

Detección de la enzima isocitrato deshidrogenasa-1 mutada y aplicación al diagnóstico integrado de gliomas difusos en Cuba

Detection of the Mutated Enzyme isocitrate dehydrogenase-1 and Application into the Integrated Diagnosis of Diffuse Gliomas in Cuba

Thomas Moore Zielley¹ <https://orcid.org/0000-0003-4869-1931>

Ernesto Arteaga Hernández¹ <https://orcid.org/0000-0002-8213-6379>

Ingrid Navarro González¹ <https://orcid.org/0000-0001-8499-7343>

Susel Quesada Peña¹ <https://orcid.org/0000-0002-8491-7945>

Gissel García Menéndez^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-9851-2041>

¹Hospital Clínico-Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba.

*Autor de la correspondencia: gisselgarcia2805@gmail.com

RESUMEN

Introducción: Los gliomas constituyen entre el 30-40 % de los tumores primarios del cerebro. La presencia o no de la mutación sin sentido de la enzima isocitrato deshidrogenasa, donde ocurre un cambio del aminoácido arginina por histidina en la posición 132, es una alteración que se encuentra en el 80-90% de todos estos tumores. Teniendo en cuenta que solo en individuos adultos con glioblastoma multiforme no se detecta la mutación de la enzima, es necesario su determinación tanto para el diagnóstico como para las nuevas clasificaciones.

Objetivo: Desarrollar un algoritmo integrado de diagnóstico para los gliomas en el Hospital Clínico-Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras", que pudiera ser extendido en un futuro a todo el país.

Métodos: Estudio descriptivo y retrospectivo, de biopsias de cerebro del período 2018-2021 con diagnósticos de gliomas, analizadas en el Departamento de Anatomía Patológica, del Hospital Clínico-Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras". Se recopilaron las características de interés en cada caso. A las muestras del período 2020 y 2021 se les realizó inmunohistoquímica para detectar la mutación R132H en la enzima isocitrato deshidrogenasa-1 e integró esta determinación al diagnóstico.

Resultados: Se analizaron 64 pacientes con una edad promedio de 51 años. De los diagnósticos histopatológicos, fueron más frecuentes: astrocitoma difuso grado II (28,1 %), glioblastoma multiforme grado IV (25 %), astrocitoma anaplásico grado III (20,3 %). De 31 casos analizados para la presencia de la enzima isocitrato deshidrogenasa 1, cinco (16,1 %) mostraron la mutación. También estuvo presente en tumores de bajo grado.

Conclusiones: El diagnóstico integrado del tumor ofrece una mejor clasificación lo que repercute en la predicción y el tratamiento de la enfermedad.

Palabras clave: IDH; gliomas; clasificación; Cuba.

ABSTRACT

Introduction: Gliomas account for 30-40 % of primary brain tumors. The presence or not of the nonsense mutation of the enzyme isocitrate dehydrogenase, in which a change of the amino acid arginine to histidine occurs at position 132, is an alteration found in 80 %-90 % of all these tumors. Considering that only in adult individuals with glioblastoma multiforme the enzyme mutation is not detected, its determination is necessary both for diagnosis and for new classifications.

Objective: To develop an integrated diagnostic algorithm for gliomas in Hospital Clínico-Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, which could be extended to the whole country in the future.

Methods: A descriptive and retrospective study was conducted of brain biopsies from the period 2018-2021 and with diagnoses of gliomas, analyzed in the Department of pathological anatomy department at Hospital Clínico-Quirúrgico

Hermanos Ameijeiras. The characteristics of interest in each case were collected. Immunohistochemistry was performed on the samples from 2020 and 2021, in order to detect the R132H mutation in the enzyme isocitrate dehydrogenase 1 and this determination was integrated into the diagnosis.

Results: Sixty-four patients with a mean age of 51 years were analyzed. Of the histopathological diagnoses, the most frequent were diffuse astrocytoma grade II (28.1 %), glioblastoma multiforme grade IV (25 %) and anaplastic astrocytoma grade III (20.3 %). Of the 31 cases analyzed for the presence of the enzyme isocitrate dehydrogenase 1, 5 (16.1 %) showed the mutation. It was also present in low-grade tumors.

Conclusions: Integrated tumor diagnosis offers better classification, with an impact on disease prediction and treatment.

Keywords: isocitrate dehydrogenase; gliomas; classification, Cuba.

Recibido: 20/09/2024

Aceptado: 02/10/2024

Introducción

Estadísticas internacionales evidenciaron en 2020 una incidencia en el mundo del cáncer de cerebro con 1.6/100000 habitantes.⁽¹⁾ Cuba no escapó a esta situación. El anuario estadístico cubano informó en este mismo año cifras de 5.5/100000 habitantes.⁽²⁾ Sin embargo, en estos reportes no se tuvo en cuenta los tipos de tumores de cerebro, entre ellos los gliomas, lo cual hoy en día, es de vital importancia en el pronóstico y tratamiento de los tumores cerebrales.

Los gliomas son tumores primarios heterogéneos, que se originan de la neuroglia en el sistema nervioso central.⁽³⁾ Constituyen entre 30-40 % de todos los tumores primarios del cerebro,⁽⁴⁾ pero debido a su heterogeneidad, no tuvieron una clara

caracterización hasta 1929, donde quedó establecida la clasificación histológica de Bailey y Cushing.⁽⁵⁾

El desarrollo de los métodos moleculares demostró que tumores microscópicamente similares podían diferir genéticamente entre sí, lo que conlleva a diferencias en el comportamiento, el pronóstico y el tratamiento de esta malignidad.⁽⁶⁾ En consecuencia, se analizó nuevamente la clasificación de los gliomas y, en 2016, la Organización Mundial de la Salud (OMS) propuso integrar la detección de mutaciones a aquellas clasificaciones basadas en grados e histologías del tumor.⁽⁷⁾

La nueva estrategia propuso determinar de manera obligatoria, mediante técnica de inmunohistoquímica, la presencia de la mutación asociada a la enzima isocitrato deshidrogenasa 1 (IDH1, del inglés *Isocitrate deshydrogenase-1*), pues esta se encuentra en el 80-90 % de todos los gliomas. Esta es una mutación sin sentido en la que ocurre un cambio del aminoácido arginina (R) por histidina (H), en la posición 132 (R132H) de la enzima.⁽⁸⁾

Solo en individuos adultos con glioblastoma multiforme no se detecta la mutación de IDH-1 (R132H). En ellos, se recomienda realizar la secuenciación de la IDH, pues se ha identificado entre un 4-10 % de otros isotipos como IDH2 e IDH3.⁽⁸⁾ De esta manera, por ejemplo, aquellos individuos que presentan la mutación IDH1 en el tumor, tienen un mejor pronóstico de sobrevida ante la resección quirúrgica que aquellos no mutados.⁽⁷⁾ Por otra parte, su determinación define nuevas estrategias de tratamiento en la medicina personalizada. Tal es el caso del empleo de Vorasidenib o AG-881, inhibidor de mutación IDH1, e incluso, de IDH2, que incide de manera directa en la reducción del tumor.⁽⁹⁾

En Cuba son muy escasos los estudios sobre gliomas en población adulta. En los trabajos consultados, hasta el momento, se evidencia el empleo de la clasificación propuesta por la OMS, en 2007. Esta clasificación tiene limitaciones, lo cual trae como consecuencia un manejo limitado en cuanto al pronóstico y el tratamiento de estos tumores.⁽¹⁰⁾

Al tener en cuenta que no existen trabajos científicos sobre el tema en Cuba, y que el Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Clínico-Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras" (HHA) posee el anticuerpo monoclonal anti IDH132 con los beneficios que su uso podría brindar en el diagnóstico, el pronóstico y el tratamiento a los pacientes con gliomas, este estudio tuvo como objetivo desarrollar un algoritmo integrado de diagnóstico para los gliomas en el Hospital Clínico-Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras", que pudiera ser extendido en un futuro a todo el país.

Métodos

Se realizó un estudio retrospectivo y descriptivo de una serie de casos, del período 2018-2021, en el Departamento de Anatomía Patológica, del Hospital Clínico-Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras". Fueron revisadas las boletas correspondientes a las biopsias de pacientes con diagnóstico de gliomas correspondientes al período de estudio, las cuales habían sido analizadas según la clasificación vigente en el país. Mediante el sistema GALEN se recopilaron los datos de cada paciente: caracterización anatomopatológica, así como datos demográficos como la edad, el sexo, el color de la piel, los análisis complementarios de laboratorio, los imagenológicos y el diagnóstico clínico. Se incluyeron en el estudio también aquellos pacientes mayores de 18 años, quienes fueron diagnosticados con gliomas en el período de 2018-2021 y se excluyeron los casos cuyos datos no estaban completos.

La muestra quedó conformada por las biopsias correspondientes a 64 pacientes con diagnóstico histopatológico de glioma.

Detección de la enzima IDH R132H

La determinación de la expresión de la enzima IDH132 se realizó mediante la técnica de inmunohistoquímica con el empleo del anticuerpo monoclonal (AcM)

genovo IDH R132H. Brevemente, las muestras incluidas en parafina se cortaron con micrótopo Bio-Óptica a 4 micras de espesor. Luego de identificar la muestra con el número de inscripción y el anticuerpo utilizado, se desparafinó a 60°C durante una hora seguido por tres baños de xilol, de 15 minutos cada uno y tres baños en alcohol absoluto, en idénticas condiciones de tiempo. Posteriormente, las muestras se enjuagaron en agua corriente. Una vez listas las láminas, se le realizaron tres enjuagues en agua destilada y se colocaron en peróxido de hidrógeno al 3 % por 15 minutos. Después de tres enjuagues en agua destilada, estas se pasaron a una solución TRIS para su desenmascaramiento antigénico a una temperatura de 95 a 100°C, durante 40 minutos.

Una vez transcurrido este tiempo, se secaron las láminas y se pusieron a enfriar a temperatura ambiente. Después de tres enjuagues con PBS1X, se incubó con el anticuerpo primario IDH132, durante dos horas, en cámara húmeda a temperatura ambiente. Después de tres lavados con PBS1x de cinco minutos cada uno, las láminas se incubaron una hora a temperatura ambiente, en cámara húmeda con el anticuerpo polímero. Tras tres lavados con PBS1X de cinco minutos cada uno, se reveló la reacción antígeno-anticuerpo empleando la diaminobencidina (DAB). Luego de enjuagar las láminas con agua corriente, se contrastaron con hematoxilina de Harris y se montaron en medio permanente. Este proceder se realizó en idénticas condiciones para láminas de controles positivo y negativo. Como control positivo se empleó una sección tisular procedente de oligodendroglioma o astrocitoma difuso y como control negativo, una sección tisular procedente de astrocitoma pilocítico, glioblastoma primario (cercano al 95 % de los casos negativos). Se utilizó un control negativo externo que consistió en una preparación homóloga de la muestra problema, incubada con un anticuerpo isotipo no específico para IDH 1 R132H. Las láminas se observaron al microscopio (Olympus) y se discutieron en equipo (fig. 1 A, B, C y D).

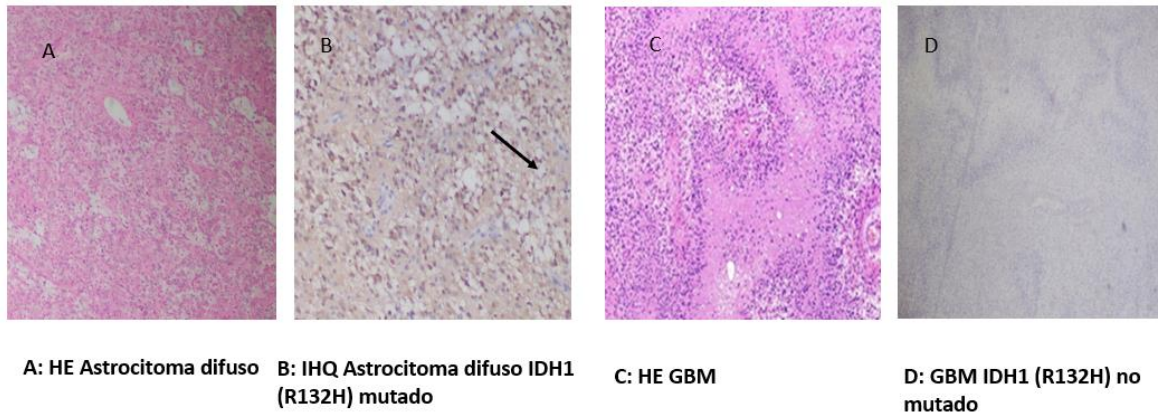


Fig. 1 - Detección de la expresión de la enzima IDH1 mutada mediante inmunohistoquímica. A) Tinción de hematoxilina eosina en astrocitoma difuso; B) Inmunohistoquímica de astrocitoma difuso en el que se detecta la enzima IDH1(R132H) mutada; C) Tinción de hematoxilina eosina en glioblastoma multiforme (GBM); D) Detección de la enzima IDH1 (R132H) no mutada e GBM.

El análisis estadístico se confeccionó con la información acopiada de una base de datos en formato Excel de Microsoft Office, versión XP, la que, posteriormente, se exportó para su análisis al sistema *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versión 23.0. Las variables se resumieron en números absolutos y proporciones, expresadas en porcentajes.

Consideraciones éticas

Para la realización del estudio se contó con la aprobación del consejo científico institucional. Las fuentes de datos se manejaron de acuerdo con los principios básicos de la ética médica y los datos obtenidos solo se utilizaron con fines académicos. La investigación empleó datos secundarios que no representan riesgo para los pacientes ni sería necesario entrevistarlos.

Resultados

Frecuencia de gliomas en el período 2018-2021 en HHA

En el período 2018-2021, se estudiaron un total de 46 933 biopsias; de ellas, 64 se determinaron como gliomas, lo cual representa el 0,1 %, que equivale a un diagnóstico de glioma por cada 1000 biopsias precisadas. Se pudo apreciar que el mayor número de biopsias analizadas correspondió a 2018 ($n = 16\,048$); de ellas, 13 correspondieron a gliomas, lo que representa un 0.1 % del total.

Sin embargo, a pesar de la disminución en el número de biopsias analizadas en el Departamento de Anatomía Patológica, del Hospital Clínico-Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras", en 2021, durante la pandemia de COVID-19 ($n = 6834$), el número de diagnósticos de glioma aumentó a 20, lo que representó el 0,3 % del total.

La edad promedio en la muestra de estudio fue de 51 años, edad mínima de 21 años y máxima de 76. El 5,1 % correspondió al sexo masculino y el grupo más representado resultó el de 50 a 59 años. En particular, predominaron los hombres de 40 a 59 años (31,2 %). Se observó un ligero predominio del sexo masculino en todos los tipos de gliomas analizados. Del número total de casos examinados durante el período de cuatro años, 34 (53,1 %) eran hombres, mientras que 30 (46,9 %) resultaron mujeres. En 2018 (7 hombres: 6 mujeres) y 2019 (12 hombres: 8 mujeres) hubo un ligero predominio masculino en la frecuencia de gliomas adultos en proporción de 1,1:1.

Tipos histológicos de los gliomas diagnosticados

El astrocitoma difuso representó el 28,1 % de los diagnósticos histopatológicos de gliomas en el período estudiado. En orden de frecuencia le siguieron el glioblastoma multiforme (25,0 %) y el astrocitoma anaplásico (20,3 %). Con menor frecuencia se diagnosticó el oligoastrocitoma anaplásico (3,1 %) (tabla 1).

Tabla 1 - Distribución de gliomas según diagnóstico histopatológico, 2018-2021 (general y por año)

Diagnóstico Año	2018	2019	2020	2021	Total
Astrocitoma difuso	4 (30,8 %)	8 (40,0 %)	3 (27,3 %)	3 (15,0 %)	18 (28,1 %)
Glioblastoma multiforme	2 (15,4 %)	3 (15,0 %)	4 (36,4 %)	7 (35,0 %)	16 (25,0 %)
Astrocitoma anaplásico	4 (30,8 %)	2 (10,0 %)	1 (9,1 %)	6 (30,0 %)	13 (20,3 %)
Oligoastrocitoma	0 (0,0 %)	2 (10,0 %)	2 (18,2 %)	3 (15,0 %)	7 (10,9 %)
Oligodendroglioma	2 (15,4 %)	2 (10,0 %)	1 (9,1 %)	0 (0,0 %)	5 (7,8 %)
Oligodendroglioma anaplásico	0 (0,0 %)	3 (15,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	3 (4,7 %)
Oligoastrocitoma anaplásico	1 (7,7 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (5,0 %)	2 (3,1 %)
Total	13 (100,0 %)	20 (100,0 %)	11 (100,0 %)	20 (100,0 %)	64 (100,0 %)

Subtipos histológicos de los gliomas diagnosticados

El 89,1 % (57/64) de los casos analizados presentó el subtipo histológico fibrilar; con menor frecuencia se observó el gemistocítico en 9,4 % (6/65), epiteliode (1,6 %), correspondiente a un solo caso que se presentó en 2020 (9,1 %) (tabla 2).

Tabla 2 - Distribución de gliomas según subtipo histológico, 2018-2021 (general y por año)

Subtipo Año	2018	2019	2020	2021	Total
Fibrilar	11 (84,6 %)	18 (90,0 %)	10 (90,9 %)	18 (90,0 %)	57 (89,1 %)
Gemistocítico	2 (15,4 %)	2 (10,0 %)	0 (0,0 %)	2 (10,0 %)	6 (9,4 %)
Epiteliode	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (9,1 %)	0 (0,0 %)	1 (1,6 %)
Total	13 (100,0 %)	20 (100,0 %)	11 (100,0 %)	20 (100,0 %)	64 (100,0 %)

Grados histopatológicos de la OMS de los gliomas

Al describir los diagnósticos histopatológicos de gliomas, según los grados de la OMS, se observa que 30 de los 64 casos correspondieron con el grado II y, de ellos, el 60,0 % se diagnosticó como astrocitoma difuso. De los 18 pertenecientes al grado III, el 72,2 % se definió como astrocitoma anaplásico. El 100,0 % de los 16 del grado IV se diagnosticó como glioblastoma multiforme (tabla 3).

Tabla 3 - Distribución de diagnósticos histopatológicos de gliomas y grados de la OMS, 2018-2021

Diagnóstico histopatológico	Grados OMS			Total
	II	III	IV	
Astrocitoma difuso	18 (60,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	18 (28,1 %)
Glioblastoma multiforme	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	16 (100,0 %)	16 (25,0 %)
Astrocitoma anaplásico	0 (0,0 %)	13 (72,2 %)	0 (0,0 %)	13 (20,3 %)
Oligoastrocitoma	7 (23,3 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	7 (10,9 %)
Oligodendroglioma	5 (16,7 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	5 (7,8 %)
Oligodendroglioma anaplásico	0 (0,0 %)	3 (16,7 %)	0 (0,0 %)	3 (4,7 %)
Oligoastrocitoma anaplásico	0 (0,0 %)	2 (11,1 %)	0 (0,0 %)	2 (3,1 %)
Total	30 (100,0 %)	18 (100,0 %)	16 (100,0 %)	64 (100,0 %)

Estado de la enzima IDH1 en gliomas examinados

De los 31 casos analizados, la frecuencia de mutación asociada a la enzima IDH1 ocurrió en cinco de ellos, lo que representó el 16,1 %. Fue similar la proporción de casos mutados (40,0 %), en el caso de los diagnósticos de astrocitoma difuso y oligoastrocitoma. El 20,0 % de los que tenían la mutación (un caso) correspondió a oligoastrocitoma anaplásico. El 80 % de los casos con mutación asociada a la enzima IDH1 correspondió al grado II de la OMS; el 20 % perteneció al grado III (tabla 4).

Tabla 4 - Frecuencia de mutación de IDH1 según diagnóstico histológico y grado de la OMS, 2020-2021

Diagnóstico histológico	Mutación IDH1		
	Mutado	No mutado	Total
Astrocitoma difuso	2 (40,0 %)	4 (15,4 %)	6 (19,4 %)
Glioblastoma multiforme	0 (0,0 %)	11 (42,3 %)	11 (35,5 %)
Astrocitoma anaplásico	0 (0,0 %)	7 (26,9 %)	7 (22,6 %)
Oligoastrocitoma	2 (40,0 %)	3 (11,5 %)	5 (16,1 %)
Oligodendroglioma	0 (0,0 %)	1 (3,8 %)	1 (3,2 %)
Oligoastrocitoma anaplásico	1 (20,0 %)	0 (0,0 %)	1 (3,2 %)
Total	5 (100,0 %)	26 (100,0 %)	31 (100,0 %)
Grados de la OMS	Mutado	No mutado	Total
II	4 (80,0 %)	8 (30,8 %)	12 (38,7 %)
III	1 (2,0 %)	7 (26,9 %)	8 (25,8 %)
IV	0 (0,0 %)	11 (42,3 %)	11 (35,5 %)
Total	5 (100,0 %)	26 (100,0 %)	31 (100,0 %)

Diagnóstico integral de tumores de cerebro al emplear marcadores moleculares

Los resultados obtenidos en la presenta investigación permiten generalizar que, al integrar la detección de la mutación de la enzima IDH 1(R132H), los individuos que presenten tumores de tipo astrocitoma pueden tener una mejor predicción en su evolución y respuesta al tratamiento quirúrgico (fig. 2). La introducción de este aspecto en el diagnóstico de los tumores de cerebro permite adoptar, al menos en parte, la clasificación propuesta por la OMS en 2016.

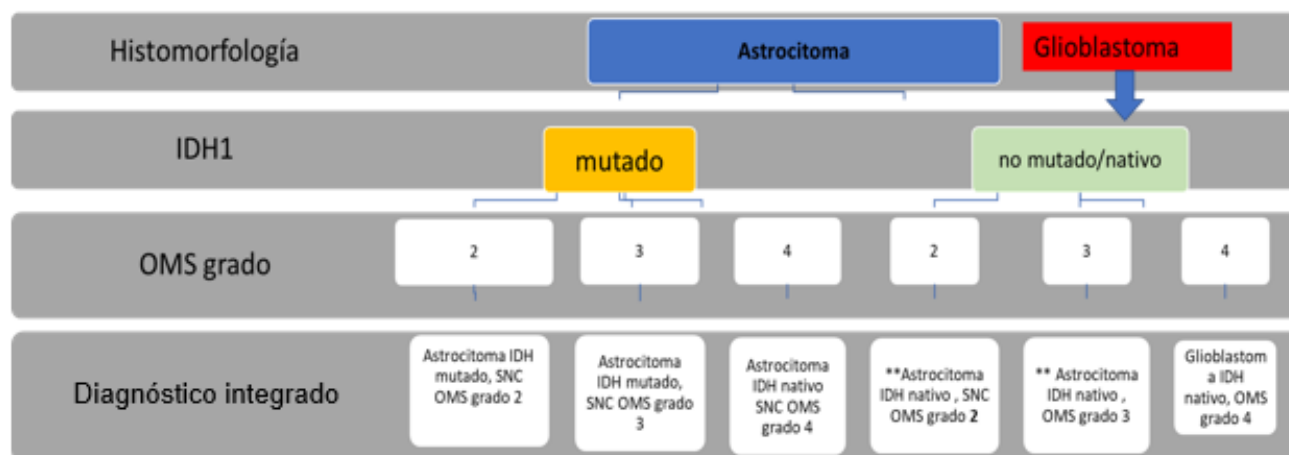


Fig. 2 - Diagnóstico integral a partir de la determinación de la mutación en la enzima IDH 1 (IDH R 132 H) en individuos con diagnóstico de astrocitoma (2020-2021).

Discusión

En el presente trabajo se evidenció, en el período evaluado, un ligero aumento del diagnóstico de gliomas, lo cual está en sintonía con el aumento de la frecuencia de tumores cerebrales observados por *Sung* y otros,⁽¹⁾ y también por *Bray* y otros,⁽¹¹⁾ así como con lo reflejado en el Anuario estadístico de salud de Cuba (versión 49).⁽²⁾ Según *Sung* y otros,⁽¹⁾ y *Bray* y otros,⁽¹¹⁾ esta tendencia tiene lugar por un mayor número de casos recién diagnosticados a través de un alto índice de sospecha. En relación con la edad, de manera general, los resultados de este estudio se encuentran dentro del rango reportado en la literatura, entre 45-75 años.

Sin embargo, resulta interesante que la media de la edad, en el momento del diagnóstico de gliomas en Cuba, resulta una década más para los gliomas de astrocitomas de grado 2 y 3 de la OMS y, una década menos, para el glioblastoma de grado 4 de la OMS.⁽¹²⁾ Esto sugiere que el glioblastoma, histológicamente más agresivo se diagnostica mucho antes en Cuba en comparación con otras regiones del mundo, probablemente debido a las características del sistema de salud cubano, no así los astrocitomas de grado 2 y 3, lo cual de diagnosticarse antes

podría ser muy beneficioso en términos del pronóstico y el tratamiento para los pacientes.^(10,13,14)

Al analizar la distribución de gliomas según diagnóstico histopatológico se encontró una concordancia con los trabajos previos realizados en Dinamarca, en un estudio retrospectivo que incluyó 1930 pacientes.^(1,13) En esta investigación se evidenció al glioblastoma como el tipo más común de glioma. En este trabajo se mostró además que, en la población cubana, el astrocitoma difuso se expresó en igual proporción que el glioblastoma y que la distribución de los gliomas de alto y bajo grados fue de 53,1 % y 46,9 %, respectivamente. La investigación de Dinamarca expuso que los gliomas de alto grado en esta población estuvieron presentes en un 85 % y los de bajo grado en un 15 %, ^(1,13,15) con lo cual se difiere con lo encontrado en el presente trabajo. Esto pudiera explicarse teniendo en cuenta la diferencia entre ambos estudios en el período de tiempo de investigación, la ubicación geográfica, el origen étnico de los sujetos, el nivel de desarrollo socioeconómico, el tamaño de la muestra, el rango de marcadores moleculares estudiados y el año de estudio. No obstante, existe concordancia en la mayoría de los resultados, especialmente en la distribución histológica de los gliomas.^(1,16,17)

El análisis cuantitativo para el diagnóstico histológico es el mismo para los grados histológicos debido a sus relaciones exclusivas. Tanto los grados II como IV de la OMS predominan en todos los grados tumorales en proporciones casi iguales, lo que implica que tanto el menos agresivo como el más agresivo de los grados histológicos de gliomas son una carga para la población cubana. El hecho de que los gliomas de bajo grado puedan evolucionar a un grado más alto y no viceversa es importante porque el efecto acumulativo de los dos grados más comunes a lo largo del tiempo, podría ejercer un impacto significativo.⁽¹⁸⁾

Según los datos de este estudio, todos los glioblastomas, astrocitomas anaplásicos, oligodendrogliomas anaplásicos y oligodendrogliomas resultaron negativos para IDH132H. Sin embargo, al evaluar la presencia de la mutación en gliomas de bajo grado, esta fue positiva entre un 70-80 %, lo cual concuerda con lo planteado en la literatura.^(19,20)

Nuestra nueva clasificación basada en la detección de IDH1 mutada de gliomas infiltrantes no glioblastomas sugiere que, aunque la mayoría de los tumores del 48,3 % (15/31) por histomorfología pudieran aparecer de bajo grado con bajo riesgo de recurrencia y pronóstico favorable, son en realidad formas no mutadas de la enzima IDH que implican agresividad, alto riesgo de recurrencia y mal pronóstico.^(21,22,23) Los nuevos fármacos dirigidos a IDH1 que son prometedores para mejorar los resultados de los pacientes dependen, en gran medida, de la clasificación molecular precisa de los gliomas.^(9,21,24,25,26,27)

Este constituye el primer estudio en Cuba que detecta la mutación de la enzima IDH 1 para integrar la nueva clasificación de gliomas. Las diferencias entre los resultados de esta investigación y los de otras publicaciones sobre la expresión de IDH1 por gliomas podrían deberse a diferencias en el anticuerpo IDH1 utilizado, la calidad de la parafina fija en formalina almacenada, las técnicas de tinción manuales *versus* automatizadas, el tamaño de la muestra, la duración del estudio, la diferencia geográfica y étnica de la población de estudio y las limitaciones técnicas para realizar FISH y PCR.^(28,29,30)

Sin embargo, se debe destacar que este estudio tuvo algunas limitaciones reflejadas a continuación: la IDH132H no pudo determinarse en todos los casos estudiados (32/64), debido a que los recursos resultaron limitados en la era pospandémica; la calidad de los bloques archivados fijados en formalina e incluidos en parafina y que solo pudieron analizarse dos años del período de estudio que abarcó cuatro años con la mitad del número total de casos. Por otra parte, el laboratorio de patología no tiene en la actualidad con técnicas como hibridación fluorescente *in situ* (FISH) o reacción en cadena de la polimerasa (PCR), recomendadas para la detección de las mutaciones en el gen que codifica para las enzimas IDH2 e IDH3, incluso la presencia de la mutación en la enzima IDH1, lo cual hubiese permitido la detección de más casos de IDH1 mutada en gliomas de bajo grado.

A modo de conclusión los resultados obtenidos en la presente investigación permiten generalizar que, integrando la detección de la mutación de la enzima

IDH1(R132H), los individuos que presenten tumores de tipo astrocitoma pueden tener una mejor predicción en su evolución y la respuesta a al tratamiento quirúrgico. La introducción de este aspecto en el diagnóstico de los tumores de cerebro nos permite adoptar, al menos en parte, la clasificación propuesta por la OMS en 2016.

Referencias bibliográficas

1. Sung H, Ferlay J, Siegel R, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, *et al.* Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49. DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
2. Salud DdRM y Ed. Anuario Estadístico de Salud. 2023 [acceso 02/10/2024]:107-13. Disponible en: <https://dpsalud.ch.gob.cu/2023/10/05/minsap-anuario-estadistico-de-salud-2022/>
3. Zeng T, Cui D, Gao L. Glioma: an overview of current classifications, characteristics, molecular biology and target therapies. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2015;20(7):1104-15. DOI: <https://doi.org/10.2741/4362>
4. Devi S, De Padua M, Kalal I. Study of histomolecular classification of glioma- integrating histology and molecular analysis in the diagnosis of brain tumors. *Indian Journal of Neurosurgery.* 2018;7(02):129-34. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0038-1668469>
5. Louis D, Ohgaki H, Wiestler O, Cavenee W, Burger P, Jouvet A, *et al.* The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol.* 2007;114(2):97-109. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00401-007-0243-4>
6. Perry A. Pathology of low-grade gliomas: an update of emerging concepts. *Neuro Oncol.* 2003;5(3):168-78. DOI: <https://doi.org/10.1215/S1152851702000443>
7. Louis D, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee W, *et al.* The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central

- Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016;131(6):803-20. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1545-1>
8. Ellison D, Hawkins C, Jones D, Onar-Thomas A, Pfister S, Reifenberger G, *et al.* cIMPACT-NOW update 4: diffuse gliomas characterized by MYB, MYBL1, or FGFR1 alterations or BRAFV600E mutation. *Acta Neuropathol.* 2019;137(4):683-7. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00401-019-01987-0>
9. Mellinghoff I, Penas-Prado M, Peters K, Burris H, Maher E, Janku F, *et al.* Vorasidenib, a Dual Inhibitor of Mutant IDH1/2, in Recurrent or Progressive Glioma; Results of a First-in-Human Phase I Trial. *Clin Cancer Res.* 2021;27(16):4491-9. DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-0611>
10. Varona-Rodríguez L, Sánchez-Rojas I, Cáceres-Lavernia H, González-González J, Cruz-Pérez P, *et al.* Caracterización de los tumores del sistema nervioso central en adultos en el Hospital Clínico-Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras". *Acta Médica [revista en Internet]*. 2019 [acceso 08/10/2024];20(2). Disponible en: <https://revactamedica.sld.cu/index.php/act/article/view/28>
11. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R, Torre L, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424. DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
12. Monterroso P, Moore K, Sample J, Sorajja N, Domingues A, Williams L. Racial/ethnic and sex differences in young adult malignant brain tumor incidence by histologic type. *Cancer Epidemiol.* 2022;76:102078. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.canep.2021.102078>
13. Rasmussen B, Hansen S, Laursen R, Kosteljanetz M, Schultz H, Nørgård B, *et al.* Epidemiology of glioma: clinical characteristics, symptoms, and predictors of glioma patients grade I-IV in the the Danish Neuro-Oncology Registry. *J Neurooncol.* 2017;135(3):571-9. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11060-017-2607-5>
14. Tavelin B, Malmström A. Sex Differences in Glioblastoma-Findings from the Swedish National Quality Registry for Primary Brain Tumors between 1999-2018. *J Clin Med.* 2022;11(3):486. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm11030486>

15. Wen P, Packer R. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: clinical implications. *Neuro Oncol.* 2021;23(8):1215-17. DOI: <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab120>
16. Girardi F, Rous B, Stiller C, Gatta G, Fersht N, Storm H, et al. CONCORD Working Group. The histology of brain tumors for 67 331 children and 671 085 adults diagnosed in 60 countries during 2000-2014: a global, population-based study (CONCORD-3). *Neuro Oncol.* 2021;23(10):1765-76. DOI: <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab067>
17. Larjavaara S, Mäntylä R, Salminen T, Haapasalo H, Raitanen J, Jääskeläinen J, et al. Incidence of gliomas by anatomic location. *Neuro Oncol.* 2007;9(3):319-25. DOI: <https://doi.org/10.1215/15228517-2007-016>
18. Reuss D, Kratz A, Sahm F, Capper D, Schrimpf D, Koelsche C, et al. Adult IDH wild type astrocytomas biologically and clinically resolve into other tumor entities. *Acta Neuropathol.* 2015;130(3):407-17. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00401-015-1454-8>
19. Jones P, Carroll K, Koch M, DiCesare J, Reitz K, Frosch M, et al. Isocitrate Dehydrogenase Mutations in Low-Grade Gliomas Correlate with Prolonged Overall Survival in Older Patients. *Neurosurgery.* 2019;84(2):519-28. DOI: <https://doi.org/10.1093/neuros/nyy149>
20. Yan H, Parsons D, Jin G, McLendon R, Rasheed B, Yuan W, et al. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med.* 2009;360(8):765-73. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0808710>
21. Bai J, Varghese J, Jain R. Adult Glioma WHO Classification Update, Genomics, and Imaging: What the Radiologists Need to Know. *Top Magn Reson Imaging.* 2020;29(2):71-82. DOI: <https://doi.org/10.1097/RMR.0000000000000234>
22. Brat D, Aldape K, Colman H, Figarella-Branger D, Fuller G, Giannini C, et al. cIMPACT-NOW update 5: recommended grading criteria and terminologies for IDH-mutant astrocytomas. *Acta Neuropathol.* 2020;139(3):603-8. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00401-020-02127-9>

23. Iorgulescu J, Sun C, Neff C, Cioffi G, Gutierrez C, Kruchko C, et al. Molecular biomarker-defined brain tumors: Epidemiology, validity, and completeness in the United States. *Neuro Oncol.* 2022;24(11):1989-2000. DOI: <https://doi.org/10.1093/neuonc/noac113>
24. Brat D, Prayson A, Ryken T, Olson J. Diagnosis of malignant glioma: role of neuropathology. *J Neurooncol.* 2008;89(3):287-311. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11060-008-9618-1>
25. Gue R, Lakhani D. The 2021 World Health Organization Central Nervous System Tumor Classification: The Spectrum of Diffuse Gliomas. *Biomedicines.* 2024;12(6):1349. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12061349>
26. Dimitrov L, Hong C, Yang C, Zhuang Z, Heiss J. New developments in the pathogenesis and therapeutic targeting of the IDH1 mutation in glioma. *Int J Med Sci.* 2015;12(3):201-13. DOI: <https://doi.org/10.7150/ijms.11047>
27. Kayabolen A, Yilmaz E, Bagci-Onder T. IDH Mutations in Glioma: Double-Edged Sword in Clinical Applications? *Biomedicines.* 2021;9(7):799. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines9070799>
28. Berzero G, Di Stefano A, Ronchi S, Bielle F, Villa C, Guillerm E, et al. IDH-wildtype lower-grade diffuse gliomas: the importance of histological grade and molecular assessment for prognostic stratification [published correction appears in *Neuro Oncol.* 2023;25(5):1011-2. DOI: <https://doi.org/10.1093/neuonc/noad048>
29. Ruiz M, Gennaro M, Bastone L, Godoy A, Torruella M, Perez G. Molecular biomarkers and integrated pathological diagnosis in the reclassification of gliomas. *Mol Clin Oncol.* 2021;15(2):150. DOI: <https://doi.org/10.3892/mco.2021.2312>
30. Sporikova Z, Slavkovsky R, Tuckova L, Kalita O, Megova M, Ehrmann J, et al. IDH1/2 Mutations in Patients with Diffuse Gliomas: A Single Centre Retrospective Massively Parallel Sequencing Analysis. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2022;30(3):178-83. DOI: <https://doi.org/10.1097/PAI.0000000000000997>

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Contribución de los autores

Conceptualización: Thomas Moore Zielley y Gissel García Menéndez.

Investigación: Thomas Moore Zielley.

Curación de datos: Thomas Moore Zielley.

Supervisión: Thomas Moore Zielley.

Análisis formal: Gissel García Menéndez, Ingrid Navarro González, Ernesto Arteaga Hernández y Susel Quesada Peña.

Validación: Ingrid Navarro González y Ernesto Arteaga Hernández.

Redacción -borrador original: Thomas Moore Zielley y Gissel García Menéndez.

Redacción-revisión y edición: Ernesto Arteaga Hernández y Susel Quesada Peña.