

# Caracterización molecular del glioblastoma multiforme de un paciente con larga sobrevida

Molecular characterization of glioblastoma multiforme in a patient with long survival

Blair Ortiz (1), María José Jimenez (2), Luz Norela Correa (3)

## RESUMEN

El glioblastoma multiforme (GBM) es un tumor del sistema nervioso central con alta tasa de recambio celular, infiltración, degradación de la matriz extracelular y resistencia al tratamiento resectivo y quimioterapéutico. La sobrevida general no suele ser superior a los dos años. Sin embargo, en los últimos años se han dilucidado mejor los mecanismos moleculares que sustentan su comportamiento y que, potencialmente, podrían modularse con la terapia. A continuación se presenta el caso de un adulto joven, de 20 años, con diagnóstico de glioblastoma multiforme frontal derecho a los 13 años. El tratamiento incluyó cirugía resectiva, quimioterapia y dieta cetogénica. La caracterización genética del tumor se analiza en el contexto clínico del paciente.

**PALABRAS CLAVE:** glioblastoma multiforme; tumor; quimioterapia; oncogenes; anticonvulsivos; dieta cetogénica (DeCS)

## SUMMARY

Glioblastoma multiforme is a very aggressive central nervous system tumor with a high cellular replacement, local infiltration, degradation of the extracellular matrix and resistance to surgery and chemotherapeutic agents. General survival used to be less than 2 years. However, research in the last years has shown the molecular mechanisms underlying behavior and potentially be a therapeutic targets. We show an adult with 20 years old diagnosed with glioblastoma multiforme when he was 13 years, whose treatment involved resective surgery, chemotherapy and ketogenic diet. Genetic characterization was performed and analyzed in the context of the clinical pathway.

**KEYWORDS:** glioblastoma multiforme; neoplasms, adjuvant chemotherapy; oncogenes; anticonvulsants; diet, ketogenic (MeSH).

## INTRODUCCIÓN

El glioblastoma multiforme es un tumor de alto grado, clasificado como grado IV por la Organización Mundial de la Salud (OMS), debido a su rápido crecimiento. (1) El tratamiento convencional incluye cirugía, radio y quimioterapia. El estudio citogenético y molecular del bloque tumoral debería hacerse en todos los casos, porque ayuda a completar el análisis comprensivo del comportamiento tumoral y el pronóstico asociado (2).

## Presentación del caso

Adolescente de 13 años, con un mes de evolución de cefalea y posteriormente inicio de crisis focales motoras izquierdas, con compromiso de conciencia y luego movimientos tónico-clónicos bilaterales. En el examen neurológico inicial se encontró apatía y sutil distonía manual izquierda. La imagen de resonancia magnética (IRM) cerebral simple y contrastada mostró una lesión gigante, heterogénea, que infiltraba la región frontal derecha, con

(1) Hospital Infantil de San Vicente fundación, Grupo de Neurología Infantil, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

(2) Grupo de Neurología Infantil, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

(3) Neuróloga infantil. Directora científica Metabolic Therapies, Colombia.

*Contribución de los autores: los autores recopilaron la información relevante de la historia clínica, analizar los datos clínicos, los resultados de laboratorio y de neuroimagenología, hacer la búsqueda bibliográfica y actualizar el marco conceptual de la enfermedad a la luz de los hallazgos en genética de tumores.*

Recibido 13/5/20. Aceptado: 3/2/21.

Correspondencia: Blair Ortiz, [blairortiz@hotmail.com](mailto:blairortiz@hotmail.com)

edema perilesional, herniación frontomesial a la izquierda, obliteración del ventrículo lateral y captación leptomenígea e intraparenquimatosa del gadolinio, compatible con un tumor de alto grado (figura 1). Se llevó a cabo biopsia estereotáxica y estudio anatomopatológico; el espécimen estudiado por patología mostró células astrocíticas pobremente diferenciadas, con marcada atipia nuclear y exagerada actividad mitótica, necrosis y proliferación microvascular prominente, lo que confirma un glioblastoma multiforme.

El paciente fue programado para cirugía resectiva y se extirpó más del 90% del tamaño tumoral. Sin embargo, al mes de la neurocirugía fue necesario una segunda resección quirúrgica porque el residuo tumoral experimentó un recrecimiento acelerado. El paciente recibió quimioterapia con temozolomida y radioterapia selectiva (braquiterapia). La figura 2 muestra la imagen posterior de control radiológico. Aproximadamente dos años después de la cirugía inicial se realizó IRM cerebral con espectroscopia, la cual mostró lecho quirúrgico con residuo tumoral, elevación del pico de colina, con alteración del ángulo de Hunter: colina y creatina >N-Acetil Aspartato (figuras 3 y 4).

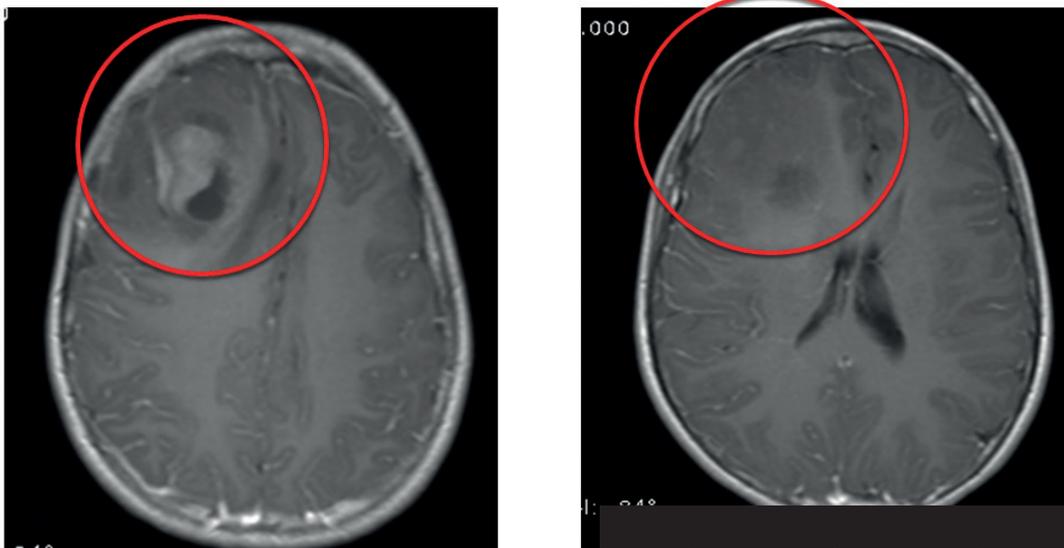
Las crisis epilépticas continuaron, muy frecuentes e intratables a pesar del tratamiento con múltiples anticonvulsivos. El paciente ingresó al servicio de urgencias en repetidas ocasiones por recurrencia de las crisis epilépticas y estado epiléptico. En tales ocasiones recibió carbamazepina, clobazam, topiramato, fenitoina, lacosamida, levetiracetam y clonazepam en forma seriada, hasta lograr dosis máxi-

mas, monitorizando los niveles séricos o hasta presentarse efectos adversos. El electroencefalograma (EEG) mostró disfunción cerebral difusa entremezclada con actividad epileptiforme frontal derecha, en tanto que la evaluación neuropsicológica reveló un coeficiente intelectual (CI) total de 78, con alteraciones en la atención global y disfunción ejecutiva.

Se inició terapia con dieta cetogénica tecnificada, con fórmula nutricional a base de grasas y triglicéridos de cadena media (TCM) con relación 4:1. El protocolo para implementar la dieta cetogénica incluyó la medición de cetosis en orina diariamente, con resultado entre + y ++, asistencia a consulta nutricional mensual y cumplimiento del plan de alimentación programado (al menos el 90% de las citas cumplidas con nutrición).

Se obtuvo control progresivo de las convulsiones y se evitaron los ingresos por urgencias y el estado epiléptico, gracias a lo cual se logró desmontar la mayoría de los anti-convulsivos en el transcurso de dos años. La reducción del número de convulsiones fue mayor al 80% a los seis meses de iniciada la dieta cetogénica; se continuó terapia adicional con clobazam y levetiracetam; no se observó progresión del tamaño tumoral ni recaída. El EEG y la evaluación neuropsicológica no tuvieron variación luego del tratamiento con dieta cetogénica.

A partir del bloque del espécimen tumoral se hizo el estudio molecular ampliado, cuyo resultado se describe en la tabla 1, junto con las implicaciones diagnósticas (3-6).



**Figura 1. RMN cerebral inicial. Esta secuencia T1 contrastado muestra una gran lesión heterogénea ocupante de espacio en la región frontal derecha, con herniación frontomesial a la izquierda, edema perilesional, obliteración del ventrículo lateral y captación leptomenígea e intraparenquimatosa del gadolinio. Resonador Philips 3, Tesla Ingenia™**

**Fuente: Imagen proporcionada por el paciente y su familia.**

En el paciente descrito no se encontraron mutaciones en la isocitrato deshidrogenasa 1 y 2 (IDH1/2) y el promotor de metilguanina metiltransferasa del DNA (MGMT) no estaba metilado, lo que corroboraba un tumor primario y confería un alto riesgo por pobre respuesta a la quimioterapia con temozolamida, respectivamente.



**Figura 2. RMN cerebral secuencia T1 con gadolinio 1 año postcraneotomía y resección. Resonador Philips 3, Tesla Ingenia™**

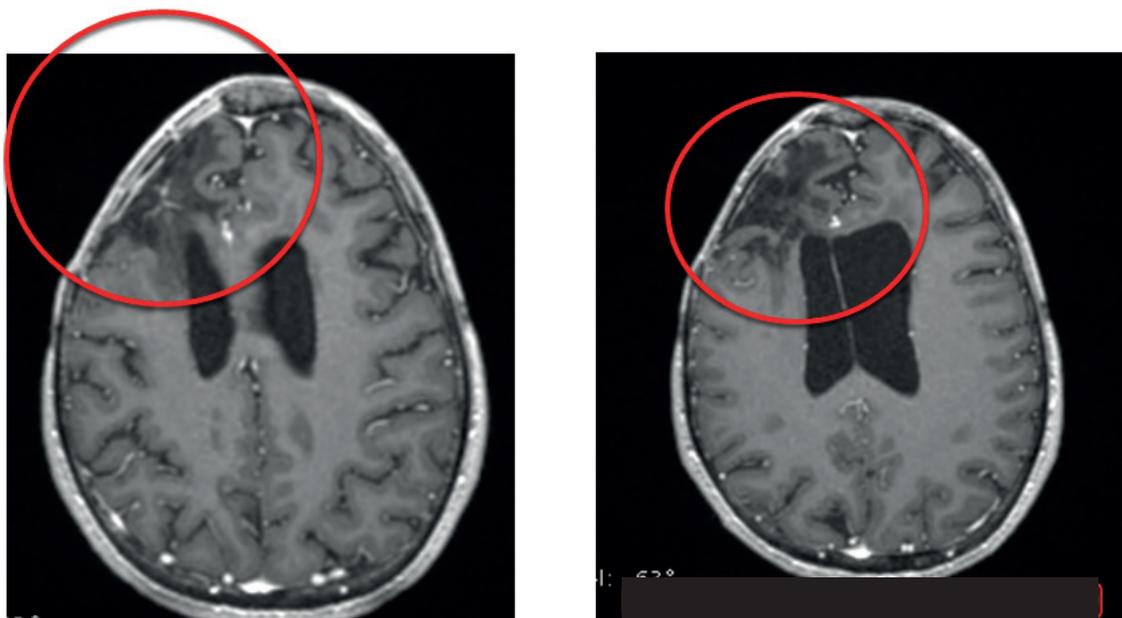
Fuente: Imagen proporcionada por el paciente y su familia.

## DISCUSIÓN

El glioblastoma es el tumor más agresivo del sistema nervioso central y presenta una supervivencia a los 18 meses inferior al 30% (7). Tiene alta probabilidad de infiltración, crecimiento acelerado, baja respuesta a la cirugía, quimioterapia y radiación. Se clasifica como un astrocitoma de grado IV/IV, cuyo crecimiento es infiltrativo y difuso, se desarrolla sobre todo en lóbulos frontales y casi siempre es unilateral. La piedra angular del tratamiento es la cirugía resectiva. No obstante, cuando se reseca quirúrgicamente suele haber reaparición del tumor (8).

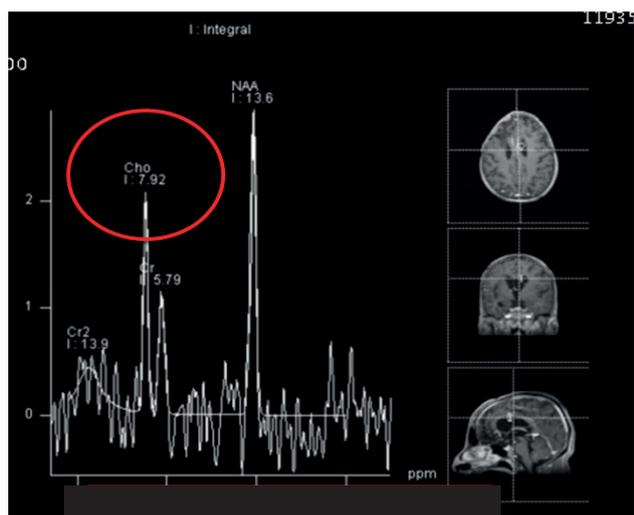
Los pacientes consultan las más de las veces por pérdida de la memoria, déficit neurológico focal, cefalea, convulsiones y náuseas. La biopsia se realiza para confirmar el diagnóstico anatomopatológico y usualmente se procede con la cirugía resectiva, radioterapia y quimioterapia con temozolamida y bevacizumab (9).

Se ha sugerido que la dieta cetogénica podría interrumpir varios procesos del metabolismo tumoral, además de facilitar el control de las convulsiones en epilepsia refractaria por el efecto Warburg. Las células sanas en presencia de buena oxigenación basan su metabolismo en la fosforilación oxidativa mitocondrial para generar adenosin trifosfato ATP, pero en hipoxia las células obtienen la energía mediante uso de glucólisis por descomposición no oxidativa.



**Figura 3. RMN cerebral secuencia T1 con gadolinio 2 años postcraneotomía y resección: se observa residuo tumoral, que tenía aumento de la captación y perfusión (no mostrado en esta imagen). Resonador Philips 3, Tesla Ingenia™**

Fuente: Imagen proporcionada por el paciente y su familia.



**Figura 4. RMN espectroscopia dos años postcraneotomía. Se observa elevación del pico de colina y alteración del ángulo de hunter en residuo tumoral. Resonador Philips 3, Tesla Ingenia™**

**Fuente: Imagen proporcionada por el paciente y su familia.**

Las células cancerosas a menudo tienen niveles aumentados de especies reactivas de oxígeno (ROS, por sus siglas en inglés), compuestos implicados en la inducción de la angiogénesis y el crecimiento tumoral (10). Se ha señalado que la dieta cetogénica reduce la producción de ROS en el cerebro e induce la activación de genes neuroprotectores, así como la apoptosis de células cancerosas (11,12). Esta dieta fue una opción de tratamiento para el paciente cuyo caso se refiere, en el que se puso en evidencia la reducción en el número, la frecuencia y la intensidad de las crisis epilépticas.

Se ha descrito una serie de marcadores genéticos en las células cancerígenas que predicen el origen primario o secundario del tumor, la respuesta al tratamiento y el pronóstico a largo plazo. La alteración genética más común descrita en el glioblastoma multiforme es la amplificación en el receptor para factor de crecimiento epidérmico (EGFR), una proteína transmembrana que regula la proliferación, la diferenciación y la supervivencia celular. Esta proteína al estar alterada, presenta una activación constitutiva de su actividad fosforilativa (13). Los estudios acerca de su valor pronóstico son contradictorios porque en algunos individuos se ve un peor desenlace, mientras que en otros se asocia con un mejor pronóstico.

Las enzimas isocitrato deshidrogenasa 1 y 2 (IDH 1/2) son enzimas del ciclo de Krebs, la primera ubicada en los peroxisomas y en el citoplasma y la segunda en la mitocondria. En general, su presencia indica un mejor pronóstico y mayor supervivencia (14). Algunos estudios sugieren que las

mutaciones de isocitrato deshidrogenasa 1 (IDH1) son de buen pronóstico en pacientes con gliomas secundarios (15).

La metilguanina metiltransferasa del DNA es una enzima reparadora del DNA durante la replicación celular (MGMT). MGMT se silencia cuando se metila y se inactiva la reparación del material nuclear. A pesar de esto, la metilación del MGMT es un factor predictor de respuesta a la temozolamida y la radioterapia (16).

Por otro lado, se han descrito la delección y la mutación en el gen codificante para el homólogo de tensina y fosfatasa (PTEN), relacionado con un peor pronóstico antes del uso de la temozolamida, pero en este momento, con el advenimiento de este quimioterapéutico, no se predice respuesta o supervivencia (17).

La mutación en el promotor de la transcriptasa inversa de la telomerasa (TERT) está implicada en la actividad de la telomerasa, la cual aumenta la autorrenovación celular y es de mal pronóstico (18).

En el paciente cuyo caso se reporta se encontraron marcadores genéticos de mal pronóstico, entre ellos ausencia de metilación del MGMT, ausencia de mutación IDH1/2 y ausencia de mutación del TERT. La mutación del PTEN no tiene implicaciones pronósticas porque el paciente accedió a la terapia con temozolamida. El paciente lleva más de ocho años de supervivencia a la fecha de publicación de este artículo, a pesar de haberse encontrado marcadores moleculares de mal pronóstico.

La tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés) cerebral podría ayudar a distinguir la naturaleza necrótica o neoplásica de la lesión remanente luego del tratamiento del glioblastoma multiforme y, asimismo, a señalar si predominan los hallazgos compatibles con radionecrosis o recaída tumoral. A este paciente no se le realizó PET cerebral porque las características clínicas, radiológicas, microscópicas y genéticas confirmaban un tumor de mayor grado (9).

La terapia con dieta cetogénica podría ser un tratamiento controlador del crecimiento tumoral en los pacientes con glioblastoma multiforme llevados a cirugía resectiva, quimio y radioterapia. En el paciente cuyo caso se reporta, no se consideró adicionar bevacizumab por el control alcanzado en este momento de la enfermedad y porque la relación riesgo-beneficio era desfavorable.

### Agradecimientos

Al paciente y a su familia por facilitar la historia clínica, las ayudas diagnósticas y la autorización para la publicación, quienes tienen conocimiento de esta mención y están de acuerdo con aparecer en la publicación.

**Tabla 1. Alteraciones genéticas en el espécimen de glioblastoma multiforme del paciente descrito.**

Alteración genética	Descripción de la alteración genética	Interpretación	Resultado en el paciente descrito
Metilación del promotor de metilguanina metiltransferasa del DNA (MGMT)	Enzima de reparación del DNA durante la replicación celular. Al metilarse, esta se silencia y reduce su expresión, lo que conlleva menor reparación del daño del DNA	Cuando el MGMT está metilado, predice respuesta favorable a la quimioterapia con temozolamida y radioterapia y mayor tiempo de supervivencia	Promotor de MGMT no metilado
Amplificación en el receptor para factor de crecimiento epidérmico (EGFR)	Es la alteración genética más común en el glioblastoma. Implica disregulación en la cascada de señalización celular relacionada con proliferación, migración, diferenciación y supervivencia de las células del sistema nervioso central. La mutación implica activación constitutiva en su actividad fosforilativa	Marcador de glioblastoma primario. Sin embargo, los estudios acerca de su valor pronóstico han arrojado resultados conflictivos	No amplificado
Mutaciones en la Isocitrato deshidrogenasa 1/2 (IDH1/2)	IDH1/2 son enzimas que funcionan a nivel del ciclo de Krebs, la primera en los peroxisomas y citoplasma, la segunda en la mitocondria. No se conoce a profundidad como afectan la biología tumoral	Marcador de glioblastoma secundario con localización preferencial en lóbulos temporales y frontales. Asociado a mejor pronóstico	Sin mutación
Delección y mutación en gen codificante para homólogo de tensina y fosfatasa (PTEN)	Regulador negativo de la cascada de señalización que estimula la proliferación celular en respuesta a factores de crecimiento. Su delección implica aumento en las cascadas de señalización de proliferación celular	Antes del uso de temozolamida, confería un peor pronóstico, con menor tiempo de supervivencia. Desde la introducción de este medicamento no tiene valor predictivo	Mutación en 10q23.31, heterocigoto en arg234-to-gln (R234Q), exon 7 de este gen
Mutación en el promotor de transcriptasa inversa de la telomerasa (TERT)	Aumento de la expresión y actividad de la telomerasa, la cual es responsable de la autorrenovación celular	Confiere un mal pronóstico	Sin mutación

Fuente (12).

**Declaración de conflicto de intereses**

Los autores declaran no tener conflicto de intereses para la elaboración de esta publicación.

**Financiación**

Los autores no recibieron recursos económicos.

**REFERENCIAS**

- Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, editors. WHO classification of tumours of the central nervous system. 4.a ed. Revisada. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2016. doi: 10.2176/nmc.ra.2017-0010.
- Verhaak RGW, Hoadley KA, Purdom E, Wang V, Qi Y, Wilkerson MD, et al. Integrated genomic analysis identifies clinically relevant subtypes of glioblastoma characterized by abnormalities in PDGFRA, IDH1, EGFR, and NF1. *Cancer Cell*. 2010;17(1):98-110. doi: 10.1016/j.ccr.2009.12.020.
- Reifenberger G, Wirsching HG, Knobbe-Thomsen CB, Weller M. Advances in the molecular genetics of gliomas - implications for classification and therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2017;14(7):434-52. doi: 10.1038/nrclinonc.2016.204.
- Amelot A, De Cremoux P, Quillien V, Polivka M, Adle-Biasette H, Lehmann-Che J, et al. IDH-mutation is a weak predictor of long-term survival in glioblastoma patients. *Plos One*. 2015;10(7):e0130596. doi: 10.1371/journal.pone.0130596.
- Crespo I, Vital AL, Gonzalez-Tablas M, Patino MC, Otero A, Lopes MC, et al. Molecular and genomic alterations in glioblastoma multiforme. *Am J Pathol*. 2015;185(7):1820-33. doi: 10.1016/j.ajpath.2015.02.023.
- Li QJ, Cai JQ, Liu CY. Evolving molecular genetics of glioblastoma: *Chin Med J (Engl)*. 2016;129(4):464-71. doi: 10.4103/0366-6999.176065.
- Trujillo FG, Noriega CC, Castro OJ, Olaya N, Penagos PJ, Zubieta C. Glioblastoma multiforme: actualidad en marcadores

- biomoleculares como factores de pronóstico a propósito de una serie de casos con sobrevida mayor a 2 años en el Instituto Nacional de Cancerología. INC- Colombia. *Acta Neurol Colomb.* 2014;30(4):282-9.
8. Ceccarelli M, Barthel FP, Malta TM, Sabedot TS, Salama SR, Murray BA, et al. Molecular profiling reveals biologically discrete subsets and pathways of progression in diffuse glioma. *Cell.* 2016;164(3):550-63. doi: 10.1016/j.cell.2015.12.028.
  9. Batash R, Asna N, Schaffer P, Francis N, Schaffer M. Glioblastoma multiforme, diagnosis and treatment; recent literature review. *Curr Med Chem.* 2017;24(27). doi: 10.2174/0929867324666170516123206.
  10. Champ CE, Palmer JD, Volek JS, Werner-Wasik M, Andrews DW, Evans JJ, et al. Targeting metabolism with a ketogenic diet during the treatment of glioblastoma multiforme. *J Neurooncol.* 2014;117(1):125-31. doi: 10.1007/s11060-014-1362-0.
  11. Maroon J, Bost J, Amos A, Zuccoli G. Restricted calorie ketogenic diet for the treatment of glioblastoma multiforme. *J Child Neurol.* 2013;28(8):1002-8. doi: 10.1177/0883073813488670.
  12. Winter SF, Loebel F, Dietrich J. Role of ketogenic metabolic therapy in malignant glioma: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2017;112:41-58. doi: 10.1016/j.critrevonc.2017.02.016.
  13. Sun Y, Goderie SK, Temple S. Asymmetric distribution of EGFR receptor during mitosis generates diverse CNS progenitor cells. *Neuron.* 2005;45(6):873-86. doi: 10.1016/j.neuron.2005.01.045.
  14. Berghoff AS, Kiesel B, Widhalm G, Wilhelm D, Rajky O, Kurscheid S, Kresl P, Wöhrer A, Marosi C, Hegi M, et al. Correlation of immune phenotype with IDH mutation in diffuse glioma. *Neuro Oncol.* 2017;19:1460-8. doi: 10.1093/neuonc/nox054.
  15. Luoto S, Hermelo I, Vuorinen EM, Hannus P, Kesseli J, Nykter M, Granberg KJ. Computational characterization of suppressive immune microenvironments in glioblastoma. *Cancer Res.* 2018;78:5574-85. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-17-3714.
  16. Hegi ME, Dierens AC, Gorlia T, Hamou MF, de Tribolet N, Weller M, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005;352:997-1003. doi: 10.1056/NEJMoa043331.
  17. Li J, Yen C, Liaw D, Podsypanina K, Bose S, Wang SI, Puc J, Miliareis C, Rodgers L, McCombie R, et al. PTEN, a putative protein tyrosine phosphatase gene mutated in human brain, breast, and prostate cancer. *Science.* 1997;275:1943-7. doi: 10.1126/science.275.5308.1943.
  18. Smith JS, Tachibana I, Passe SM, Huntley BK, Borell TJ, Iturria N, et al. PTEN mutation, EGFR amplification, and outcome in patients with anaplastic astrocytoma and glioblastoma multiforme. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93:1246-56. doi: 10.1093/jnci/93.16.1246.