



---

**Universidad de Valladolid**

**Facultad de Medicina**

**TRABAJO DE FIN DE GRADO  
GRADO EN MEDICINA**

**ACTUALIZACIÓN EN GLIOMAS  
SUPRATENTORIALES EN ADULTOS**

**AUTORA**

**Laura Rojo Alonso**

**TUTORA**

**Estefanía Utiel Monsálvez**

**Valladolid-España**

**2021**

## Índice

1. Resumen.....	2
2. Introducción.....	3
2.1 Historia .....	3
2.2 Clasificación.....	4
2.3 Diagnóstico clínico.....	6
2.4 Diagnóstico radiológico.....	7
2.5 Genética .....	9
2.6 Tratamiento y pronóstico.....	10
3. Objetivos .....	10
4. Material y métodos .....	11
5. Resultados .....	12
6. Discusión y conclusiones .....	14
7. Bibliografía .....	18
8. Anexos .....	20
8.1 Anexo 1: Aspectos éticos.....	20
8.2 Anexo 2: Glosario de términos con abreviaturas.....	20
8.3 Anexo 3: Dictamen favorable del Comité de Ética.....	20
8.4. Anexo 4: Póster .....	20

## Índice de figuras

Figura 1. Histopatología GBM. Vaso central trombosado (flecha). Necrosis (triángulo) (10) .....	6
Figura 3. ERM. Incremento relación colina/creatinina, pico de lípidos-lactato, descenso NAA (16).8	
Figura 2. GBM en RM ponderada en T1. Captación de contraste en anillo. Fuente: HCUV .....	8
Figura 4. Área tumoral identificada con 5-ALA (20).....	10
Figura 5. Media de edad de acuerdo con el sexo.....	12
Figura 6. Distribución por sexo.....	12
Figura 7. Distribución según síntoma debut .....	12
Figura 8. Distribución según localización .....	13
Figura 9. Metilación del promotor del gen MGMT.....	13
Figura 10. Distribución de pacientes en función de restos tumorales en RM post operatoria .....	14
Figura 11. Curva de supervivencia Kaplan Meier según de la metilación del promotor MGMT .....	16
Figura 12. Curva de supervivencia de Kaplan Meier en función del volumen tumoral tras cirugía. 17	

## Índice de tablas

Tabla 1. Clasificación tumores SNC OMS 2016.....	5
Tabla 2. Estadística descriptiva según edad .....	12
Tabla 3. Distribución según puntuación del IK .....	13
Tabla 4. Media para el tiempo de supervivencia en función de la metilación del promotor MGMT 16	
Tabla 5. Media para el tiempo de supervivencia en función del volumen tumoral tras cirugía.....	17

## 1. Resumen

**Introducción.** El glioblastoma multiforme (GBM), constituye el tipo de glioma infiltrante de mayor grado (grado IV). Se trata del tumor primario del sistema nervioso central (SNC) más común y agresivo. La tasa de incidencia anual aproximada es de 3.19 casos por cada 100.000 habitantes. En el 95% de los casos se sitúan en la región supratentorial del cerebro. La media de supervivencia de los pacientes sin tratamiento es de 3 meses. La combinación de cirugía, radioterapia y quimioterapia incrementa esta expectativa hasta 14.6 meses aproximadamente.

**Objetivos.** Establecer la influencia de la metilación del promotor de la enzima O<sup>6</sup>- metilguanina DNA metiltransferasa (MGMT) en el tratamiento y supervivencia de los pacientes con glioblastoma multiforme. Demostrar la relación entre una mayor resección quirúrgica y el incremento de la supervivencia. Equiparar las variables estudiadas en nuestra serie de casos con los datos disponibles en la literatura científica.

**Material y métodos.** Estudio observacional, retrospectivo y ~~descriptivo~~, realizado sobre una muestra de 124 pacientes asistidos en el servicio de Neurocirugía del Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Fueron evaluadas las siguientes variables: edad al diagnóstico, localización cerebral tumoral, síntoma debut, sexo, volumen tumoral en centímetros cúbicos (cm<sup>3</sup>), puntuación en Índice Karnofsky (IK) previo y posterior a la cirugía, metilación del promotor MGMT, resonancia magnética pre y post operatoria, tratamiento adyuvante y supervivencia global desde el diagnóstico. En el presente trabajo se detalla el análisis descriptivo de dichas variables y un análisis de supervivencia en relación con la metilación del promotor de la enzima MGMT y el remanente tumoral posterior a la cirugía.

**Resultados.** Del análisis estadístico descriptivo de la muestra, se obtiene una media de edad al diagnóstico de 50,57 años, ligero predominio del género masculino (54.84%) y una media de volumen tumoral al diagnóstico de 37,68 cm<sup>3</sup>. Los datos de supervivencia fueron estimados con el método de Kaplan-Meier. La media de supervivencia global fue de 13,54 meses. Quienes portaban metilación en el promotor de MGMT presentaron una media de supervivencia 14,5 meses (Intervalo de confianza de 95% (IC 95%) de 13,55-15,49). Aquellos sin resto tumoral o con un volumen inferior a 10 cm<sup>3</sup> tras la cirugía presentaron una media de supervivencia de 14,127 meses (IC 95% de 13,67-14,585).

**Discusión y conclusiones.** Se ha evidenciado que la radicalidad de la cirugía y el ser portador de la metilación del promotor MGMT determinan un mayor tiempo de supervivencia. A pesar de ello y de un tratamiento multidisciplinar basado en cirugía, quimioterapia y radioterapia, en el momento actual la expectativa de vida de estos pacientes es funesta, estando limitada en la mayoría de los casos a un periodo menor de dos años desde el momento del diagnóstico

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

## **2. Introducción.**

Los gliomas cerebrales constituyen lesiones ocupantes de espacio, neoplasias del sistema nervioso central (SNC) procedentes de células gliales. Según el grado de infiltración del parénquima cerebral diferenciamos gliomas infiltrantes o difusos y bien delimitados o circunscritos, estos últimos con menor tendencia a recidiva y progresión. (1)

El glioblastoma multiforme (GBM), procedente de linaje astrocítico, constituye el tipo de glioma infiltrante de mayor grado (grado IV). Se trata del tumor primario del SNC más común y agresivo. Representa el 45.2% de los tumores primarios malignos del SNC y el 54% del total de gliomas. (2)

La tasa de incidencia anual aproximada es de 3.19 casos por cada 100.000 habitantes, siendo esta 1.6 veces mayor en el género masculino respecto al femenino. La media de edad estimada al diagnóstico es de 64 años. (2)

En el 95% de los casos se sitúan en la región supratentorial del cerebro y en el 5% restante en cerebelo, tronco del encéfalo o medula espinal (2)(3)

No existe una clara asociación entre la exposición a factores de riesgo ambientales y el desarrollo de gliomas (2). No obstante, la radiación ionizante terapéutica previa, así como enfermedades de origen genético tales como neurofibromatosis tipo 1 y 2, síndrome de Li-Fraumeni o síndrome de Lynch han demostrado un incremento del riesgo de aparición. (4) Por otro lado, existen evidencias de una relación inversa entre la presencia de alergia u otros fenómenos autoinmunes (asma, dermatitis) y el desarrollo de gliomas. (5)

La media de supervivencia de los pacientes sin tratamiento es de 3 meses. La combinación de cirugía, radioterapia y quimioterapia incrementa esta expectativa hasta 14.6 meses aproximadamente. El índice de supervivencia media a los dos años es del 30%, siendo menos del 10% los pacientes que sobreviven más de 5 años desde el momento del diagnóstico. (6)

El pobre pronóstico y la alta tasa de recidivas condiciona la necesidad de continuidad en la investigación de este tipo de tumores

### **2.1 Historia**

En el año 1884 A. Hughes Bennett y Rickman J. Godle diagnosticaron e intervinieron por primera vez un glioma cerebral. Este hito determinó desde dicho momento y hasta la fecha uno de los desafíos más relevantes para neurocirujanos, oncólogos y biólogos. El interés del caso reside en la detallada descripción de la exploración clínica, la intervención quirúrgica, las características macro y microscópicas de la lesión y la evolución posterior durante los 28 días que el paciente logró sobrevivir.

Cabe destacar, entre otros hechos históricos que han facilitado el avance de la neurocirugía, la Venticulografía de Dandy en 1918: primera técnica radiológica empleando contraste (el aire).

En 1924 Hans Berger emplea por primera vez la electroencefalografía en el diagnóstico de tumores cerebrales. En la actualidad, su utilidad perdura para el diagnóstico y valoración de la evolución de la epilepsia. En 1929 Egas Moniz realiza su aportación con el desarrollo y perfeccionamiento de la angiografía cerebral.

En España otros métodos diagnósticos publicados fueron “Yodoventriculografía (fosa posterior)” por Ramon Carrillo en 1937 y el relativo a la pneumoencefalografía por Luis Estella Bermúdez de Castro en 1940.

La tomografía axial computarizada, primera técnica neurodiagnóstica casi inocua, es aportación de Hounsfield, por la que fue galardonado con el premio Nobel en 1979. En 1973 Sauterbur obtiene las primeras imágenes por resonancia magnética. Con el desarrollo de la neuronavegación se establecieron las bases para el progreso a la cirugía estereotáxica

En el campo de los procedimientos quirúrgicos, Cushing publica en 1928 “Electro-guía, como ayuda en la extirpación de los tumores intracraneales”, donde expone métodos para realizar hemostasia que permitieron la extirpación de tumores hasta entonces únicamente subsidiarios de cirugía conservadora. Entre otros procedimientos, cabe destacar la hipotensión arterial controlada, empleada por primera vez en España por Tolosa y Reyes y posteriormente por Barcia Goyanes y Obrador.

En relación con la instrumentación neuroquirúrgica, facilitadora de la exéresis de gliomas, cabe mencionar aportaciones como el trepano craneal de De Martel, los separadores automáticos intracraneales de Yasargil y el aspirador ultrasónico o Cavitron. (7)

## **2.2 Clasificación**

La clasificación de tumores del SNC de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2016 (tabla 1) emplea por primera vez de forma integrada parámetros genotípicos y fenotípicos. De este modo se logra alcanzar una definición más estrecha de las entidades diagnósticas y consecuentemente una mayor precisión diagnóstica con importantes implicaciones pronósticas y terapéuticas.

La nomenclatura debe consistir en: la denominación histopatológica seguida por una coma de las características genéticas. En caso de carecer de mutación genética se emplea el término “*wildtype*”. La designación *NOS* (*not otherwise specified*), hace referencia a un grupo de lesiones que no pueden ser clasificadas en otros grupos más estrechamente definidos debido a la imposibilidad de realización de estudios genéticos o el resultado inconcluyente de los mismos.(8)

Según la clasificación de tumores del SNC de la OMS se distinguen 12 categorías:

Tabla 1. Clasificación tumores SNC OMS 2016

WHO grades of select CNS tumours	
<b>Diffuse astrocyte and oligodendroglial tumours</b>	Desmoplastic infantile astrocytoma and ganglioglioma I Papillary glioneuronal tumour I Rosette-forming glioneuronal tumour I Central neurocytoma II Extraventricular neurocytoma II Cerebellar liponeurocytoma II
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	<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
<b>Other astrocytic tumours</b> Pilocytic astrocytoma I Subependymal giant cell astrocytoma I Pleomorphic xanthastrocytoma II Anaplastic pleomorphic xanthastrocytoma III	<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
<b>Ependymal tumours</b> Subependymoma I Myxopapillary ependymoma I Ependymoma II Ependymoma, RELA fusión-positive II or III Anaplastic ependymoma III	<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
<b>Other gliomas</b> Angiocentric glioma I Choroid glioma of third ventricle II	<b>Meningiomas</b> Meningioma I Atypical Meningioma II Anaplastic (malignant) Meningioma III
<b>Choroid plexus tumours</b> Choroid plexus papiloma I Atypical choroid plexus papiloma II Choroid plexus carcinoma III	<b>Mesenchymal, non-meningothelial tumours</b> Solitary fibrous tumour / haemangiopericytoma I, II or III Haemangioblastoma I
<b>Neuronal and mixed neuronal-glia tumours</b> Dysembryoplastic neuroepithelial tumour I Gangliocytoma I Ganglioglioma I Anaplastic ganglioglioma III Dysplastic gangliocytoma of cerebellum /lhermitte- Duclos) I	<b>Tumours of the sellar región</b> Craniopharygioma I Granular cell tumout Pituicytoma I Spindle cell oncocytoma I

Como novedad respecto a la clasificación de 2007, las siguientes entidades han sido eliminadas: gliomatosis cerebri, variante celular de ependimoma, variantes de astrocitoma protoplasmática y fibrilar y el término “tumor neuroectodérmico primitivo”

Según el grado de infiltración parenquimatosa los gliomas pueden clasificarse en dos grupos: infiltrantes o difusos y bien delimitados o circunscritos.

Atendiendo a características histopatológicas (actividad mitótica, necrosis y proliferación) los gliomas difusos se subdividen en astrocitoma difuso (grado II), oligodendroglioma (grados II y III) astrocitoma anaplásico (grado III) y glioblastoma (grado IV). Como innovación se ha incorporado un nuevo grupo denominado “glioma difuso de la línea media con mutación H3 K27M”. (8)

A su vez, con el nuevo sistema de clasificación integrado distinguiremos tumores con mutación puntual en el exón 4 de la enzima isocitrato deshidrogenasa 1 y 2 (IDH) y sin ella (IDH-*wildtype*). (1)

El GBM corresponde con el máximo grado (IV) de astrocitoma difuso. Ambos tipos, IDH- mutante y *wildtype*, son indistinguibles histológicamente. Se caracterizan por una marcada hiper celularidad de astrocitos pobremente diferenciados y en ocasiones pleomórficos, atipia nuclear (núcleos irregulares e hiper cromáticos) y como rasgos diferenciales y necesarios para el diagnóstico de grado IV: la presencia de proliferación microvascular y necrosis. La presencia de vasos trombosados se considera un signo patognomónico, aunque no exclusivo de esta entidad.(9)

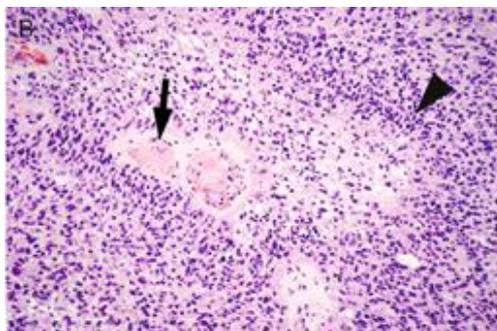


Figura 1. Histopatología GBM. Vaso central trombosado (flecha). Necrosis (triángulo) (10)

Macroscópicamente se encuentran pobremente delimitados, asocian edema perilesional, necrosis central y múltiples áreas hemorrágicas.

El glioblastoma IDH- *wildtype* supone aproximadamente el 90% de los casos y se corresponde con los glioblastomas primarios o *de novo*, con una edad al diagnóstico aproximada de 55 años. El glioblastoma IDH-mutante, supone el 10% restante y se corresponde con el glioblastoma secundario derivado de un glioma difuso de menor grado. Este último es frecuentemente diagnosticado en pacientes más jóvenes y asocia un pronóstico más favorable con una media de supervivencia dos veces superior al *wildtype*. (11)

### 2.3 Diagnóstico clínico.

La presentación clínica del paciente con GBM varia ampliamente en función del tamaño y localización del tumor y de las estructuras anatómicas involucradas. Los síntomas focales predominan en estadios iniciales, con el curso de la enfermedad y el incremento del tamaño tumoral se desarrolla un progresivo déficit neurológico generalizado. (12)

La cefalea constituye el síntoma inicial más frecuente, estando presente en torno el 40% de los casos. Es clásicamente definida como una cefalea severa, peor matutinemente, y frecuentemente acompañada de náuseas y vómitos (12). Esta es debida al tamaño tumoral y el edema periférico que implican un aumento de la presión intracraneal y con ella la cefalea.

Las convulsiones se estiman como síntoma de presentación en el 18% de los casos, no obstante, debutarán en algún estadio de la enfermedad en el 30- 50%. La asociación es mayor con tumores de localización cortical, temporal o insular y cuando las meninges están involucradas. (13)

También evidencian déficits focales neurológicos como pérdida de memoria, debilidad motora, síntomas visuales, déficit del lenguaje o disfunción cognitiva. Cambios de personalidad o depresión puede dar a un diagnóstico erróneo. Estos son más frecuentes en gliomas de bajo grado debido a una supervivencia más prolongada y al acumulo de efectos adversos del tratamiento. (12)

Los tumores de mayor tamaño se asocian con edema, efecto masa e incremento de la presión intracraneal.

Son predictores de una peor evolución y menor supervivencia los tumores de gran tamaño en una localización diferente a los lóbulos frontales y parietales, la edad avanzada, estado funcional deficiente, déficits neurológicos basales, presentación sin epilepsia. (14)

Un mayor riesgo de tromboembolismo venoso se asocia con gliomas de alto grado. Se estima que el 3-20% desarrollan trombosis venosa profunda o tromboembolismo pulmonar en el perioperatorio. (13)

Según la localización del tumor las manifestaciones difieren. Por ejemplo, en localización frontal el paciente presentará demencia, afasia, cambios de personalidad. Lóbulo parietal: hemianopsia, desorientación espacial. Cerebelo: ataxia, dismetría, nistagmo. (12)

Por tanto, cuando se sospecha un tumor, se debe realizar una funduscopia y un examen neurológico enfocado además de la historia y el examen físico. Este examen debe incluir una evaluación del estado mental, nervios craneales, y función motora, sensorial y cerebelosa.

## **2.4 Diagnóstico radiológico**

Ante la sospecha clínica de GBM la mayoría de los pacientes serán sometidos a una tomografía computarizada (TC). Se empleará con el fin de obtener una primera aproximación diagnóstica, valorar la presencia de calcificaciones, hemorragias, hidrocefalia o afección ósea. (15)

Una vez que se identifica una masa y se excluye la hemorragia, se solicitará una resonancia magnética (RM) con contraste, con recuperación de inversión estándar ponderada en T2 (T2w), T2-FLAIR atenuada por líquido, secuencias de eco de gradiente, potenciadas en T1 (T1w) y potenciadas por contraste (T1CE) ponderadas en T1. (16)

La RM con contraste es superior a la TC para la caracterización de tumores cerebrales, siendo ampliamente utilizada tanto para el diagnóstico como para el control post terapéutico. Los neurocirujanos a menudo utilizan RM de alta resolución (grosor de corte de 0,5 a 1,2 mm) para la planificación quirúrgica y guía intraoperatoria, así como para determinar qué tan agresivamente reseca en función del riesgo de toxicidad para regiones próximas. (16)

Los GBM se muestran como lesiones ocupantes de espacio de límites irregulares en RM o TC. Es característica la hiperintensidad en T2 e hipointensidad en RM ponderada en T1.

Típicamente, tras la administración de agentes de contraste, presentan realce heterogéneo del borde o en “anillo” con centro hipodenso indicativo de necrosis. (3). La Figura 2, imagen obtenida del registro de datos de un paciente perteneciente al presente estudio, muestra el mencionado signo

El estudio angiográfico muestra un incremento anormal de la vascularización con shunts arteriovenosos. En un estudio de perfusión por RM la presencia de un volumen sanguíneo cerebral relativo (rCBV) mayor de 1.75 es sugerente de glioma de alto grado. (15)

Por otro lado, las imágenes obtenidas por RM con tensor de difusión (DTI) logran la detección de células tumorales micro invasivas, no visibles en imágenes convencionales. (3)

El edema vasogénico con efecto masa asociado, la hemorragia o la distorsión ventricular son otras características que también pueden estar presentes al diagnóstico.

En la espectroscopia de RM (ERM), los GBM se caracterizan por una elevación de la concentración de colina (marcador de síntesis y degradación de membrana) y una disminución de N-acetilaspártato (NAA) (marcador de número y función neuronal). Así, un cociente colina/NAA > 2,5 es orientativo de glioma de alto grado (III o IV). La característica necrosis del GBM se traduce en picos de lípidos y lactato. Así mismo suelen reflejar un incremento de la actividad metabólica y consumo de fluorodesoxiglucosa en PET. (15)

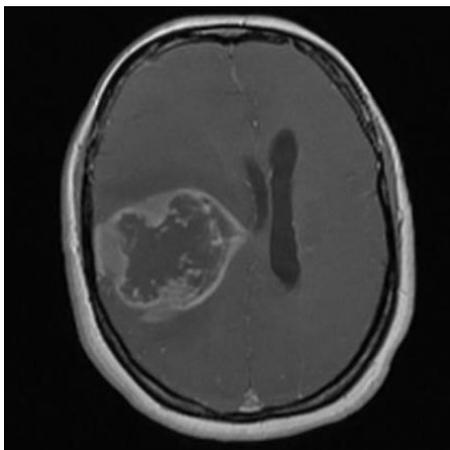


Figura 3. GBM en RM ponderada en T1.  
Captación de contraste en anillo.  
Fuente: HCUV

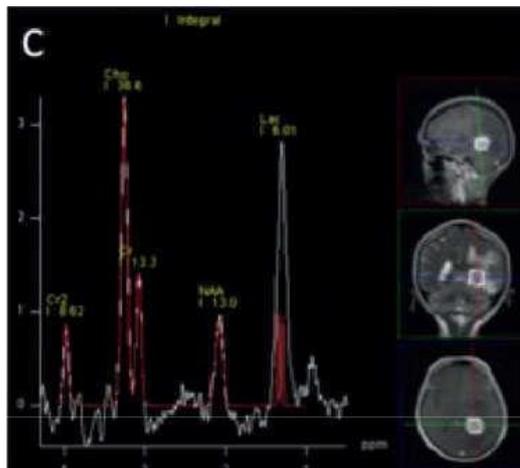


Figura 2. ERM. Incremento relación colina/creatinina,  
pico de lípidos-lactato, descenso NAA (16)

El empleo de la RM es fundamental en la evaluación de la respuesta al tratamiento. Los criterios de Macdonald, propuestos en 1990, han sido ampliamente utilizados. Posteriormente en 2010 el grupo para la Evaluación de Respuesta en Neurooncología (RANO) publica nuevos criterios para superar las limitaciones de los anteriores, estableciendo 4 categorías de respuesta. Es importante distinguir la progresión real del tumor de la pseudoprogresión o radionecrosis. La pseudoprogresión consiste en la aparición de un área de captación autoresolutiva y radionecrosis en una vasculopatía oclusiva, ambas posteriores al tratamiento quimio-radioterápico. (17)

## 2. 5 Genética

Como se ha mencionado con anterioridad, con la última clasificación de los tumores del SNC de la OMS, actualmente estos quedan definidos tanto por su fenotipo como por su genotipo. La incorporación del criterio molecular tiene importantes implicaciones pronósticas y ha contribuido en la mejora manejo terapéutico.

La EANO (*European association of neuro-oncology*) recientemente ha publicado la “Guía para el diagnóstico y tratamiento de los gliomas anaplásicos y el glioblastoma”. En ella se expone un algoritmo diagnóstico para la clasificación de los gliomas infiltrantes que consiste en el examen histopatológico del tumor y la determinación de 4 marcadores: IDH, ATRX, H3FRK27M y la codelección 1p/19p. (1)

Los GBM se clasifican en dos grandes grupos en función de la presencia de mutación puntual en el exón 4 de la enzima isocitrato deshidrogenasa (IDH) 1 y 2, denominándose glioblastoma- IDH mutante (GB-IDHm) o glioblastoma-IDH *wildtype* (GB-IDHwt) respectivamente. Los GBM con mutación para IDH1 o IDH2 han demostrado un mejor pronóstico y una progresión más lenta. Por el contrario, el GB-IDHwt supone una forma más agresiva. (8)

El primer paso consiste en el estudio inmunohistoquímico de IDH1 y de ATRX. La presencia de IDH1 y ATRX mutados junto con el criterio histológico de necrosis o hiperplasia microvascular son indicativos de GB-IDHm.

En el caso de mutación en IDH1, pero ausencia de la misma en ATRX, se procederá a la determinación de la codelección 1p/19q que, en caso de estar ausente es indicativa de astrocitoma.

Si la mutación IDH1 es negativa, se estudiará la presencia de mutación IDH2, mucho menos frecuente. En caso de resultar también negativo se tratará de un tumor IDH- *wildtype*.

El glioma difuso de línea media con mutación H3 K27M constituye una novedad en la clasificación de la OMS del año 2016. Se trata de un glioma tipo *wildtype* que ocupa la línea media. Con mutación K27M en los genes H3F3A o HIST1H3B/C e inmunopositivos para p53 con pérdida de expresión ATRX. Este tipo de tumores se dan con mayor frecuencia en la edad pediátrica. (1)

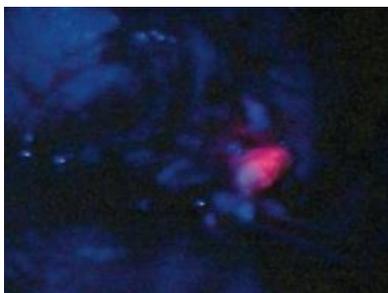
La enzima O<sup>6</sup>- metilguanina DNA metiltransferasa (MGMT), implicada en la reparación de DNA, es otro marcador pronóstico en el tratamiento del GBM. La metilación del promotor del gen que codifica esta enzima se asocia a una mayor supervivencia en pacientes tratados con agentes alquilantes. (17)

Por otro lado, la amplificación del receptor del factor de crecimiento epidérmico transmembrana (EGFR) se correlaciona con la respuesta al tratamiento y supervivencia del paciente. Se asocia a una enfermedad más agresiva. (17)

La eliminación de locus codificante para CDK2A y CDKN2B se asocia a progresión de gliomas de bajo grado a glioblastoma. La mutación del promotor de TERT es indicativo de mal pronóstico. (17)

## 2.6 Tratamiento y pronóstico

El tratamiento del GBM requiere un abordaje multimodal. Un primer paso busca la máxima resección tumoral posible preservando la función neurológica y la confirmación histológica del diagnóstico. El empleo de neuronavegación intraoperatoria o de ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) oral preoperatorio, agente fluorescente que se acumula en el interior de las células gliales malignas dotándolas de un color rojo, facilitan la extirpación de tejido maligno. (17) (18)



*Figura 4. Área tumoral identificada con 5-ALA (20)*

En un rango de 24-48 horas tras la resección, se realiza una RM (T1 con contraste) de rutina, en la que se valora la presencia de remanentes tumorales o áreas con compromiso de perfusión. (17)

La resección no es curativa, por ello esta debe ir seguida de radioterapia junto con quimioterapia concomitante y posteriormente quimioterapia mensual adyuvante. Los pacientes con metilación del promotor MGMT asocian una mayor respuesta al alquilante temozolomida (TMZ) (17)

Actualmente se está investigando en el desarrollo de tratamientos avanzados basados en la inmunoterapia y el empleo de virus oncolíticos.(17)

La tasa de supervivencia a los 5 años aproximada es del 5%, siendo el mejor pronóstico estimado una supervivencia de 14 meses tras resección completa y tratamiento adyuvante. Mayores tasas de supervivencia se asocian con los siguientes factores pronósticos: edad joven, grado tumoral, índice de Karnofsky (IK), grado de resección tumoral y variables genéticas, entre las que destaca la metilación del promotor MGMT. (17)

## 3. Objetivos

Los objetivos principales de este trabajo son:

1. Demostrar la influencia de la expresión de la metilación del gen promotor de la enzima MGMT como factor pronóstico en el tratamiento adyuvante con quimioterapia del GBM.
2. Evidenciar la mayor supervivencia global en pacientes portadores de la metilación y tratados con TMZ respecto a los no portadores.
3. Demostrar que una mayor resección tumoral se asocia a mayor tiempo de supervivencia.
4. Comparación de variables clínico-epidemiológicas y de tasas de supervivencia global de nuestra serie de casos con los datos disponibles de la literatura científica.

#### 4. Material y métodos

Estudio observacional, retrospectivo y descriptivo, realizado sobre una muestra de 124 pacientes asistidos en el servicio de Neurocirugía del Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV) durante un periodo de 24 meses entre los años 2016 y 2018.

De una selección inicial de 150 pacientes, tras aplicar criterios de inclusión y exclusión, finalmente 124 fueron seleccionados para la realización del presente estudio. Los criterios de inclusión fueron: pacientes mayores de 18 años con diagnóstico mediante técnicas de neuroimagen de lesión ocupante de espacio en localización supratentorial y posterior confirmación histopatológica de glioma de grado IV, también se consideraron recidivas de dicho tumor y diagnóstico de *gliomatosis cerebri*. Fueron excluidos aquellos pacientes con lesiones con estudio anatomopatológico no compatible con glioma grado IV, registro de datos incompleto y aquellos que no recibieron una actitud neuroquirúrgica, ya fuese por rechazo terapéutico por parte del paciente o por un estado funcional preoperatorio precario reflejado en una puntuación IK baja.

A todos los pacientes se les realizó una RM preoperatoria en la que se determinó el volumen tumoral en centímetro cúbicos (cm<sup>3</sup>) (aplicando el método  $A \times B \times C / 2$ , donde A es el diámetro anteroposterior mayor de la lesión, B es la medida del trazo perpendicular a A de mayor longitud y C es la multiplicación del número de cortes en el que la lesión es visible por el espesor de dichos cortes), la localización de la lesión y, mediante espectroscopia, el pico de colina y NAA. Adicionalmente, en un rango de 24-48 horas tras la intervención se les realizó nuevamente una RM para valorar la presencia de restos tumorales.

Se determinó la presencia de metilación en el promotor de MGMT, marcador pronóstico en el tratamiento del GBM.

Posterior a la resección quirúrgica todos los pacientes fueron tratados con irradiación a dosis de 60 Gy y TMZ vía oral diaria durante 42 (o hasta 49) días y posteriormente entre 6 y 12 ciclos de TMZ a dosis de 150-200 mg/m<sup>2</sup>/día durante 5 días cada 28 días. A excepción de 4 pacientes, 3 de ellos expresaron su rechazo al tratamiento radioterápico y 1 tanto a la radiación como a la quimioterapia, sus preferencias fueron respetadas y no recibieron dichos medios terapéuticos.

Así, en el análisis de la muestra fueron evaluadas las siguientes variables: edad al diagnóstico, localización tumoral, síntoma debut, sexo, volumen tumoral en cm<sup>3</sup>, puntuación IK previa y posterior a la cirugía, metilación del promotor MGMT, ERM preoperatoria y RM post operatoria para determinación de resto tumoral, tratamiento adyuvante y supervivencia global desde el diagnóstico.

Los datos fueron obtenidos de las historias clínicas desde el programa Informes Clínicos del HCUV, posteriormente sintetizados en *Microsoft Office Excel* e importados al programa IBM SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) para su análisis estadístico. El método de Kaplan Meier se empleó para el análisis de supervivencia. Considerando un intervalo de confianza del 95% (IC95%) y p valor menor de 0.05 como estadísticamente significativo. Como recursos de búsqueda bibliográfica se consultaron *UptoDte* y *Pubmed*

## 5. Resultados

Del análisis estadístico descriptivo de la muestra (n=124) reflejado en la Tabla 2, se obtiene un rango de edad al diagnóstico comprendido entre los 23 y los 78 años, una mediana de 49 años y una media de 50,57 años. Siendo la desviación estándar 12,28 años aproximadamente.

Tabla 2. Estadística descriptiva según edad

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

En la distribución por sexo (Figura 5), se observa un predominio de pacientes de género masculino, suponiendo estos un 54.84% (68 varones) del total respecto a un 45,16% de mujeres (56 mujeres). Así mismo los datos internaciones describen una tasa de incidencia 1,6 veces mayor en el género masculino respecto al femenino. La media de edad al diagnóstico fue de 64,5 años para los varones y 53,5 años para las mujeres (Figura 4)



Figura 5. Media de edad de acuerdo con el sexo

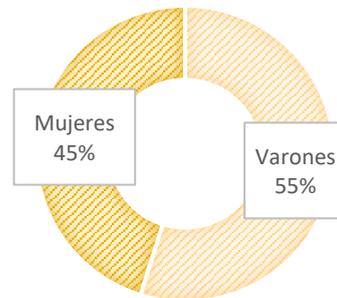


Figura 6. Distribución por sexo

En la Figura 6 se muestra que el síntoma debut predominante, presentado en el 29,84% de los pacientes, fue el déficit neurológico. Seguido estrechamente por las crisis epilépticas en un 27,42%, desorientación en un 17,74% y cefalea en un 15,25%. Menos frecuentes fueron los casos de debut en forma de depresión (6,45%) y hemorragia intraparenquimatosa (2,42%)

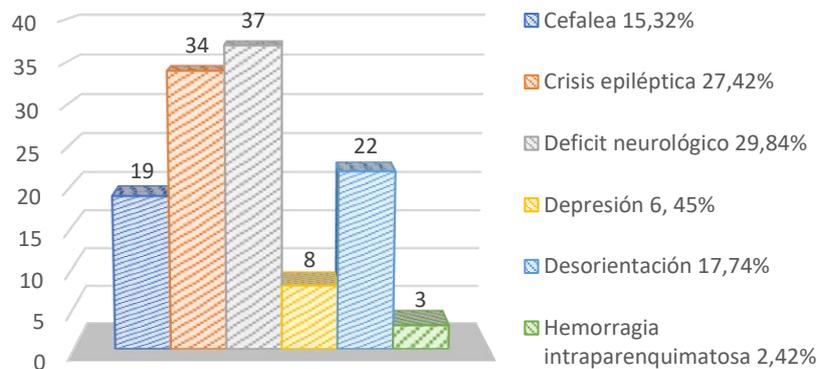


Figura 7. Distribución según síntoma debut

La localización tumoral, representada en la Figura 7, se situó en el hemisferio derecho en 59 pacientes (47,58%) y en el hemisferio izquierdo en 57 (45,97%). Se detectó tumor en el esplenio caloso y en el cuerpo caloso en 3 pacientes (2,42%) respectivamente. Por último, en 2 de los pacientes se objetivó *gliomatosis cerebri* (1,61%),

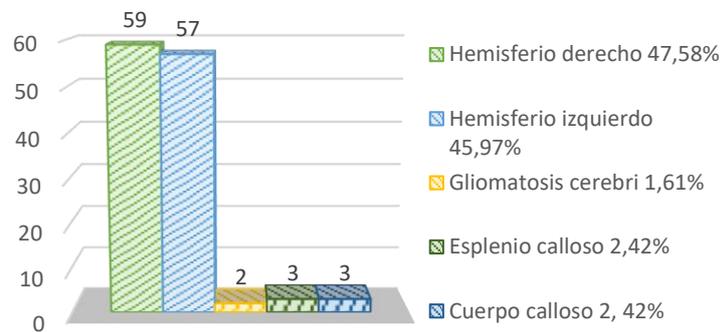


Figura 8. Distribución según localización

Del estudio de la variable “volumen”, medida en  $\text{cm}^3$  y empleando la fórmula  $A \times B \times C / 2$ , se obtiene una media al diagnóstico de  $37,68 \text{ cm}^3$ , siendo la moda  $39 \text{ cm}^3$  y la mediana  $38,5 \text{ cm}^3$ .

La metilación del promotor del gen MGMT se correlaciona con una mayor respuesta al tratamiento con radioterapia y TMZ, así como con una mayor supervivencia global. Del estudio de dicho promotor, se objetivaron 68 pacientes sin metilación y 56 con ella, como se refleja en la Figura 8. Por sexos, 27 varones de un total de 68 y 29 mujeres de un total de 56 presentaban metilación.

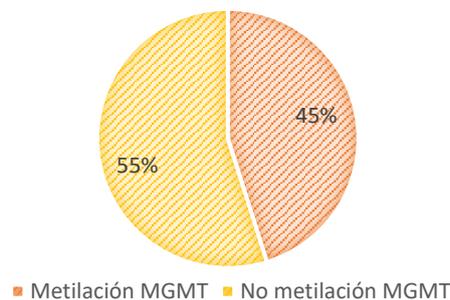


Figura 9. Metilación del promotor del gen MGMT

El valor medio del IK previa a la resección fue de 88,88, en la Tabla 3 se muestra la distribución de pacientes según la puntuación obtenida. Tras la resección tumoral la media descendió a un valor de 85,24, siendo un paciente el que mejoró, 38 empeoraron y 85 no mostraron diferencias.

Tabla 3. Distribución según puntuación del 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	

El tratamiento adyuvante en todos los pacientes consistió en quimioterapia con TMZ y radioterapia adyuvante. A excepción de 3 de ellos que únicamente fueron tratados con TMZ y 1 que no recibió ninguna actitud terapéutica.

La ERM preoperatoria evidenció 83 pacientes (66,94%) con elevación del pico de colina, 18 pacientes (14, 51%) con elevación del pico de NAA, pero no de colina, y 23 pacientes (18, 54%) con espectroscopia inespecífica.

La RM posoperatoria mostró 22 pacientes (17,74%) con restos tumorales, siendo la mediana de 19 cm<sup>3</sup>. En los 102 pacientes restantes (82,26%) no se detectaron restos.

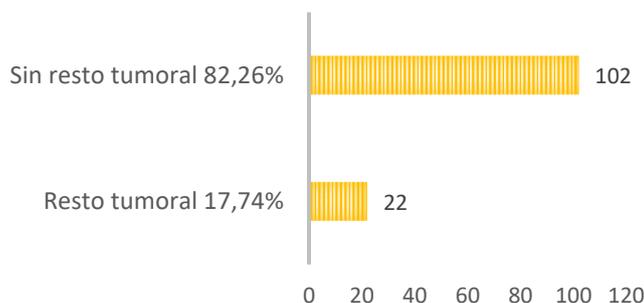


Figura 10. Distribución de pacientes en función de restos tumorales en RM post operatoria

## 6. Discusión y conclusiones

A fin de dilucidar el nivel de implantación de los estándares terapéuticos en la práctica clínica, así como la influencia y determinación de diferentes variables en el trascurso de la enfermedad y supervivencia del paciente oncológico, resultan de suma utilidad los estudios basados en la comunidad.

El GBM es el tumor primario más prevalente del SNC. La incidencia estimada en España es de 3-4 casos por 100.000 habitantes (19), similar a los 3,19 casos por 100.000 habitantes en Estados Unidos. La prevalencia es 1.6 veces mayor en varones (19), sexo también predominante en nuestro estudio (54,84%). La media de edad al diagnóstico según la literatura es de 64 años, inferior en el caso de nuestra serie de pacientes que resulto de 50,57 años. (2)

En cuanto al síntoma debut, en nuestro estudio predominó el déficit neurológico como primera manifestación (29,84% de los pacientes) en contraposición con la cefalea como síntoma prínceps referido en diversas publicaciones (11).

Coincidiendo con la literatura, que describe la localización supratentorial como región predominante en el 95% de los casos documentados (2) (3) y en España más común en el hemisferio derecho (19), todos nuestros pacientes presentaron la tumoración en la región supratentorial del cerebro, hallándose en el 47,58% de los casos en el hemisferio derecho y en el 45,97% en el hemisferio izquierdo.

El IK es una herramienta con valor pronóstico en la supervivencia del paciente oncológico que permite evaluar la evolución del paciente y efectividad del tratamiento, facilitando la toma de decisiones clínicas. El valor medio previo a resección fue de 88,88 y de 85,24 posterior a ella.

La media de supervivencia del paciente con GBM estimada en España es de 10,8 meses (18) y de 3 meses sin tratamiento (6). Moderadamente superior es la media de los pacientes de este estudio con 13,54 meses (n=124, IC95% de 12,953-14,128)

El análisis de supervivencia ha sido realizado empleando el método de Kaplan-Meier y tomando como variables determinantes la metilación del promotor del gen MGMT y el volumen en cm<sup>3</sup> del resto tumoral postquirúrgico.

El silenciamiento epigenético de la enzima MGMT mediante la metilación de su gen promotor es considerado uno de los factores pronósticos más relevantes en la respuesta al tratamiento con agentes alquilantes en los pacientes con GBM, suponiendo este un aumento del tiempo de supervivencia.

La TMZ es una tetrazina, un agente alquilante activo por vía oral que se administra a dosis de 75 mg/m<sup>2</sup> al día en combinación con radioterapia (60Gy administrados en 30 fracciones), seguida de hasta 6 ciclos de monoterapia. Su mecanismo de acción fundamental consiste en la alquilación de la posición O<sup>6</sup> de la guanina, la formación de O<sup>6</sup>-metilguanina inhibe la replicación del DNA induciendo la muerte celular.

La enzima MGMT desempeña una acción reparadora del DNA retirando los grupos alquilo de la posición O<sup>6</sup> de guanina, de este modo protege a la célula del efecto citotóxico de la TMZ. La expresión de dicha enzima depende de la metilación de su gen promotor localizado en el cromosoma 10q26, este consta de una isla CpG con 97 dinucleótidos CpGs. La metilación de citosinas conduce al silenciamiento parcial o total del gen y consecuentemente, en una expresión reducida o ausente de la enzima MGMT, implicando una mayor susceptibilidad al efecto citotóxico de los agentes alquilantes. (20)

Como se ha referido previamente, la media de supervivencia global de los casos del estudio fue de 13,54 meses (n=124, IC 95% de 12,953-14,128). En comparación, los 56 pacientes portadores de la metilación en el promotor de MGMT presentaron una media de supervivencia 14,5 meses (IC 95% de 13,55-15,49) en contraste de una media de 12,75 meses (IC 95% de 12,065-14,435) para aquellos pacientes sin metilación del gen. Todo ello queda sintetizado en la Tala 4 y la Figura 10. Siendo esta diferencia significativamente estadística (p< 0,05) al comparar las curvas de supervivencia de Kaplan Meier (Figura 10) mediante el test de long rank, Wilcoxon y Tarone- Ware.

Tabla 4. Media para el tiempo de supervivencia en función de la metilación del promotor MGMT

Metilación del promotor MGMT	Media			
	Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior
NO	12,750	0,350	12,065	13,435
SI	14,500	0,483	13,552	15,448

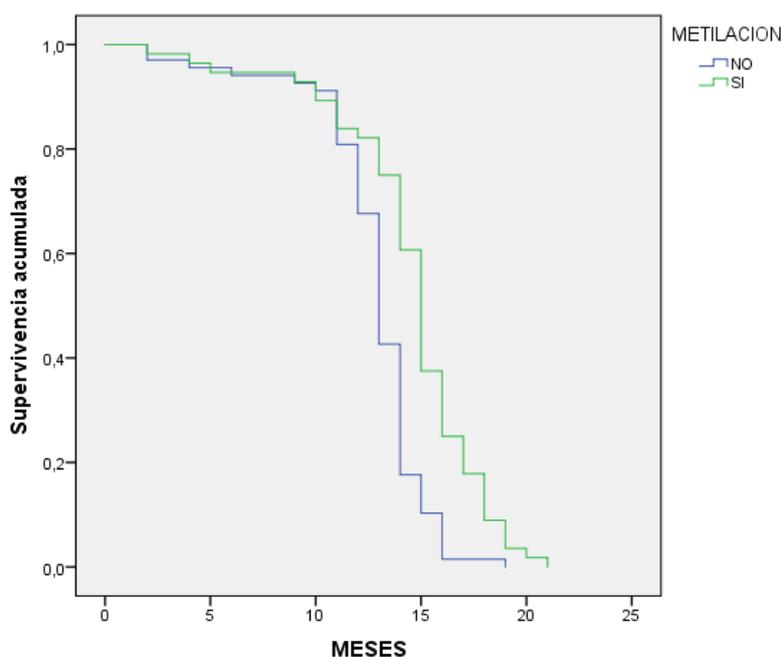


Figura 11. Curva de supervivencia Kaplan Meier según la metilación del promotor MGMT

En nuestro estudio, tras la intervención quirúrgica, en 102 de los 124 pacientes se logró una resección completa con una media de supervivencia de 14,127 meses (IC 95% de 13,67-14,585) y de 15,25 meses (IC de 95% de 13,6-16,896) para aquellos pacientes con un volumen inferior a 10 cm<sup>3</sup>. Significativamente menor es la supervivencia en los grupos que presentaron un volumen de entre 11 y 20 cm<sup>3</sup> y entre 31-40 cm<sup>3</sup>. Siendo respectivamente de 9,6 meses (IC de 95% de 7,582-11,618) y 5,14 meses (IC 95% de 2,292-7,994). Se asume que la mayor supervivencia de los pacientes con un resto tumoral entre 21 y 30 cm<sup>3</sup>, 16 meses (IC de 95% de 10,12-21,88), es debida a la intervención de factores intermedios no objeto del presente estudio. Los mencionados resultados quedan reflejados en la Tabla 5 y Figura 11. El comentado análisis de supervivencia resultó estadísticamente significativo ( $p < 0,05$ ) comparándose, asimismo, las curvas de supervivencia mediante los test de log-rank, Wilcoxon y Tarone-Ware.

Tabla 5. Media para el tiempo de supervivencia en función del volumen tumoral tras cirugía

Volumen del resto tumoral (cm <sup>3</sup> )	Media			
	Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior
SINRESTO	14,127	0,233	13,670	14,585
1-10	15,250	0,840	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	0,300	12,953	14,128

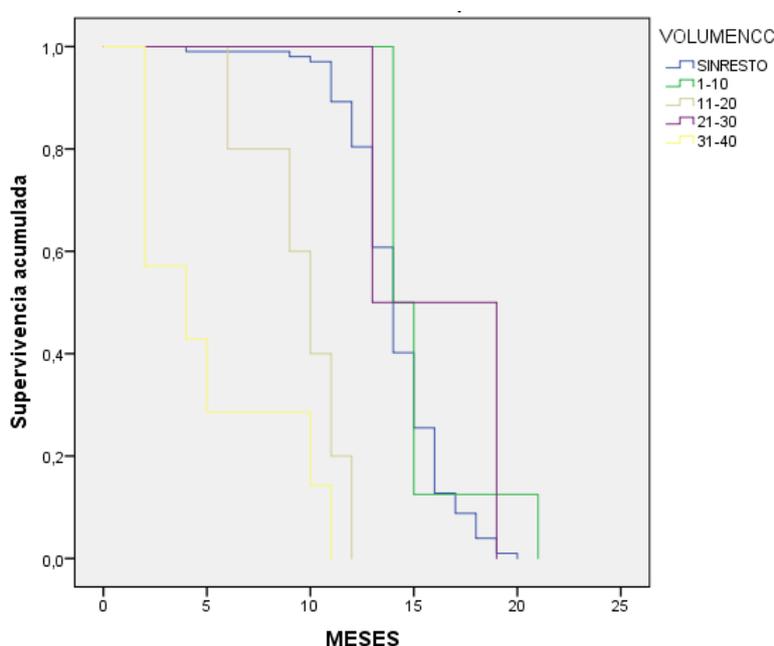


Figura 12. Curva de supervivencia de Kaplan Meier en función del volumen tumoral tras cirugía

En conclusión, el tratamiento del GBM dista de ser óptimo. Sin embargo, se ha evidenciado en estudios retrospectivos que la radicalidad de la cirugía constituye un factor pronóstico en gliomas si la resección es superior al 98% del tumor (21). Por definición, la cirugía nunca es radical en el GBM, debido a su naturaleza infiltrante. La determinación de la metilación del promotor de MGMT puede ayudar a identificar a aquellos pacientes que se verán beneficiados del tratamiento con TMZ y en aquellos que no porten la metilación considerar otras alternativas terapéuticas o la aplicación de métodos para la inhibición de MGMT. La asistencia con un equipo multidisciplinar conformado por neurólogos, radioterapeutas, oncólogos, neuroradiólogos, neuropatólogos y neurocirujanos, es actualmente la mejor estrategia de tratamiento del paciente con GBM, procurando en todo momento su máximo beneficio a lo largo del proceso asistencial.

## 7. Bibliografía

1. Carrato Moñino C. Clasificación actual según la oms de los gliomas infiltrantes [Internet]. [cited 2021 May 22]. Available from: [www.geino.es](http://www.geino.es)
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/>
3. (PDF) Valoraciones mediante resonancia magnética del glioblastoma [Internet]. [cited 2021 May 22]. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/336852855\\_Valoraciones\\_mediante\\_resonancia\\_magnetica\\_del\\_glioblastoma](https://www.researchgate.net/publication/336852855_Valoraciones_mediante_resonancia_magnetica_del_glioblastoma)
4. Davis ME. Glioblastoma: Overview of disease and treatment. Clin J Oncol Nurs. 2016 Oct 1;20(5):1–8.
5. Las cifras del cáncer en España [Internet]. 2019 [cited 2021 Feb 4]. Available from: [www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-epidemiologia-am-](http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-epidemiologia-am-)
6. D'Alessio A, Proietti G, Sica G, Scicchitano BM. Pathological and molecular features of glioblastoma and its peritumoral tissue [Internet]. Vol. 11, Cancers. MDPI AG; 2019 [cited 2021 May 22]. p. 469. Available from: [www.mdpi.com/journal/cancers](http://www.mdpi.com/journal/cancers)
7. Reyes Oliveros F, Lema Bouzas M. Gliomas del encéfalo. Santiago de Compostela: Universidade de Santiago de Compostela, Instituto Universitario de Ciencias Neurológicas; 2007.
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, MD Pareick Y Wen, MD (Ed). 2020 [cited 2020 Nov 9]. Available from: <https://www.uptodate.com>
10. Ohgaki H, Kleihues P. The Definition of Primary and Secondary Glioblastoma. 2013 [cited 2021 May 22]; Available from: [www.aacrjournals.org](http://www.aacrjournals.org)

11. Perkins A. Primary Brain Tumors in Adults: Diagnosis and Treatment [Internet]. Vol. 93, American Family Physician. 2016 Feb [cited 2021 May 22]. Available from: [www.aafp.org/afp](http://www.aafp.org/afp)
12. Schiff D, Lee EQ, Nayak L, Norden AD, Reardon DA, Wen PY. Medical management of brain tumors and the sequelae of treatment. [cited 2021 May 22]; Available from: <https://academic.oup.com/neuro-oncology/article/17/4/488/2280725>
13. Simonetti G, Gaviani P, Botturi A, Innocenti A, Lamperti E, Silvani A. Clinical management of grade III oligodendroglioma. *Cancer Manag Res*. 2015 Jul 27;7:213–23.
14. Halfon MJ, Báez A, Casas Parera I, Báez M, Blumenkrantz Y, Kuchkaryan V, et al. Protocolo de estudio por neuroimágenes de los tumores del sistema nervioso central. *Neurol Argentina* [Internet]. 2013 Jan 1 [cited 2021 May 22];5(1):37–43. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-argentina-301-articulo-protocolo-estudio-por-neuroimagenes-tumores-S1853002812001139>
15. Shukla G, Alexander GS, Bakas S, Nikam R, Talekar K, Palmer JD, et al. Advanced magnetic resonance imaging in glioblastoma: a review. *Chinese Clin Oncol* [Internet]. 2017 [cited 2021 May 22];6(4):7–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.21037/cco.2017.06.28>
16. Okuma C, Fernández R. EVALUACIÓN DE GLIOMAS POR TÉCNICAS AVANZADAS DE RESONANCIA MAGNÉTICA. *Rev Médica Clínica Las Condes* [Internet]. 2017 May 1 [cited 2020 Nov 11];28(3):360–77. Available from: <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-evaluacion-de-gliomas-por-tecnicas-S0716864017300627>
17. Clinical presentation, diagnosis, and initial surgical management of high-grade gliomas - UpToDate [Internet]. [cited 2021 May 22]. Available from: <https://www.uptodate.com>
18. Hadjipanayis CG, Widhalm G, Stummer W. What is the surgical benefit of utilizing 5-aminolevulinic acid for fluorescence-guided surgery of malignant gliomas? [Internet]. Vol. 77, *Neurosurgery*. Lippincott Williams and Wilkins; 2015 [cited 2021 May 22]. p. 663–73. Available from: [/pmc/articles/PMC4615466/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2615466/)
19. 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. 2013;15(6):797–80
20. Jiménez D, manuel matamala J, Chiti alessandra, Vergara C, tissera C, melo rómulo, et al. Expresión de O 6-metilguanina-ADN-metiltransferasa (MGMT) en pacientes chilenos con glioblastoma multiforme O 6-methylguanine-DNA-methyltransferase (MGMT) expression in patients with glioblastoma multiforme.
22. Rong Y, Durden DL, Van Meir EG, Brat DJ. FPseudopalisading`FPseudopalisading`Necrosis in Glioblastoma: A Familiar Morphologic Feature That Links Vascular Pathology, Hypoxia, and Angiogenesis [Internet]. [cited 2021 May 22]. Available from: <https://academic.oup.com/jnen/article/65/6/529/2645248>

## 8. Anexos

### 8.1 Anexo 1: Aspectos éticos

Este trabajo se llevo 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 a l fallecimiento previo de los pacientes seleccionados.

### 8.2 Anexo 2: Glosario de términos con abreviaturas

**5-ALA:** 5-aminolevulínico.

**Cm<sup>3</sup>:** Centímetros cúbicos.

**EANO:** *European association of neuro-oncology.*

**ERM:** Espectroscopía resonancia magnética.

**GB-IDHm:** glioblastoma- IDH mutante.

**GB-IDHwt:** glioblastoma-IDH *wildtype*.

**HCUV:** Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

**IDH:** Enzima isocitrato deshidrogenasa.

**IK:** Índice Karnofsky.

**MGMT:** 0<sup>6</sup>- metilguanina DNA metiltransferasa.

**NAA:** N-acetilaspártato.

**OMS:** Organización mundial de la salud.

**RANO:** Evaluación de Respuesta en Neurooncología.

**RM:** Resonancia magnética.

**SNC:** Sistema nervioso central.

**SPSS:** *Statistical Package for the Social Sciences.*

**TC:** Tomografía computarizada.

**TMZ:** Temozolomida.

### 8.3 Anexo 3: Dictamen favorable del comité de ética.

### 8.4. Anexo 4: Póster.



## INTRODUCCIÓN

El glioblastoma multiforme (GBM) constituye 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 caracterizan 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).

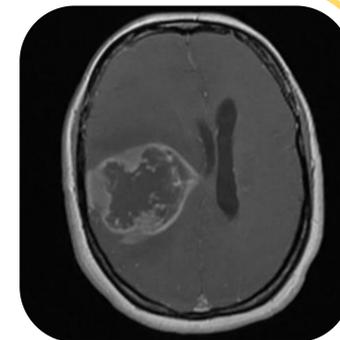


Figura 1. GBM en RM ponderada en T1. Captación de contraste “en anillo”. Fuente: HCUV

## 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 sobre una muestra de 124 pacientes asistidos en el servicio de Neurocirugía del HCUV. Los datos fueron obtenidos de sus historias clínicas desde el programa Informes Clínicos.

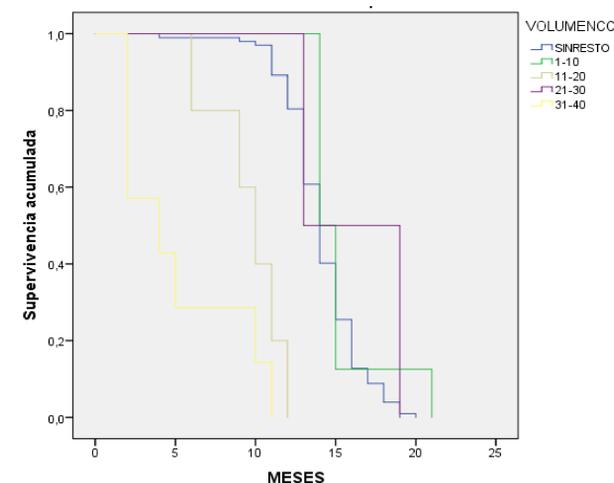
**Criterios de inclusión:** edad mayor de 18 años, diagnóstico por imagen e histopatológico de GBM.

**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 hallada 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 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 MGMT.
- Tras la intervención, en 102 pacientes no se objetivaron restos tumorales en RM.
- Se realizó un análisis de supervivencia Kaplan Meier en función de la metilación del promotor MGMT y el volumen tumoral tras cirugía (Figuras 2 y 3).

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

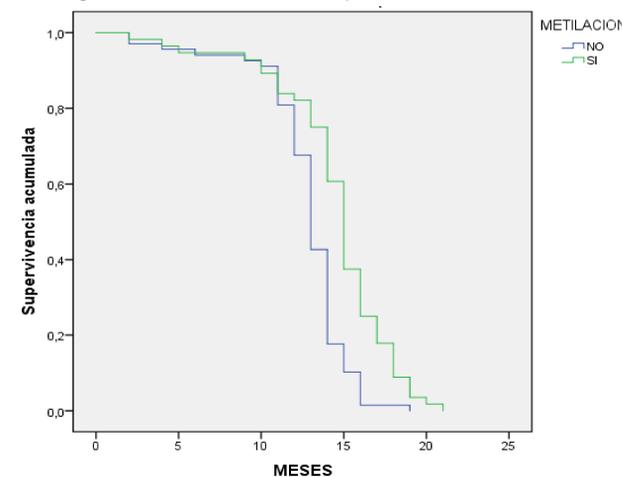


## CONCLUSIONES

El tratamiento 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%	
				Límite inferior	Límite superior
Global		13, 540		12,953	14, 128
Metilación promotor enzima MGMT	SI	14,500	0,483	13,550	15,490
	NO	12,750	0,350	12,065	14,435
Resto tumoral tras cirugía	Sin resto	14,127	0,233	13,670	14,585
	< 10 cm <sup>3</sup>	15,250	0,840	13,600	16,896

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. Up to Date [Internet]. 2021;1–38. Available from: <https://www.uptodate.com>

