

Gliomas Difusos en Adultos: Prevalencia de la Mutación IDH1 en un Hospital Universitario

<https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2024v70n4.4936>

Gliomas Difusos do Adulto: Prevalência da Mutação IDH1 em um Hospital Universitário

Adult Diffuse Gliomas: Prevalence of the IDH1 Mutation in a University Hospital

Vitor Bonk Rizzo¹; Michelle Arrata Ramos²; Eduardo Morais de Castro³; Pedro Helo dos Santos Neto⁴; Samya Hamad Mehanna⁵

RESUMEN

Introducción: Los gliomas pertenecen a los tumores primarios del sistema nervioso central y son neoplasias originadas en las células de la neuroglia. Se clasifican por el patrón de infiltración, grado histopatológico y alteraciones moleculares. Las mutaciones en la enzima isocitrato deshidrogenasa (IDH) identificadas en algunos tumores gliales marcan el inicio de la carcinogénesis, aumentando la funcionalidad de las enzimas metabólicas IDH1 e IDH2. Así, se dividen los gliomas difusos del adulto por la detección de esta mutación, determinando características que pueden facilitar el tratamiento, existiendo terapias dirigidas específicas como vorasidenib e ivosidenib que mejoran el pronóstico de los pacientes. **Objetivo:** Analizar y correlacionar la prevalencia de la mutación IDH1-R132H, detectada a través de un examen inmunohistoquímico tumoral, y evaluar la epidemiología de los pacientes con gliomas sometidos a tratamiento quirúrgico entre 2019 y 2023 en el Hospital Universitario Evangélico Mackenzie (HUEM). **Método:** Estudio transversal y analítico, con recolección de datos históricos de historias clínicas del HUEM, analizando el informe anatomopatológico. La muestra final está compuesta por 67 pacientes. **Resultados:** Hubo mayor prevalencia de casos en el sexo masculino, raza blanca, con el grupo de edad entre 61-70 años. En cuanto a los subtipos, el origen en astrocitos fue el principal. Los glioblastomas IDH salvaje de grado histológico 4 prevalecieron. En el periodo estudiado, la mayoría falleció. **Conclusión:** La presencia de mutaciones IDH1, junto con otras alteraciones genómicas, puede definir el pronóstico y la estrategia de elección para el tratamiento de los pacientes. De esta forma, se evidencia la importancia de ampliar el conocimiento inmunohistoquímico de los gliomas, ya que esto puede llevar a estrategias terapéuticas más efectivas.

Palabras clave: Glioma/cirugía; Mutación; Inmunohistoquímica.

RESUMO

Introdução: Os gliomas pertencem aos tumores primários do sistema nervoso central e são neoplasias originárias nas células da glia. São classificados pelo padrão de infiltração, grau histopatológico e alterações moleculares. Mutações na enzima isocitrato desidrogenase (IDH), identificada em alguns tumores gliais, marcam o início da carcinogénesis, aumentando a funcionalidade das enzimas metabólicas IDH1 e IDH2. Assim, dividem-se os gliomas difusos do adulto pela detecção dessa mutação, determinando características que podem facilitar o tratamento, havendo terapias-alvo específicas, como vorasidenib e ivosidenib, que melhoram o prognóstico dos pacientes. **Objetivo:** Analisar e correlacionar a prevalência da mutação IDH1-R132H, detectada por meio de exame imuno-histoquímico tumoral e avaliar a epidemiologia dos pacientes com gliomas submetidos a tratamento cirúrgico entre 2019 e 2023 no Hospital Universitário Evangélico Mackenzie (HUEM). **Método:** Estudo transversal e analítico, com coleta de dados históricos de prontuários médicos do HUEM, analisando o laudo anatomopatológico. A amostra final é composta por 67 pacientes. **Resultados:** Houve maior prevalência dos casos no sexo masculino, raça branca, com a faixa etária entre 61-70 anos. Quanto aos subtipos, a origem em astrócitos foi a principal. Os glioblastomas IDH-selvagem grau histológico 4 prevaleceram. No período estudado, a maioria veio a óbito. **Conclusão:** A presença de mutações IDH1, somada a demais alterações genômicas, pode definir o prognóstico e a estratégia de escolha para o tratamento dos pacientes. Dessa forma, evidencia-se a importância de ampliar o conhecimento imuno-histoquímico dos gliomas, visto que isso pode levar a estratégias terapêuticas mais efetivas.

Palavras-chave: Glioma/cirurgia; Mutação; Imuno-Histoquímica.

ABSTRACT

Introduction: Gliomas are part of the primary tumors of the central nervous system and are neoplasms originating from glial cells. They are classified by the pattern of infiltration, histopathological grade, and molecular alterations. Mutations in the isocitrate dehydrogenase (IDH) enzyme identified in some glial tumors mark the beginning of carcinogenesis, increasing the functionality of the metabolic enzymes IDH1 and IDH2. Thus, adult diffuse gliomas are divided by the detection of this mutation, determining characteristics that can facilitate treatment, with specific targeted therapies such as vorasidenib and ivosidenib that improve patient prognosis. **Objective:** To analyze and correlate the prevalence of the IDH1-R132H mutation detected through tumor immunohistochemical examination and to evaluate the epidemiology of patients with gliomas who underwent surgical treatment between 2019 and 2023 at the Evangelical Mackenzie University Hospital (HUEM). **Method:** Cross-sectional and analytical study, with the collection of historical data from medical records at HUEM, analyzing the pathological anatomy report. The final sample consisted of 67 patients. **Results:** There was a higher prevalence of cases in white males, aged between 61-70 years. Regarding subtypes, the origin in astrocytes was the main one. IDH-wildtype glioblastomas of histological grade 4 prevailed. During the study period, the majority passed away. **Conclusion:** The presence of IDH1 mutations, combined with other genomic alterations, can define the prognosis and the strategy of choice for treating patients. Thus, it shows the importance of expanding immunohistochemical knowledge of gliomas, as this can lead to more effective therapeutic strategies.

Key words: Glioma/surgery; Mutation; Immuno-Histochemistry.

^{1,2,5}Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná. Curitiba (PR), Brasil. E-mails: vitorrizzo03@hotmail.com; michellearrata@gmail.com; samyahm88@gmail.com. Orcid iD: <https://orcid.org/0009-0003-5825-4935>; Orcid iD: <https://orcid.org/0009-0000-8731-0527>; Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0002-6636-1314>

³Faculdades Pequeno Príncipe. Curitiba (PR), Brasil. E-mail: medmoca@gmail.com. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0001-6136-2660>

⁴Hospital Universitário Evangélico Mackenzie. Curitiba (PR), Brasil. E-mail: Pedrohsneto@outlook.com. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0002-4720-8605>

Dirección para correspondencia: Vitor Bonk Rizzo. Rua João Batista Carcereri, 228 – Pilarzinho. Curitiba (PR), Brasil. CEP 80120-180, E-mail: vitorrizzo03@hotmail.com



INTRODUCCIÓN

Los gliomas son neoplasias derivadas de células de la neuroglia y forman parte del grupo heterogéneo de tumores primarios del sistema nervioso central (SNC). Constituyen el 30% de todas las neoplasias cerebrales y el 80% de los cánceres en esa región. Los gliomas se subdividen y clasifican de acuerdo con tipo histológico, grado de agresividad y características moleculares¹. La incidencia de los gliomas es variable alrededor del mundo, teniendo una tasa global media de 3,4 casos por 100 000 habitantes al año. La ocurrencia en el sur del Brasil es considerablemente mayor, siendo por cada 100 000 habitantes de 10,17 casos en hombres y de 8,52 casos en mujeres al año².

Las enzimas isocitrato deshidrogenasa 1 (IDH1) y 2 (IDH2) realizan parte del ciclo de Krebs, responsable por los procesos celulares de la glucosa, metabolismo de la glutamina y lipogénesis³. La identificación de la mutación del gen *IDH* revolucionó la clasificación de los gliomas difusos de los adultos, en los protocolos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2016 y recientemente en los de 2021^{3,4}. Se sabe, inclusive, que todos los oligodendrogliomas, por definición, poseen esta alteración genética. Además, a partir de este análisis, es posible dividir astrocitomas en IDH mutante y IDH salvaje⁴.

El uso de pruebas genéticas para esta constatación es poco accesible aún, por esto la técnica más utilizada es el estudio inmunohistoquímico de los tumores⁵. La mutación identificada por este método es la R132H del *IDH1*, siendo ampliamente usada como medio diagnóstico para la correcta subclasificación. Aproximadamente el 25% de los pacientes con gliomas presentan mutación del *IDH1/IDH2*, proporcionando resultados pronósticos y terapéuticos mejores a los pacientes^{5,6}, ya que las terapias direccionadas hacia gliomas con la mutación IDH1-R132H están siendo desarrolladas y se han concentrado principalmente en el uso de inhibidores de IDH mutante, que buscan reducir la producción del oncometabolito 2-hidroxiglutarato (2-HG), asociado a la progresión tumoral⁶. En este contexto, el objetivo general de la investigación es evaluar la prevalencia de la mutación IDH1-R132H en gliomas en un hospital de Paraná, catalogando características epidemiológicas poblacionales y relacionándolas con factores pronósticos.

MÉTODO

Estudio transversal y retrospectivo con enfoque cuantitativo, realizado en el estado de Paraná, Curitiba, en el cual se revisaron historias clínicas del Hospital Universitario Evangélico Mackenzie (HUEM). La obtención de datos se dio entre noviembre de 2019 y junio de 2023 mediante la revisión de los informes inmunohistoquímicos y anato-

mopatológicos de las piezas quirúrgicas para la evaluación de la mutación IDH1-R132H de los pacientes sometidos a neurocirugía con edad superior a 18 años. Fueron excluidos los pacientes pediátricos, sin datos en la historia y/o con análisis inmunohistoquímico incompleto. Además, diversas variables fueron consideradas, como sexo, edad, raza, tipo/grado histológico y desenlace clínico.

El análisis inmunohistoquímico de gliomas es una herramienta esencial para la caracterización molecular de estos tumores⁷. Los marcadores inmunohistoquímicos comúnmente utilizados incluyen la IDH1, el síndrome de alfa talasemia/retardo mental ligado al X (ATRX), la proteína tumoral p53 y el Ki-67, todos realizados en la muestra determinada⁷. Para la interpretación diagnóstica microscópica, se tiene los siguientes parámetros definidos por la literatura:

- ATRX: la pérdida de la presencia (ausencia de inmunomarcación) de las células tumorales está frecuentemente asociada a gliomas mutantes de IDH, particularmente aquellos de linaje astrocítico⁷. La pérdida de ATRX, junto con la mutación de TP53, puede ayudar a diferenciar astrocitomas mutantes de IDH de otros subtipos⁷.
- p53: utilizada como un sustituto para mutaciones en el gen TP53⁷. La abundante presencia (inmunomarcación fuerte y difusa) de p53 se observa frecuentemente en gliomas mutantes de IDH, especialmente en aquellos sin co-delección 1p/19q⁷.
- Ki-67: el índice de marcación de Ki-67 es un predictor de la proliferación celular, siendo utilizado para evaluar la agresividad del tumor⁷. La positividad nuclear de la inmunorreacción se cuantifica en valores por porcentaje⁷.
- IDH1-R132H: uso de anticuerpos monoclonales que son eficaces en la detección de la proteína mutante⁷. En el análisis microscópico, cuando muestra coloración citoplasmática fuerte y, en menor grado, nuclear en células tumorales, favorece el patrón mutante de los gliomas estudiados⁷. Si la coloración fuere negativa, pero hubiere sospecha clínica, existe la recomendación de realizar análisis genético complementario para buscar otras mutaciones en IDH1 o IDH2, aunque no disponible en el servicio en cuestión⁷.

Para el análisis de los datos, las informaciones fueron exportadas hacia una hoja de cálculo del software *Microsoft Office Excel*, en la cual fueron tratados mediante estadística descriptiva en números absolutos y porcentuales. En los datos aplicables, se realizó la prueba de Fisher con significación de 0,05.

La investigación fue aprobada por el Comité de Ética en Pesquisa del HUEM con el número de parecer 6.082.856 (CAAE: 69638223.9.0000.0103), conforme con lo exigido por la Resolución nº 466/12⁸ del Consejo Nacional de

Investigación, que reglamenta la investigación científica en seres humanos. A continuación, los datos obtenidos fueron comparados con la literatura obtenida sobre la temática.

RESULTADOS

En el período de noviembre de 2019 a junio de 2023, se registraron 67 casos de gliomas cerebrales atendidos en el Centro de Asistencia en Alta Complejidad del hospital y que cumplieron con los criterios de inclusión de la investigación. La Tabla 1 presenta la caracterización de la muestra distribuida por sexo. La distribución demuestra la prevalencia masculina, que totalizó el 59,7% de los casos. La tabla también registra la distribución de los pacientes con gliomas de acuerdo con el grupo etario (intervalo de diez años). El grupo

entre 61 y 70 años fue el más acometido, con el 29,85% de los casos. Con relación a la raza, hubo un notorio predominio en la población blanca en el 88,06% de la muestra (Tabla 1).

Con relación a la distribución de los aspectos histopatológicos, los astrocitomas se destacaron en el 91,9% de los casos, incluyendo en este grupo los identificados como glioblastoma. Para la categorización respecto al grupo de los tumores, se dividieron en grado bajo (corresponde al grado 2 de la OMS) y grado alto (incluyendo grados 3 y 4), en conformidad con la literatura descrita⁸. Las neoplasias de grado alto fueron las más incidentes, representando el 88,7% de la muestra, mientras que las de grado bajo representaron el 11,3%.

La Tabla 2 presenta los resultados del análisis inmunohistoquímico para investigación de la expresión de IDH1-R132H, además de analizarse también los anticuerpos para P53 y ATRX, sumados a la evaluación del índice proliferativo (Ki-67). Los casos en que hubo positividad del anticuerpo IDH1-R132H son definidos como mutados y suelen estar acompañados de un patrón anormal de P53 y pérdida de la expresión de ATRX. La mutación IDH investigada se detectó en el 21% de la muestra. Sobre el Ki-67, expresado en media general, cuanto mayor es el porcentaje evaluado microscópicamente, la neoplasia se indica más agresiva, con velocidad de crecimiento acelerada, ya valores que superan el 20% son considerados elevados⁹.

A partir del análisis conjunto de la histopatología y de los resultados inmunohistoquímicos, considerando la clasificación más actualizada de la OMS⁹, todas las entidades patológicas diagnosticadas en la población estudiada están en la Tabla 3. La neoplasia predominante fue el glioblastoma IDH salvaje, grado 4, representando el 75,8% de los casos.

Con relación al desenlace clínico de los pacientes con gliomas (Tabla 4), fueron categorizados en dos grupos: vivos y fallecidos. La tasa de mortalidad fue significativa, representando el 67,16% de la muestra. En cuanto a los pacientes en cuidados paliativos que recibieron alta, estos fueron cuatro de los 22 pacientes del grupo “vivos”.

Tabla 1. Distribución según los datos clínicos de los pacientes con gliomas: sexo, edad y raza (n=67)

Datos clínicos			
n=67	Perfil	n	%
Sexo	Masculino	40	59,70%
	Femenino	27	40,30%
Edad	11-20 años	2	2,99%
	21-30 años	1	1,49%
	31-40 años	10	14,93%
	41-50 años	9	13,43%
	51-60 años	15	22,85%
	61-70 años	20	29,85%
	71-80 años	8	11,94%
	81-90 años	2	2,99%
Raza	Blanca	59	88,06%
	Parda	5	7,46%
	Sin información	3	4,48%

Tabla 2. Resultado del análisis inmunohistoquímico de los anticuerpos IDH1, P53, ATRX, Ki-67 con relación al grado histológico tumoral (n=62)

Anticuerpos	Resultado	AST/OLIG grado 2	AST/OLIG grado 3	AST grado 4	GBM
IDH	Positivo	6	3	4	0
	Negativo	1	1	0	47
P53	Salvaje	6	3	1	42
	Mutado	1	1	3	5
ATRX	Manifiesto	5	4	1	46
	No manifiesto	2	0	3	1
KI-67	% promedio	3,75%	18,75%	35%	37,7%

Leyendas: AST = Astrocitoma; OLIG = Oligodendroglioma; GBM = Glioblastoma.



Al relacionar la presencia o ausencia de mutación IDH1-R132H en los gliomas de grado alto y fallecimiento, se verifica que el 90% de los pacientes era IDH salvaje y solo el 10% era IDH mutante, con resultado estadístico sin significación ($p=0,1934$), conforme a lo mostrado en el Gráfico 1. Con relación al desenlace clínico, asociando con los gliomas clasificados como grado alto (Gráfico 1), los pacientes fueron categorizados en dos grupos: vivos y fallecidos. La tasa de mortalidad fue más prevalente en el grupo de los glioblastomas, representando el 65,45% (36 pacientes) de la muestra. En el grupo de los gliomas de grados 3 y 4 IDH mutado, el porcentaje de pacientes vivos (4 pacientes) y de fallecidos (4 pacientes) fue equivalente, correspondiendo, cada uno, al 7,27%. En el grupo de los glioblastomas, los pacientes en cuidados paliativos que recibieron alta representaron tres de los once pacientes en el grupo de los “vivos” correspondiendo al 5,45%.

DISCUSIÓN

En 2008, estudios de la secuencia de los exomas de gliomas grado 4, llamados clásicamente glioblastomas, identificaron mutaciones en un gen del ciclo de Krebs en la enzima IDH⁶. Nuevas investigaciones demostraron posteriormente que esta alteración genética se encontró en alrededor del 80% de los gliomas de grados 2 y 3, en el 73% de los glioblastomas tenidos en esa época como secundarios y en el 3,7% de los primarios^{5,6}. Las enzimas IDH1 y IDH2 catalizan la conversión del isocitrato en alfaetoglutarato, una reacción de descarboxilación⁶. En casos de mutaciones en estos genes, ocurriendo frecuentemente en el exón 4, en los *hotspots* R132H de *IDH1* y R140 y R172 de *IDH2*, se inducen alteraciones enzimáticas en las células gliales⁶. Así, se da la conversión del isocitrato en 2-HG, considerada un metabólico oncogénico que inhibe, por lo tanto, las funciones de las enzimas dependientes de alfaetoglutarato⁶.

De esta forma, las mutaciones de *IDH* marcan el inicio de la patogénesis de determinadas neoplasias gliales, con-

firiendo un aumento en la funcionalidad de las enzimas metabólicas IDH1 y IDH2³. Estas enzimas pasan a producir en mayor cantidad el oncometabolito 2-HG, cuyos efectos en los estados epigenómicos celulares y en la regulación génica alteran drásticamente la homeostasis celular, facilitando, por ejemplo, pérdidas funcionales en genes como ATRX y TP53, los cuales respectivamente están asociados a la inestabilidad genómica y a la supresión tumoral⁵.

Con relación al perfil epidemiológico de los pacientes diagnosticados con gliomas cerebrales en el período de noviembre de 2019 a junio de 2023 en el HUEM, los hombres fueron más afectados que las mujeres, representando aproximadamente el 60% de los casos. El acometimiento 1,4 veces mayor en hombres puede explicarse por diversos factores. Por ejemplo, la testosterona puede estimular el

Tabla 4. Desenlace de los pacientes con gliomas (n=67)

Desenlace	n=67	%
Vivos	22	32,84%
Fallecidos	45	67,16%
Total	67	100%

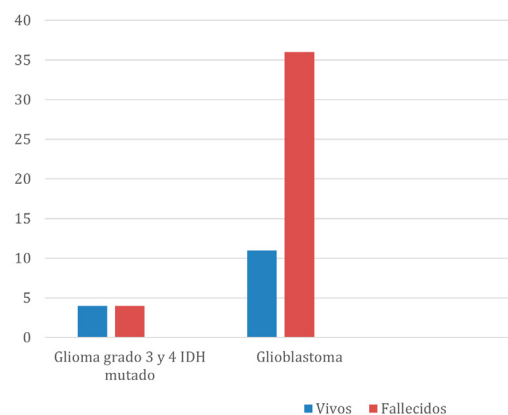


Gráfico 1. Relación entre el desenlace clínico y la clasificación de los gliomas de grado alto (n=55)

Tabla 3. Clasificación de los gliomas según la nomenclatura actualizada de la OMS de 2021 (n=62)

Clasificación de la OMS 2021	n=62	%
Astrocitoma IDH mutante, grado 2	4	6,44%
Astrocitoma IDH mutante, grado 3	2	3,22%
Astrocitoma IDH mutante, grado 4	4	6,44%
Glioblastoma IDH salvaje, grado 4	47	75,8%
Oligodendroglioma IDH mutante, grado 2	3	4,83%
Oligodendroglioma IDH mutante, grado 3	1	1,61%
Oligodendroglioma IDH salvaje, grado 3	1	1,61%
Total	62	100%

Leyenda: OMS = Organización Mundial de la Salud.

crecimiento de los glioblastomas por medio del receptor androgénico, promoviendo mayor proliferación celular y progresión tumoral. En contraste, el estrógeno puede ofrecer protección contra el desarrollo de esos tumores, lo que puede explicar la menor incidencia en mujeres^{10,11}.

Además, las variaciones genéticas y moleculares entre los sexos desempeñan un papel crucial, y las mutaciones en genes como *TP53* y *EGFR* pueden ser más prevalentes en la población masculina, lo que puede generar impacto en el tratamiento y el pronóstico¹², además de contribuir para la mayor prevalencia de los gliomas en hombres^{13,14}. Con referencia a la distribución etaria de los casos de gliomas, presentada en la Tabla 1, se observa que el principal grupo etario afectado fue el de 51 a 70 años, y en total fueron registrados 66 casos, y el 73,96% de ellos ocurrió en pacientes con 50 años o más. De acuerdo con los datos estadounidenses más recientes, el pico de incidencia de glioblastoma ocurre en el grupo etario entre 65 y 74 años¹², estando en consonancia con la muestra regional brasileña estudiada¹⁵.

La incidencia de gliomas también presenta variaciones significativas entre diferentes grupos raciales alrededor del mundo. Estudios recientes indican que, en los Estados Unidos, la tasa de incidencia de glioblastoma es mayor entre blancos en comparación con negros y asiáticos. De acuerdo con datos de la *American Brain Tumor Association* (2022)¹⁵ y del estudio de Ostrom et al.¹⁶, los blancos tienen una tasa de incidencia aproximadamente 1,5 a 2 veces mayor que la de los negros^{15,16}.

El análisis de los gliomas realizado reveló informaciones significativas sobre la distribución de los tipos moleculares y su relación con el grado histológico de los tumores, representados en la Tabla 3. La mutación del gen *IDH1*, un importante marcador diagnóstico y pronóstico en gliomas, mostró ser altamente prevalente en tumores de grados histológicos inferiores a cuatro. Estos hallazgos corroboran la literatura que indica un predominio de la mutación *IDH1* en tumores de grado bajo, incluyendo astrocitomas y oligodendrogliomas, y su ausencia en glioblastomas anteriormente designados como primarios, que poseen un perfil molecular distinto y más agresivo^{17,18}.

El análisis del marcador P53 reveló que la forma salvaje fue predominante en grados histológicos más bajos. Además, los casos de sobreexpresión para proteína P53 se observaron asociados a casos *IDH1* mutados (3 casos) y no mutados (5 casos de glioblastoma). El predominio de *TP53* mutado en gliomas de grado alto es resultado de la evasión de los mecanismos de control celular y la promoción de un fenotipo tumoral más agresivo, caracterizado por mayor proliferación celular, resistencia a la apoptosis y ser invasivo. Estas alteraciones moleculares están íntimamente relacionadas a la progresión tumoral y al empeoramiento del desenlace clínico en estos pacientes¹⁹. Respecto al marcador ATRX,

los resultados indicaron ausencia de expresión de ATRX en casos *IDH1* mutantes de grado alto; al final, la pérdida de ATRX, una proteína involucrada en el mantenimiento de la estabilidad genómica y en la regulación de la estructura de la cromatina, ha sido ampliamente correlacionada con la agresividad en gliomas cerebrales. La inactivación de ATRX, observada frecuentemente en subtipos específicos de gliomas, tiene como resultado alteraciones epigenéticas que favorecen la inestabilidad telomérica y la replicación aberrante del ADN¹⁹.

El análisis inmunohistoquímico de los 62 casos, referente a la Tabla 3, reveló variación significativa en los tipos y grados histológicos, con un predominio notable de glioblastomas *IDH* salvaje (75,8%) en esta muestra. Este patrón es consistente con la literatura actual, que describe a los glioblastomas como los gliomas más frecuentes y agresivos, asociados con la ausencia de la mutación *IDH1*¹⁹. En términos de números absolutos, mientras que el glioblastoma *IDH* salvaje es responsable por aproximadamente el 60% de los gliomas difusos (incluyendo todos los grados), los astrocitomas *IDH* mutados representan entre el 20% y el 30% de estos tumores^{19,20}.

La inmunohistoquímica para detección de mutaciones *IDH1*-R132H en gliomas presenta varias limitaciones²⁰. Ella puede resultar en resultados falso-negativos, especialmente en secciones examinadas a partir de material perioperatorio, en virtud de la calidad del tejido y/o del anticuerpo utilizado²⁰. Adicionalmente, la inmunohistoquímica no detecta mutaciones raras de *IDH1* además de la R132H, lo que puede generar discrepancias con relación a los métodos de secuenciación de ADN^{20,21}. La heterogeneidad de la coloración en las células tumorales también puede dificultar la interpretación de los resultados²⁰. A pesar de ser una técnica rápida y accesible, la necesidad de confirmación mediante análisis genético es evidente, especialmente en casos con sospecha de mutaciones no R132H, pero el obstáculo de acceso y disponibilidad de estos exámenes en las instituciones públicas brasileñas puede limitar la confirmación²⁰.

Los resultados también destacan la importancia de la mutación *IDH1* en la clasificación según la OMS de los gliomas. La clasificación OMS considera ahora a la mutación *IDH1* como uno de los principales criterios para la definición de gliomas, diferenciando los astrocitomas y oligodendrogliomas *IDH* mutantes de los casos *IDH* salvajes²¹. Pacientes con gliomas portadores de mutaciones *IDH1* presentan sobrevida global y sobrevida libre de progresión significativamente mejores en comparación con aquellos con tumores *IDH1* salvajes²¹. Un metaanálisis reveló que la mutación *IDH1* está asociada a una reducción significativa en el riesgo de mortalidad en pacientes con glioblastoma, con un riesgo relativo de 0,43, indicando una disminución del 57% en el riesgo de muerte con relación a los pacientes sin la mutación²².



Otro estudio mostró que la presencia de mutaciones IDH1/2 en gliomas está asociada a un mejor pronóstico, con una razón de riesgo combinada para sobrevida global de 0,33, sugiriendo una reducción del 67% en el riesgo de muerte²³.

La sobrevida media para pacientes con gliomas IDH mutantes de grados 2 y 3 varía entre siete y diez años, dependiendo del subtipo tumoral y de los tratamientos aplicados⁴. Ya para casos IDH salvaje (glioblastomas) es generalmente entre 12 y 15 meses, aun con tratamiento intensivo incluyendo cirugía, radioterapia y quimioterapia⁴. Estos datos resaltan la importancia del *status* de IDH no solo en el diagnóstico, sino como un factor crítico en la estratificación pronóstica y en la toma de decisiones terapéuticas para pacientes con gliomas cerebrales.

Conocer la presencia de la mutación IDH tiene significación para el enfoque terapéutico del paciente, dado que se están desarrollando medicamentos que actúan en la bioquímica de la enzima IDH. Vorasidenib, un inhibidor de IDH1/2, aprobado recientemente en agosto de 2024 por la *Food and Drug Administration* (FDA), demostró aumentar la sobrevida libre de progresión para pacientes mayores de doce años, con astrocitomas grado 2 u oligodendrogliomas, susceptibles a la mutación IDH1 o IDH2, después de realizarse la resección neuroquirúrgica parcial o completa del tumor²⁴.

Además de los inhibidores de IDH, otros enfoques terapéuticos están siendo explorados con diferentes mecanismos farmacológicos, incluyendo vacunas peptídicas específicas para la mutación IDH1-R132H, que han mostrado inducir respuestas inmunológicas específicas y prometedoras en ensayos clínicos iniciales^{6,25}. La combinación de inhibidores de IDH con otras terapias, como bloqueo del *checkpoint* inmunológico, está siendo también investigada, con datos preclínicos sugiriendo potencial para mejorar la respuesta inmunológica y la sobrevida^{25,26}. Conociendo que la mutación IDH induce la hipermetilación fenotípica, causando diferentes alteraciones en las células tumorales, surge el potencial terapéutico para la corrección de esa desregulación^{6,27}. Otro ejemplo de fármaco objetivo es la decitabina, un inhibidor de la metiltransferasa de ADN, capaz de suprimir la proliferación de células de gliomas con IDH mutados tanto *in vitro* como *in vivo*²⁸. Estas estrategias reflejan un avance significativo en el tratamiento de gliomas con mutación IDH, ofreciendo nuevas opciones terapéuticas que pueden mejorar el pronóstico de dichos pacientes⁶.

CONCLUSIÓN

Los hallazgos encontrados refuerzan la importancia de la evaluación histológica y molecular en la clasificación y manejo de los gliomas. La presencia de mutaciones IDH1, la relación entre TP53 mutado y agresividad tumoral, junto con la pérdida de ATRX, son aspectos críticos que

influyen en el pronóstico y en la estrategia de tratamiento de los pacientes. La comprensión de estas correlaciones es fundamental para el enfoque clínico personalizado y para la previsión del comportamiento tumoral.

APORTES

Vitor Bonk Rizzo, Michelle Arrata Ramos y Samya Hamad Mehanna contribuyeron sustancialmente en la concepción y en el planeamiento del estudio; en la obtención, análisis e interpretación de los datos; en la redacción y revisión crítica. Eduardo Morales de Castro y Pedro Helo dos Santos Neto contribuyeron en la obtención, análisis e interpretación de los datos; en la redacción y revisión crítica. Todos los autores aprobaron la versión final a publicarse.

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERESES

Nada a declarar.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

No hay.

REFERENCIAS

- Gondim CC, Delgado AB, Marques D, et al. Análise epidemiológica de gliomas operados em hospital de referência em combate ao câncer na Paraíba entre 2015 e 2018. *Rev Saúde Ciênc.* 2018;7(2):133-44. doi: <https://doi.org/10.35572/rsc.v7i2.102>
- Valadares AD, Kaneshima AM, Kaneshima EN, et al. Perfil anatomopatológico e imuno-histoquímico de gliomas de pacientes da região de Maringá-PR. *Rev Bras Cancerol.* 2021;67(3):e-101287. doi: <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2021v67n3.1287>
- Reitman ZJ, Yan H. Isocitrate dehydrogenase 1 and 2 mutations in cancer: alterations at a crossroads of cellular metabolism. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(13):932-41. doi: <https://doi.org/10.1093/jnci/djq187>
- Yan H, Parsons DW, Jin G, et al. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med.* 2009;360(8):765-73. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0808710>
- Sporikova Z, Slavkovsky R, Tuckova L, 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>
- Han S, Liu Y, Cai SJ, et al. IDH mutation in glioma: molecular mechanisms and potential therapeutic targets. *Br J Cancer.* 2020;122(11):1580-9. doi: <https://doi.org/10.1038/s41416-020-0814-x>



7. Meel M, Jindal A, Kumar M, et al. *IDH1, ATRX, p53, and Ki67* expression in glioblastoma patients: their clinical and prognostic significance—a prospective study. *Asian J Neurosurg.* 2024;19(1):14-20. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0042-1750783>
8. Conselho Nacional de Saúde (BR). Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. *Diário Oficial da União, Brasília, DF.* 2013 jun 13; Seção I:59.
9. World Health Organization. *World Health Organization Classification of Tumours of the Central Nervous System.* 5. ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2021.
10. Jovanovich N, Habib A, Chilukuri A, et al. Sex-specific molecular differences in glioblastoma: assessing the clinical significance of genetic variants. *Front Oncol.* 2024;13:1340386. doi: <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1340386>
11. Daswani B, Khan Y. Insights into the role of estrogens and androgens in glial tumorigenesis. *J Carcinog.* 2021;20:10. doi: https://doi.org/10.4103/jcar.jcar_2_21
12. Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol.* 2016;16(10):626-38. doi: <https://doi.org/10.1038/nri.2016.90>
13. Vienne-Jumeau A, Tafani C, Ricard D. Environmental risk factors of primary brain tumors: a review. *Rev Neurol (Paris).* 2019;175(10):664-78. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2019.08.004>
14. Yang W, Warrington NM, Taylor SJ, et al. Sex differences in GBM revealed by analysis of patient imaging, transcriptome, and survival data. *Sci Transl Med.* 2019;11(473):ea05253. doi: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.a05253>
15. American Brain Tumor Association. *Glioblastoma & high-grade astrocytoma* [Internet]. Chicago: American Brain Tumor Association; 2022. [Acesso 2024 ago 25]. Disponível em: <https://www.abta.org/download/22533/>
16. Ostrom QT, Price M, Neff C, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2015-2019. *Neuro Oncol.* 2022;24(Supl 5):v1-95. doi: <https://doi.org/10.1093/neuonc/noac202>
17. Weller M, van den Bent M, Preusser M, et al. EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. *Nat Rev Clin Oncol.* 2022;19(5):357-8. doi: <https://doi.org/10.1038/s41571-022-00623-3>
18. Ohgaki H, Kleihues P. Genetic alterations and signaling pathways in the evolution of gliomas. *Cancer Sci.* 2009;100(12):2235-41. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2009.01308.x>
19. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive, integrative genomic analysis of diffuse lower-grade gliomas. *N Engl J Med* 2015;372:2481-98. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1402121>
20. Yoshida A, Satomi K, Ohno M, et al. Frequent false-negative immunohistochemical staining with IDH1 (R132H)-specific H09 antibody on frozen section control slides: a potential pitfall in glioma diagnosis. *Histopathology.* 2019;74(2):350-4. doi: <https://doi.org/10.1111/his.13756>
21. Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Neuro Oncol.* 2021;23(8):1231-51. doi: <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab106>
22. Dai Y, Ning X, Han G, et al. Assessment of the association between isocitrate dehydrogenase 1 mutation and mortality risk of glioblastoma patients. *Mol Neurobiol.* 2016;53(3):1501-8. doi: <https://doi.org/10.1007/s12035-015-9104-7>
23. Zou P, Xu H, Chen P, et al. IDH1/IDH2 mutations define the prognosis and molecular profiles of patients with gliomas: a meta-analysis. *PLoS One.* 2013;8(7):e68782. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0068782>
24. Sahm F, Brandner S, Bertero L, et al. Molecular diagnostic tools for the World Health Organization (WHO) 2021 classification of gliomas, glioneuronal and neuronal tumors; an EANO guideline. *Neuro Oncol.* 2023;25(10):1731-49. doi: <https://doi.org/10.1093/neuonc/noad100>
25. Food and Drug Administration [Internet]. Washington, D.C.: FDA; 2024. FDA approves vorasidenib for Grade 2 astrocytoma or oligodendroglioma with a susceptible IDH1 or IDH2 mutation, 2024. [acesso 2024 ago 29]. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-vorasidenib-grade-2-astrocytoma-or-oligodendroglioma-susceptible-idh1-or-idh2-mutation>
26. Xiong Z, Raphael I, Olin M, et al. Glioblastoma vaccines: past, present, and opportunities. *EBioMedicine.* 2024;100:104963. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104963>
27. Takei J, Kamata Y, Tanaka T, et al. Prognostic survival biomarkers of tumor-fused dendritic cell vaccine therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma. *Cancer Immunol Immunother.* 2023;72(10):3175-89. doi: <https://doi.org/10.1007/s00262-023-03482-8>
28. Turcan S, Fabius AW, Borodovsky A, et al. Efficient induction of differentiation and growth inhibition in IDH1 mutant glioma cells by the DNMT inhibitor decitabine. *Oncotarget.* 2013;4(10):1729-36. doi: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.1412>

Recebido em 3/10/2024
Aprovado em 18/12/2024

Editor-associado: Claudio Gustavo Stefanoff. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0001-7050-3269>
Editora-científica: Anke Bergmann. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0002-1972-8777>



Este é um artigo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Attribution, que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições, desde que o trabalho original seja corretamente citado.