



---

**Universidad de Valladolid**

**Facultad de Medicina**

**TRABAJO DE FIN DE GRADO**

**GRADO EN MEDICINA**

**ACTUALIZACIÓN EN GLIOMAS  
SUPRATENTORIALES EN ADULTOS**

**AUTORA**

**Cristina Martínez Cuevas**

**TUTORA**

**Estefanía Utiel Monsálvez**

**Valladolid-España**

**Curso 2020- 2021**



## Índice

1. Resumen.....	3
2. Introducción .....	4
2.1. Historia.....	4
2.2 Clasificación .....	5
2.3 Diagnóstico clínico.....	6
2.4 Diagnóstico radiológico.....	7
2.5 Diagnóstico genético .....	8
2.6 Tratamiento y pronóstico .....	9
3. Objetivos .....	10
4. Material y métodos .....	11
5. Resultados.....	12
5.1. Análisis descriptivo .....	12
5.2 Análisis estadístico .....	15
6. Discusión y conclusiones .....	16
7. Bibliografía.....	19
8. Anexos.....	22

## Índice de tablas y figuras

Tabla 1. Clasificación tumores del SNC según OMS 2016 (Anexos: anexo 1) <sup>8</sup> .....	5
Tabla 2. Estadística descriptiva según edad .....	12
Tabla 3. Distribución según puntuación en IK .....	14
Tabla 4. Medias para el tiempo de supervivencia según metilación promotor de MGMT.....	15
Tabla 5. Medias de supervivencia según volumen tumoral en centímetros cúbicos .....	16
Figura 1. Trombosis intravascular, celularidad densa, núcleos anaplásicos en empalizada y necrosis <sup>11</sup> .....	6
Figura 2. ERM: Cho aumentada, NAA reducido <sup>14</sup> .....	8
Figura 3. RM: glioblastoma. (Fuente: HCUV) .....	8
Figura 4. Detección con 5-ALA de tumor residual tras resección máxima <sup>16</sup> .....	9
Figura 5. Distribución en porcentaje de casos de glioblastoma por sexos (Anexos: anexo 2) ..	12
Figura 6. Localización tumoral en el conjunto de pacientes .....	13
Figura 7. Distribución en la muestra según clínica debut.....	13
Figura 8. Proporciones metilación promotor de MGMT (anexos) .....	14
Figura 9. Distribución en porcentaje según ERM.....	14
Figura 10. Curva de supervivencia Kaplan-Meier según metilación o no del promotor de MGMT .....	15
Figura 11. Curva de supervivencia Kaplan-Meier según volumen tumoral en cm <sup>3</sup> en RM tras cirugía.....	16

## 1. Resumen

**Introducción.** El glioblastoma multiforme (GBM) es el tumor cerebral primario maligno más frecuente en adultos. La incidencia anual aproximada es de 3.19 casos por cada 100.000 habitantes. La supervivencia media sin tratamiento es de 3 meses.

**Objetivos.** Los objetivos son determinar la influencia en el pronóstico de la metilación del promotor de la enzima MGMT y de una resección quirúrgica más extensa y comparar nuestra serie de casos con los datos actualizados en la literatura.

**Material y métodos.** Es un estudio observacional retrospectivo de pacientes diagnosticados de GBM en Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV) durante 2016, 2017 y 2018. Las variables clínicas recogidas fueron sexo, edad, volumen tumoral, índice Karnofsky (IK) y tratamiento adyuvante; la variable bioquímica incluida fue metilación del promotor de MGMT y la variable relacionada con el tratamiento, la supervivencia global. Se realizó un análisis descriptivo en función de estas variables y un análisis de supervivencia según metilación del promotor de MGMT y el volumen tumoral restante después de la cirugía.

**Resultados.** De los 124 pacientes un 45% eran mujeres y un 55% eran hombres, la media de edad fue de 50,57 años y se obtuvo una media de supervivencia muestral desde el diagnóstico de 13,54 meses. La supervivencia, analizada mediante Kaplan-Meier, en los pacientes con metilación del promotor de MGMT fue de 14,5 meses (IC 95% de 13,55-15,49), y en pacientes sin resto tumoral o menor de 10 centímetros cúbicos fue de 14,17 meses (IC 95% de 13,67-14,585).

**Discusión y conclusiones.** A pesar de tratamiento combinado con cirugía, radioterapia y quimioterapia, los pacientes con GBM tienen un pronóstico infausto. La metilación del promotor de MGMT y una mayor resección quirúrgica son determinantes como factores pronósticos favorables.

**Palabras clave:** glioblastoma multiforme, metilación MGMT, temozolomida, supervivencia media

## 2. Introducción

Los gliomas cerebrales son los tumores cerebrales primarios más comunes en adultos y derivan de las células gliales, aunque existe evidencia de que pueden derivar de múltiples células. Entre estos se encuentra el glioblastoma multiforme, (glioma grado IV de la OMS) que es el tumor cerebral primario maligno más común y agresivo en adultos. (1) La edad media al diagnóstico es de 62 años en el glioblastoma primario y de 45 años en el secundario y la supervivencia global es de unos quince meses. La tasa media de incidencia es de 3,19 casos por cada 100.000 habitantes y la incidencia es mayor en hombres, raza blanca y de etnia no hispana, según datos del registro central de tumores cerebrales de Estados Unidos (CBTRUS). (2) La supervivencia media global se estima en 10-12 meses.(3) (4)

El descubrimiento de mutaciones en genes específicos ha revolucionado el entendimiento de la patogénesis de los tipos de glioma. Esto ha llevado a una clasificación guiada por biomarcadores que, en la práctica clínica, suplementa al diagnóstico histológico. Por otro lado, el perfil molecular refleja mucho mejor el comportamiento biológico y resulta de gran relevancia de cara al tratamiento. (1)

La gran mayoría de pacientes con gliomas de alto grado carece de historia familiar de tumores cerebrales o síndromes genéticos predisponentes, como la neurofibromatosis, el síndrome de Li-Fraumeni o el síndrome de Cowden, y de factores de riesgo claramente identificables, es decir, se desarrolla esporádicamente. El único factor de riesgo establecido es la exposición a radiación ionizante. (5) La clínica de presentación de los gliomas depende de la localización y tamaño de la lesión y es similar a la producida por otros tumores cerebrales. (5)

### 2.1. Historia (6)

Desde 1884, cuando se diagnosticó y se trató quirúrgicamente el primer glioma por A. Hughes Bennett y Rickman J.Godlee, los gliomas malignos constituyen uno de los retos más importantes de los neurocirujanos sin haberse conseguido su curación ni largas supervivencias. En España, en 1940, el profesor Luis Stella Bermúdez de Castro publica un libro dedicado a la pneumoencefalografía. La electroencefalografía ideada y aplicada por Hans Berger en el diagnóstico de la epilepsia tuvo su papel en diagnóstico de los tumores cerebrales, antes de la aparición de la tomografía computerizada (TC) y de la resonancia magnética (RM). La angiografía cerebral, empleada por primera vez por Egas Moniz hacia 1929, permitió el diagnóstico de malformaciones vasculares y tumores encefálicos y su vascularización, así como el control tras cirugía. El empleo de radioisótopos supuso un gran avance en el diagnóstico de tumores cerebrales como los gliomas.

Finalmente, cabe citar la TC ideada por Hounsfield, la RM, desarrollada por Damadian en 1971; tomografía de emisión de positrones (PET) y tomografía computerizada por emisión de

fotón único (SPECT) y neuronavegación (término acuñado por Watenabe), que permiten la localización de los gliomas. En 1947, E. A. Spiegel y H.T Wycis introdujeron el método estereotáxico empleando Rayos X intraoperatoriamente para el abordaje quirúrgico. Por otro lado, en relación a instrumentación quirúrgica, el aspirador ultrasónico ha facilitado la exéresis de gliomas, aunque es necesaria la obtención de biopsia previamente.

## 2.2 Clasificación

La actualización de 2016 de la clasificación de tumores cerebrales de la OMS rompe con el principio anterior del diagnóstico basado exclusivamente en la histopatología. El diagnóstico mediante características moleculares e histológicas plantea la posibilidad de resultados discordantes, por ejemplo, un glioma difuso que histológicamente parece un astrocítico, pero tiene mutación de isocitrato deshidrogenasa (IDH) y 1p/19q como codelección. (7)

En esta nueva clasificación, los gliomas difusos incluyen los tumores astrocíticos de grado II y III, los oligodendrogliomas de grados II y III, los glioblastomas de grado IV, así como los gliomas difusos de la infancia. El grado II de la OMS de astrocitomas difusos y el grado III de astrocitomas anaplásicos está ahora dividido en isocitrato deshidrogenasa (IDH) mutante, *IDH-wildtype* y categorías NOS (*not othewise specified*) en centros sin acceso a diagnóstico molecular y genético. Se ha añadido una variante de GBM, glioblastoma epitelioides. Une el glioblastoma de células gigantes y el gliosarcoma bajo la clasificación de glioblastoma *IDH-wildtype*. El glioblastoma epitelioides tiene predilección por niños y adultos jóvenes, típicamente presente como masas cerebrales o diencefálicas superficiales y, a menudo, con mutación V600E de BRAF. (7)

Tabla 1. Clasificación tumores del SNC según OMS 2016 (Anexos: anexo 1) (8)

Los glioblastomas están divididos en glioblastoma, *IDH-wildtype* (90%), que corresponde más frecuentemente con los clínicamente definidos como primarios o *de novo* y que predominan en pacientes mayores de 55 años; glioblastoma, IDH- mutante (10% de casos), que corresponde al llamado glioblastoma secundario, con historia de gliomas difusos de bajo grado y de preferencia en pacientes más jóvenes. (7)

En contraposición con los gliomas difusos, varios gliomas astrocíticos están más circunscritos y tienden a tener una historia natural más indolente. Estos incluyen el astrocitoma pilocítico, el astrocitoma pilomixoides, el xantastrocitoma pleomórfico y el astrocitoma subependimal de células gigantes. (9)

Por otro lado, están los tumores neuro-gliales mixtos; una variedad de tumores menos común con un curso favorable, y los tumores ependimales. Los más comunes de los tumores neuro-gliales mixtos son los gangliogliomas, bien demarcados, que tienen un componente

astrocítico de bajo grado con células neoplásicas gangliónicas. A veces, tienen mutación de BRAF y se corresponden con el grado I de la OMS. (9)

En relación con la histopatología, los tumores astrocíticos están formados por células con núcleo hiper cromático e irregular y citoplasma eosinófilo positivo en proteína fibrilar ácida glial. Los oligodendrogliomas tienen núcleo redondeado, con halos perinucleares, calcificación y vasos sanguíneos. La atipia nuclear y la actividad mitótica aumentada caracterizan los tumores anaplásicos de grado III, mientras que la necrosis define los glioblastomas (grado IV).(10)

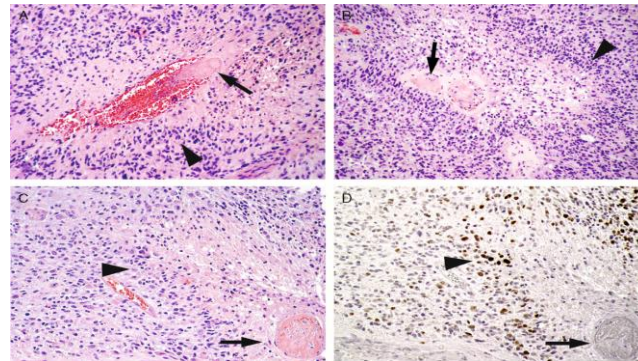


Figura 1. Trombosis intravascular, celularidad densa, núcleos anaplásicos en empalizada y necrosis(11)  
La trombosis intravascular en los glioblastomas, casi patognomónica, puede acentuar y propagar la hipoxia tumoral y la necrosis y es un hallazgo frecuente intraoperatorio. (5)

### 2.3 Diagnóstico clínico

Los signos y síntomas de presentación dependen de la localización y el tamaño de la lesión y son similares a aquellos producidos por otros tumores cerebrales primarios y metástasis. Típicamente, los pacientes presentan un progresivo deterioro neurológico con clínica que evoluciona durante días hasta semanas en los tumores de alto grado, o de forma insidiosa durante meses o años en los de bajo grado.(10) Los síntomas más comunes incluyen la cefalea en un 40 % de casos (tensional la mayoría), que empeora con maniobras de Valsalva y movimientos que aumentan la presión intratorácica y también despierta al paciente por la noche. (12)

Las convulsiones, normalmente de repetición, (20-50%) se manifiestan de forma diferente según la localización del tumor, por ejemplo, si afecta al lóbulo frontal puede dar crisis epilépticas tónico-clónicas de un miembro. Los déficits neurológicos focales (10-40 %) son pérdida de memoria; debilidad motora; síntomas visuales, si el tumor se halla en el lóbulo occipital; alteraciones del lenguaje, como afasia, si afecta al hemisferio dominante y alteraciones cognitivas y cambios de personalidad, si afectan a la región prefrontal del lóbulo frontal. Déficit sensitivos corticales, como grafestesia o estereognosia, pueden desarrollarse si el tumor afecta la corteza sensorial primaria. (10) Los déficits neurológicos focales son más

comunes con el glioblastoma en comparación con los gliomas de bajo grado, mientras que las convulsiones ocurren menos frecuentemente como síntoma de presentación del glioblastoma y más en gliomas de bajo grado.

Los tumores de gran tamaño pueden ir asociados a edema significativo, efecto masa y presión intracraneal aumentada con la tríada clásica de cefalea, náuseas y papiledema. Raramente, los gliomas de alto grado se presentan con diseminación meníngea. Este último hallazgo se diagnostica más tarde en la historia natural de la enfermedad o en la autopsia. Los síntomas de gliomatosis meníngea son lumbalgia con o sin síntomas radiculares, alteraciones del estado mental, parálisis de nervios craneales, mielopatía, síndrome de cauda equina y cefalea con hidrocefalia sintomática. (10)

#### 2.4 Diagnóstico radiológico

Los pacientes con sospecha de glioma deben someterse a una exploración física neurológica y una evaluación de su historia clínica. El grado de los déficits y su estabilidad clínica guían la urgencia de evaluación neuroquirúrgica y tratamiento así como la necesidad de corticoides.(10)

La RM con contraste es, a menudo, la única prueba complementaria requerida preoperatoriamente y es superior a la TC para caracterizar el tumor. Los pacientes con contraindicación para la RM deberían realizarse una TC con contraste. En la RM, los gliomas de alto grado son típicamente hipointensos en las imágenes potenciadas en T1 y se realzan heterogéneamente con contraste. Los glioblastomas tienen un patrón de realce intenso en anillo con aclaramiento central, indicativo de necrosis. El edema de alrededor se distingue porque es hipointenso en T1. Independientemente del grado histológico, los gliomas de alto grado generalmente muestran incremento en T2 e intensidad de señal en la recuperación de la inversión atenuada de fluido (FLAIR). Sin embargo, muchos gliomas anaplásicos y algunos glioblastomas se caracterizan por áreas de tumor infiltrativas, sin realce y multifocales. (10)

El tumor infiltrativo típicamente aparece como una señal anormal hiperintensa en T2 tanto en corteza como sustancia blanca subyacente. Los oligodendrogliomas anaplásicos pueden tener áreas de calcificación interna. (10) En la espectroscopia de resonancia magnética (ERM), los gliomas de alto grado se caracterizan por colina (Cho) incrementada y N-acetilaspártato reducido (NAA). La ERM puede medir los metabolitos tumorales de forma no invasiva. Varios estudios han mostrado una correlación entre los niveles elevados de colina y el marcador de proliferación celular Ki-67. Se considera que la señal de Cho en la ERM es útil para determinar el grado de glioma y la presencia de transformación anaplásica. (13)



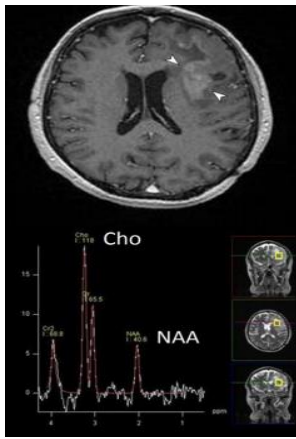


Figura 2. ERM: Cho aumentada, NAA reducido(14)

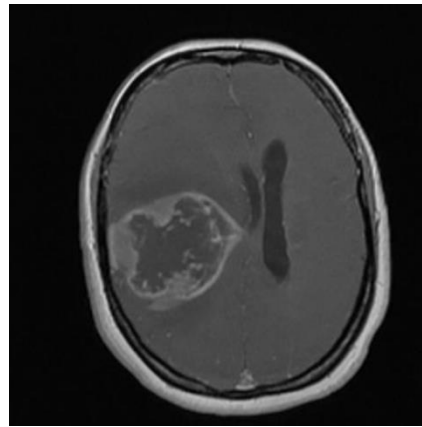


Figura 3.RM:glioblastoma(Fuente:HCUV)

La evidencia de volumen sanguíneo aumentado está, a menudo, presente en la RM de perfusión. Tienen actividad metabólica aumentada y muestra captación de fluorodesoxiglucosa en PET. La tractografía de difusión se emplea para optimizar el volumen de tumor a resear y minimizar la lesión quirúrgica. (10)

Por otro lado, durante el tratamiento, la RM con contraste se obtiene típicamente tras un mes de completar la radioterapia y después cada dos meses durante la terapia adyuvante con temozolomida. Además, se debe realizar una RM a las 24-48 horas de la cirugía. (15) Las guías de la NCCN (National Comprehensive Cancer Network) recomiendan repetir la RM tras un mes de completar la radioterapia en pacientes con glioma de alto grado. (4)

El grupo de trabajo de Asesoramiento de Respuesta en Neuro-oncología (RANO) propuso unos nuevos criterios acerca de la pseudoprogresión y la enfermedad progresiva con lesiones sin realzar en estos pacientes. La pseudoprogresión es un efecto subagudo relacionado con el tratamiento con características en RM que imitan la progresión tumoral, que aparece tras completar la quimioterapia en pacientes con glioblastoma. Es más común si hay metilación de O<sup>6</sup>-metilguanina-DNA metiltransferasa (MGMT). (4)

## 2.5 Diagnóstico genético

La caracterización molecular de los gliomas está cobrando gran importancia para un diagnóstico más preciso y de cara al pronóstico. Las alteraciones genéticas más importantes en los gliomas incluyen mutaciones en IDH1/2, en TP53, codelección de 1p/19q, en el gen de la transcriptasa reversa de la telomerasa (TERT), y en BRAF. Estas alteraciones, en general, corresponden a astrocitoma/oligodendroglioma infiltrativo, astrocitoma difuso, oligodendroglioma, y astrocitoma circunscrito, respectivamente. El glioblastoma primario se desarrolla sin mutación de IDH, aunque sí con mutación de TERT, CDKN2A o su delección

homocigota, amplificación de EGFR y/o mutación de PTEN. El glioblastoma secundario se caracteriza por TP53 mutado, IDH mutado y falta de amplificación de EGFR. (7)

La mutación de la IDH el tipo 1 más frecuente que el tipo 2, es una característica definida de la mayoría de los tumores oligodendriales y astrocíticos difusos de grados II y III y confiere mejor pronóstico que en los tumores IDH- *wildtype*. Estas mutaciones llevan a una acumulación de R-2-hidroxiglutarato, que puede detectarse por ERM y podría jugar un papel clave en la formación del glioma y de la disregulación epigenética. (9) La codeleción 1p/19q debido a una translocación no balanceada entre los cromosomas 1 y 19 define los oligodendrogliomas y es un factor predictor de respuesta favorable al tratamiento.

La mutación de ATRX es comúnmente hallada en los gliomas astrocíticos difusos. La mutación *non sense* del gen TP53 está presente en la mayoría de los astrocitomas IDH-mutados. Las mutaciones en H3 K27M están presentes en la mayoría de gliomas difusos de línea media y pontinos y más en la infancia. Las alteraciones de BRAF especifican tipos de gliomas. La fusión KIAA1549-BRAF se observa en astrocitomas pilocíticos. La mutación BRAF V600E se puede encontrar en astrocitomas y gangliogliomas, entre otros. (9) Los glioblastomas también pueden tener metilado el promotor O<sup>6</sup>-metilguanina DNA metiltransferasa (MGMT). Es útil como predictor de respuesta a la quimioterapia con agentes alquilantes. (4)

## 2.6 Tratamiento y pronóstico

El uso combinado de RM y estereotaxia ha permitido a los neurocirujanos tomar biopsias profundas precisas. El tratamiento inicial de los gliomas de grados II, III y IV es la máxima resección quirúrgica posible preservando la función neurológica, ya que ha demostrado aumentar la supervivencia. Varias técnicas intraoperatorias, entre ellas la neuronavegación, se emplean para mejorar la extensión de la resección minimizando daños al cerebro sano y aumentando la supervivencia.(10)

La craneotomía con el paciente despierto se realiza si el tumor está en áreas elocuentes. El ácido 5- aminolevulínico (5-ALA) ayuda a visualizar tejido maligno durante la cirugía con microscopios especializados. A pesar de los avances en la técnica quirúrgica, las recidivas locales son frecuentes. (10)

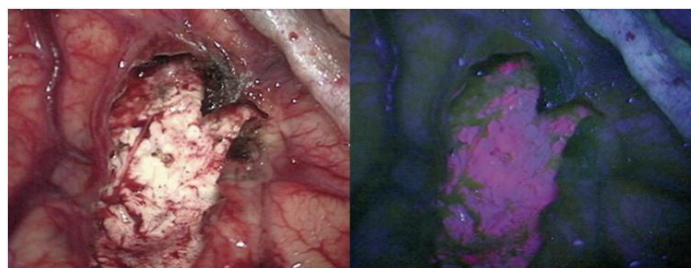


Figura 4. Detección con 5-ALA de tumor residual tras resección máxima (16)

En relación al glioblastoma, la radioterapia adyuvante ha demostrado mejorar el control local y la supervivencia. En tumores con o sin MGMT metilado, en menores de 70 años, se combina la radioterapia con temozolomida (TMZ), aunque los pacientes con tumores sin MGMT metilado tienen menor supervivencia.(4)

El anticuerpo monoclonal Bevacizumab, que se une al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), no se recomienda de rutina en pacientes con nuevo diagnóstico de glioblastoma. Aunque tiene un potente efecto antiedema, no ha demostrado en varios estudios mejorar la supervivencia global. (4) (17) (18)

Un sistema aplicado al cuero cabelludo que genera campos eléctricos y tiene efecto antimetabólico mejora la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global cuando se acompaña de TMZ (4). Por último, existen en curso ensayos clínicos con pacientes diagnosticados de glioblastoma grado IV recurrente, en los que se les trata insertando un poliovirus no patogénico recombinante que reconoce el receptor CD155 expresado en las células tumorales. Esta inmunoterapia consiguió incrementar la supervivencia media, pero no se aplica en la práctica clínica actualmente. (19)

En relación al pronóstico, los factores más importantes en glioblastoma son la edad, la valoración clínico-funcional según el índice de Karnofsky (IK), el estado de MGMT e IDH, las alteraciones moleculares y genéticas, la resección quirúrgica inicial, el tratamiento adyuvante con quimioterapia y radioterapia y la localización. (4)

### 3. Objetivos

Los objetivos principales del presente trabajo son:

1. Determinar como factor pronóstico la expresión del gen de la metilación del promotor de la enzima MGMT en el glioblastoma multiforme de cara al tratamiento adyuvante con quimioterapia.
2. Analizar si la supervivencia global en pacientes portadores del gen de la metilación del promotor de MGMT es superior a aquellos que no presentan el gen de la metilación.
3. Demostrar que a mayor resección quirúrgica mayor tiempo de supervivencia.
4. Comparar nuestra serie de casos de glioblastomas con la literatura actualizada en relación a las variables incidencia, edad de presentación, localización, Karnofsky, síntomas debut y supervivencia.

#### 4. Material y métodos

Se trata de un estudio observacional retrospectivo con el fin de ahondar en los protocolos actualizados del manejo del glioma supratentorial, su implantación en la práctica clínica y profundizar en los factores pronósticos en relación con la evidencia disponible. Se seleccionaron 124 pacientes ingresados en el servicio de Neurocirugía del Hospital Clínico Universitario de Valladolid durante el período de 24 meses entre 2016 y 2018 y diagnosticados mediante neuroimagen de lesión tumoral en región supratentorial.

Mediante los criterios de inclusión se consideraron pacientes que, en todos los casos, eran mayores de 18 años al diagnóstico; el diagnóstico de confirmación de Anatomía Patológica era de glioma grado IV (o GBM) y consideraron pacientes con recidiva tras tratamiento de esta enfermedad neoplásica y pacientes con *gliomatosis cerebri*.

Los criterios de exclusión son los siguientes: pacientes sin confirmación histopatológica de GBM o confirmados como gliomas de menor grado, pacientes sin tratamiento neuroquirúrgico debido a baja puntuación en el IK o negativa por parte del paciente, y pacientes con registro de datos incompleto.

Los pacientes fueron seguidos durante el postoperatorio. Se realizó una prueba de neuroimagen preoperatoria y la ERM con los picos de Cho y NAA, y postoperatoriamente, una RM con gadolinio potenciada en T1 trascurridas 24-48 horas. Esta última tiene implicaciones en la decisión del tratamiento posterior y se realiza, si el estado del paciente lo permite, debido a que, después de tres o cuatro días, pueden aparecer captaciones de contraste en el lecho quirúrgico que no reflejen tumor residual, sino cambios causados por la intervención quirúrgica.

Se recogieron datos de 124 pacientes con las variables siguientes: edad al diagnóstico; localización; síntoma de debut; sexo; volumen tumoral en centímetros cúbicos en resonancia magnética (en secuencia T1 con gadolinio, calculado como  $AxBxC/2$ ; siendo A el diámetro anteroposterior donde la lesión es mayor; en un plano perpendicular a A, la medida B; y C el que se obtiene multiplicando el número de cortes es el que la masa es visible por el espesor de los cortes); el valor en el IK antes y después de la intervención quirúrgica; metilación del promotor de MGMT; tratamiento adyuvante; ERM preoperatoria y resto tumoral en RM postoperatoria y, por último, supervivencia global desde el diagnóstico de glioblastoma multiforme.

Los datos de los pacientes se obtuvieron mediante la historia clínica desde el programa Informes Clínicos del HCUV y, posteriormente, se recogieron en una base de datos con Microsoft Office Excel. El análisis estadístico se llevó a cabo mediante el programa IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) con un intervalo de confianza del 95%. El análisis

de supervivencia se halló mediante el método de Kaplan-Meier y  $p < 0.05$  fue considerada como estadísticamente significativo. Todas las referencias han sido incluidas en el gestor bibliográfico Mendeley.

Las fuentes bibliográficas consultadas son UpToDate y Pubmed, incluyendo en la búsqueda términos en Mesh.

## 5. Resultados

### 5.1. Análisis descriptivo

En relación a los datos de edad al diagnóstico la media de edad es 50,57 años y la mediana 49 años. La media de edad al diagnóstico en hombres, con 64,5 años, fue algo más elevada que en el sexo femenino. En pacientes mujeres la media fue de 53,5 años. Se obtiene un rango de edad al diagnóstico comprendido entre los 23 y los 78 años y una desviación estándar de 12,28 años, aproximadamente. (*Tabla 2*)

Tabla 2. Estadística descriptiva según edad

Edad mínima	23
Edad máxima	78
Media	50,57
Desviación estándar	12,28

En relación al sexo de los pacientes del estudio, hay una predominancia del sexo masculino con 68 pacientes varones (54,84%), con respecto a las 56 pacientes mujeres (45,16 %). Las mujeres vivieron de media más (13,95 meses de media) que los hombres (13,19 meses de media).

Figura 5. Distribución en porcentaje de casos de glioblastoma por sexos (Anexos: anexo 2)

Las localizaciones tumorales en neuroimagen fueron las siguientes en el total de 124 pacientes: 19 pacientes en hemisferio frontal derecho, 11 en hemisferio frontal izquierdo, un paciente en hemisferio frontal parasagital derecho; 3 en hemisferio frontotemporal derecho; 7 frontoparietal; 2 pacientes con *gliomatosis cerebri*; 6 en el cuerpo calloso; 1 en ínsula izquierda; 5 en el tálamo; 29 en el hemisferio temporal (13 en el derecho y 16 en el izquierdo); 3 temporoparietal izquierdo y 2 temporo-occipital izquierdo; 18 en el hemisferio parietal; 6 pacientes en parietooccipital derecho; 11 en el hemisferio occipital. La localización más frecuente fue el hemisferio temporal con un 23,39% del total de pacientes. El tumor se encontraba en 59 pacientes (47,58%) en el hemisferio derecho y en 57 pacientes (45,97%) en el hemisferio izquierdo. Del resto de pacientes: en dos se objetivaba *gliomatosis cerebri* (1,61%) y en seis había lesión tumoral en el cuerpo calloso (4,84%). (*Figura 5*)

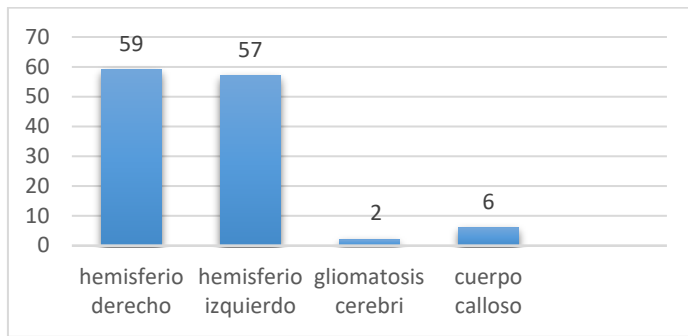


Figura 6. Localización tumoral en el conjunto de pacientes

En cuanto al síntoma debut al diagnóstico, 19 pacientes debutaron con cefalea (15,25%); 34 con crisis epilépticas (27,42%); 37 con algún tipo de déficit neurológico (29,84%); 8 con depresión (6,45%); 23 con desorientación (17,74%) y 3 con hemorragia intraparenquimatosa (2,42%). Por tanto, el síntoma de debut predominante fue el déficit neurológico. (Figura 6)

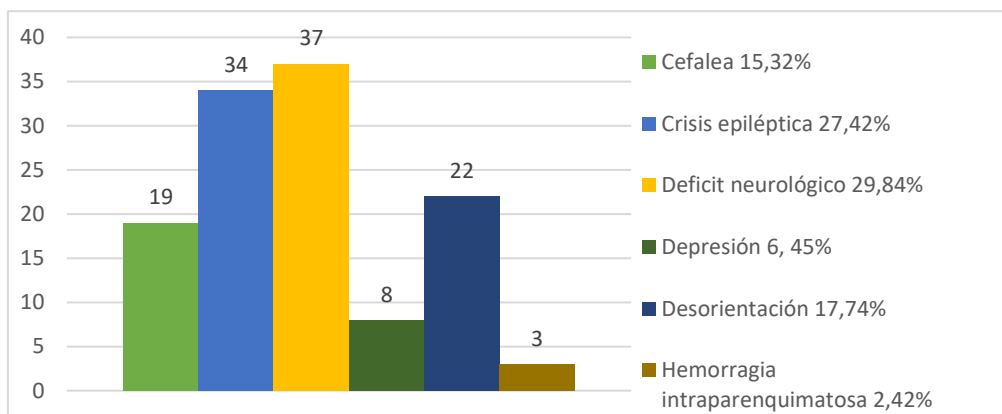


Figura 7. Distribución en la muestra según clínica debut

La media del volumen tumoral, medido en centímetros cúbicos (cm<sup>3</sup>) en la resonancia magnética, fue de 37,68; la mediana 38,5 y la moda 39.

El IK constituye una escala numérica que evalúa la situación clínico funcional del paciente que abarca del 0, equivalente a paciente fallecido; al 100, es decir, sin quejas ni evidencia de enfermedad. Se ha descrito una asociación entre la supervivencia de los pacientes oncológicos y su puntuación en esta escala.(20) Se realizaron dos determinaciones de la puntuación en la escala a todos los pacientes; una en el preoperatorio y otra a los quince días de la cirugía. Un 68,55% de los pacientes en el preoperatorio y un 58,87% en el posoperatorio tenían 90 de puntuación. Tras la resección tumoral la media del índice descendió a un valor de 85,24, siendo un paciente el que mejoró su índice respecto al previo, 38 lo empeoraron y 85 no mostraron diferencias. (Tabla 3)

Tabla 3. Distribución según puntuación en IK

Escala Karnofsky	Preoperatorio		Posoperatorio	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
100	16	12,9%	4	3,22%
90	85	68,55%	73	58,87%
80	22	17,74%	36	29%
70	3	2,42%	8	6,45%
Media	88,88		85,24	

Por otro lado, 56 pacientes de los 124 totales presentaban en el estudio genético de metilación del promotor MGMT y 68 pacientes no presentaban esta metilación.

Figura 8. Proporciones metilación promotor de MGMT (anexos)

Algún tipo de tratamiento adyuvante tras la cirugía fue administrado en la práctica totalidad de los pacientes incluidos en el estudio, a excepción de un paciente. Además, tres pacientes recibieron únicamente quimioterapia con TMZ y 120 pacientes recibieron quimioterapia y radioterapia adyuvantes, que se iniciaron a las cuatro semanas de la cirugía. La radioterapia se administró a dosis de 60 Gy y la quimioterapia con TMZ fue administrada por vía oral diariamente durante 42 días (o hasta 49) y, posteriormente, 6-12 ciclos de TMZ a dosis de 150-200 mg/m<sup>2</sup>/día durante 5 días cada 28 días.

En la ERM preoperatoria, 83 pacientes (66,94% del total) presentaban una elevación de los niveles de Cho, en 18 pacientes (14,51% del total) aparecía un pico de NAA, pero no pico de Cho, considerándose la espectroscopia normal, y en los 23 pacientes (18,54% del total) restantes la espectroscopia era inespecífica, es decir, no había sido valorable. (Figura 8)

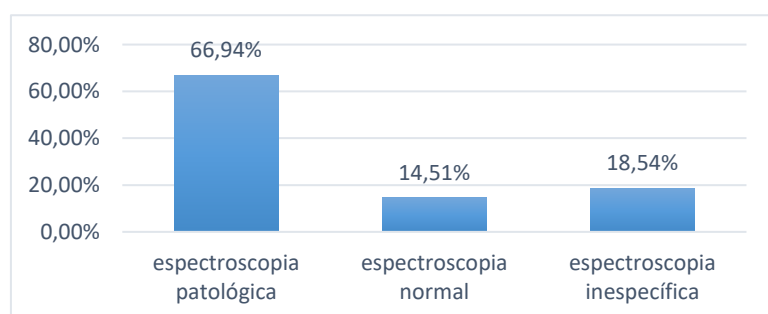


Figura 9. Distribución en porcentaje según ERM

En la RM realizada tras la cirugía, en 22 pacientes (17,74%) se objetivó resto tumoral de diferentes volúmenes, mientras que en los 102 pacientes restantes (82,26%) la RM no mostraba ningún resto de tumor. La mediana de resto de volumen tumoral fue de 19 centímetros cúbicos.

Por último, la media de supervivencia global a partir del diagnóstico de confirmación fue de 13,54 meses y la mediana de 14 meses.

## 5.2 Análisis estadístico

Se realizó un análisis de la función de supervivencia mediante el método de Kaplan-Meier para valorar la influencia en la supervivencia global tras el diagnóstico según la metilación del promotor de MGMT y el volumen tumoral restante tras la resección quirúrgica. (Tablas 4 y 5, figuras 9 y 10)

Tabla 4. Medias para el tiempo de supervivencia según metilación promotor de MGMT

METILACION	Estimación	Error estándar	Media <sup>a</sup>	
			Límite inferior	Límite superior
NO	12,750	,350	12,065	13,435
SI	14,500	,483	13,552	15,448
Global	13,540	,300	12,953	14,128

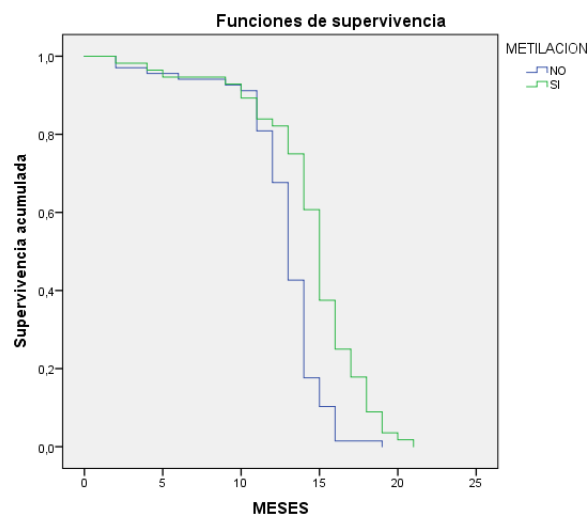


Figura 10. Curva de supervivencia Kaplan-Meier según metilación o no del promotor de MGMT



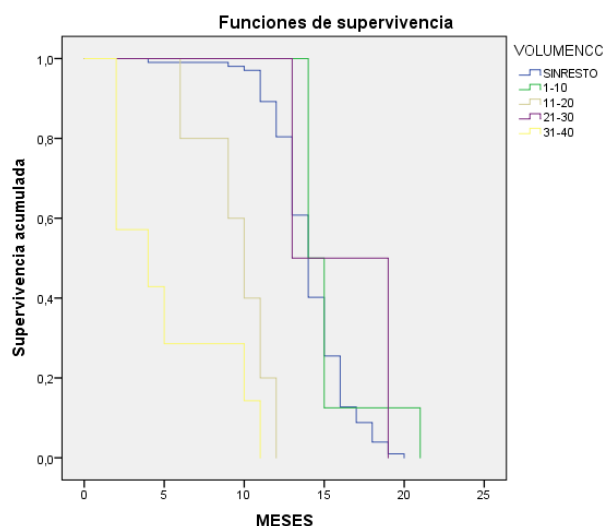


Figura 11. Curva de supervivencia Kaplan-Meier según volumen tumoral en cm<sup>3</sup> en RM tras cirugía

Tabla 5. Medias de supervivencia según volumen tumoral en centímetros cúbicos

VOLUMENCC	Estimación	Media <sup>a</sup>		
		Error estándar	Intervalo de confianza de 95 % Límite inferior	Límite superior
SINRESTO	14,127	,233	13,670	14,585
1-10	15,250	,840	13,604	16,896
11-20	9,600	1,030	7,582	11,618
21-30	16,000	3,000	10,120	21,880
31-40	5,143	1,455	2,292	7,994
Global	13,540	,300	12,953	14,128

## 6. Discusión y conclusiones

Los estudios basados en la comunidad son importantes para conocer el grado de implementación de los estándares de tratamiento y manejo en la práctica clínica, definidos por ensayos clínicos, y para conocer la significación de diversas variables en el curso de la enfermedad y en la supervivencia global; como es el caso que nos ocupa.

El GBM o glioma grado IV de la OMS es el tumor primario cerebral más frecuente y agresivo en adultos. (1) El GBM constituye el 80% de los gliomas malignos. La mayoría de pacientes fallecen dentro de los primeros dos años y la supervivencia global suele ser menor de un año desde la fecha de diagnóstico.(2)

La epidemiología del GBM en España es similar comparada con los datos de Estados Unidos (3,19 casos por 100.000 habitantes).(2) La incidencia en España es de 3-4 casos por

100.000 habitantes. (3) Este cáncer es más frecuente en varones, (2) (3) así como en la muestra del HCUV. La edad al diagnóstico en este trabajo fue de 50,57 años; aunque, en general, suele ser ligeramente superior; aproximadamente entre 55 y 60 años.(4)

En el HCUV, el protocolo estándar habitual de manejo multidisciplinar del GBM mediante cirugía, radioterapia y quimioterapia establecido en 2005 (3) lo siguieron un 96,77 % de los pacientes incluidos en el estudio.

Respecto al síntoma de debut más frecuente, que en la evidencia científica revisada es la cefalea,(5) en este trabajo resultó ser el déficit neurológico, incluyendo el déficit motor.

La localización más común en la literatura revisada en España es lobar en el hemisferio derecho(3), así como en este estudio. Los GBM se localizan frecuentemente en la región supratentorial en adultos (lóbulos frontal, temporal, parietal y occipital) y son vistos raramente en el cerebelo y en la médula espinal. En un estudio en los Estados Unidos, la localización más común resultó ser el lóbulo frontal y, secundariamente, dos o más lóbulos, seguido de tumores en los lóbulos temporal y parietal.(2) La localización más frecuente en esta serie fue el hemisferio temporal con un 23,39% del total de pacientes.

El IK constituye un factor pronóstico necesario para evaluar la situación clínico-funcional del paciente durante todo el proceso de tratamiento.(4) La mayoría de pacientes de la muestra tenían un índice de Karnofsky de 90 antes y después de la intervención quirúrgica.

La media de supervivencia global desde el diagnóstico entre los pacientes incluidos en el estudio fue de 13,54 meses (n=124, intervalo de confianza de 95% de 12,95-14,13). Se observa una supervivencia ligeramente superior a la de España, que se estima en 12 meses (3) y a la de otros estudios internacionales revisados que es de 10-12 meses(4), por ejemplo, se observó una supervivencia global también de 12 meses en un estudio asiático. (21) El GBM tiene una supervivencia media estimada de unos 3 meses sin tratamiento. (2)

En el análisis de supervivencia realizado mediante el método de Kaplan-Meier se tuvieron en cuenta la metilación del promotor de MGMT y el volumen tumoral en centímetros cúbicos en RM tras la intervención quirúrgica.

Actualmente, la metilación del promotor MGMT tiene implicaciones pronósticas importantes e independientes de otros datos clínicos, a diferencia de otras mutaciones de significado incierto. La función de la enzima MGMT es de reparación del ADN y repara lesiones alquilantes mediante la eliminación de aductos mutagénicos desde la posición O<sup>6</sup> de la guanina, por ejemplo, causadas por agentes quimioterápicos alquilantes como TMZ y así le confiere resistencia a estos fármacos. Por tanto, la respuesta terapéutica a agentes alquilantes está incrementada si las células tumorales expresan bajos niveles de MGMT al estar metilado su

promotor, es decir, sin expresarse. Además, esta metilación se correlaciona con un beneficio en la supervivencia en pacientes con glioblastoma tratados con quimioterápicos alquilantes como es la TMZ.(22)

En el análisis de supervivencia se puede observar una mayor supervivencia media en los pacientes con metilación de MGMT; concretamente de 14,5 meses (intervalo de confianza (IC) de 95% de 13,55-15,49), con respecto a los 12,75 meses (IC de 95% de 12,065-14,435) de los pacientes sin esta metilación. Además, resultó ser estadísticamente significativo ( $p < 0,05$ ) al comparar las curvas de supervivencia mediante los test de *log-rank*, *Wilcoxon* y *Tarone-Ware*. Se tuvo así en cuenta las diferencias de supervivencia de los grupos durante el seguimiento.

Se llevó a cabo también un análisis de supervivencia en función del volumen tumoral restante tras la intervención quirúrgica. Se observa una mayor supervivencia en los pacientes sin resto tumoral tras resección quirúrgica o con un volumen inferior a  $10 \text{ cm}^3$  en RM; de 14,17 meses (IC de 95% de 13,67-14,585) y 15,25 meses (IC de 95% de 13,6-16,896), respectivamente. En los pacientes con resto tumoral mayor en la resonancia magnética, de entre  $11$  y  $20 \text{ cm}^3$  y entre  $31$  y  $40 \text{ cm}^3$  la supervivencia es claramente menor. Específicamente, en el grupo con resto tumoral entre  $11$  y  $20 \text{ cm}^3$  la supervivencia media es de 9,6 meses (IC de 95% de 7,582-11,618) y en el grupo entre  $31$  y  $40 \text{ cm}^3$  es de 5,14 meses (IC de 95% de 2,292-7,994). Existe un último grupo de pacientes con resto tumoral en resonancia tras cirugía de entre  $21$  y  $30 \text{ cm}^3$  y una media de supervivencia estimada de 16 meses (IC de 95% de 10,12-21,88). En este último grupo se asumen otros factores intermedios responsables del mayor tiempo de supervivencia media; que no son objeto de este estudio. Este último análisis de supervivencia fue estadísticamente significativo ( $p < 0,05$ ) comparándose, asimismo, las curvas de supervivencia mediante los test de *log-rank*, *Wilcoxon* y *Tarone-Ware*.

En conclusión, a pesar de tratamiento combinado de cirugía, radioterapia y quimioterapia, los pacientes diagnosticados de GBM tienen un pronóstico pobre. La intervención quirúrgica tiene efectos descompresivos y citorreductores(2) y, en estudios retrospectivos, la resección completa ha demostrado ser un factor pronóstico favorable en gliomas si la resección es superior al 98% del tumor. (23) Se requiere un trabajo multidisciplinar de especialistas en anatomía patológica, neurocirugía, neuroradiología, oncología médica y radioterapia; con formación específica en tumores cerebrales. El objetivo será siempre conseguir el mayor beneficio y la mejor calidad de vida posible para el paciente. Por último, la identificación de mutaciones como dianas terapéuticas, mediante el diagnóstico molecular, puede ampliar las posibilidades en el manejo del glioblastoma próximamente.

## 7. Bibliografía

1. Brandner S, Jaunmuktane Z. Neurological update: gliomas and other primary brain tumours in adults. *J Neurol* [Internet]. 2018 [cited 2021 May 17];265(3):717–27. Available from: [/pmc/articles/PMC5834564/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30111111/)
2. Thakkar JP, Dolecek TA, Horbinski C, Ostrom QT, Lightner DD, Barnholtz-Sloan JS, et al. Epidemiologic and molecular prognostic review of glioblastoma [Internet]. Vol. 23, *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*. American Association for Cancer Research Inc.; 2014 [cited 2020 Nov 9]. p. 1985–96. Available from: [https://pubmed.publicaciones.saludcastillayleon.es:443/25053711/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25053711/)
3. Graus F, Bruna J, Pardo J, Escudero D, Vilas D, Brell M, et al. Patterns of care and outcome for patients with glioblastoma diagnosed during 2008–2010 in Spain. *Neuro Oncol*. 2013;15(6):797–805.
4. Tracy Batchelor, MD M. Initial treatment and prognosis of newly diagnosed glioblastoma in adults. *UpToDate*. Jay S Loeffler, MDPatrick Y Wen, MD (Ed) 2021 [cited 2020 Nov 9]. Available from: <https://www.uptodate.com/>
5. DJ. B. Glioblastoma: Biology, Genetics, and Behavior. *Am Soc Clin Oncol Educ B*. 2012;(32).
6. Reyes Oliveros F, Lema Bouzas M. Gliomas del encéfalo. Santiago de Compostela: Universidade de Santiago de Compostela, Instituto Universitario de Ciencias Neurológicas; 2007.
7. Komori T. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System: The Major Points of Revision. *Neurol Med Chir*. 2017;57:301–11.
8. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary [Internet]. Vol. 131, *Acta Neuropathologica*. Springer Verlag; 2016 [cited 2021 May 17]. p. 803–20. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00401-016-1545-1>
9. David N Louis, MD David Schiff, MD Tracy Batchelor, MD, MPH. Classification and pathologic diagnosis of gliomas - *UpToDate*. Jay S Loeffler, MDPatrick Y Wen, MD (Ed). 2020 [cited 2020 Nov 9]. Available from: <https://www.uptodate.com/>
10. Jorg Dietrich, MD, PhD. Clinical presentation, diagnosis, and initial surgical management of high-grade gliomas - *UpToDate* [Internet]. Jay S Loeffler, MDPatrick Y Wen, MD (Ed). 2021 [cited 2021 May 17]. Available from: <https://www.uptodate.com/>

11. Rong Y, Durden DL, Van Meir EG, Brat DJ. 'Pseudopalisading' Necrosis in Glioblastoma: A Familiar Morphologic Feature That Links Vascular Pathology, Hypoxia, and Angiogenesis. *J Neuropathol Exp Neurol* [Internet]. 2006 [cited 2020 Nov 11];65(6):529–39. Available from: <https://academic.oup.com/jnen/article-lookup/doi/10.1097/00005072-200606000-00001>
12. Wong ET, Wu JK. Overview of the clinical features and diagnosis of brain tumors in adults - UpToDate. Jay S Loeffler, MDPatrick Y Wen, MD (Ed). Up to Date [Internet]. 2021;1–38. Available from: <https://www.uptodate.com/>
13. Grech-Sollars M, Ordidge KL, Vaqas B, Davies C, Vaja V, Honeyfield L, et al. Imaging and tissue biomarkers of choline metabolism in diffuse adult glioma: 18f-fluoromethylcholine PET/CT, magnetic resonance spectroscopy, and choline kinase  $\alpha$ . *Cancers (Basel)* [Internet]. 2019 [cited 2020 Nov 10];11(12). Available from: </pmc/articles/PMC6966628/?report=abstract>
14. Tsiouris S, Bougias C, Fotopoulos A. Principles and current trends in the correlative evaluation of glioma with advanced MRI techniques and PET [Internet]. Vol. 22, *Hellenic journal of nuclear medicine*. NLM (Medline); 2019 [cited 2020 Nov 11]. p. 206–19. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31655848/>
15. Okuma C, Fernández R. evaluación de gliomas por técnicas avanzadas de resonancia magnética. *Rev Médica Clínica Las Condes*. 2017 ;28(3):360–77.
16. Hadjipanayis CG, Widhalm G, Stummer W. What is the Surgical Benefit of Utilizing 5-ALA for Fluorescence-Guided Surgery of Malignant Gliomas? *HHS Public Access*. 2015;77(5):663–73.
17. Chinot OL, Wick W, Mason W, Henriksson R, Saran F, Nishikawa R, et al. Bevacizumab plus Radiotherapy–Temozolomide for Newly Diagnosed Glioblastoma. *N Engl J Med*. 2014 ;370(8):709–22.
18. Du C, Ren J, Zhang R, Xin T, Li Z, Zhang Z, et al. Effect of bevacizumab plus temozolomide-radiotherapy for newly diagnosed glioblastoma with different MGMT methylation status: A meta-analysis of clinical trials. Vol. 22, *Medical Science Monitor*. 2016. p. 3486–92.
19. Desjardins A, Gromeier M, Herndon JE, Beaubier N, Bolognesi DP, Friedman AH, et al. Recurrent Glioblastoma Treated with Recombinant Poliovirus. *N Engl J Med* [Internet]. 2018 [cited 2020 Nov 9];379(2):150–61. Available from: </pmc/articles/PMC6065102/?report=abstract>
20. Sei Lee, MDAlexander Smith, MD. Survival estimates in advanced terminal cancer -

UpToDate [Internet]. R Sean Morrison, MD (Ed) [cited 2021 Jan 7]. Available from: <https://www.uptodate.com/>

21. Witthayanuwat S, Pesee M, Supaadirek C, Supakalin N, Thamronganantasakul K, Krusun S. Survival analysis of Glioblastoma Multiforme. *Asian Pacific J Cancer Prev* [Internet]. 2018 [cited 2021 Feb 4];19(9):2613–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6249474/>
22. Oberstadt MC, Bien-Möller S, Weitmann K, Herzog S, Hentschel K, Rimmbach C, et al. Epigenetic modulation of the drug resistance genes MGMT, ABCB1 and ABCG2 in glioblastoma multiforme. 2013 [cited 2021 Mar 31];13–617. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2407/13/617>
23. Grang F, Cerdá M, Piquer J RG. Recomendaciones sobre la atención multidisciplinar del paciente con glioma maligno. *MedClinica*. 2001;116:271–5.

## 8. Anexos

### Anexo 1: glosario de términos con abreviaturas

- 5-ALA: ácido 5 aminolevulínico
- CEIC: Comité Ético de Investigación Clínica
- Cho: colina
- Cm<sup>3</sup>: centímetros cúbicos
- ERM: espectroscopia de resonancia magnética
- GBM: glioblastoma multiforme
- HCUV: Hospital Clínico Universitario de Valladolid
- IK: Índice de Karnofsky
- MGMT: O<sup>6</sup> metilguanina DNA metiltransferasa
- NAA: N-acetilaspártato
- PET: tomografía de emisión de positrones
- SPECT: tomografía computerizada de emisión de fotón único
- SPSS: *Statistical Package for the Social Sciences*
- TC: tomografía computerizada
- TERT: gen de la transcriptasa reversa de la telomerasa
- TMZ: temozolomida
- VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular

### Anexo 2: Aspectos éticos

Este trabajo se llevó a cabo de conformidad con todas las leyes y normativas aplicables, de acuerdo a los principios éticos internacionales y las Normas de Buena Práctica Clínica Epidemiológicas.

Todos los pacientes del estudio fueron identificados mediante un código y los datos fueron tratados con absoluta confidencialidad.

El estudio se realizó según lo establecido, una vez evaluado y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Área Este de Valladolid.

Al preservar la identidad de los pacientes el Comité Ético permitió el estudio sin consentimiento informado debido también al fallecimiento previo de los pacientes seleccionados.

## Anexo 4: Introducción

Tabla 1. Clasificación tumores seleccionados del SNC según OMS 2016 (8)

<b>WHO grades of select CNS tumours</b>	
<p><b>Diffuse astrocyte and oligodendroglial tumours</b>            Diffuse astrocytoma, IDH-mutant II            Anaplastic astrocytoma, IDH-mutant III            Glioblastoma, IDH- wildtype IV            Glioblastoma, IDH-mutant IV            Diffuse midline glioma H3K27M-mutant            Oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codelcted II            Anaplastic oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codelcted III</p> <p><b>Other astrocytic tumours</b>            Pilocytic astrocytoma I            Subependymal giant cell astrocytoma I            Pleomorphic xanthastrocytoma II            Anaplastic pleomorphic xanthastrocytoma III</p> <p><b>Ependymal tumours</b>            Subependymoma I            Myxopapillary ependymoma I            Ependymoma II            Ependymoma, RELA fusión-positive II or III            Anaplastic ependymoma III</p> <p><b>Other gliomas</b>            Angiocentric glioma I            Choroid glioma of third ventricle II</p> <p><b>Choroid plexus tumours</b>            Choroid plexus papiloma I            Atypical choroid plexus papiloma II            Choroid plexus carcinoma III</p> <p><b>Neuronal and mixed neuronal-glial tumours</b>            Dysembryoplastic neuroepitelial tumour I            Gangliocytoma I            Ganglioglioma I            Anaplastic ganglioglioma III            Dysplastic gangliocytoma of cerebellum (hermitte-Duclos) I</p>	<p>Desmoplastic infantile astrocytoma and ganglioglioma I            Papillary glioneuronal tumour I            Rosette-forming glioneuronal tumour I            Central neurocytoma II            Extraventricular neurocytoma II            Cerebelar liponeurocytoma II</p> <p><b>Tumours of the pineal región</b>            Pineocytoma            Pineal parenchymal tumour of intermediate differentiation II or III            Pineoblastoma IV            Papillary tumour of the pineal región II or III</p> <p><b>Embryonal tumours</b>            Meduloblastoma (all subtipos) IV            Embryonal tumour with multilayered rosettes, C19MC-altered IV            Meduloepithelioma IV            CNS embryonal tumour, NOS IV            Atypical teratoid/rhabdoid tumour IV            CNS embryonal tumour with rhabdoid features IV</p> <p><b>Tumours of the cranial and paraspinal nerves</b>            Schwannoma I            Neurofibroma I            Perineurinoma I            Malignant peripheral nerve sheath tumour (MPNST) II, III or IV</p> <p><b>Meningiomas</b>            Meningioma I            Atypical Meningioma II            Anaplastic (malignant) Meningioma III</p> <p><b>Mesenchymal, non-meningothelial tumours</b>            Solitary fibrous tumour / haemangiopericytoma I, II or III            Haemangioblastoma I</p> <p><b>Tumours of the sellar región</b>            Craniopharygioma I            Granular cell tumout            Pituicytoma I            Spindle cell oncocytoma I</p>



Anexo 5: Resultados

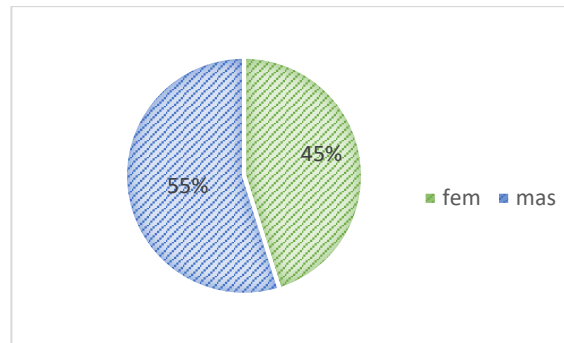


Figura 5. Distribución en porcentaje de casos de glioblastoma por sexos

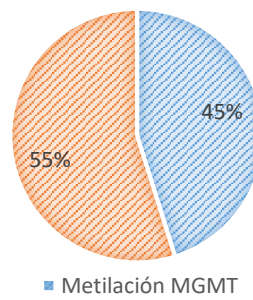


Figura 8. Proporciones metilación promotor de MGMT

## INTRODUCCIÓN

El glioblastoma multiforme (GBM) es el tipo de glioma infiltrante de mayor grado (grado IV) y el tumor primario cerebral más común y agresivo en adultos. La incidencia anual se estima en 3,19 casos por 100.000 habitantes.

Para el diagnóstico y control postoperatorio se emplea resonancia magnética (RM) con gadolinio, caracterizándose por hiperintensidad en T2, hipointensidad en T1 y realce del borde "en anillo" tras captación de contraste. (Figura 1). En espectroscopia de RM (ERM) se caracteriza por aumento de la concentración de colina (Cho) y disminución de N-acetilaspártato (NAA).

La metilación del promotor de la enzima 0<sup>6</sup>- metilguanina DNA metiltransferasa (MGMT) se asocia a una mayor supervivencia en pacientes tratados con agentes alquilantes, siendo de elección la temozolomida (TMZ).

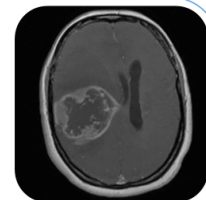


Figura 1. GBM en RM ponderada en T1. Captación de contraste "en anillo". Fuente: HCUV

## OBJETIVOS

1. Demostrar la influencia de la metilación del promotor de la enzima MGMT en la supervivencia.
2. Evidenciar que una mayor resección quirúrgica determina un mayor tiempo de supervivencia.
3. Comparar las principales variables estudiadas de nuestra serie de casos con la literatura.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional retrospectivo de una muestra de 124 pacientes atendidos en el servicio de Neurocirugía del HCUV. Los datos fueron obtenidos de sus historias clínicas desde el programa Informes Clínicos.

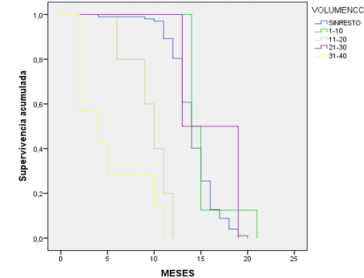
Criterios de inclusión: edad mayor de 18 años y diagnóstico por imagen e histopatológico de GBM.

Variables analizadas: edad al diagnóstico, localización, síntoma debut, sexo, volumen tumoral (cm<sup>3</sup>), índice Karnofsky (IK) pre y post intervención, metilación promotor MGMT, tratamiento adyuvante; ERM preoperatoria, resto tumoral y supervivencia global desde el diagnóstico.

## RESULTADOS

- La edad media al diagnóstico fue de 50,57 años.
- En la distribución por sexo, el 54,84% fueron varones y el 45,16% mujeres.
- La localización tumoral predominante resultó ser el hemisferio derecho (47,58%).
- El síntoma debut más frecuente fue el déficit neurológico (29,84%), seguido de las crisis epilépticas (27,42%).
- La media del volumen tumoral al diagnóstico fue de 37,68 cm<sup>3</sup>.
- En el 55% de los pacientes se halló metilación en el promotor de MGMT.
- En 102 pacientes no se objetivó resto tumoral en la RM postoperatoria.
- Se realizó un análisis de supervivencia mediante Kaplan Meier en función de la metilación del promotor MGMT y el volumen tumoral tras intervención quirúrgica (Figuras 2 y 3).

Figura 2. Curva de supervivencia Kaplan-Meier según volumen tumoral (cm<sup>3</sup>) tras cirugía

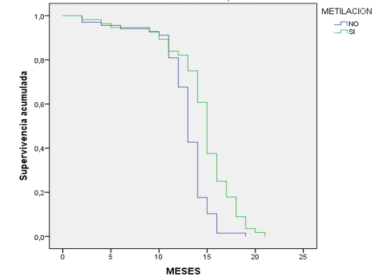


## CONCLUSIONES

El pronóstico dista de ser óptimo. Pese a ello, hay evidencia de que la radicalidad de la cirugía y la mayor respuesta a TMZ en portadores de la metilación del promotor MGMT se asocian a un incremento de la supervivencia global desde el diagnóstico (Tabla 1).

Supervivencia	Media (meses)	Error estándar	Intervalo de confianza de 95%		
			Limite inferior	Limite superior	
Global	13, 54		12,95	14, 13	
Portador metilación promotor MGMT	SI	14,50	0,48	13,55	15,49
	NO	12,75	0,35	12,06	14,43
Resto tumoral tras cirugía	Sin resto	14,13	0,23	13,67	14,58
	< 10 cm <sup>3</sup>	15,25	0,84	13,6	16,90

Figura 3. Curva de supervivencia Kaplan-Meier según metilación o no del promotor de MGMT



## BIBLIOGRAFÍA

1. Graus F, Bruna J, Pardo J, Escudero D, Vilas D, Brell M, et al. Patterns of care and outcome for patients with glioblastoma diagnosed during 2008–2010 in Spain. *Neuro-oncology*. 2013;15(6):797–805.
2. Wong ET, Wu JK. Overview of the clinical features and diagnosis of brain tumors in adults - UpToDate. Jay S Loeffler, MDPatrick Y Wen, MD (Ed). Up to Date [Internet]. 2021;1–38. Available from: <https://www.uptodate.com/>