et al., 2022).

La pérdida de *ATRX* en GAG causa problemas en los puntos de control del ciclo celular tras radiación, resultando en mayor sensibilidad a inhibidores de ataxia-telangiectasia mutada (ATM). Esto sucede porque *ATRX* se une a elementos reguladores y promueve la expresión del regulador CHEK1 en células de glioma y precursores (Qin et al., 2022). La falta de *ATRX* se relaciona con menos Chk1 y problemas en los puntos de control tras radiación. Los medicamentos que inhiben ATM pueden aumentar la respuesta de gliomas sin *ATRX* a la radioterapia. La baja expresión de *ATRX* en pacientes con gliomas *IDH*-mutantes muestra mejor pronóstico (Cai et al., 2014).

Estos hallazgos subrayan el rol crucial de *ATRX* en la patogénesis y posibles tratamientos para GAG. Se investiga aún la relación entre mutaciones *ATRX* y

otros genes relevantes como *TERT*. En la práctica clínica, debe evaluarse *ATRX* en gliomas *IDH*-mutante; donde se observa mutación de *ATRX* junto a necrosis o proliferación vascular puede clasificarse como astrocitoma *IDH*-mutante grado IV (Torp et al., 2022).

Codeleción 1p/19q

La codeleción 1p/19q implica la pérdida simultánea del brazo corto del cromosoma 1 y el largo del cromosoma 19. Esta alteración genética es vital para clasificar y dar pronóstico en ciertos tipos de gliomas.

La presencia de codeleción 1p/19q en gliomas, especialmente oligodendrogliomas es un marcador importante tanto diagnóstica como pronósticamente en este tipo de lesiones. Los gliomas con esta codeleción suelen tener mejor pronóstico y responden mejor a quimioterapia y radioterapia, comparado con otros tipos que no tienen esta alteración (Chamberlain et al., 2015; Gritsch et al., 2022).

La codeleción 1p/19q combinada con mutaciones *TERT* e *IDH* (gliomas triple-positivos) está relacionada con mejor pronóstico general y un beneficio significativo de la quimioterapia adyuvante y radioterapia. Estos son principalmente tipo histológico oligodendroglioma (Eckel-Passow et al., 2015).

CDKN2A/B y P16

CDKN2A es un gen supresor tumoral que codifica la proteína p16, al cual se le considera un regulador esencial del ciclo celular. La delección homocigota *CDKN2A* es factor pronóstico para muchos tumores, y es detectable por varias técnicas (Delgado-Martín & Medina, 2020; Geyer et al., 2023).

La delección homocigota *CDKN2A/B* está implicada tanto en formación como progresión tumoral por desregulación celular (Purkait et al., 2013). En gliomas menos agresivos histológicamente, esta delección indica curso clínico más severo siendo considerado marcador molecular para clasificar la lesión como grado IV según diagnóstico OMS 2021, es decir un glioma de bajo grado o grado II, o un glioma con características histológicas de grado III con mutación *IDH-1* mutante, pueden ser catalogados como grado IV si presentan la delección *CDKN2A* (Yuile et al., 2023). La inmunohistoquímica para p16 mostró ser un indicador fiable para la eliminación homocigota de *CDKN2A* en gliomas. Se sugiere usar puntajes de p16 $\leq 5\%$ para ratificar y $>20\%$ para descartar la pérdida bialélica de *CDKN2A*, como

un método alternativo y menos costoso que técnicas de secuenciación genómica más caras y complicadas (Vij et al., 2023).

Receptor del factor de crecimiento epidérmico (*EGFR*)

El *EGFR*, por sus siglas en inglés (Epidermal Growth Factor Receptor), es una proteína que se puede localizar en la superficie celular, es clave en la regulación del crecimiento celular, supervivencia, proliferación y diferenciación. Es parte de la familia de receptores tirosina quinasa (RTK) activada por ligandos específicos como el factor de crecimiento epidérmico (Oprita et al., 2021).

Las mutaciones *EGFR* y mutaciones en genes *EGFR*, *PTEN*, *TERT* son más comunes en glioblastomas multifocales que solitarios. Tumores *IDH* wildtype con amplificación de *EGFR* + ganancia cromosoma 7 (+7) y pérdida cromosoma 10 (-10) o mutaciones de promotor *TERT*, muestran resultados similares a tumores *IDH* wildtype de alto grado. Amplificación *EGFR* + alteración cromosómica +7/-10 son marcadores específicos glioblastoma *IDH* wildtype; cruciales para diagnóstico de glioblastoma sin características histológicas grado IV (Martin et al., 2023).

En general, el *EGFR* se amplifica hasta el 57% de todos los glioblastomas; es importante porque si hay un glioma bajo grado con *IDH1*-wildtype combinado con amplificación *EGFR* se clasifica como glioblastoma. Diversidad en expresión de *EGFR* puede limitar la eficacia de terapias dirigidas como inhibidores tirosina quinasa (TKIs), anticuerpos y terapias ARN, ya que no atacan todas las células tumorales (Padfield & Ellis, 2015).

Isocitrato Deshidrogenasa 1 (*IDH-1*)

Es una enzima esencial en el metabolismo celular; mutaciones en este gen se asocian a gliomas, específicamente de bajo y alto grado. Estas mutaciones alteran la función de la enzima, produciendo el oncometabolito 2-hidroxiglutarato (2-HG), asociado a tumorigénesis; favorece la degradación del factor inducible por hipoxia (HIF-1) lo que inhibe la respuesta a la hipoxia modulando la angiogénesis, la que es clave para crecimiento tumoral (Delgado-Martín & Medina, 2020).

Las mutaciones *IDH1* e *IDH2* fueron identificadas por primera vez en 2008; y predominan en GBG y

gliomas secundarios de alto grado, es decir GBG que después de resección quirúrgica y tratamiento complementario recidivan y progresan a GAG (Cohen et al., 2013). Las mutaciones ocurren tempranamente en el proceso de la gliomagénesis; los gliomas que presentan estas mutaciones tienen mejor pronóstico que aquellos con *IDH* wildtype por naturaleza (Dono et al., 2021).

El *IDH-1* tiene un papel central de reprogramación metabólica de células tumorales; produce D2-hidroxiglutarato (D2-HG) y genera cambios de metilación ADN, promoviendo fenotipo hipermetilado llamado G-CIMP, que está relacionado con la progresión tumoral (Cohen et al., 2013; Lin et al., 2024).

El desarrollo de terapias contra mutaciones *IDH1/IDH2* ha sido avance importante en el tratamiento de gliomas. En años recientes, el inhibidor de *IDH*, vorasidenib muestra resultados prometedores en el tratamiento de gliomas *IDH* mutante en el ensayo clínico Indigo (Lin et al., 2024). Estos inhibidores funcionan bloqueando la producción de D2-HG, lo cual puede hacer que el tumor crezca más lentamente comparado con glioma *IDH-1* wildtype y que los pacientes mejoren calidad de vida (Solomou et al., 2023).

Los gliomas con mutaciones en *IDH1/IDH2* tienen un pronóstico mejor comparado con gliomas *IDH1* wildtype. Estas mutaciones se relacionan con mayor supervivencia y mejor respuesta a tratamientos como cirugía y quimioterapia (Dono et al., 2021; Solomou et al., 2023). Además, usar marcadores como *ATRX*, Ki-67, y mutaciones en *IDH* ha permitido una clasificación molecular más precisa de los gliomas, lo que ayuda en la personalización del tratamiento (Cai et al., 2014; Zeng et al., 2015).

Los gliomas sin mutaciones en *IDH* suelen tener un pronóstico peor y son más agresivos. Muestran una gran diversidad molecular que influye en su resistencia al tratamiento y su recurrencia después de terapia o tratamiento post-cirugía (Fares et al., 2024; Yan et al., 2009).

Las mutaciones en *IDH-1* son claves en el pronóstico y el tratamiento de gliomas. Nuevas investigaciones resaltan la relevancia de terapias dirigidas contra *IDH* y brindan mayor comprensión sobre cambios metabólicos y epigenéticos en estos tumores. A pesar de avances, se necesita seguir estudiando cómo aplicar estas terapias clínicamente y adaptar los tratamientos según el perfil molecular del paciente. La última clasificación de tumores del SNC por la OMS considera *IDH-1* como el marcador principal para clasificar gliomas de bajo y alto grado (Louis et al., 2021).

Ki-67

El Ki-67 es una proteína intranuclear que refleja el estado proliferativo de la célula, siendo un marcador crucial para valorar numericamente la tasa de proliferación celular, es decir cómo crecen los tejidos tumorales, sobre todo en gliomas, aunque su puede extenderse a otras patologías tumorales.

El Ki-67 LI (Labeling Index, LI) ofrece valiosa información pronóstica en astrocitomas, complementando clasificación histológica clásica. Este índice es simple y confiable, correlacionándose sólo con el grado del tumor, aunque existe un solapamiento promedio entre diferentes grados. Se ha demostrado que Ki-67 LI aumenta conforme aumenta el grado del tumor sirviendo como complemento diagnóstico junto otros indicadores clínicos e histopatológicos relevantes en astrocitomas (Thotakura et al., 2014), relacionándose con menor supervivencia general (OS) en pacientes (Dahlrot et al., 2021), aunque no siempre predice la sobrevida en glioblastoma (Alkhaibary et al., 2019).

En GAG, mayor expresión de Ki-67 indica capacidad inmunitaria tumoral baja y mayor agresividad; esto podría prolongar vida a pacientes con GBG frente a GAG, ya que en los primeros la expresión de Ki67 es mucho menor. Curiosamente, no hay relación clara entre expresión Ki-67 y mutación *IDH1* o codeleción 1p19q (Zhang et al., 2022) aunque se necesitarían más estudios para confirmar o descartar este hallazgo.

Sobre la correlación Ki-67 con la mutación *IDH1* en gliomas se ha visto que aquellos con mutaciones *IDH1/2* y bajos o medianos niveles Ki-67 tienen pronóstico más favorable. Se ha establecido una correlación fuerte entre estado mutación *IDH* y nivel Ki-67 expresado, sugiriendo que aquellos con mutaciones tienden a mostrar Ki-67 bajo. Por otro lado, aquellos con *IDH1* wildtype y alta expresión de Ki-67 presentan peor pronóstico. Algunos estudios han propuesto subclasificación, que combinan *IDH1/2* y Ki-67, ya que distingue grupos biológicamente diferentes y da info pronóstica que va más allá de lo convencional de la OMS (Tini et al., 2023; Zeng et al., 2015).

Gen O6-metilguanina-ADN metiltransferasa (*MGMT*)

El gen *MGMT* es biomarcador muy estudiado en gliomas, sobre todo en glioblastomas por su relación a la respuesta a tratamientos con agentes alquilantes como TMZ. La metilación del promotor del *MGMT* se

relaciona con mejor respuesta a quimioterapia y mayor supervivencia en GAG (Butler et al., 2020). El *MGMT* es una enzima que repara el daño por agentes alquilantes eliminando grupos metilo del ADN, especialmente de guanina en O6 (Gibson et al., 2024). Cuando el promotor de *MGMT* está metilado, su expresión es baja, dificultando así la reparación del ADN dañado de las células cancerígenas ocasionado por el medicamento, aumentando de esta forma la eficacia de la TMZ (Alassiri et al., 2019). Esta metilación se asocia con mejores tasas de supervivencia y progresión libre de enfermedad (Gibson et al., 2024; Hegi et al., 2005).

La metilación del promotor de *MGMT* afecta por sí sola el pronóstico en gliomas. Estudios indican que pacientes con gliomas y promotores metilados junto a bajos niveles de Ki67/MIB-1-LI (<15%) tienen una mayor sobrevida en general (OS), alcanzando mediana de 41 meses. Estos hallazgos sugieren que la metilación del *MGMT* junto a baja expresión de Ki67/MIB-1-LI ayuda un pronóstico más favorable para gliomas (Tini et al., 2023).

Hay disitntos métodos para evaluar estado de metilación del promotor *MGMT* como pirosecuenciación, PCR específica de metilación (MSP) y BeadChip arrays (Sestáková et al., 2019), inmunohistoquímica, hibridación in situ con fluorescencia (FISH), entre otros. Aunque MSP es el método más común, hay diferencias entre estudios sobre qué sitios CpG específicos analizar para predecir mejor supervivencia y expresión del *MGMT* (Gibson et al., 2024). Investigaciones recientes encontraron que la metilación en ciertos CpG dentro isla CpG del promotor tiene efecto significativo en supervivencia global y libre de progresión (Butler et al., 2020).

A pesar de la correlación fuerte entre metilación de *MGMT* y mejor respuesta ante TMZ, algunos estudios encontraron discrepancias entre estado de metilación y expresión proteica. Esto sugiere que la metilación no siempre se relaciona directamente con niveles expresivos o resultados clínicos deseados (Butler et al., 2020; Egaña et al., 2020). Tal discordancia puede ser explicada por factores como regulación postranscripcional o variabilidad técnica para evaluar la metilación (Sestáková et al., 2019).

La metilación del promotor *MGMT* es uno de los mejores predictores sobre pronóstico favorable en pacientes tratados con TMZ. Pacientes con *MGMT* metilado tienen mayor sobrevida en comparativa con aquellos sin tal modificación epigenética (Alassiri et al., 2019; Tini et al., 2023). Un estudio realizado (Hegi

et al., 2005) mostró que pacientes con glioblastoma cuyo promotor estaba metilado respondían mejor a TMZ frente a aquellos sin dicha modificación. Un meta-análisis (Zhou et al., 2019) demostró que esta misma modificación puede ayudar a diferenciar entre pseudoprogresión y progresión tumoral lo que nos ayuda a mejorar el diagnóstico sobre recidivas tumorales dentro pacientes con GAG.

La estratificación de pacientes usando datos combinados sobre metilación y expresión *MGMT* resulta en una predicción clínica más efectiva. En pacientes bajo radioterapia junto con TMZ, aquellas con *MGMT* metilado y baja expresión proteica tuvieron los periodos de supervivencia más largos. Aunque el estado de *MGMT* se ha usado como biomarcador en estudios clínicos y predictor para pacientes de edad avanzada, su uso en la práctica clínica para evaluación pronóstica o toma de decisiones terapéuticas no es común. Se piensa que entre 30-60% de pacientes con glioblastoma tienen un promotor de *MGMT* metilado. No obstante, aquellos con expresión de *MGMT* debido a un promotor no metilado o por otros mecanismos usualmente tienen mala respuesta a terapia alquilante estándar (Butler et al., 2020).

Telomerasa transcriptasa inversa (*TERT*)

Es una subunidad de la enzima telomerasa, que ayuda las células a evitar senescencia, es decir entrar en un estado de inactividad permanente, manteniendo la longitud de los telómeros. Mutaciones en promotor *TERT* son comunes en varios cánceres, incluyendo gliomas, llevando a aumento de la actividad telomerasa, permitiendo células tumorales mantener la longitud de sus telómeros y seguir dividiéndose indefinidamente, lo que les da la cualidad clave de inmortalidad celular en el cáncer. Estas mutaciones son prevalentes en glioblastomas primarios y oligodendrogliomas, pero menos en astrocitomas de bajo grado (Killela et al., 2014).

Distintos estudios demuestran que las mutaciones *TERT* en gliomas están ligadas a supervivencia global de los pacientes. Estas mutaciones junto con las producidas en los genes *IDH1/2* proveen firma genética usada para diferenciar subtipo de gliomas, importantes para clasificación y pronóstico de tumores. Pacientes con glioblastomas con mutaciones solo en el promotor *TERT* tuvieron peor supervivencia global (media OS 11.3 meses), comparados con pacientes sin mutaciones ni *TERT* ni *IDH1/2* (Killela et al., 2014; Liu et al., 2019).

Las mutaciones en el promotor *TERT* también se han asociado a mutaciones *IDH1/IDH2* y co-delección cromosomas 1p/19q. En oligodendrogliomas, las mutaciones *TERT* e *IDH* mutaciones coexisten en 79% casos, mientras que en glioblastomas primarios las mutaciones *TERT* ocurren sin mutaciones *IDH* (Eckel-Passow et al., 2015; Killela et al., 2014). Estas combinaciones permiten una mejor clasificación molecular de gliomas y una predicción pronóstica más precisa (Eckel-Passow et al., 2015).

TP53

El gen *TP53* codifica la proteína p53, la cual desempeña un rol crítico en la regulación del ciclo celular actúa como supresor tumoral. Mutaciones *TP53* se asocian con gliomas secundarios vinculadas a la metilación del promotor *MGMT* observada principalmente en la mayoría de glioblastomas secundarios junto pérdida parcial de heterocigosidad 10q, 13q, 19q y 22q. Las mutaciones *TP53* se han vinculado a aumento supervivencia global paciente (Delgado-Martín & Medina, 2020).

La relación entre gliomas y *TP53* es significativa ya que las mutaciones *TP53* usualmente están asociadas a astrocitomas *IDH*-mutantes, los cuales presentan fuerte conexión con mutaciones tanto *ATRX* como *TP53* mutaciones. Para el diagnóstico inmunohistoquímico, se espera que los astrocitomas *IDH*-mutantes muestran reactividad citoplasmática para *IDH1* R132H y pérdida de reactividad nuclear *ATRX* junto con sobreexpresión de p53 indicando una posible mutación de sentido errónea. En casos sin inmunorreactividad observado para *IDH1* R132H pero pérdida expresión nuclear *ATRX* y el patrón de tinción de p53 es indicativo de una mutación con sospecha de mutación no típica en *IDH1* o *IDH2* se tiene que hacer secuenciación para confirmarla (Martín et al., 2023).

+7/-10

La referencia “+7/-10” señala ganancia del cromosoma 7 (+7) y pérdida del cromosoma 10 (-10). Estos cambios, junto a la amplificación de *EGFR* y las mutaciones en el promotor de *TERT*, son comunes en glioblastomas *IDH* wildtype y están relacionados con desenlaces clínicos similares a los de pacientes con tumores histológicamente altos. De estas tres alteraciones moleculares, la amplificación de *EGFR* y +7/-10 son más específicas para glioblastoma y son marcadores fuertes para diagnosticar glioblastoma sin

necesidad de ver características histológicas grado IV (Louis et al., 2021; Martin et al., 2023)

El glioma es un tumor del SNC originado en las células gliales del cerebro o médula espinal. Constituyen entre el 24-30% de todos los tumores cerebrales primarios y pueden ser clasificados acorde al predominio celular en glioblastomas, astrocitomas y oligodendrogliomas entre otros (Francis et al., 2022).

Los gliomas se clasifican en grados del I a IV, pudiendo agruparse como bajo grado (I-II) o alto grado (III-IV) según la clasificación de la OMS. Esta metodología se ha basado tradicionalmente en criterios histológicos y clínicos, pero tiene limitaciones, especialmente para predecir comportamiento tumoral o respuesta al tratamiento (Francis et al., 2022; Louis et al., 2007).

La estratificación es importante porque variaciones en mortalidad y tasas supervivencia a 5 años dependen del tipo y grado de tumor. Los GAG son más agresivos con baja tasa global de supervivencia. Por ejemplo, la sobrevida media para grados III puede variar entre 24 a 72 meses dependiendo del tratamiento recibido. Los glioblastomas constituyen los grados IV según OMS, siendo los más comunes y letales de los tumores cerebrales primarios en adultos. Son más frecuentes en hombres posiblemente por factores hormonales o genéticos subyacentes. La incidencia varía según la geografía, con tasas altas en países desarrollados, esto podría deberse probablemente por mayor disponibilidad de tecnología para diagnósticos avanzados y a una mayor esperanza de vida (Yan, 2009). La tasa de incidencia es aproximadamente de 3.23 por cada 100,000 personas. Los astrocitomas difusos y los oligodendrogliomas son comunes entre adultos jóvenes, con una media de edad aproximada entre 43 a 46 años respectivamente (Frosina, 2023; Sun et al., 2019).

Las tasas globales varían ampliamente, tasas de supervivencia a 5 años de casi 95% para astrocitoma pilocítico hasta 6.8% para glioblastoma. Estas tasas pueden verse influenciadas por varios factores, como tratamientos, acceso a sistema de salud, tipo de instalaciones donde los pacientes reciben los tratamientos, la experiencia del personal médico y la disponibilidad de ensayos clínicos. Los perfiles histológicos y moleculares del glioma son clave para identificar a los pacientes con pronósticos distintos y personalizar sus tratamientos (Davis, 2018).

Con los avances en genética y biología molecular, se vio la necesidad de una clasificación más precisa que integrara hallazgos nuevos. Los tumores SNC se

clasifican según características histopatológicas en (Louis et al., 2007):

1. Grado I. Tumores con bajo potencial proliferativo; posible curación con resección quirúrgica.
2. Grado II. Tumores infiltrativos con baja actividad proliferativa; recurren a menudo.
3. Grado III. Tumores con evidencia histológica de malignidad, atipia nuclear y actividad mitótica activa.
4. Grado IV. Tumores malignos citológicamente, activos mitóticamente; necrosis, asociados con una evolución rápida de la enfermedad pre y postoperatoria, y desenlace fatal.

La asignación de grados a los tumores del SNC es preliminar; sujeta actualización con datos adicionales a largo plazo (Louis et al., 2007).

En 2021, la última actualización amplió el uso de biomarcadores moleculares utilizada en la clasificación anterior y manteniendo enfoques establecidos como histología e inmunohistoquímica para reclasificación de gliomas (Reuss, 2023, revolucionando el diagnóstico y tratamiento (Louis et al., 2016). En la nueva clasificación, además de los criterios histológicos incorpora criterios moleculares para asignar grados, aquí radica la importancia de los marcadores, ya que la presencia o ausencia de ellos brinda una clasificación más precisa de los GAG, y con ello la posibilidad de dar un tratamiento más individualizado a cada paciente. El cambio principal es la reservación del término glioblastoma solo para tumores sin mutación *IDH* (*IDH*-wildtype); los gliomas difusos pueden ser grados 2, 3 o 4 por marcadores moleculares (Louis et al., 2021; Thomas, 2023). (Tabla 1, Archivos complementarios)

Cambios generales

Taxonomía tumores SNC.

La clasificación incorporó biomarcadores moleculares como información diagnóstica auxiliar/definitoria junto a pruebas basadas en tejidos, como la inmunohistoquímica. (Tabla 2, Archivos complementarios)

Nomenclatura y grados de tumores

Nuevos tipos y subtipos según tecnologías diagnósticas nuevas como perfilado metiloma ADN. Introducción de enfoques diferentes en nomenclatura;

los tumores se clasifican dentro tipos específicos, por ejemplo, los astrocitomas *IDH*-mutante se clasifican en los grados 2, 3 y 4 (Komori, 2022; Louis et al., 2021; Reuss, 2023; Thomas, 2023). (Tabla 3, Archivos complementarios)

Se han reconocido varios nuevos tipos de tumores; los cambios en nomenclatura reflejan alteraciones moleculares actuales. Estos cambios indican una evolución hacia integración mayor de información molecular en la clasificación y diagnóstico de tumores del SNC para enfoque más preciso en tratamiento de enfermedades.

Los gliomas según la última actualización OMS pueden clasificarse así (Gritsch et al., 2022, Louis et al., 2021; Martin et al., 2023):

1. Astrocitoma adulto difuso.
 - 1.1. Astrocitoma mutante *IDH*
 - 1.2. Oligodendroglioma mutante *IDH* con delección 1p/19q
 - 1.3. Glioblastoma tipo wild de *IDH*
2. Gliomas pediátricos difusos de bajo grado.
3. Gliomas pediátricos difusos de alto grado.
4. Gliomas astrocíticos localizados.
5. Tumores glioneuronales y neuronales.

Tratamiento y Manejo Clínico

El tratamiento actual estándar para GAG es hacer una cirugía completa o máxima segura, seguida por quimioterapia y radioterapia. Este método es conocido como Protocolo Stupp, por R. Stupp, quien hizo un estudio en 2005 comparando la supervivencia entre radioterapia sola versus radioterapia combinada con TMZ. Los resultados mostraron un aumento notable en la supervivencia media y a dos años para quienes recibieron ambos tratamientos, reduciendo el riesgo relativo de muerte en un 37% comparado con solo radioterapia (Stupp et al., 2005). Este estudio cambió el tratamiento para el glioblastoma poniendo la combinación de radioterapia y TMZ como nuevo estándar.

La resección microquirúrgica es esencial para tratar gliomas, excepto los grado I que pueden ser curados solo mediante cirugía. Se ha demostrado que una mayor extensión de la resección mejora la sobrevida tanto en GBG como en GAG (Sanai & Berger, 2008); aún así, hay que considerar que resecciones más extensas pueden aumentar riesgos de malignidad en

GBG y morbilidad en GAG. Recientemente, el término “resección supratotal” se ha utilizado para referirse a una resección amplia que no deja anormalidades visibles tras resonancia magnética cerebral especial FLAIR (de Leeuw et al., 2019). Esto gracias a avance tecnológico como resonancia magnética intraoperatoria (Leroy et al., 2018), neuronavegación (Moiraghi et al., 2020) y resección guiada por ácido 5-aminolevulínico permitiendo ver tejido bajo luz especial durante cirugía evolucionando una resección más efectiva (Mansouri et al., 2016).

Nuevas formas para tratar GAG

El avance en los tratamientos para el glioblastoma ha sido limitado en comparación con otros tumores. Se están sugiriendo muchos medicamentos y objetivos terapéuticos. Actualmente se llevan a cabo muchos ensayos clínicos para encontrar tratamientos efectivos específicos para diferentes tipos de glioblastoma. Con el tiempo aparecerán nuevas estrategias más individuales usando farmacogenómica y terapia génica entre otros métodos (Delgado-Martín & Medina, 2020).

Conclusiones

Los GAG y especialmente el glioblastoma son considerados como una de las neoplasias más letales del SNC. A pesar del avance en el tratamiento quirúrgico, en la quimioterapia, radioterapia, y tratamientos experimentales, la tasa de supervivencia a cinco años sigue siendo baja.

La integración de biomarcadores moleculares en el diagnóstico y tratamiento de los GAG, ofrece un enfoque más preciso y personalizado y además marca el camino hacia nuevas opciones de terapéuticas, con lo que se esperaría mejorar significativamente en un futuro no tan lejano el pronóstico en una enfermedad tan desafiante.

El principal marcador según la clasificación actualizada por la OMS para tumores del SNC es el *IDH-1*; si está presente como variante *IDH-1* wildtype se confirma el diagnóstico de glioblastoma grado IV.

Existen otros marcadores útiles, como el estado de metilación *MGMT* o el índice de proliferación celular Ki67, que aunque no se utilizan en la clasificación tumoral son valiosos para evaluar respuestas al tratamiento médico con Temozolamida y prever recidivas tumorales.

Contribución de los autores

Coordinación, elaboración y revisión del documento: GMLC, ORP

Diseño de la recolección de datos o del trabajo en campo: GMLC, ORP

Recolección o contribución de datos o realización del trabajo de campo: GMLC, ORP

Limpieza, sistematización, análisis o visualización de datos: GMLC, ORP

Participación en análisis de datos, estructura y en la escritura del documento: GMLC, ORP

Materiales suplementarios

Los materiales suplementarios de este artículo se encuentran en la página web de la revista a través del doi:<https://doi.org/10.36829/63CTS.v12i1.1864>

Referencias

- Alassiri, A. H., Alkhaibary, A., Al-Sarheed, S., Alsufani, F., Alharbi, M., Alkhani, A., & Aloraidi, A. (2019). O⁶methylguanine-DNA methyltransferase promoter methylation and isocitrate dehydrogenase mutation as prognostic factors in a cohort of Saudi patients with glioblastoma. *Annals of Saudi Medicine*, 39(6), 410-416. <https://doi.org/10.5144/0256-4947.2019.410>
- Alkhaibary, A., Alassiri, A. H., AlSufiani, F., & Alharbi, M. A. (2019). Ki-67 labeling index in glioblastoma; does it really matter? *Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy*, 12(2), 82-88. <https://doi.org/10.1016/j.hemonc.2018.11.001>
- Butler, M., Pongor, L., Su, Y. T., Xi, L., Raffeld, M., Quezado, M., Trepel, J., Aldape, K., Pommier, Y., & Wu, J. (2020). *MGMT* Status as a clinical biomarker in glioblastoma. *Trends in Cancer*, 6(5), 380-391. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2020.02.010>
- Cai, J., Yang, P., Zhang, C., Zhang, W., Liu, Y., Bao, Z., Liu, X., Du, W., Wang, H., Jiang, T., & Jiang, C. (2014). *ATRX* mRNA expression combined with *IDH1/2* mutational status and Ki-67 expression refines the molecular classification of astrocytic tumors: Evidence from the whole transcriptome sequencing of 169 samples. *Oncotarget*, 5(9), 2551-2561. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.1838>
- Chamberlain, M. C., & Born, D. (2015). Prognostic significance of relative 1p/19q codeletion in oligodendroglial tumors. *Journal of Neuro-Oncology*, 125(2), 249-251. <https://doi.org/10.1007/s11060-015-1906-y>
- Cohen, A. L., Holmen, S. L., & Colman, H. (2013). *IDH1* and *IDH2* mutations in gliomas. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 13(5), Artículo 345. <https://doi.org/10.1007/s11910-013-0345-4>
- Dahlrot, R. H., Bangsø, J. A., Petersen, J. K., Rosager, A. M., Sørensen, M. D., Reifemberger, G., Hansen, S., & Kristensen, B. W. (2021). Prognostic role of Ki-67 in glioblastomas excluding contribution from non-neoplastic cells. *Scientific Reports*, 11(1), Artículo 17918. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-95958-9>
- Davis M. E. (2018). Epidemiology and overview of gliomas. *Seminars in Oncology Nursing*, 34(5), 420-429. <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2018.10.001>
- de Leeuw, C. N., & Vogelbaum, M. A. (2019). Supratotal resection in glioma: A systematic review. *Neuro-Oncology*, 21(2), 179-188. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noy166>
- Delgado-Martín, B., & Medina, M. Á. (2020). Advances in the knowledge of the molecular biology of glioblastoma and its impact in patient diagnosis, stratification, and treatment. *Advanced Science*, 7(9), Artículo 1902971. <https://doi.org/10.1002/advs.201902971>
- Dono, A., Ballester, L. Y., Primdahl, D., Esquenazi, Y., & Bhatia, A. (2021). *IDH*-mutant low-grade glioma: Advances in molecular diagnosis, management, and future directions. *Current Oncology Reports*, 23, Artículo 20. <https://doi.org/10.1007/s11912-020-01006-6>
- Eckel-Passow, J. E., Lachance, D. H., Molinaro, A. M., Walsh, K. M., Decker, P. A., Sicotte, H., Pekmezci, M., Rice, T., Kosel, M. L., Smirnov, I. V., Sarkar, G., Caron, A. A., Kollmeyer, T. M., Praska, C. E., Chada, A. R., Halder, C., Hansen, H. M., McCoy, L. S., Bracci, P. M., ... Jenkins, R. B. (2015). Glioma groups based on 1p/19q, *IDH*, and *TERT* promoter mutations in tumors. *New*

- England Journal of Medicine*, 372(26), 2499-2508. <https://doi.org/10.1056/NEJMoal407279>
- Egaña, L., Auzmendi-Iriarte, J., Andermatten, J., Villanua, J., Ruiz, I., Elua-Pinin, A., Aldaz, P., Querejeta, A., Sarasqueta, C., Zubia, F., Matheu, A., & Samprón, N. (2020). Methylation of *MGMT* promoter does not predict response to temozolomide in patients with glioblastoma in Donostia hospital. *Scientific Reports*, 10, Artículo 18445. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-75477-9>
- Fares, J., Wan, Y., Mair, R., & Price, S. J. (2024). Molecular diversity in isocitrate dehydrogenase-wild-type glioblastoma. *Brain Communications*, 6(2), Artículo fcae108. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcae108>
- Francis, S. S., Ostrom, Q. T., Cote, D. J., Smith, T. R., Claus, E., & Barnholtz-Sloan, J. S. (2022). The epidemiology of central nervous system tumors. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 36(1), 23-42. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2021.08.012>
- Frosina, G. (2023). Recapitulating the key advances in the diagnosis and prognosis of high-grade gliomas: Second half of 2021 update. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(7), Artículo 6375. <https://doi.org/10.3390/ijms24076375>
- Geyer, L., Wolf, T., Chenard, M. P., Cebula, H., Schott, R., Noel, G., Guerin, E., Pencreach, E., Reita, D., Entz-Werlé, N., & Lhermitte, B. (2023). p16 immunohistochemical expression as a surrogate assessment of *CDKN2A* alteration in gliomas leading to prognostic significances. *Cancers*, 15(5), Artículo 1512. <https://doi.org/10.3390/cancers15051512>
- Gibson, D., Vo, A. H., Lambing, H., Bhattacharya, P., Tahir, P., Chehab, F. F., & Butowski, N. (2024). A systematic review of high impact CpG sites and regions for *MGMT* methylation in glioblastoma. *BMC Neurology*, 24, Artículo 103. <https://doi.org/10.1186/s12883-024-03605-3>
- Gritsch, S., Batchelor, T. T., & Gonzalez Castro, L. N. (2022). Diagnostic, therapeutic, and prognostic implications of the 2021 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system. *Cancer*, 128(1), 47-58. <https://doi.org/10.1002/cncr.33918>
- Haase, S., Garcia-Fabiani, M. B., Carney, S., Altshuler, D., Núñez, F. J., Méndez, F. M., Núñez, F., Lowenstein, P. R., & Castro, M. G. (2018). Mutant *ATRX*: Uncovering a new therapeutic target for glioma. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 22(7), 599-613. <https://doi.org/10.1080/14728222.2018.1487953>
- Hegi, M. E., Diserens, A. C., Gorlia, T., Hamou, M. F., de Tribolet, N., Weller, M., Kros, J. M., Hainfellner, J. A., Mason, W., Mariani, L., Bromberg, J. E., Hau, P., Mirimanoff, R. O., Cairncross, J. G., Janzer, R. C., & Stupp, R. (2005). *MGMT* gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *New England Journal of Medicine*, 352(10), 997-1003. <https://doi.org/10.1056/NEJMoal43331>
- Killela, P. J., Pirozzi, C. J., Healy, P., Reitman, Z. J., Lipp, E., Rasheed, B. A., Yang, R., Diplas, B. H., Wang, Z., Greer, P. K., Zhu, H., Wang, C. Y., Carpenter, A. B., Friedman, H., Friedman, A. H., Keir, S. T., He, J., He, Y., McLendon, R. E., ... Bigner, D. D. (2014). Mutations in *IDH1*, *IDH2*, and in the *TERT* promoter define clinically distinct subgroups of adult malignant gliomas. *Oncotarget*, 5(6), 1515-1525. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.1765>
- Komori T. (2022). Grading of adult diffuse gliomas according to the 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system. *Laboratory Investigation*, 102(2), 126-133. <https://doi.org/10.1038/s41374-021-00667-6>
- Leroy, H. A., Delmaire, C., Le Rhun, E., Drumez, E., Lejeune, J. P., & Reyns, N. (2018). High-field intraoperative MRI in glioma surgery: A prospective study with volumetric analysis of extent of resection and functional outcome. *Neurochirurgie*, 64(3), 155-160. <https://doi.org/10.1016/j.neuchi.2018.02.003>
- Li, L., Wang, Y., Li, Y., Fang, S., & Jiang, T. (2020). Role of molecular biomarkers in glioma resection: A systematic review. *Chinese Neurosurgical Journal*, 6, 18. <https://doi.org/10.1186/s41016-020-00198-x>
- Lin, M. D., Tsai, A. C.-Y., Abdullah, K. G., McBrayer, S. K., & Shi, D. D. (2024). Treatment of *IDH*-mutant glioma in the INDIGO era. *NPJ Precision Oncology*, 8, Artículo 149. <https://doi.org/10.1038/s41698-024-00646-2>

- Liu, J., Zhang, X., Yan, X., Sun, M., Fan, Y., & Huang, Y. (2019). Significance of *TERT* and *ATRX* mutations in glioma. *Oncology Letters*, 17(1), 95-102. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.9634>
- Louis, D. N., Ohgaki, H., Wiestler, O. D., Cavenee, W. K., Burger, P. C., Jouvet, A., Scheithauer, B. W., & Kleihues, P. (2007). The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathologica*, 114(2), 97-109. <https://doi.org/10.1007/s00401-007-0243-4>
- Louis, D. N., Perry, A., Reifenberger, G., von Deimling, A., Figarella-Branger, D., Cavenee, W. K., Ohgaki, H., Wiestler, O. D., Kleihues, P., & Ellison, D. W. (2016). The 2016 world health organization classification of tumors of the central nervous system: A summary. *Acta Neuropathologica*, 131(6), 803-820. <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1545-1>
- Louis, D. N., Perry, A., Wesseling, P., Brat, D. J., Cree, I. A., Figarella-Branger, D., Hawkins, C., Ng, H. K., Pfister, S. M., Reifenberger, G., Soffietti, R., von Deimling, A., & Ellison, D. W. (2021). The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Neuro-Oncology*, 23(8), 1231-1251. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab106>
- Mansouri, A., Mansouri, S., Hachem, L. D., Klironomos, G., Vogelbaum, M. A., Bernstein, M., & Zadeh, G. (2016). The role of 5-aminolevulinic acid in enhancing surgery for high-grade glioma, its current boundaries, and future perspectives: A systematic review. *Cancer*, 122(16), 2469-2478. <https://doi.org/10.1002/cncr.30088>
- Martin, K. C., Ma, C., & Yip, S. (2023). From theory to practice: Implementing the WHO 2021 classification of adult diffuse gliomas in neuropathology diagnosis. *Brain Sciences*, 13(5), Artículo 817. <https://doi.org/10.3390/brainsci13050817>
- Moiraghi, A., Prada, F., Delaidelli, A., Guatta, R., May, A., Bartoli, A., Saini, M., Perin, A., Wälchli, T., Momjian, S., Bijlenga, P., Schaller, K., & DiMeco, F. (2020). Navigated intraoperative 2-dimensional ultrasound in high-grade glioma surgery: Impact on extent of resection and patient outcome. *Operative Neurosurgery*, 18(4), 363-373. <https://doi.org/10.1093/ons/opz203>
- Oprita, A., Baloi, S.-C., Staicu, G.-A., Alexandru, O., Tache, D. E., Danoiu, S., Micu, E. S., & Sevastre, A.-S. (2021). Updated insights on *EGFR* signaling pathways in glioma. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(2), Artículo 587. <https://doi.org/10.3390/ijms22020587>
- Padfield, E., & Ellis, H. P. (2015). Current therapeutic advances targeting *EGFR* and *EGFRvIII* in glioblastoma. *Frontiers in Oncology*, 5, Artículo 5. <https://doi.org/10.3389/fonc.2015.00005>
- Pellerino, A., Caccese, M., Padovan, M., Soffietti, R., Rudà, R., Bertero, L., Pronello, E., Vassallo, L., Boccardo, A., Cistaro, A., & Fersino, S. (2022). Epidemiology, risk factors, and prognostic factors of gliomas. *Clinical and Translational Imaging*, 10(5), 467-475. <https://doi.org/10.1007/s40336-022-00489-6>
- Pladevall-Morera, D., Castejón-Griñán, M., Aguilera, P., Gaardahl, K., Ingham, A., Brosnan-Cashman, J. A., Meeker, A. K., & Lopez-Contreras, A. J. (2022). *ATRX*-deficient high-grade glioma cells exhibit increased sensitivity to RTK and PDGFR inhibitors. *Cancers*, 14(7), Artículo 1790. <https://doi.org/10.3390/cancers14071790>
- Purkait, S., Jha, P., Sharma, M. C., Suri, V., Sharma, M., Kale, S. S., & Sarkar, C. (2013). *CDKN2A* deletion in pediatric versus adult glioblastomas and predictive value of p16 immunohistochemistry. *Neuropathology*, 33(4), 405-412. <https://doi.org/10.1111/neup.12014>
- Qin, T., Mullan, B., Ravindran, R., Messinger, D., Siada, R., Cummings, J. R., Harris, M., Muruganand, A., Pyaram, K., Miklja, Z., Reiber, M., Garcia, T., Tran, D., Danussi, C., Brosnan-Cashman, J., Pratt, D., Zhao, X., Rehemtulla, A., Sartor, M. A., ... Koschmann, C. (2022). *ATRX* loss in glioma results in dysregulation of cell-cycle phase transition and ATM inhibitor radio-sensitization. *Cell Reports*, 38(2), Artículo 110216. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.110216>
- Reuss, D. E. (2023). Updates on the WHO diagnosis of *IDH*-mutant glioma. *Journal of Neuro-Oncology*, 162(3), 461-469. <https://doi.org/10.1007/s11060-023-04250-5>
- Sanai, N., & Berger, M. S. (2008). Glioma extent of resection and its impact on patient outcome. *Neurosurgery*, 62(4), 753-266. <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000318159.21731.cf>

- Sestáková, Š., Šálek, C., & Remešová, H. (2019). DNA methylation validation methods: A coherent review with practical comparison. *Biological Procedures Online*, 21, Artículo 19. <https://doi.org/10.1186/s12575-019-0107-z>
- Solomou, G., Finch, A., Asghar, A., & Bardella, C. (2023). Mutant *IDH* in gliomas: Role in cancer and treatment options. *Cancers*, 15(11), Artículo 2883. <https://doi.org/10.3390/cancers15112883>
- Stupp, R., Mason, W. P., van den Bent, M. J., Weller, M., Fisher, B., Taphoorn, M. J., Belanger, K., Brandes, A. A., Marosi, C., Bogdahn, U., Curschmann, J., Janzer, R. C., Ludwin, S. K., Gorlia, T., Allgeier, A., Lacombe, D., Cairncross, J. G., Eisenhauer, E., Mirimanoff, R. O., ... National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. (2005). Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *New England Journal of Medicine*, 352(10), 987-996. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043330>
- Sun, Y., Xiong, Z. Y., Yan, P. F., Jiang, L. L., Nie, C. S., & Wang, X. (2019). Characteristics and prognostic factors of age-stratified high-grade intracranial glioma patients: A population-based analysis. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*, 19(4), 375-383. <https://doi.org/10.17305/bjbms.2019.4213>
- Thomas, D. L. (2023). 2021 Updates to the world health organization classification of adult-type and pediatric-type diffuse gliomas: A clinical practice review. *Chinese Clinical Oncology*, 12(1), Artículo 7. <https://doi.org/10.21037/cco-22-120>
- Thotakura, M., Tirumalasetti, N., & Krishna, R. (2014). Role of Ki-67 labeling index as an adjunct to the histopathological diagnosis and grading of astrocytomas. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 10(3), 641-645. <https://doi.org/10.4103/0973-1482.139154>
- Tini, P., Yavoroska, M., Mazzei, M.A., Miracco, C., Pirtoli, L., Tomaciello, M., Marampon, F., & Minniti, G. (2023). Low expression of Ki-67/MIB-1 labeling index in *IDH* wild type glioblastoma predicts prolonged survival independently by *MGMT* methylation status. *Journal of NeuroOncology*, 163(2), 339-344. <https://doi.org/10.1007/s11060-023-04342-2>
- Torp, S. H., Solheim, O., & Skjulsvik, A. J. (2022). The WHO 2021 classification of central nervous system tumours: A practical update on what neurosurgeons need to know a minireview. *Acta Neurochirurgica*, 164(9), 2453-2464. <https://doi.org/10.1007/s00701-022-05301-y>
- Vij, M., Cho, B. B., Yokoda, R. T., Rashidipour, O., Umphlett, M., Richardson, T. E., & Tsankova, N. M. (2023). P16 immunohistochemistry is a sensitive and specific surrogate marker for *CDKN2A* homozygous deletion in gliomas. *Acta Neuropathologica Communications*, 11(1), Artículo 73. <https://doi.org/10.1186/s40478-023-01573-2>
- Yan, H., Parsons, D. W., Jin, G., McLendon, R., Rasheed, B. A., Yuan, W., Kos, I., Batinic-Haberle, I., Jones, S., Riggins, G. J., Friedman, H., Friedman, A., Reardon, D., Herndon, J., Kinzler, K. W., Velculescu, V. E., Vogelstein, B., & Bigner, D. D. (2009). *IDH1* and *IDH2* mutations in gliomas. *New England Journal of Medicine*, 360(8), 765-773. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0808710>
- Yuile, A., Satgunaseelan, L., Wei, J. Q., Rodriguez, M., Back, M., Pavlakis, N., Hudson, A., Kastelan, M., Wheeler, H. R., & Lee, A. (2023). *CDKN2A/B* homozygous deletions in astrocytomas: A literature review. *Current Issues in Molecular Biology*, 45(7), 5276-5292. <https://doi.org/10.3390/cimb45070335>
- Zeng, A., Hu, Q., Liu, Y., Wang, Z., Cui, X., Li, R., Yan, W., & You, Y. (2015). *IDH1/2* mutation status combined with Ki-67 labeling index defines distinct prognostic groups in glioma. *Oncotarget*, 6(30), 30232-30238. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.4920>
- Zhang, Z., Gu, W., Hu, M., Zhang, G., Yu, F., Xu, J., Deng, J., Xu, L., Mei, J., Wang, C., & Qiu, F. (2022). Based on clinical Ki-67 expression and serum infiltrating lymphocytes related nomogram for predicting the diagnosis of glioma-grading. *Frontiers in Oncology*, 12, Artículo 696037. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.696037>
- Zhou, M., Niu, C., Jia, L., & He, H. (2019). The value of *MGMT* promoter methylation and *IDH-1* mutation on diagnosis of pseudoprogression in patients with high-grade glioma: A meta-analysis. *Medicine*, 98(50), Artículo e18194. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000018194>