



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

PROGRAMA DE ESPECIALIDADES MÉDICAS

ANATOMIA PATOLOGICA

SEDE HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO



***“Caracterización Morfológica y Expresión de Proteína p53 en
Glioblastoma Multiforme”***

Tesis para obtener el Título de Especialista en Anatomía Patológica

P R E S E N T A

Dr. Oscar Sánchez Gutiérrez

Director de la Tesis: Dra. Teresa Cristina Cuesta Mejías

Asesor de la Tesis: Dra. María Evelin Cortés Gutiérrez



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACION DE TESIS

Dr. Carlos Viveros Contreras
Jefe de la División de Enseñanza
Hospital Juárez de México

Dra. María Evelin Cortés Gutiérrez.
Profesor Titular del Curso Universitario de Posgrado
Jefa del Servicio de Anatomía Patológica

No. DE REGISTRO DE TESIS: HJM1887/10.07.21-R

Tesis para obtener el Título de Especialista en Anatomía Patológica.
Dr. Oscar Sánchez Gutiérrez

Dra. Teresa Cristina Cuesta Mejías
Director de Tesis
Profesora Adjunta del Curso Universitario de Posgrado
Adscrita al Servicio de Anatomía Patológica

Dra. María Evelin Cortés Gutiérrez.
Asesor de Tesis
Profesor Titular del Curso Universitario de Posgrado
Jefa del Servicio de Anatomía Patológica

AGRADECIMIENTOS

A Dios, a la vida: ellos saben por que.....

A mi familia: Mariel, Brian, Imanol y Paola, que a diario están conmigo.

A mis padres: Fernando y Fabiola, sin ellos simplemente no existiría.

A mis profesores de residencia: Dra. Cortés, Dra. Cuesta, Dr. Peñavera, Dr. Axel, Dr. Benítez, Dra. López, Dra. Villatoro y Dra. Cruz.

A mi director de Tesis: Dra. Teresa C. Cuesta Mejías, por su gran apoyo para alcanzar esta meta.

A mis compañeros residentes: Blanca, Kary, Nadia, por hacer el tiempo de la residencia más ameno.

Al personal del servicio de Anatomía Patológica: Rafita, Claudio, a todos gracias.

Al Hospital Juárez de México, que me formo como médico, como especialista y como persona.

A La Universidad Nacional Autónoma de México, que me hizo de sangre azul y piel dorada, a la Facultad de Medicina, siempre orgulloso de pertenecer a ella.

A todos los pacientes que con su confianza depositada, me han permitido aprender y dar sentido a mi trabajo.

INDICE

ANTECEDENTES.....	6
MARCO TEORICO.....	6
DELIMITACION DEL PROBLEMA.....	9
PREGUNTA DE INVESTIGACION.....	9
OBJETIVO GENERAL.....	10
PLANTEAMIENTO DE LA HIPOTESIS.....	10
DISEÑO DEL ESTUDIO.....	11
MATERIALES Y METODOS.....	11
TECNICAS Y PROCEDIMIENTOS.....	12
CONSIDERACIONES ETICAS.....	12
RESULTADOS.....	13
DISCUSION.....	18
CONCLUSIONES.....	20
RECOMENDACIONES.....	21
BIBLIOGRAFIA.....	22
ANEXOS.....	24

CARACTERIZACION MORFOLOGICA Y EXPRESION DE PROTEINA p53 EN GLIOBLASTOMA MULTIFORME

ANTECEDENTES

El cáncer es, sin duda, una de las enfermedades que ha irrumpido con mayor ímpetu en el panorama epidemiológico del país desde finales del siglo XX convirtiéndose en un problema de salud pública a nivel mundial no sólo por sus graves manifestaciones clínicas y su alta letalidad, sino también por la gran variedad de factores de riesgo individuales y ambientales con los que se asocia ⁽¹⁾.

En virtud del incremento en las tasas de morbilidad y mortalidad y con el propósito de determinar el panorama epidemiológico de este padecimiento, desde hace varios años, se han llevado a cabo estudios, sistemas de vigilancia y registros de esta enfermedad mejorando con el paso del tiempo los procesos de elaboración, procesamiento y análisis de casos ^(1,2).

Según el Registro Histopatológico Nacional de México en el 2001 se registraron 102,657 tumores malignos que corresponden a 101.6 casos por 100,000 habitantes, de los cuales 1514 casos resultaron tumores encefálicos. Los tumores encefálicos ocuparon el 4º lugar en hombres en edad reproductiva, así como el 2º en mujeres en edad escolar alta ⁽¹⁾.

MARCO TEORICO

Los glioblastomas multiformes son los tumores cerebrales primarios más frecuentes. Se presentan de 2 a 3 casos nuevos anuales por cada 100.000 habitantes, en la mayor parte de los países europeos y EE.UU. No hemos encontrado hasta la fecha registros nacionales por subtipos específicos ^(2,3,4,5).

Existen dos formas de presentación de los glioblastomas multiformes relacionados con perfiles genéticos distintos: por una parte los denominados glioblastomas primarios o de novo, que se desarrollan más rápidamente, con una historia clínica de corta duración, y por otra los glioblastomas secundarios, desarrollados mediante progresión tumoral a partir de astrocitomas de bajo o alto grado (grados II y III de la OMS) ^(6,7,8).

Se ha acumulado evidencia creciente de que estos subtipos de glioblastomas constituyen dos entidades clínicas diferentes, que se manifiestan en pacientes de edad diferente y se desarrollan mediante rutas genéticas distintas ^(9,10,11,12).

Los glioblastomas primarios se presentan en pacientes de mayor edad y se caracterizan por amplificación/sobreexpresión de EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico), mutaciones de PTEN, deleciones de p16 o sobreexpresión de MDM2. Los glioblastomas secundarios ocurren en pacientes más jóvenes, morfológicamente se distinguen por presentar zonas astrocíticas más diferenciadas y contienen mutaciones de p53 como característica genética preponderante, aunque no exclusiva ^(7,13,14,16).

Se han descrito multitud de factores etiológicos como la exposición a corrientes eléctricas, el uso de teléfonos móviles pero de todos ellos el único factor etiológico descrito como causante de un glioma de alto grado es la exposición crónica a derivados petroquímicos ^(7,17,18,26).

La proteína p53 juega un papel crucial en el control del ciclo celular. El gen que la codifica se sitúa en el cromosoma 17q, y tiene 20 kilobases repartidas en un total de 11 exones, de los cuales el primero no codifica para la proteína. Dicha proteína consta de 393 aminoácidos, y su peso molecular es de 53 kilodaltons ^(7,18,19,20).

La proteína p53 presenta un tiempo de vida media muy corto (entre seis y veinte minutos), como monómero es inactiva, y forma tetrámeros para poder actuar. Básicamente, su función es la de un factor de transcripción capaz de activar la transcripción de distintos genes fundamentales en el control del ciclo celular ^(16,17,18). (Figura 1). Esta proteína responde a señales de daños en el DNA, ante los cuales detiene la progresión en el ciclo celular de dos maneras: deteniendo el ciclo celular en la fase G1, cuando el daño en el DNA es pequeño y puede ser reparado. Aquí, la función de p53 sería impedir la división celular ante la presencia de alteraciones en las hebras de DNA que podrían generar células hijas mutantes, que podrían suponer el inicio del desarrollo de un tumor. Durante la parada de ciclo, son activados los sistemas de reparación del DNA, que detectan alteración y la eliminan, pudiendo entonces la célula continuar en su ciclo de división. La otra manera en que actúa la proteína p53 es promoviendo la muerte celular programada, cuando el daño en el genoma es irreversible ^(19,20,21,24).

DELIMITACION DEL PROBLEMA

La patología neuro-quirúrgica es frecuente en nuestro hospital, trabajos de investigación precedentes en el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Juárez de México han demostrado la máxima frecuencia en este medio de los gliomas de alto grado que incluyen al glioblastoma multiforme (Fig 2). No contamos sin embargo con una caracterización morfológica específica para este subtipo histológico tumoral: el más agresivo de los tumores encefálicos.

Lo antes dicho fundamenta la necesidad de describir el aspecto histopatológico básico y la tipificación inmunohistoquímica de los glioblastomas multiformes en el Hospital Juárez de México.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Qué características tienen los distintos subtipos de glioblastoma multiforme en nuestro medio y la expresión de proteína p53 medida por inmunohistoquímica?

OBJETIVO GENERAL

Conocer las características histopatológicas e inmunohistoquímicas de los glioblastomas multiformes en el Hospital Juárez de México.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Conocer los subtipos histológicos más frecuentes de glioblastoma multiforme en nuestro medio.
2. Precisar la asociación de glioblastoma multiforme con áreas astrocíticas mejor diferenciadas en los casos estudiados.
3. Determinar el estado de la sobreexpresión de la proteína p53 en los tumores de esta casuística.
4. Correlacionar subtipo histológico de glioblastoma multiforme y la presencia o no de áreas astrocíticas mejor diferenciadas con la expresión de la proteína p53 en nuestra serie.

PLANTEAMIENTO DE LA HIPOTESIS

Si la mayoría de los glioblastomas multiformes en nuestro medio se presentan en población adulta **entonces** corresponden al tipo primario sin áreas astrocíticas mejor diferenciadas y una baja expresión de proteína p53.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio descriptivo, no experimental, retrospectivo y transversal.

MATERIAL Y METODOS

Del total de 440 especímenes neuro-quirúrgicos diagnosticados en el Hospital Juárez de México en el periodo comprendido entre Enero de 2006 y diciembre de 2010 se estudiaron en éste trabajo los glioblastomas multiformes hasta completar un total de 35 casos.

Criterio de Inclusión: Tumores del sistema nervioso central diagnosticados como glioblastoma multiforme.

Criterio de exclusión: Todas las neoplasias primarias del sistema nervioso central con diagnóstico diferente de glioblastoma multiforme.

Criterio de salida: glioblastomas multiformes en los que no se pueda realizar inmunomarcación por muestra insuficiente o deficiente preservación tisular.

VARIABLES

Subtipo histológico (variable cualitativa nominal) siguiendo la clasificación Histológica de los Tumores del Sistema Nervioso Central ⁽⁸⁾.

Edad: (variable cuantitativa continua) expresada en años.

Estado de la inmunomarcación para proteína p53: se evaluará cuantitativamente el porcentaje de células neoplásicas positivas medidas en las áreas de mayor densidad celular de la neoplasia en 5 campos microscópicos consecutivos de alto poder (400x).

Áreas astrocíticas mejor diferenciadas: zonas de la neoplasia con fenotipo astrocítico sin hiperplasia endotelial ni necrosis.

TECNICAS Y PROCEDIMIENTOS

Las muestras de tejido tumoral se fijaron en formol neutro al 10%, se procesaron en sistema histológico automático (deshidratación, aclaración, inclusión en parafina), y se realizaron cortes de un espesor entre 5-6 micras.

Se realizó tinción de rutina con hematoxilina/eosina para observación en microscopio de luz convencional (LEICA-DME) e inmunomarcación automatizada con sistema de AVIDINA-BIOTINA-ESTREPTAVIDINA.

TABLA 1. Anticuerpo utilizado, dilución de trabajo y procedencia.

ANTICUERPO	DILUCION DE TRABAJO	PROCEDENCIA
<i>ANTI-PROTEINA p53</i>	<i>1:50</i>	<i>DAKO</i>

Se empleó cromógeno diaminobencidina con coloración positiva café.

En el estudio histopatológico se precisó:

SUBTIPO HISTOLOGICO:

1. Glioblastoma multiforme con fenotipo astrocítico.
2. Glioblastoma multiforme de células pequeñas.
3. Glioblastoma multiforme de células gigantes.
4. Glioblastoma multiforme con áreas semejantes a oligodendroglioma.

AREAS ASTROCITICAS MEJOR DIFERENCIADAS:

1. Presentes.
2. Ausentes.

VALOR CUANTITATIVO DE INMUNOMARCACION PARA p53:

1. Bajo: 0-30% de células neoplásicas positivas.
2. Intermedio: 31-60% de células neoplásicas positivas.
3. Alto: 61-100% de células neoplásicas positivas.

CONSIDERACION ETICA

No hay riesgos para los pacientes.

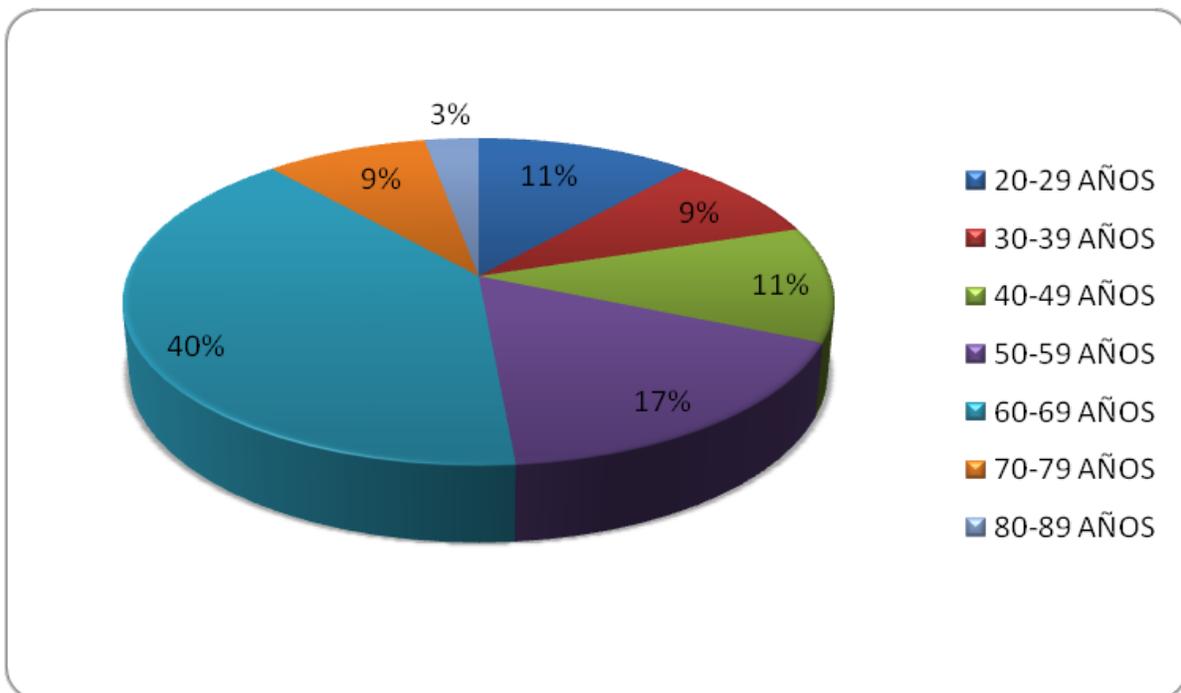
RESULTADOS

El rango de edad de los pacientes portadores de glioblastoma multiforme en la casuística estudiada fue de 20 a 89 años, cuatro de los 35 casos (11.0%) corresponden a las edades entre 20 y 29 años, tres (9.0%) en el grupo de 30 a 39 años, cuatro (11.0%) se ubican entre los 40 y 49 años, seis (17.0%) al grupo de 50 a 59 años, catorce (40.0%) en edades entre los 60 y 69 años, tres (9.0%) a edades entre los 70 y 79 años y un caso (3.0%) se presentó entre los 80 y 89 años (Gráfica 1).

GRAFICA 1

Glioblastoma multiforme. Distribución por edad.

Hospital Juárez de México (2006-2010).

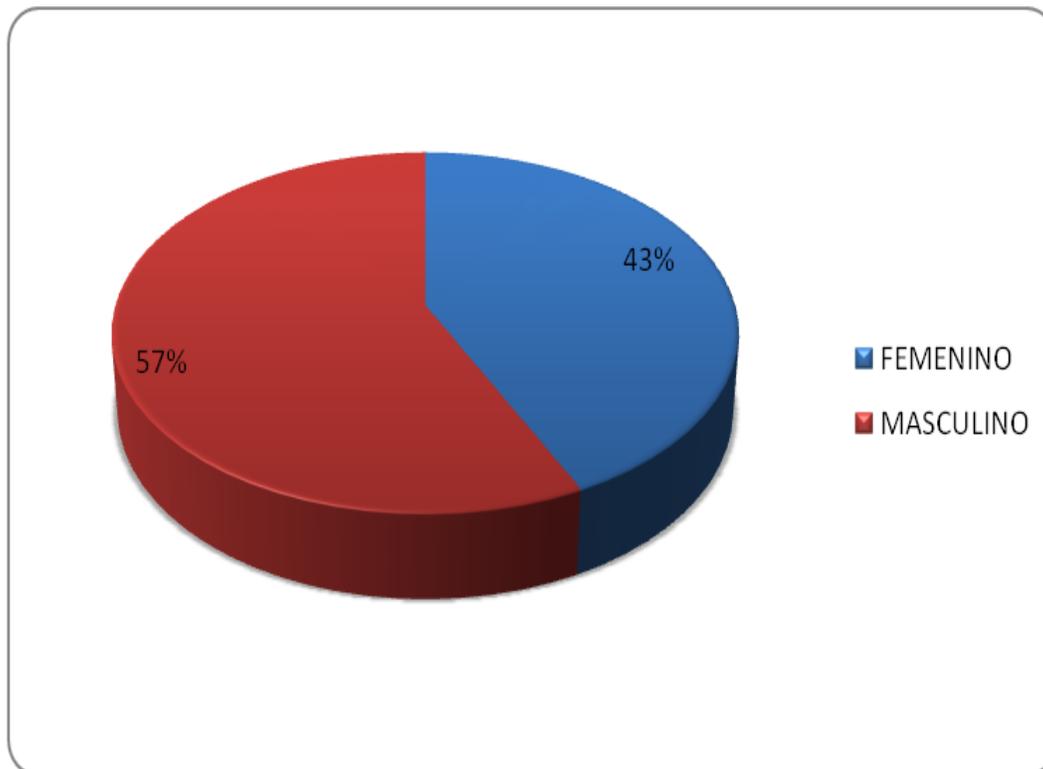


La distribución por géneros fue de quince mujeres (43.0%), y veinte hombres (57.0%) (Gráfica 2).

GRAFICA 2

Glioblastoma multiforme. Distribución según género.

Hospital Juárez de México (2006-2010).



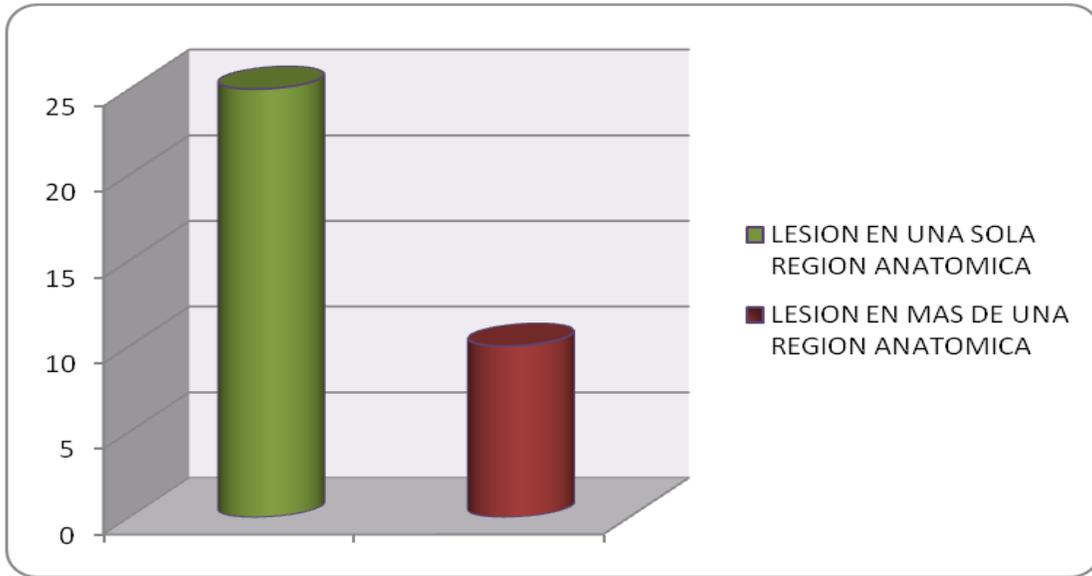
En cuanto a su topografía, lesiones en una sola región anatómica fueron vistas en veinticinco casos (71.0%) distribuidos de la siguiente manera: en lóbulo frontal ocho casos (23.0%), lóbulo temporal 9 casos (26.0%), lóbulo parietal cuatro casos (11.0%), lóbulo occipital un caso (3.0%), en tálamo dos casos (6.0%), y en el cuerpo calloso se localizó un solo caso (3.0%) (Gráfica 3).

Diez casos de la serie estudiada involucraron más de una región anatómica (29.0%), fronto-parietal: cinco casos (14.0%), fronto-temporal: un caso (3.0%), parieto-occipital: tres casos (8.0%) temporo-parietal: un caso (3.0%) (Gráfica 4).

GRAFICA 3

Glioblastoma multiforme. Presentación topográfica.

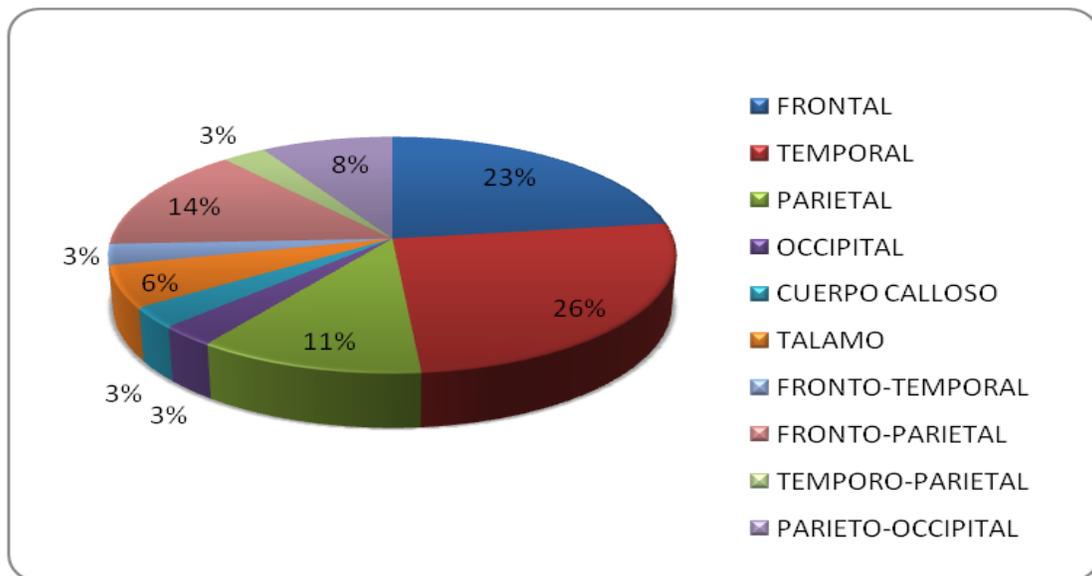
Hospital Juárez de México (2006-2010).



GRAFICA 4

Glioblastoma multiforme. Distribución según localización.

Hospital Juárez de México (2006-2010).

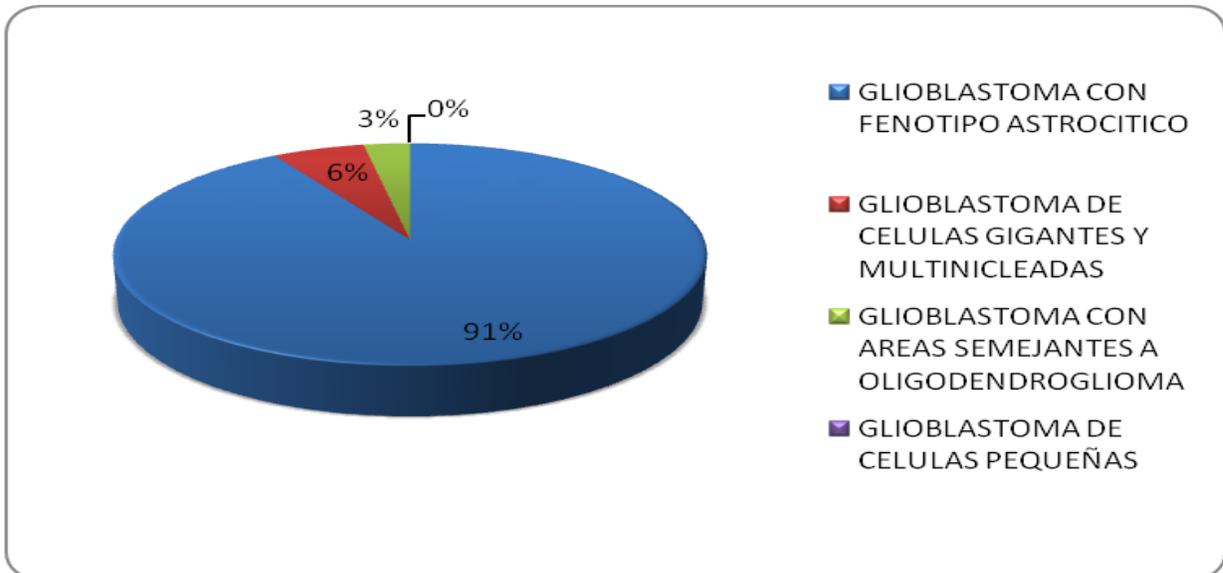


De los 35 glioblastomas multiformes estudiados treinta y dos casos correspondieron al fenotipo astrocítico (91.0%)(Fig 3), dos casos a glioblastoma multiforme de células gigantes multinucleadas (6%)(Fig 4), un caso con áreas semejantes a oligodendrogloma (3%)(Fig 5) y no se presentó caso alguno del subtipo de células pequeñas (Gráfica 5).

GRAFICA 5

Glioblastoma multiforme. Subtipos histológicos.

Hospital Juárez de México (2006-2010).

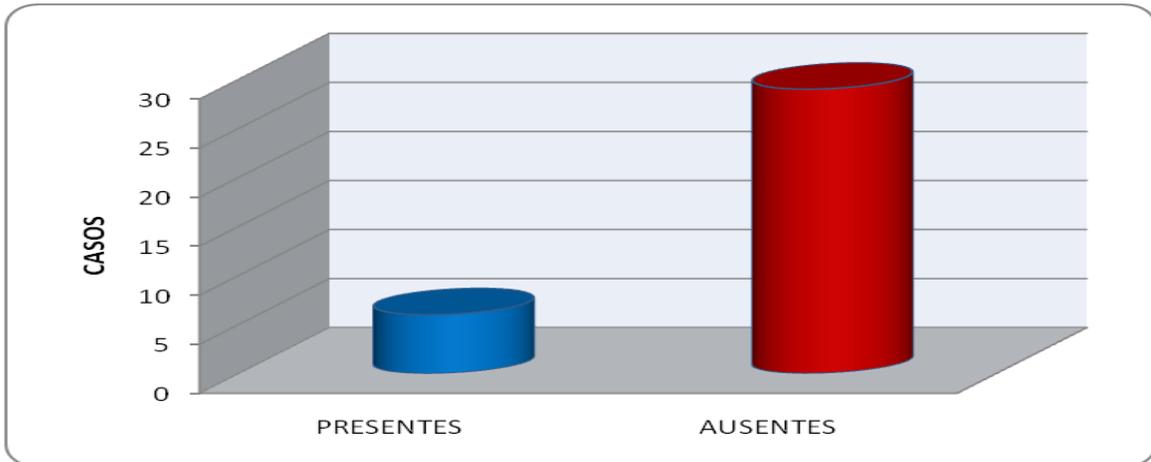


La búsqueda de áreas astrocíticas mejor diferenciadas en los treinta y cinco casos (100%), arrojó los siguientes resultados (Gráfica 6): seis glioblastomas presentaron áreas astrocíticas más diferenciadas (16.0%)(Fig 6), y en los casos restantes (84%) no fue posible encontrar zonas libres de hiperplasia endotelial y/o necrosis tumoral (Fig 7 y 8).

GRAFICA 6

Glioblastoma multiforme. Presencia de áreas con mayor diferenciación.

Hospital Juárez de México (2006-2010).

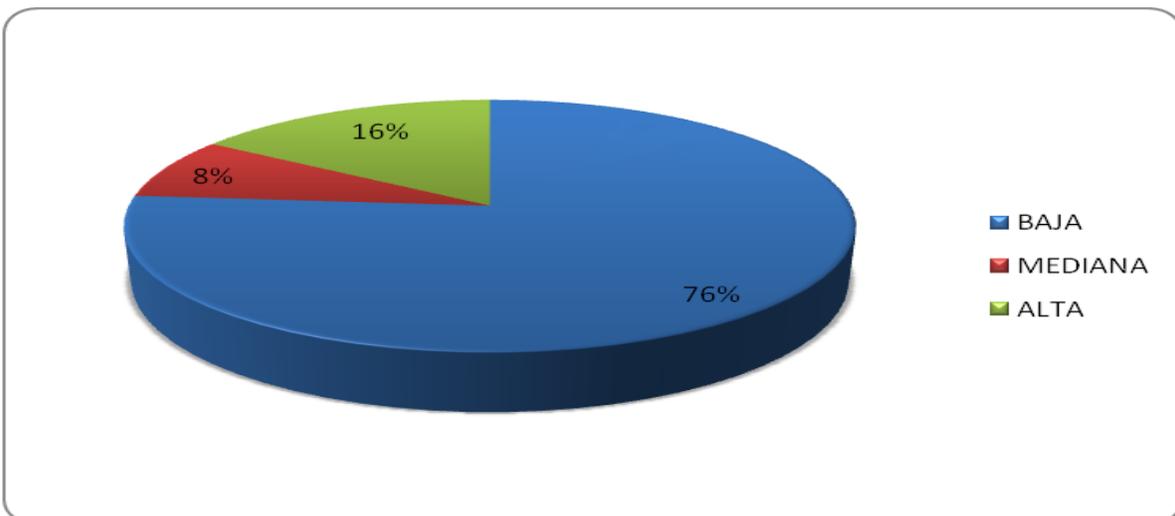


La sobreexpresión de proteína p53 detectada por inmunohistoquímica se comportó como sigue: veintiséis casos tuvieron expresión baja (76.0%), tres casos con expresión media (8.0%), y seis con expresión alta (16.0%) (Gráfica 7).

GRAFICA 7

Glioblastoma multiforme. Expresión de proteína p53.

Hospital Juárez de México (2006-2010).



DISCUSION

Se ha informado mayor afectación por glioblastoma multiforme en el grupo de edad comprendido entre los 45 y 75 años, muy cercana a la prevalencia en nuestra serie de pacientes con edades comprendidas entre 50 y 69 años. ^(2,3,7,8). Los pacientes masculinos fueron los más afectados, con una relación de 1.33:1 respecto al sexo femenino, valor que no difiere significativamente a los reportados en series grandes de pacientes, especialmente de EUA y Europa de 1.26:1 y 1.28:1 respectivamente ^(3,4,5,6,7).

La ubicación anatómica de los casos de glioblastoma multiforme que hemos estudiado coincide con lo descrito por otros autores en cuanto a la localización preferente en lóbulo temporal y relativamente baja en sitios como el tálamo. La segunda región anatómica más afectada en nuestra casuística resultó ser el lóbulo frontal y ello difiere del reiterado involucro más frecuente del lóbulo parietal en trabajos revisados ^(7,8,20,21). De igual manera las lesiones topográficamente combinadas más informadas han sido las fronto-temporales ^(7,8), distinto de la coexistencia de tumor en lóbulos frontal y parietal entre nuestros casos. Aunque no forma parte de los objetivos de éste estudio, pudiera resultar interesante explorar en el futuro la posible influencia que estas diferencias pudieran tener o no, en los síntomas iniciales de presentación (trastornos de la conducta, de la memoria o de integración de funciones neurológicas) de estos pacientes al compararlos con series semejantes.

En el aspecto histopatológico, tanto por el predominio del fenotipo astrocítico de los glioblastomas estudiados como en la baja frecuencia relativa del subtipo de glioblastoma de células gigantes, nuestros resultados se superponen a los informados en la literatura revisada ^(8,21,22,25).

Burger, Louis y cols. han documentado recientemente mejor pronóstico para el glioblastoma multiforme con áreas semejantes a oligodendroglioma ^(6,8), sin embargo a la fecha son escasos en la literatura los reportes que hagan referencias específicas a su frecuencia como subtipo. Lo anterior se ha explicado en parte por la falta de amplio reconocimiento sobre su significado pronóstico y por otro lado su posible ubicación dentro de otras categorías diagnósticas, particularmente el oligodendroglioma anaplásico. Reconocimos éste subtipo (glioblastoma multiforme con áreas semejantes a oligodendroglioma) en uno solo de nuestros casos, lo que aunado a lo antes comentado hace limitada la comparación de resultados.

La expresión de proteína p53 alta o media en solamente 9 de los casos estudiados coincide con lo informado por la mayoría de los autores, en tanto el aspecto histopatológico del 84% de los glioblastomas que revisamos sugiere corresponden a neoplasias primarias o *de novo*, tipo en el que se ha informado una expresión relativamente baja de proteína p53 ^(7,8,11,12).

Lo anterior concuerda además con la sobre-expresión de proteína p53 en los 6 casos de glioblastomas multiformes en los que se reconocieron áreas astrocíticas mejor diferenciadas. Esto habla morfológicamente a favor de tumores secundarios, originados a partir de astrocitomas de menor grado histológico y coincide con los reportes de Shoji y Sembritzki ^(12,18). El presente estudio no avala la sobre-expresión de proteína p53 entre los glioblastomas de células gigantes ^(7,8,17,21), pues los dos casos correspondientes a este subtipo mostraron inmunomarcación positiva en sólo el 2% de células neoplásicas.

CONCLUSIONES

1. El fenotipo astrocítico prevaleció entre los glioblastomas multiformes de nuestro medio.
2. La mayoría de los glioblastomas multiformes estudiados en el Hospital Juárez de México, carecen de áreas astrocíticas mejor diferenciadas lo que sugirió predominio de neoplasias primarias o *de novo* en esta población.
3. La expresión baja de proteína p53 en nuestra casuística es concordante con la prevalencia en ésta de glioblastomas multiformes primarios.
4. Nuestros resultados no avalaron la sobre-expresión de proteína p53 en glioblastomas multiformes del subtipo histológico de células gigantes.

RECOMENDACIONES

Conocedores del significado pronóstico distinto que se atribuye a diferentes subtipos histológicos de glioblastomas multiformes, y concientes de la necesidad de recopilación de un número mayor de casos para estudios de frecuencias relativas, recomendamos se sistematice en el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Juárez de México la subclasificación de estas neoplasias para estudios futuros de correlación anátomo-clínica.

BIBLIOGRAFIA

1. REGISTRO HISTOPATOLOGICO NACIONAL 2001.
www.dgepi.salud.gob.mx/diveen/RHNM.
2. Rosai Juan. SURGICAL PATHOLOGY. 9ª edición, Mosby, China, 2004, p 2507-2510.
3. Silverberg Steven y cols. SURGICAL PATHOLOGY AND CYTOPATHOLOGY. 4a edición, Elsevier, China, 2006, p 2352-2355.
4. Jeffrey Joseph. DIAGNOSTIC NEUROPATHOLOGY SMEARS. Williams & Wilkins, USA, 2007, p 53-88.
5. Vogel Hannes. NERVOUS SYSTEM. Cambridge Medicine, USA, 2009, p 64-69.
6. Burger Peter y cols. TUMORS OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM. AFIP-ARP, USA, 2007, p 55-76.
7. Ellison David y cols. NEUROPATHOLOGY. 2a edición, Mosby, China, 2004; p 628-630.
8. Louis David, y cols. WHO CLASSIFICATION OF TUMOURS OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM. 4a edición, WHO, France, 2007; p 33-46.
9. Piña Oviedo S, Cuesta Mejías T y cols. GLIOBLASTOMA MUTIFORME WITH SMALL CELL NEURONAL-LIKE COMPONENT: ASSOCIATION WITH HUMAN NEUROTROPIC JC VIRUS. Acta Neuropathol 2006; 401:2030-2039.
10. Wang Yinglin y cols. P53 DISRUPTION PROFOUNDLY ALTERS THE RESPONSE OF HUMAN GLIOBLASTOMA CELLS TO DNA TOPOISOMERASE I INHIBITION. Oncogene 2004; 23:1283-1290.
11. Markus W.Gross y cols. EXPRESSION OF p53 AND p21 IN PRIMARY GLIOBLASTOMAS. Strahlenther Onkol 2005; 03:164-171.
12. Sembritzki Olivier y cols. CYTOPLASMIC LOCALIZATION OF WILD-TYPE p53 IN GLIOBLASTOMAS CORRELATES WITH EXPRESSION OF VIMENTIN AND GLIAL FIBRILLARY ACIDIC PROTEIN. Neurooncology 2002; 171-178.
13. Khong Bee Kang y cols. ENHANCED SENSITIVITY OF CELECOXIB IN HUMAN GLIOBLASTOMA CELLS: INDUCTION OF DNA DAMAGE LEADING TO p53-DEPENDENT G1 CELL CYCLE ARREST AND AUTOPHAGY. Molecular Cancer 2009; 08:1-16.

14. Ella E. Kim y cols. CHLOROQUINE ACTIVATES THE p53 PATHWAY AND INDUCES APOPTOSIS IN HUMAN GLIOMA CELLS. *Neurooncology* 2010; 12:389-400.
15. Rincón Verónica y cols. ESTABLECIMIENTO Y CARACTERIZACION DE UNA LINEA CELULAR DERIVADA DE UN GLIOBLASTOMA MULTIFORME. *Colombia Medica* 2007;38:52-60.
16. Karim Lee y cols. DOWNREGULATION OF GFAP, TSP-1, AND p53 IN HUMAN GLIOBLASTOMA CELL LINE U373MG BY LE1 PROTEIN FROM HUMAN CYTOMEGALOVIRUS. *Glia* 2005;51:1-12.
17. Ruiz Irene y cols. GLIOBLASTOMA DE CELULAS GIGANTES: UNA VARIANTE INFRECUENTE CON CARACTERISTICA DISTINTIVA. VIII Congreso hispanoamericano de anatomía patológica 2006, *Neuropatología* 1-9.
18. Shoji Shiraisi y cols. INFLUENCE OF p53 MUTATIONS ON PROGNOSIS OF PATIENTS WITH GLIOBLASTOMA. *American Cancer Society* 2002;95:249-257.
19. Athanassios P. Kyritsis y cols. PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF p53 IMMUNOREACTIVITY IN PATIENTS WITH GLIOMA. *Clinical Cancer Research* 1995;01:1617-1622.
20. Mohammad Sami Walid. PROGNOSTIC FACTORS FOR LONG-TERM SURVIVAL AFTER GLIOBLASTOMA. *The permanent Journal* 2008;12:45-48.
21. Houillier Caroline y cols. PROGNOSTIC IMPACT OF MOLECULAR MARKERS IN A SERIES OF 220 PRIMARY GLIOBLASTOMAS. *American Cancer Society* 2006;106:2218-2223.
22. Dubravka Cvetkovic y cols. MORPHOLOGICAL AND MOLECULAR FEATURES OF DIFFUSE INFILTRATING ASTROCYTOMAS. *Arch Oncology* 2004;12:38-39.
23. Perez Ortiz Letier y cols. TUMORES ASTROCITICOS MALIGNOS. APUNTES HISTOPATOLOGICOS. *Revista Cubana de Oncología* 2001; 17:180-187.
24. Girao Faria Mario y cols. INMUNOEXPRESSION OF TUMOR SUPPRESSOR GENES p53, p21 AND p27 IN HUMAN ASTROCYTIC TUMORS. *Arq Neuropsiquiatr* 2007; 65:1114-1122.
25. Humphrey Dehner y cols. THE WASHINGTON MANUAL OF SURGICAL PATHOLOGY. Lippincott Williams & Wilkins, USA, 2008.p 508-541.
26. Lester SC. MANUAL OF SURGICAL PATHOLOGY. 2a edición. Elsevier. China. 2006. P 478-490.

ANEXOS

Clasificación de los tumores del sistema nervioso central Organización Mundial de la Salud 2007

TUMORES DE TEJIDO NEUROEPITELIAL

Tumores astrocíticos

Astrocitoma pilocítico
Astrocitoma pilomixóide
Astrocitoma subependimario de células gigantes
Xantastrocitoma pleomórfico
Astrocitoma difuso
Astrocitoma fibrilar
Astrocitoma gemistocítico
Astrocitoma protoplásmico
Astrocitoma anaplásico
Glioblastoma
Glioblastoma de células gigantes
Gliosarcoma
Gliomatosis cerebri

Tumores oligodendrogliales

Oligodendroglioma
Oligodendroglioma anaplásico

Tumores oligoastrocíticos

Oligoastrocitoma
Oligoastrocitoma anaplásico

Tumores ependimarios

Subependimoma
Ependimoma mixopapilar
Ependimoma
Celular
Papilar
Células claras
Tanicitico
Ependimoma anaplásico

Tumores de los plexos coroides

Papiloma del plexo coroideo
Papiloma atípico del plexo coroideo
Carcinoma del plexo coroideo

Otros tumores neuroepiteliales

Astroblastoma
Glioma cordoide de el tercer ventrículo
Glioma angiocéntrico

Tumores neuronales y combinación de neuro-gliales

Gangliocitoma displásico del cerebelo (Lhermitte-Duclos)
Astrocitoma/ganglioglioma desmoplásico infantil
Tumor neuroepitelial disembrionálico
Gangliocitoma
Ganglioglioma
Ganglioglioma anaplásico
Neurocitoma central
Neurocitoma extraventricular
Liponeurocitoma cerebelar
Tumor glioneuronal papilar
Tumor glioneuronal formador de rosetas de el cuarto ventrículo
Paraganglioma

Tumores de la región pineal

Pineocitoma
Tumor del parénquima pineal de Diferenciación intermedia
Pineoblastoma
Tumor papilar de la región pineal

Tumores embrionarios

Meduloblastoma
Desmoplásico/nodular
Extensa nodularidad
Anaplásico
Células grandes
Tumor neuroectodermico primitivo del SNC
Neuroblastoma SNC
Ganglioneuroblastoma SNC
Meduloepitelioma
Ependimoblastoma
Tumor rabdoide/teratoide atípico

TUMORES DE LOS NERVIOS CRANEALES Y PARAESPINALES

Schwannoma
Celular
Plexiforme
Melanótico
Neurofibroma
Plexiforme
Perineurioma
Perineurioma sin otra especificación

Perineurioma maligno
Tumor maligno de la vaina nerviosa periférica
Epiteloide
Con diferenciación mesenquimatosa
Melanótico
Con diferenciación glandular

TUMORES DE LAS MENINGES

Tumores de células meningoteliales

Meningioma
Meningotelial
Fibroso
Transicional
Psammomatoso
Angiomatoso
Microquístico
Secretor
Rico en linfoplasmocitos
Metaplasico
Cordoide
Celulas claras
Atípico
Papilar
Rabdoide
Anaplásico

Tumores mesenquimatosos

Lipoma
Angiolipoma
Hibernoma
Liposarcoma
Tumor fibroso solitario
Fibrosarcoma
Histiocitoma fibroso maligno
Leiomioma
Leiomiomasarcoma
Rabdomioma
Rabdomiosarcoma
Condroma
Osteoma
Osteosarcoma

Osteocondroma
Hemangioma
Hemangioendotelioma Epiteloide
Hemangiopericitoma
Hemangiopericitoma anaplásico
Angiosarcoma
Sarcoma de Kaposi
Sarcoma de Ewing-TNEP

Lesiones melanocíticas primarias

Melanocitosis difusa
Melanocitoma
Melanoma maligno
Melanomatosis meníngea

Otras neoplasias relacionadas con las meninges

Hemangioblastoma

LINFOMAS Y NEOPLASIAS HEMATOPOYETICAS

Linfomas malignos
Plasmocitoma
Sarcoma granulocítico

TUMORES DE CELULAS GERMINALES

Germinoma
Carcinoma embrionario
Tumor de senos endodérmicos
Coriocarcinoma
Teratoma
Maduro
Inmaduro
Con transformación maligna
Tumor de células germinales mixto

TUMORES DE LA REGION SELAR

Craneofaringioma
Adamantinomatoso
Papilar
Tumor de celulas granulares
Pituicitoma
Oncocitoma de células ahusadas de la adenohipófisis

TUMORES METASTASICOS

ANEXOS

GLIOBLASTOMA MULTIFORME

EDAD, SEXO, LOCALIZACION, SUBTIPO HISTOLOGICO, AREAS ASTROCITICAS MEJOR DIFERENCIADAS, VALOR DE INMUNOMARCACION PARA PROTEINA p53.

HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO (2006-2010)

CASO	EXPEDIENTE	BIOPSIA	SEXO	EDAD	LOCALIZACION	SUBTIPO HISTOLOGICO	AREAS ASTROCITICAS BIEN DIFERENCIADAS	VALOR DE INMUNOMARCACION PARA p53
1	81 28 44	1931-10	MASC	77	TEMPORO-PARIETAL	ASTROCITICO	PRESENTES	70%
2	81 16 01	2868-10	FEM	66	PARIETO-OCCIPITAL	ASTROCITICO	AUSENTES	10%
3	80 84 73	3064-10	FEM	51	PARIETO-OCCIPITAL	ASTROCITICO	AUSENTES	20%
4	82 29 77	5542-10	FEM	27	FRONTAL	ASTROCITICO	PRESENTES	80%
5	82 34 64	6073-10	MASC	62	FRONTAL	ASTROCITICO	AUSENTES	2%
6	80 13 53	6991-10	FEM	25	TEMPORAL	SEMEJANTE A OLIGONDENDROGLIOMA	AUSENTES	10%
7	76 91 42	2322-09	FEM	47	FRONTAL	CELULAS GIGANTES	AUSENTES	2%
8	78 27 00	4328-09	MASC	68	CUERPO CALLOSO	ASTROCITICO	AUSENTES	20%
9	78 46 95	5467-09	FEM	87	PARIETAL	ASTROCITICO	AUSENTES	5%
10	78 63 64	5559-09	MASC	23	OCCIPITAL	ASTROCITICO	AUSENTES	2%
11	79 36 81	7099-09	FEM	40	TALAMO	ASTROCITICO	PRESENTES	70%
12	78 73 64	7258-09	MASC	45	PARIETAL	CELULAS GIGANTES	AUSENTES	2%
13	79 61 83	7893-09	MASC	65	TEMPORAL	ASTROCITICO	AUSENTES	20%
14	73 24 60	2309-08	MASC	64	PARIETO-OCCIPITAL	ASTROCITICO	AUSENTES	5%
15	73 73 16	2600-08	FEM	65	TEMPORAL	ASTROCITICO	AUSENTES	10%
16	74 78 30	4868-08	MASC	60	TEMPORAL	ASTROCITICO	AUSENTES	20%
17	74 83 45	5105-08	FEM	67	FRONTAL	ASTROCITICO	AUSENTES	2%
18	75 51 09	6668-08	MASC	44	TEMPORAL	ASTROCITICO	AUSENTES	20%
19	75 55 36	6869-08	MASC	59	FRONTAL	ASTROCITICO	AUSENTES	2%
20	68 50 01	533-07	MASC	74	FRONTO-PARIETAL	ASTROCITICO	AUSENTES	20%

ANEXOS

GLIOBLASTOMA MULTIFORME

EDAD, SEXO, LOCALIZACION, SUBTIPO HISTOLOGICO, AREAS ASTROCITICAS MEJOR DIFERENCIADAS, VALOR DE INMUNOMARCACION PARA PROTEINA p53.

HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO (2006-2010)

CASO	EXPEDIENTE	BIOPSIA	SEXO	EDAD	LOCALIZACION	SUBTIPO HISTOLOGICO	AREAS ASTROCITICAS BIEN DIFERENCIADAS	VALOR DE INMUNOMARCACION PARA p53
21	69 28 08	1548-07	FEM	69	FRONTAL	ASTROCITICO	PRESENTES	70%
22	69 02 05	1816-07	FEM	55	FRONTAL	ASTROCITICO	AUSENTES	2%
23	69 63 48	2713-07	FEM	60	FRONTO-TEMPORAL	ASTROCITICO	AUSENTES	2%
24	69 99 51	2972-07	MASC	52	FRONTO-PARIETAL	ASTROCITICO	AUSENTES	40%
25	70 78 19	4364-07	MASC	68	FRONTO-PARIETAL	ASTROCITICO	AUSENTES	10%
26	71 58 88	7216-07	MASC	64	FRONTO-PARIETAL	ASTROCITICO	AUSENTES	40%
27	63 79 08	205-06	MASC	55	FRONTO-PARIETAL	ASTROCITICO	AUSENTES	5%
28	64 48 37	234-06	MASC	77	TEMPORAL	ASTROCITICO	PRESENTES	80%
29	64 66 04	1149-06	MASC	35	TALAMO	ASTROCITICO	AUSENTES	30%
30	62 18 86	1244-06	FEM	20	TEMPORAL	ASTROCITICO	AUSENTES	50%
31	65 58 70	2353-06	FEM	62	TEMPORAL	ASTROCITICO	AUSENTES	20%
32	66 42 12	3587-06	MASC	53	TEMPORAL	ASTROCITICO	AUSENTES	5%
33	67 35 62	5851-06	MASC	33	FRONTAL	ASTROCITICO	AUSENTES	2%
34	64 29 15	6029-06	MASC	60	PARIETAL	ASTROCITICO	AUSENTES	5%
35	67 74 66	7111-06	FEM	38	PARIETAL	ASTROCITICO	PRESENTES	70%

ANEXOS

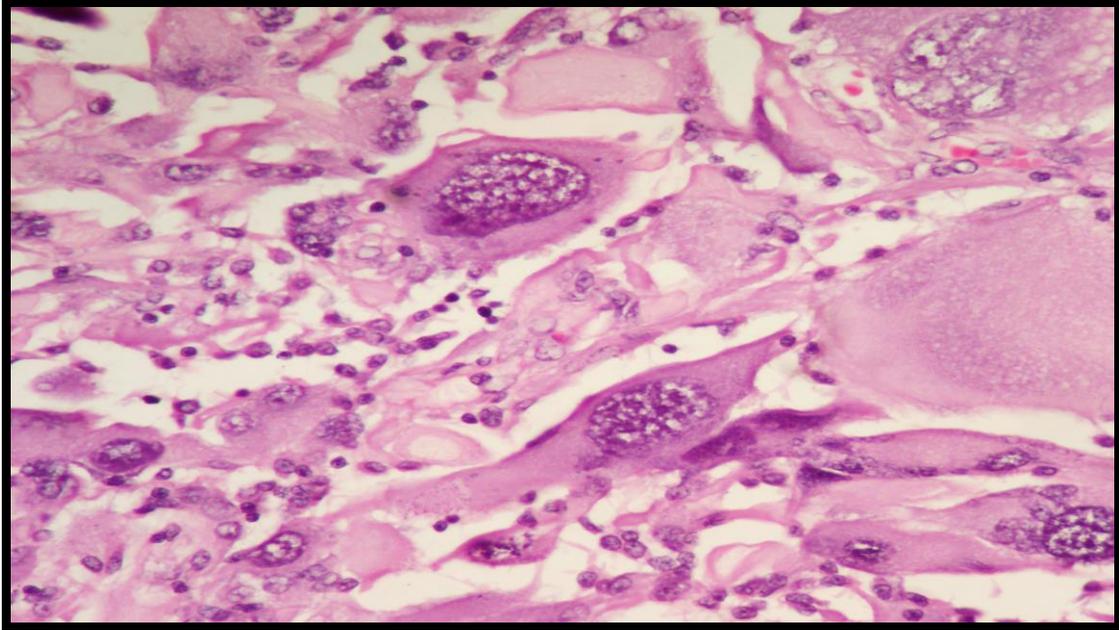


Figura 2. Glioblastoma multiforme. Pleomorfismo celular acentuado (Caso 12) (HyE).

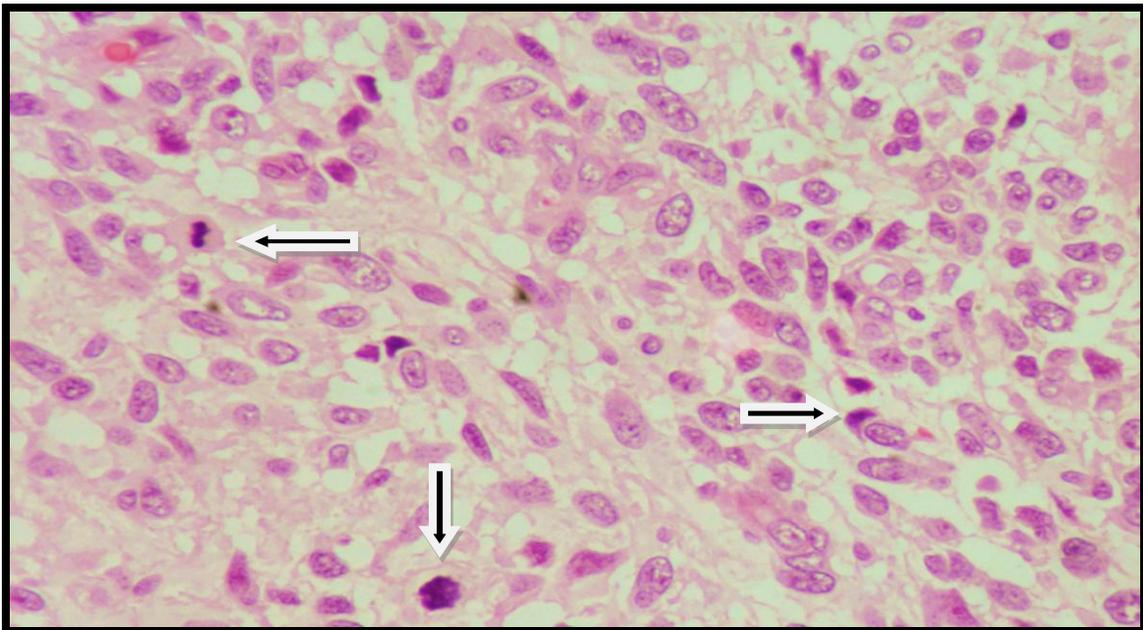


Figura 3. Glioblastoma multiforme con fenotipo astrocítico. Actividad mitótica presente (flechas) (Caso 16).

ANEXOS

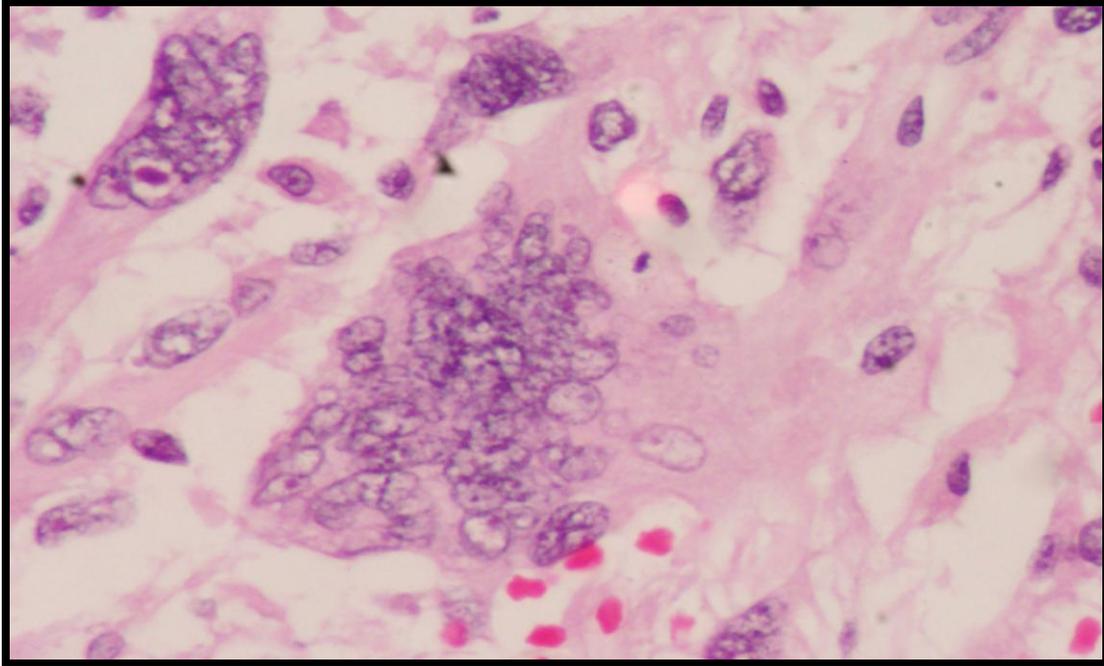


Figura 4. Glioblastoma multiforme subtipo de células gigantes, compuesto predominantemente por este tipo celular (Caso 7) (HyE).

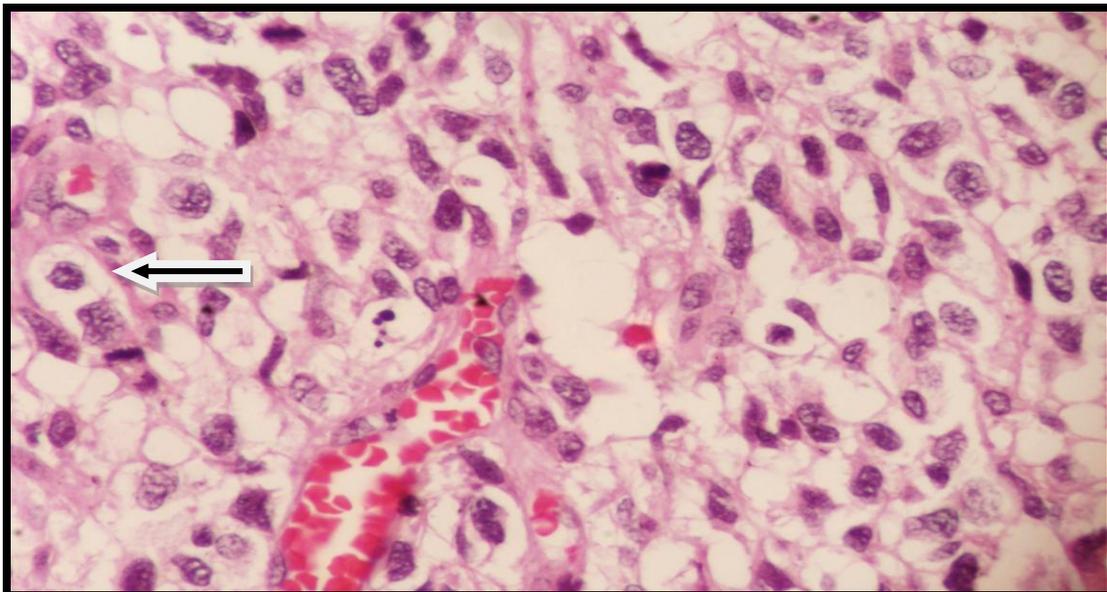


Figura 5. Glioblastoma multiforme con componente oligodendroglial. Células con núcleos ovales a redondos y halo claro perinuclear (flecha) (Caso 6) (HyE).

ANEXOS

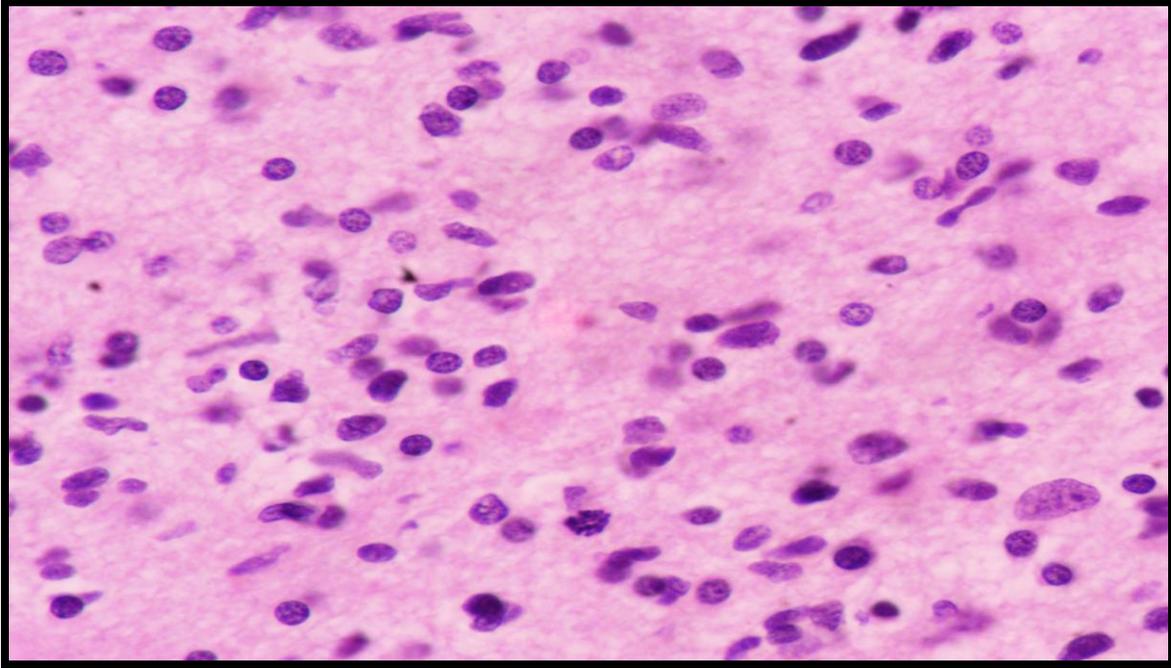


Figura 6. Glioblastoma multiforme. Áreas astrocíticas mejor diferenciadas (Caso 28) (HyE).

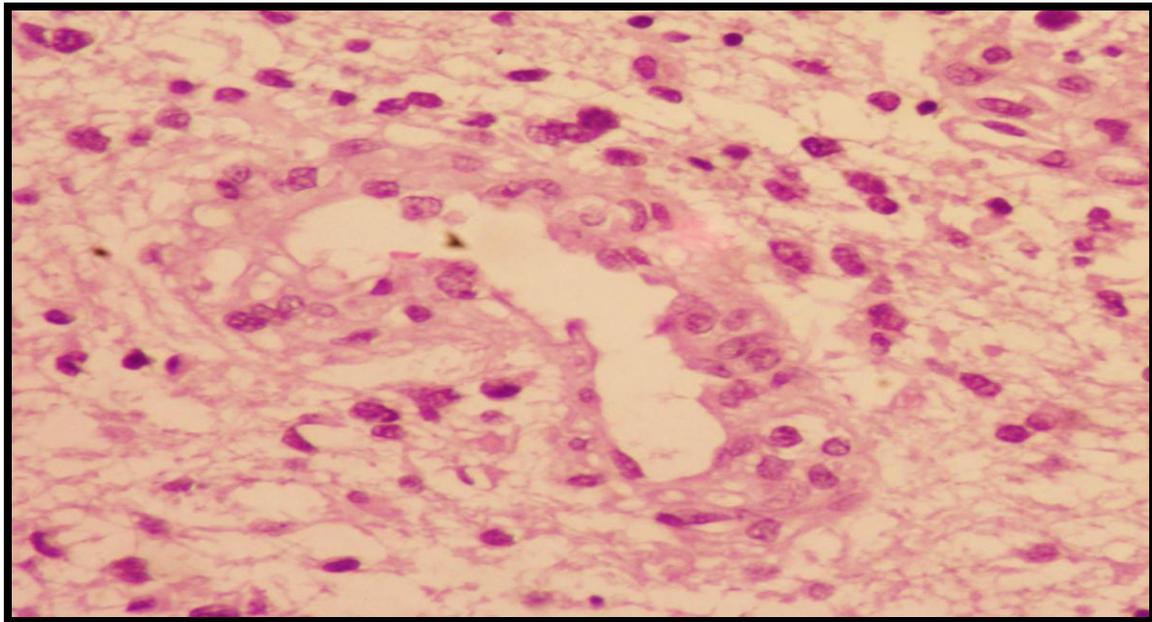


Figura 7. Glioblastoma multiforme. Hiperplasia endotelial acentuada (Caso26) (HyE).

ANEXOS

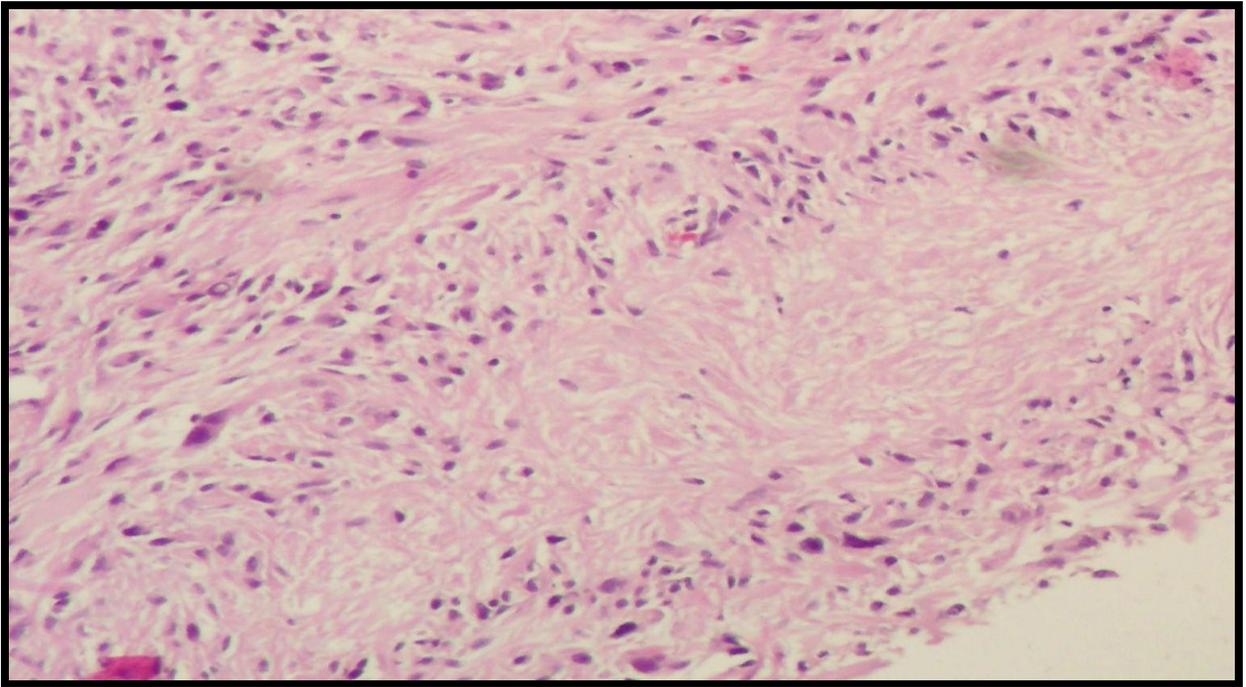


Figura 8. Glioblastoma multiforme. Áreas de necrosis con pseudopalisada (Caso 30) (HyE).

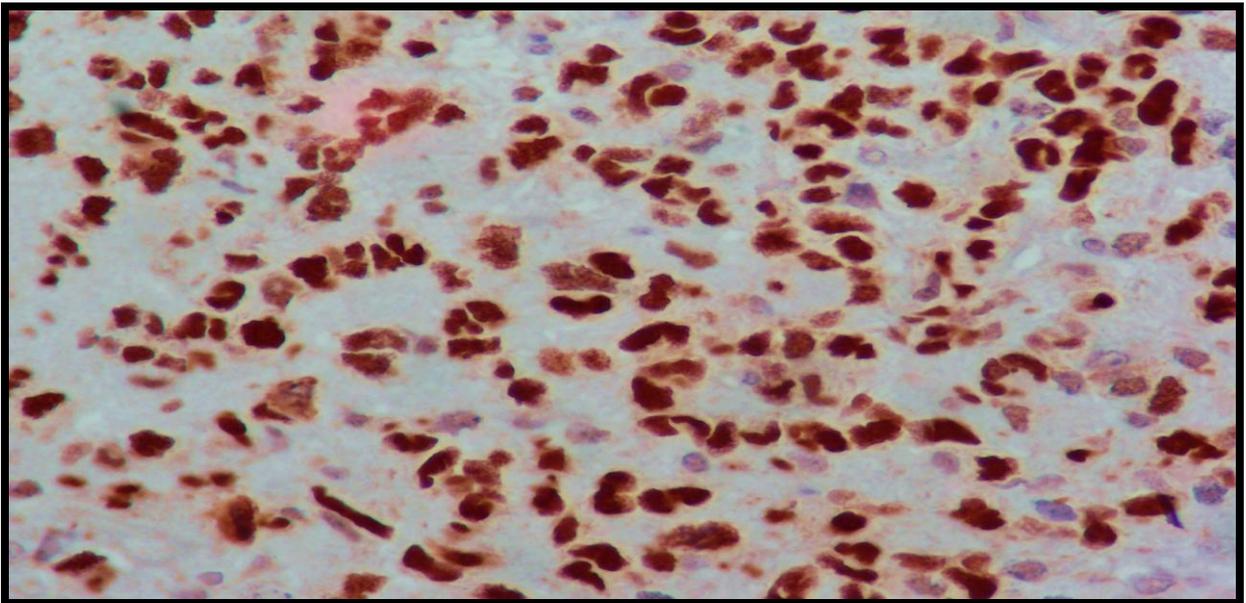


Figura 9. Glioblastoma multiforme. Inmunomarcación positiva alta para proteína p53 (Caso 4).