

Gliomas triple negativo

Triple-negative gliomas

María Camila Trejo Paredes(1), Jenny García Valencia(2), Juan Carlos Arango Viana(3)

RESUMEN

Los gliomas son los tumores más comunes entre las neoplasias primarias del Sistema Nervioso Central. La Organización Mundial de la Salud propone un sistema para su clasificación en cuatro grados crecientes de malignidad, teniendo en cuenta algunos rasgos histológicos. Sin embargo, esta clasificación supone varias limitaciones que afectan la conducta terapéutica y dificultan la predicción pronóstica. Estudios recientes han confirmado el valor pronóstico de alteraciones moleculares específicas, demostrando que la clasificación molecular predice la supervivencia de forma más precisa que el estudio histológico. De estas, las más emblemáticas son la delección 1p19q y las mutaciones en los genes que codifican para IDH1 y TP53. Las mutaciones en los genes IDH1/2 (80% de los gliomas difusos de grado II), la codelección 1p19q (70% de los oligodendrogliomas) y las mutaciones en TP53 (60% de astrocitomas difusos) constituyen marcadores de mayor supervivencia, por lo cual deben comprobarse rutinariamente en los pacientes con estos tumores como marcadores de pronóstico.

PALABRAS CLAVE: Gliomas, pronóstico, clasificación molecular, isocitrato dehidrogenasa, delección 1p19q, TP53 (DECS).

SUMMARY

Among the primary neoplasms of the central nervous system, gliomas are the most common. The tumour classification system proposed by the World Health Organization assigned four grades of increasing malignancy to gliomas based on some histological features. However, this classification has several limitations, one of which is the poor prognostic prediction which affects the therapeutic approach. Recent studies have shown the prognostic value of specific molecular alterations. The most representative of these are the 1p19q deletion and mutations of the genes encoding IDH and TP53. Mutations of IDH1/2 (80% of low-grade diffuse gliomas, grade II), the 1p19q deletion (70% of oligodendrogliomas) and mutations of TP53 (60% diffuse astrocytomas) are associated with better survival. These three immunohistochemical markers greatly contribute to the classification of gliomas and must be checked routinely as prognostic markers.

KEY WORDS. Gliomas, prognosis, molecular classification, isocitrate dehydrogenase, 1p19q deletion, TP53 (MeSH).

INTRODUCCIÓN

Los gliomas son los tumores más comunes entre las neoplasias primarias del Sistema Nervioso Central (SNC). Representan aproximadamente entre el 40 y el 45% de los tumores intracraneales (1) y el 77% de los Tumores Cerebrales Primarios (TCPs) en adultos, según los informes anuales del Central Brain Tumor Registry de Estados Unidos (2). La tasa de incidencia de tumores malignos del SNC es de 5,8 para hombres y 4,1 para mujeres por

100.000 personas-año en países desarrollados y de 3,0 para hombres y 2,1 para mujeres por 100 000 personas-año en países subdesarrollados (3). Estados Unidos es uno de los países que reporta una de las incidencias más altas de TCPs; anualmente se presentan alrededor de 22.000 casos nuevos y 13.000 muertes en ese país(4).

Los gliomas son un grupo heterogéneo de neoplasias derivadas de células madre neurogliales(5, 6). Dependiendo de su histología se clasifican en tumores astrocíticos, oligodendrogliales, oligoastrocíticos y neurogliales (7). El origen

(1) Estudiante de Medicina, Facultad de Medicina. Universidad de Antioquia.

(2) MD MSc PhD. Profesora asociada. Departamento de Psiquiatría e Instituto de Investigaciones Médicas, Facultad de Medicina. Universidad de Antioquia.

(3) MD Neuropatólogo PhD. Profesor titular. Departamento de Patología. Facultad de Medicina. Universidad de Antioquia.

celular y las características histopatológicas de los gliomas probablemente están asociados con vías etiopatogénicas específicas, pero estos mecanismos son poco claros (2).

Los TCPs tienen una etiología multifactorial; uno de los factores de riesgo bien establecidos es la presencia de síndromes genéticos raros, responsables de menos del 10% de los casos (2). Los genes involucrados en estos síndromes se mencionan en la siguiente lista entre paréntesis: síndrome de Li Fraumeni (TP53), neurofibromatosis (NF1 y NF2), síndrome melanoma-astrocitoma (CDKN2A), esclerosis tuberosa (TSC1 y TSC2), síndrome de Cowden (PTEN), síndrome de Turcot (APC) y poliposis familiar (APC/MUTYH) (8-10). También está demostrado que la exposición a altas dosis de radiación ionizante es un factor de riesgo (11-13). Recientemente, se ha concentrado interés en el uso de teléfonos móviles como otro factor de riesgo para gliomas y otros tumores cerebrales; aunque la energía emitida por los campos de radiofrecuencia no ha demostrado ser suficiente para provocar la transformación maligna a través de daño directo al Ácido Desoxirribonucleico (ADN) (14,15).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) propone un sistema para la clasificación de los gliomas en grados crecientes de malignidad (I-IV). Para los gliomas grado II al IV, la OMS tiene en cuenta algunos rasgos histológicos como: celularidad, atipia citonuclear, actividad mitótica, proliferación del endotelio vascular y necrosis (16). Los gliomas grado I son neoplasias de bajo grado de malignidad que generalmente afectan a la población pediátrica, están generalmente circunscritos y tienen una tendencia restringida a la infiltración del tejido adyacente. El diagnóstico histológico de los gliomas de grado II en adelante, tiene varias limitaciones como: su fundamentación en criterios subjetivos, la amplia variación interevaluador, la falta de precisión para la predicción de desenlaces individuales y el desconocimiento del fenotipo y el microambiente tumoral, lo cual afecta la conducta terapéutica y el pronóstico (17). Estas limitaciones motivan la investigación de pruebas moleculares que contribuyan a una mejor clasificación de los tumores cerebrales, particularmente de los mixtos, que son difíciles de clasificar basados solamente en criterios morfológicos (18-20).

En efecto, estudios recientes han demostrado que la clasificación molecular basada en el análisis de expresión génica predice la supervivencia de forma más precisa que el estudio histológico (18-20). Así, por ejemplo, se han descrito cuatro subgrupos de glioblastomas (Proneural, Neural, Clásico y Mesenquimal) de acuerdo con el patrón de expresión génica, con supervivencias diferentes y respuestas diferenciales a la quimio y radioterapia (21). Estos resultados se han extrapolado a gliomas II y III (22). Más aun, recientemente, se ha mostrado una subclasificación

(en estos mismos grupos) para los gliomas II a IV, usando inmunohistoquímica (23).

Otras técnicas moleculares utilizadas para predecir con mayor precisión la supervivencia de los pacientes con gliomas incluyen estudios genéticos como mutaciones puntuales y pérdidas y ganancias cromosómicas, así como alteraciones epigenéticas como metilación de promotores (24). Numerosas investigaciones confirman el valor pronóstico de alteraciones moleculares específicas. Las más emblemáticas fueron propuestas inicialmente para oligodendrogliomas y luego se generalizaron a los tumores mixtos y astrocíticos de grados II a IV de los adultos. Estas son la delección 1p19q y las mutaciones en los genes IDH y TP53 (2). La ausencia de estas tres mutaciones ha identificado un subtipo de gliomas denominado "Triple Negativo", en el que profundizaremos en la presente revisión.

GEN IDH

Las mutaciones en el gen IDH1 que codifica la enzima Isocitrato Deshidrogenasa dependiente de Nicotinamida Adenina Dinucleótido Fosfato (NADP) citosólico se identificaron insospechadamente en el análisis de secuencias involucradas en el desarrollo de Glioblastomas (GB). La mutación más frecuente consiste en la sustitución de arginina por histidina en la posición 132 de la cadena de aminoácidos y se conoce como R132H (25, 26).

La IDH cataliza la descarboxilación oxidativa de isocitrato a alfa-cetoglutarato, haciendo que el NADP pase a su forma reducida (NADPH). La IDH1 se localiza en el citoplasma y los peroxisomas, y las IDH2-5 están en la mitocondria. En el citoplasma, la IDH1 proporciona NADPH en condiciones no favorables para su generación por la derivación de la vía hexosa monofosfato. Es importante en la protección contra el estrés oxidativo, puesto que el NADPH citosólico es necesario para la regeneración del glutatión reducido, que funciona como antioxidante (25, 26).

La mutación R132H ha sido reportada en aproximadamente el 12% de todos los GB y en alrededor del 5% de los Glioblastomas Primarios (GBPs). De los gliomas difusos grado II y III de la OMS y los Glioblastomas Secundarios (GBSs), entre el 60% y el 80% presentan la R132H (24). Por definición, los GBSs surgen del Astrocitoma difuso grado II (A II) o el Astrocitoma anaplásico grado III (A III), por lo que se ha propuesto que la R132H sea usada como marcador para distinguir GBPs de GBSs (27-30).

El estado de la mutación R132H es estable durante la progresión de astrocitomas de bajo grado (ABG) a gliomas de alto grado secundarios; aunque tradicionalmente la extensión de la cirugía ha sido considerada como un

factor pronóstico favorable independiente en pacientes con astrocitomas difusos grado II (31-35). Estudios más recientes han demostrado que la R132H en astrocitomas difusos grado II es útil para identificar a los pacientes que se beneficiarían de radioterapia y quimioterapia temprana y aquellos que mostrarán una mejor respuesta a las modalidades de tratamiento actual después de la progresión maligna de los mismos (36).

La Supervivencia Global (SG) y la Supervivencia Libre de Progresión (SLP) son significativamente mayores en pacientes con gliomas grado II, III y GB en quienes se ha detectado la mutación R132H. Así, se ha reportado en pacientes con gliomas anaplásicos grado III con la mutación R132H una SG de 81,1 meses y una SLP de 37 meses, a diferencia de quienes no la tienen, cuya SG promedio es de 19,4 meses y su SLP es de 9,2 meses (33). Esta asociación entre la R132H y la SG se mantiene aún en ausencia de la co-delección 1p19q, anormalidad cromosómica con importancia pronóstica, frecuentemente asociada con la R132H. En pacientes sin la codelección 1p19q ni la amplificación del EGFR, se ha reportado una mediana de supervivencia de 51,1 meses Vs. 17,8 meses para los tumores con y sin la R132H, respectivamente (37).

La R132H se asocia con el perfil hipermetilador y particularmente con la metilación del promotor del gen de la O6-Metilguanina-ADN - Metiltransferasa (MGMT), que en gliomas se ha reportado hasta en el 40%. Dicha metilación conduce al silenciamiento del gen y a la ausencia de la enzima necesaria para la reparación del daño a la doble cadena del ADN y la inhibición de la muerte de células tumorales causada por agentes alquilantes como la temozolamida y carmustina. No sorprende que este hallazgo sea un factor asociado con la regresión del tumor y la prolongación de la SG y la SLP, que es independiente y más fuerte que la edad, la etapa y el grado del tumor (38-40). La R132H en GB se encuentra en general en los pacientes más jóvenes y se asocia con un mejor pronóstico que es independiente del tipo y grado histológico (37, 41).

TP53

TP53 es un gen supresor tumoral que codifica la proteína p53; esta se encuentra en el núcleo celular en bajas concentraciones y tiene una vida media de 20 minutos aproximadamente. Su función es la Regulación de la Glucólisis y la Apoptosis Inducida por TP53 (TIGAR). Mediante la dirección de la glucosa hacia la ruta de las pentosas fosfato (PPP), la TIGAR conduce a la reducción de las Especies Reactivas de Oxígeno (ROS siglas en inglés) por disminución de la fructosa-2,6-bisfosfato (Fru-2,6-P2), lo cual aumenta la producción de NADPH y mejora la capacidad celular de

manejar el estrés redox para proteger de la apoptosis (42). Para ilustrar la relevancia de TIGAR como regulador del estrés oxidativo y modulador de la autofagia, apoptosis y senescencia, cabe resaltar que las ROS en concentraciones altas inducen daño genotóxico, cáncer y muerte celular (6, 43, 44).

La Fru-2,6-P2 es un metabolito que actúa como regulador clave de la glucólisis, cuya concentración depende de la actividad de diferentes enzimas bifuncionales codificadas por cuatro genes (PFKFB 1-4) (45). La transcripción de uno de ellos, el PFKFB3 es modulada por el Factor Inducible por Hipoxia-1 (HIF-1), el cual se ha encontrado sobrerregulado en pacientes con cáncer. Tanto la síntesis como la eliminación de Fru-2,6-P2 por PFKFB3 y TIGAR son controladas respectivamente por el HIF-1 y p53. Esto demuestra la importancia de la regulación metabólica para la supresión tumoral (46). El estrés oxidativo alrededor de la zona necrótica en los GB se asocia con una producción aumentada del HIF-1, que a su vez favorece la neoformación vascular y la proliferación endotelial, características histológicas del GB (47). Se ha propuesto también una asociación con fuerte resistencia a la apoptosis, propensión a necrosis e inestabilidad genómica, así como resistencia a la radioterapia (48, 49).

Numerosos estudios han identificado diferentes mecanismos moleculares de radioresistencia celular en los gliomas (50). Una hipótesis se basa en las concentraciones de ROS inducidas por la radiación, lo cual afecta la reparación de la ruptura de ADN de doble cadena (51). Las concentraciones de ROS están influenciadas por factores endógenos que incluyen la actividad antioxidante TIGAR (52-54).

La mutación de TP53 y su sobreexpresión se asocian típicamente a un fenotipo astrocítico (55). Recientemente, se han identificado mutaciones TP53 recurrentes en aproximadamente dos tercios de los casos de oligodendrogliomas, asociadas estrechamente con la codelección 1p/19q (56, 57). En este contexto, el desmonte de TIGAR es una nueva estrategia terapéutica contra los tumores gliales que permite, mediante el aumento del deterioro celular inducido por radiación, el uso de dosis más bajas de radioterapia (58).

CODELECCIÓN 1P19Q

La codelección 1p/19q surge de una traslocación balanceada centromérica entre los cromosomas 1p y 19q, que resulta en la pérdida completa de estos brazos. La codelección 1p/19q se considera la característica genética de los oligodendrogliomas, puesto que hasta el 80% de los casos la presentan y se considera un evento temprano en el desarrollo de estos tumores (59).

Se ha demostrado una supervivencia más larga en los pacientes con gliomas que tienen la codeleción 1p/19q, quienes además presentan respuestas significativamente mejores y más duraderas a la quimioterapia, con o sin radioterapia postoperatoria. En cerca del 70% de los tumores, independientemente del grado, con la codeleción 1p/19q, ya sean primarios o recurrentes, se ha reportado una respuesta favorable a quimioterapia con procarbazona, lomustina y vincristina (PLV) (60). La codeleción 1p/19q es un factor pronóstico independiente, asociado con mejores SLP y SG. Una mayor SLP se ha observado en tumores primarios con la codeleción 1p/19q, mientras que en los recurrentes, esta codeleción se relaciona con una mayor SG (61-66).

En resumen, la clasificación molecular basada en la R132H, mutación en TP53 junto con la codeleción 1p/19q, mostró un poder predictivo superior a la clasificación histológica con respecto al resultado clínico y se asocia con una mayor supervivencia. Las mutaciones en IDH1 se presentan en más del 75% de gliomas difusos grado II y grado III; las mutaciones en TP53 en cerca del 60% de los astrocitomas difusos y la codeleción 1p19q, hasta en el 80% de los oligodendrogliomas (67-69).

La R132H es frecuente en los GBS mientras que en los GBP (de novo) con R132H son muy raros (<5%). Los últimos muestran distribución por edades y perfiles genéticos similares a los GBS, y son probablemente resultado de una clasificación errónea. La alta prevalencia de R132H en oligodendrogliomas, astrocitomas y glioblastomas secundarios sugiere que comparten una población de células progenitoras común. Ambos subtipos de GB adquieren un fenotipo histológico similar, como resultado de alteraciones genéticas comunes, que incluyen la pérdida de genes supresores de tumores en el cromosoma 10q (70).

Aunque los GBP y GBS tienen aspectos morfológicos idénticos y algunas anormalidades moleculares similares, su historia natural es diferente. A excepción de la codeleción completa 1p19q, la mayoría de alteraciones se encuentran en vías de señalización implicadas en invasión, transducción de señales (Vías Ras-MAPK y P13K- Akt-mTOR), control de ciclo celular (TP53), angiogénesis (vía del factor de crecimiento del endotelio vascular) y metabolismo celular (mutaciones en IDH) (71).

La mutación R132H distingue los astrocitomas grado II de los grado III y los GBS de los GBP (71). Las R132H se asocia significativamente con la deleción 1p19q y con la mutación y expresión histológica de p53 (72). Curiosamente, la mutación TP53 y la codeleción 1p19q involucran células precursoras gliales con R132H (72).

De acuerdo con las anormalidades moleculares en R132H, TP53, y 1p19q, se podrían registrar cuatro subtipos principales de gliomas de bajo grado: R132H + / p53-/1p19q-, R132H + / p53 + /1p19q-, IDH + /p53 -/1p19q+ y triple negativo, este último subgrupo con el peor pronóstico. Tomados en conjunto, con estos tres marcadores inmunohistoquímicos se contribuirá en gran medida a la clasificación de los gliomas. Por esto deberían involucrarse en el estudio histológico de rutina (73), si bien la identificación de estas anormalidades moleculares exige laboratorios especializados que limitan su aplicabilidad. Existen marcadores surrogados para su identificación, uno de ellos es la inmunohistoquímica que se puede usar en tejido de biopsia convencional. Hay anticuerpos disponibles para la detección de la R132H, P53 y para la codeleción 1p19q, se utiliza la alfa internexina 2, en algunas series positivo hasta en el 96% de los gliomas con la codeleción completa (74-78).

CONCLUSIÓN

La disponibilidad de métodos de inmunohistoquímica capaces de identificar las alteraciones moleculares descritas pueden ser una herramienta útil, dado su bajo costo y su aplicabilidad general en los laboratorios de neuropatología. El uso de estos, sumado al enfoque histológico, resulta en mayor exactitud diagnóstica y mejor correlación con el pronóstico.

Agradecimientos

Este artículo fue financiado por la Estrategia de Sostenibilidad 2013-2014 de la Universidad de Antioquia dada al Grupo Académico en Epidemiología Clínica (GRAEPIC).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. SCOLLES DR, PULST SM. BRAIN TUMORS, GENETICS. In: Michael JA, Robert BD, editors. Encyclopedia of the Neurological Sciences. New York: Academic Press; 2003:470-2.
2. RICARD D, IDBAIH A, DUCRAY F, LAHUTTE M, HOANG-XUAN K, DELATTRE JY. Primary brain tumours in adults. Lancet 2012;379:1984-96.
3. MCKEAN-COWDIN R, RAZAVI P, PRESTON-MARTIN S. Brain Tumours. In: Kris H, editor. International Encyclopedia of Public Health. Oxford: Academic Press; 2008: 338-47.
4. WRENSCH M, MINN Y, CHEW T, BONDY M, BERGER MS. Epidemiology of primary brain tumors: current concepts

- and review of the literature. *Neuro Oncol* 2002;4(4):278-99.
5. SINGH SK, CLARKE ID, HIDE T, DIRKS PB. Cancer stem cells in nervous system tumors. *Oncogene* 2004;23(43):7267-73.
 6. STILES CD, ROWITCH DH. Glioma stem cells: a midterm exam. *Neuron* 2008;58(6):832-46.
 7. ERNEST NJ, SONTHEIMER H. GLIOMA. In: Larry RS, editor. *Encyclopedia of Neuroscience*. Oxford: Academic Press; 2009:877-84.
 8. CUMMINGS TJ, BIGNER SH. Genetic Alterations in Brain Tumors. In: Joseph RB, editor. *Encyclopedia of Cancer*. Second Edition ed. New York: Academic Press; 2002:267-72.
 9. HAMILTON SR, LIU B, PARSONS RE, PAPADOPOULOS N, JEN J, POWELL SM, ET AL. The molecular basis of Turcot's syndrome. *N Engl J Med* 1995;332(13):839-47.
 10. RIVERA B, GONZALEZ S, SANCHEZ-TOME E, BLANCO I, MERCADILLO F, LETON R, ET AL. Clinical and genetic characterization of classical forms of familial adenomatous polyposis: a Spanish population study. *Ann Oncol* 2011;22(4):903-9.
 11. GU J, LIU Y, KYRITSIS AP, BONDY ML. Molecular epidemiology of primary brain tumors. *Neurotherapeutics* 2009;6(3):427-35.
 12. MELEAN G, SESTINI R, AMMANNATI F, PAPI L. Genetic insights into familial tumors of the nervous system. *Wiley Online Library*; 2004.
 13. SADETZKI S, CHETRIT A, FREEDMAN L, STOVALL M, MODAN B, NOVIKOV I. Long-term follow-up for brain tumor development after childhood exposure to ionizing radiation for tinea capitis. *Radiat Res* 2005;163(4):424-32.
 14. HEPWORTH SJ, SCHOEMAKER MJ, MUIR KR, SWERDLOW AJ, VAN TONGEREN MJ, MCKINNEY PA. Mobile phone use and risk of glioma in adults: case-control study. *BMJ* 2006;332(7546):883-7.
 15. INTERPHONE Study Group. Brain tumour risk in relation to mobile telephone use: results of the INTERPHONE international case-control study. *Int J Epidemiol* 2010;39(3):675-94.
 16. LOUIS DN, OHGAKI H, WIESTLER OD, CAVENEW WK, BURGER PC, JOUVET A, ET AL. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol* 2007;114(2):97-109.
 17. VAN DEN BENT MJ. Interobserver variation of the histopathological diagnosis in clinical trials on glioma: a clinician's perspective. *Acta Neuropathol* 2010;120(3):297-304.
 18. GRAVENDEEL LA, KOUWENHOVEN MC, GEVAERT O, DE ROOI JJ, STUBBS AP, DUIJM JE, ET AL. Intrinsic gene expression profiles of gliomas are a better predictor of survival than histology. *Cancer Res* 2009;69(23):9065-72.
 19. NUTT CL, MANI DR, BETENSKY RA, TAMAYO P, CAIRNCROSS JG, LADD C, ET AL. Gene expression-based classification of malignant gliomas correlates better with survival than histological classification. *Cancer Res* 2003;63(7):1602-7.
 20. SHIRAHATA M, IWAO-KOIZUMI K, SAITO S, UENO N, ODA M, HASHIMOTO N, ET AL. Gene expression-based molecular diagnostic system for malignant gliomas is superior to histological diagnosis. *Clin Cancer Res* 2007;13(24):7341-56.
 21. VERHAAK RG, 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.
 22. GUAN X, VENGOECHEA J, ZHENG S, SLOAN AE, CHEN Y, BRAT DJ, ET AL. Molecular subtypes of glioblastoma are relevant to lower grade glioma. *PLoS One* 2014;9(3):e91216.
 23. POPOVA SN, BERGQVIST M, DIMBERG A, EDQVIST PH, EKMAN S, HESSELAGER G, ET AL. Subtyping of gliomas of various WHO grades by the application of immunohistochemistry. *Histopathology* 2014;64(3):365-79.
 24. GU J, LIU Y, KYRITSIS AP, BONDY ML. Molecular epidemiology of primary brain tumors. *Neurotherapeutics* 2009;6(3):427-35.
 25. BALSS J, MEYER J, MUELLER W, KORSHUNOV A, HARTMANN C, VON DA. Analysis of the IDH1 codon 132 mutation in brain tumors. *Acta Neuropathol* 2008;116(6):597-602.
 26. PARSONS DW, JONES S, ZHANG X, LIN JC, LEARY RJ, ANGENENDT P, ET AL. An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme. *Science* 2008;321(5897):1807-12.
 27. COMBS SE, RIEKEN S, WICK W, ABDOLLAHI A, VON DA, DEBUS J, ET AL. Prognostic significance of IDH-1 and MGMT in patients with glioblastoma: one step forward, and one step back? *Radiat Oncol* 2011;6:115.
 28. ICHIMURA K, PEARSON DM, KOCIALKOWSKI S, BACKLUND LM, CHAN R, JONES DT, ET AL. IDH1 mutations are present in the majority of common adult gliomas but rare in primary glioblastomas. *Neuro Oncol* 2009;11(4):341-7.
 29. NOBUSAWA S, WATANABE T, KLEIHUES P, OHGAKI H. IDH1 mutations as molecular signature and predictive factor of secondary glioblastomas. *Clin Cancer Res* 2009;15(19):6002-7.
 30. WATANABE T, NOBUSAWA S, KLEIHUES P, OHGAKI H. IDH1 mutations are early events in the development of astrocytomas and oligodendrogliomas. *Am J Pathol* 2009;174(4):1149-53.
 31. GRIER JT, BATCHELOR T. Low-grade gliomas in adults. *Oncologist* 2006;11(6):681-93.
 32. LASS U, NUMANN A, VON EK, KIWT J, STOCKHAMMER F, HORACZEK JA, ET AL. Clonal analysis in recurrent astrocytic, oligoastrocytic and oligodendroglial tumors implicates. *PLoS One* 2012;7(7):e41298.
 33. SCHIFFER D, DUTTO A, CAVALLA P, BOSONE I, CHIO A, VILLANI R, ET AL. Prognostic factors in oligodendroglioma. *Can J Neurol Sci* 1997;24(4):313-9.
 34. SHAW EG, BERKEY B, COONS SW, BULLARD D, BRACHMAN D, BUCKNER JC, ET AL. Recurrence following neurosurgeon-determined gross-total resection of adult supratentorial low-grade glioma: results of a prospective clinical trial. *J Neurosurg* 2008;109(5):835-41.
 35. ZHANG C, MOORE LM, LI X, YUNG WK, ZHANG W. IDH1/2 mutations target a key hallmark of cancer by deregulating cellular metabolism in glioma. *Neuro Oncol* 2013;15(9):1114-26.
 36. JURATLITA, KIRSCH M, ROBEL K, SOUCEK S, GEIGER K, VON KR, ET AL. IDH mutations as an early and consistent marker in low-grade astrocytomas WHO grade II and their consecutive secondary high-grade gliomas. *J Neurooncol* 2012;108(3):403-10.

37. SANSON M, MARIE Y, PARIS S, IDBAIH A, LAFFAIRE J, DUCRAY F, ET AL. Isocitrate dehydrogenase 1 codon 132 mutation is an important prognostic biomarker in gliomas. *J Clin Oncol* 2009;27(25):4150-4.
38. ESTELLER M, GARCIA-FONCILLAS J, ANDION E, GOODMAN SN, HIDALGO OF, VANACLOCHA V, ET AL. Inactivation of the DNA-repair gene MGMT and the clinical response of gliomas to alkylating agents. *N Engl J Med* 2000;343(19):1350-4.
39. HEGI ME, DISERENS AC, GORLIA T, HAMOU MF, DE TN, WELLER M, ET AL. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;352(10):997-1003.
40. KAINA B, CHRISTMANN M, NAUMANN S, ROOS WP. MGMT: key node in the battle against genotoxicity, carcinogenicity and apoptosis induced by alkylating agents. *DNA Repair (Amst)* 2007;6(8):1079-99.
41. YAN H, PARSONS DW, JIN G, MCLENDON R, RASHEED BA, YUAN W, ET AL. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med* 2009;360(8):765-73.
42. BENSAAAD K, TSURUTA A, SELAK MA, VIDAL MN, NAKANO K, BARTRONS R, ET AL. TIGAR, a p53-inducible regulator of glycolysis and apoptosis. *Cell* 2006;126(1):107-20.
43. BENSAAAD K, CHEUNG EC, VOUSDEN KH. Modulation of intracellular ROS levels by TIGAR controls autophagy. *EMBO J* 2009;28(19):3015-26.
44. HASEGAWA H, YAMADA Y, IHA H, TSUKASAKI K, NAGAI K, ATOGAMI S, ET AL. Activation of p53 by Nutlin-3a, an antagonist of MDM2, induces apoptosis and cellular senescence in adult T-cell leukemia cells. *Leukemia* 2009;23(11):2090-101.
45. OKAR DA, MANZANO A, NAVARRO-SABATE A, RIERA L, BARTRONS R, LANGE AJ. PFK-2/FBPase-2: maker and breaker of the essential biofactor fructose-2,6-bisphosphate. *Trends Biochem Sci* 2001;26(1):30-5.
46. OBACH M, NAVARRO-SABATE A, CARO J, KONG X, DURAN J, GOMEZ M, ET AL. 6-Phosphofructo-2-kinase (pfkfb3) gene promoter contains hypoxia-inducible factor-1 binding sites necessary for transactivation in response to hypoxia. *J Biol Chem* 2004;279(51):53562-70.
47. IIDA T, FURUTA A, KAWASHIMA M, NISHIDA J, NAKA-BEPPU Y, IWAKI T. Accumulation of 8-oxo-2'-deoxyguanosine and increased expression of hMTH1 protein in brain tumors. *Neuro Oncol* 2001;3(2):73-81.
48. BARCELLOS-HOFF MH, NEWCOMB EW, ZAGZAG D, NARAYANA A. Therapeutic targets in malignant glioblastoma microenvironment. *Semin Radiat Oncol* 2009;19(3):163-70.
49. KANU OO, HUGHES B, DI C, LIN N, FU J, BIGNER DD, ET AL. Glioblastoma Multiforme Oncogenomics and Signaling Pathways. *Clin Med Oncol* 2009;3:39-52.
50. SATHORNSUMETEE S, REARDON DA, DESJARDINS A, QUINN JA, VREDENBURGH JJ, RICH JN. Molecularly targeted therapy for malignant glioma. *Cancer* 2007;110(1):13-24.
51. RUSSO AL, KWON HC, BURGAN WE, CARTER D, BEAM K, WEIZHENG X, ET AL. In vitro and in vivo radiosensitization of glioblastoma cells by the poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor E7016. *Clin Cancer Res* 2009 Jan 15;15(2):607-12.
52. DEWHIRST MW, CAO Y, MOELLER B. Cycling hypoxia and free radicals regulate angiogenesis and radiotherapy response. *Nat Rev Cancer* 2008 Jun;8(6):425-37.
53. GOTTLIEB E, VOUSDEN KH. p53 regulation of metabolic pathways. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2010;2(4):a001040.
54. KING A, GOTTLIEB E. Glucose metabolism and programmed cell death: an evolutionary and mechanistic perspective. *Curr Opin Cell Biol* 2009;21(6):885-93.
55. OHGAKI H, KLEIHUES P. Population-based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas. *J Neuropathol Exp Neurol* 2005;64(6):479-89.
56. BETTEGOWDA C, AGRAWAL N, JIAO Y, SAUSEN M, WOOD LD, HRUBAN RH, ET AL. Mutations in CIC and FUBP1 contribute to human oligodendroglioma. *Science* 2011;333(6048):1453-5.
57. YIP S, BUTTERFIELD YS, MOROZOVA O, CHITTARANJAN S, BLOUGH MD, AN J, ET AL. Concurrent CIC mutations, IDH mutations, and 1p/19q loss distinguish oligodendrogliomas from other cancers. *J Pathol* 2012;226(1):7-16.
58. PENA-RICO MA, CALVO-VIDAL MN, VILLALONGA-PLANELLAS R, MARTINEZ-SOLER F, GIMENEZ-BONAFE P, NAVARRO-SABATE A, ET AL. TP53 induced glycolysis and apoptosis regulator (TIGAR) knockdown results in radiosensitization of glioma cells. *Radiother Oncol* 2011;101(1):132-9.
59. FULLER CE, PERRY A. Molecular diagnostics in central nervous system tumors. *Adv Anat Pathol* 2005;12(4):180-94.
60. SCHLAMILCH MA, DIAZ IR, O'TAÑO LE, ZABALA AB, BAREÑO EU. Factores pronósticos en los oligodendrogliomas. *Kirurgia* 2008;(1).
61. CAIRNCROSS JG, UEKI K, ZLATESCU MC, LISLE DK, FINKELSTEIN DM, HAMMOND RR, ET AL. Specific genetic predictors of chemotherapeutic response and survival in patients with anaplastic oligodendrogliomas. *J Natl Cancer Inst* 1998;90(19):1473-9.
62. INO Y, BETENSKY RA, ZLATESCU MC, SASAKI H, MACDONALD DR, STEMMER-RACHAMIMOV AO, ET AL. Molecular subtypes of anaplastic oligodendroglioma: implications for patient management at diagnosis. *Clin Cancer Res* 2001;7(4):839-45.
63. JENKINS RB, BLAIR H, BALLMAN KV, GIANNINI C, ARUSELL RM, LAW M, ET AL. A t(1;19)(q10;p10) mediates the combined deletions of 1p and 19q and predicts a better prognosis of patients with oligodendroglioma. *Cancer Res* 2006;66(20):9852-61.
64. SMITH JS, PERRY A, BORELL TJ, LEE HK, O'FALLON J, HOSEK SM, ET AL. Alterations of chromosome arms 1p and 19q as predictors of survival in oligodendrogliomas, astrocytomas, and mixed oligoastrocytomas. *J Clin Oncol* 2000;18(3):636-45.
65. WALKER C, DU PLESSIS DG, JOYCE KA, FILDES D, GEE A, HAYLOCK B, ET AL. Molecular pathology and clinical characteristics of oligodendroglial neoplasms. *Ann Neurol* 2005;57(6):855-65.
66. WALKER C, HAYLOCK B, HUSBAND D, JOYCE KA, FILDES D, JENKINSON MD, ET AL. Clinical use of genotype to predict chemosensitivity in oligodendroglial tumors. *Neurology* 2006;66(11):1661-7.
67. ALDAPE K, BURGER PC, PERRY A. Clinicopathologic aspects of 1p/19q loss and the diagnosis of oligodendroglioma. *Arch Pathol Lab Med* 2007;131(2):242-51.
68. CAMELO-PIRAGUA S, JANSEN M, GANGULY A, KIM JC, COSPER AK, DIAS-SANTAGATA D, ET AL. A sensitive and specific diagnostic panel to distinguish diffuse astro-

- cytoma from astrocytosis: chromosome 7 gain with mutant isocitrate dehydrogenase 1 and p53. *J Neuropathol Exp Neurol* 2011;70(2):110-5.
69. KLOOSTERHOF NK, BRALTEN LB, DUBBINK HJ, FRENCH PJ, VAN DEN BENT MJ. Isocitrate dehydrogenase-1 mutations: a fundamentally new understanding of diffuse glioma? *Lancet Oncol* 2011;12(1):83-91.
70. OHGAKI H, KLEIHUES P. Genetic profile of astrocytic and oligodendroglial gliomas. *Brain Tumor Pathol* 2011;28(3):177-83.
71. DANG L, WHITE DW, GROSS S, BENNETT BD, BITTINGER MA, DRIGGERS EM, ET AL. Cancer-associated IDH1 mutations produce 2-hydroxyglutarate. *Nature* 2009;462(7274):739-44.
72. LAI A, KHARBANDA S, POPE WB, TRAN A, SOLIS OE, PEALE F, ET AL. Evidence for sequenced molecular evolution of IDH1 mutant glioblastoma from a distinct cell of origin. *J Clin Oncol* 2011;29(34):4482-90.
73. FIGARELLA-BRANGER D, MAUES DE PA, COLIN C, BOUVIER C. Histomolecular classification of adult diffuse gliomas: the diagnostic value of immunohistochemical markers. *Rev Neurol (Paris)* 2011;167(10):683-90.
74. CAPPER D, WEISSERT S, BALSS J, HABEL A, MEYER J, JAGER D, ET AL. Characterization of R132H mutation-specific IDH1 antibody binding in brain tumors. *Brain Pathol* 2010;20(1):245-54.
75. CUNNINGHAM JM, KIMMEL DW, SCHEITHAUER BW, O'FALLON JR, NOVOTNY PJ, JENKINS RB. Analysis of proliferation markers and p53 expression in gliomas of astrocytic origin: relationships and prognostic value. *J Neurosurg* 1997;86(1):121-30.
76. DUCRAY F, CRINIÈRE E, IDBAIH A, MOKHTARI K, MARIE Y, PARIS S, ET AL. alpha-Internexin expression identifies 1p19q codeleted gliomas. *Neurology* 2009;72(2):156-61.
77. DUCRAY F, MOKHTARI K, CRINIÈRE E, IDBAIH A, MARIE Y, DEHAIS C, ET AL. Diagnostic and prognostic value of alpha internexin expression in a series of 409 gliomas. *Eur J Cancer* 2011;47(5):802-8.
78. KATO Y, JIN G, KUAN CT, MCLENDON RE, YAN H, BIGNER DD. A monoclonal antibody IMab-1 specifically recognizes IDH1R132H, the most common glioma-derived mutation. *Biochem Biophys Res Commun* 2009;390(3):547-51.