

# **Estudio epidemiológico y pronóstico de tumores cerebrales de alto grado en el Hospital Universitario de Canarias**

## **Autoras**

Yolanda García Escribano

Ivonne Nuño López

Alumnas de 6º de Medicina

## **Tutores**

Marta Llanos Muñoz

Isaac Ceballos Lenza

Servicio de Oncología Médica HUC

**Facultad de Medicina**

**Universidad de La Laguna**

## ÍNDICE

RESUMEN.....	3
ABSTRACT.....	4
INTRODUCCIÓN.....	5
Epidemiología.....	5
Manifestaciones clínicas.....	5
Clasificación OMS 2016.....	6
Marcadores moleculares.....	6
Codeleción 1p/19q.....	6
Metilación MGMT.....	6
Mutación IDH.....	7
Esquema terapéutico.....	7
Cirugía.....	7
Glioblastoma.....	8
Astrocitoma y oligodendroglioma anaplásico.....	8
Gliomas en progresión.....	8
JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO.....	10
OBJETIVOS.....	10
MATERIAL Y MÉTODOS.....	11
RESULTADOS.....	13
Estudio descriptivo.....	13
Análisis supervivencia libre de progresión primera línea.....	16
Análisis supervivencia libre de progresión segunda línea.....	19
Análisis supervivencia global.....	20
DISCUSIÓN.....	25
CONCLUSIONES.....	28
BIBLIOGRAFÍA.....	29
<b>¿Qué he aprendido realizando este TFG?.....</b>	<b>32</b>

## **RESUMEN**

Los gliomas de alto grado son tumores cerebrales agresivos asociados con bajas tasas de supervivencia y expectativa de vida limitada. La nueva clasificación de la Organización Mundial de la Salud (2016) incluye por primera vez parámetros moleculares como criterio diagnóstico de la enfermedad, que pueden ayudarnos en un abordaje terapéutico con mejores resultados.

**Objetivo:** El objetivo principal es conocer la incidencia, edad al diagnóstico, sexo predominante y frecuencia de aparición de los distintos tipos histológicos. El objetivo secundario consiste en analizar la tasa de supervivencia global y tasa de supervivencia libre de progresión, según los diferentes tipos histológicos, nuevos marcadores pronósticos estudiados y posibles esquemas terapéuticos llevados a cabo.

**Material y métodos:** A partir del Registro de Tumores del Hospital Universitario de Canarias, analizaremos los pacientes diagnosticados de tumores cerebrales de alto grado entre enero de 2014 y diciembre de 2016.

**Resultados:** Se estudiaron 72 pacientes afectados de gliomas de alto grado. La edad media al diagnóstico fue de 59 años, predominante en hombres (61,1%) y el glioblastoma como tipo histológico más frecuente (80,6%). Del total de los pacientes estudiados, un 80,6% ha fallecido durante el intervalo de tiempo analizado. Se observa mayor supervivencia en gliomas grado III frente a glioblastomas, gliomas metilados frente a no metilados y gliomas con IDH 1 mutado frente a no mutados. El esquema de tratamiento con mayor supervivencia es mediante el esquema Stupp.

**Conclusiones:** Dado que nuestro tamaño de muestra es pequeño (N=72), no hemos obtenido resultados estadísticamente significativos. Esto es debido a que se trata de un tumor raro y es un estudio unicéntrico.

**Palabras clave:** gliomas alto grado, glioblastoma, metilación MGMT, mutación IDH.

## **ABSTRACT**

High-grade gliomas are aggressive brain tumours associated with low survival rates and limited life expectancy. The new classification of the World Health Organisation (2016) includes for the first time molecular parameters as a diagnostic criterion of the disease, which can help us in a therapeutic approach with better results.

**Objective:** The main objective is to know the incidence, age at diagnosis, predominant sex and frequency of appearance of the different histological types. The secondary objective is to analyse the overall survival rate and progression-free survival rate, according to the different histological types, new prognostic markers studied and possible therapeutic schemes carried out.

**Material and methods:** From the Registry of Tumours of the 'Hospital Universitario de Canarias', we will analyse the patients diagnosed of high-grade brain tumours between January 2014 and December 2016.

**Results:** 72 patients with high-grade gliomas were studied. The mean age at diagnosis was 59 years, predominant in men (61.1%) and glioblastoma as the most frequent histological type (80.6%). Of the total patients studied, 80.6% died during the time interval analysed. A higher overall survival was observed in grade III gliomas against glioblastomas, methylated versus non-methylated gliomas, and gliomas with IDH 1 mutated versus non-mutated. The treatment scheme with the highest survival is the use of the Stupp scheme.

**Conclusions:** Since our sample size is small ( $N = 72$ ), we have not obtained statistically significant results. This is because it is a rare tumor and it is a unicentric study.

**Key words:** high-grade gliomas, glioblastoma, MGMT methylation, IDH mutation.

## **INTRODUCCIÓN**

### **Epidemiología**

En España, los tumores cerebrales primarios en el adulto tienen una incidencia de 7,2 por 100.000 habitantes años. Se calcula una incidencia de 8,3 por 100.000 habitantes/año en hombres y 5,2 en mujeres.<sup>1</sup>

El glioblastoma es el tumor cerebral primario maligno más común, con una incidencia de 3,2 por 100.000 habitantes/año<sup>2</sup>. Tiene una incidencia máxima en la sexta década de la vida y la edad media al diagnóstico es de 62 años.<sup>3</sup>

### **Manifestaciones clínicas**

Los síntomas iniciales de los tumores cerebrales son inespecíficos, dependen de la localización y tamaño de la lesión. Se pueden dividir en focales y generales. Los síntomas focales se relacionan con la localización y extensión del tumor y se manifiestan con crisis epilépticas y déficit neurológicos, mientras que los generales son aquellos producidos por el crecimiento y compresión del tumor generada de forma secundaria, que se manifiesta mediante cefaleas, náuseas y vómitos.<sup>4</sup> Los déficit neurológicos se producen según el área cerebral que esté afectada.

- Lóbulos frontales: dan lugar a deterioro intelectual, alteraciones de la conducta y cambios de la personalidad.
- Lóbulos parietales: implican alteraciones de la sensibilidad, de movimiento o del lenguaje.
- Lóbulos temporales: se relaciona con alteraciones de la memoria y dificultad para la comprensión del lenguaje.
- Lóbulos occipitales: suelen producir alteraciones visuales.
- Lóbulos cerebelosos: produce trastornos del equilibrio, incapacidad para coordinar los movimientos e inestabilidad en la marcha.
- Tronco encéfalo: puede producir alteraciones vegetativas que afectan al control del ritmo cardíaco y respiratorio, somnolencia y parálisis.<sup>5</sup>

## **Clasificación Organización Mundial de la salud**

El sistema de clasificación de los tumores del SNC más actualizado es de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que fue revisado y modificado en 2016. Este sistema los divide según el tipo histológico y marcadores moleculares de citodiferenciación<sup>3</sup>. Dentro de los gliomas de alto grado encontramos:

- Astrocitoma anaplásico (grado III OMS):
  - Astrocitoma anaplásico IDH mutado.
  - Astrocitoma anaplásico IDH nativo.
  - Astrocitoma anaplásico no especificado (NOS), el estudio molecular no se ha realizado.
- Oligodendroglioma anaplásico (grado III OMS):
  - Oligodendroglioma anaplásico IDH mutado y 1p/19q codeletado.
  - Oligodendroglioma anaplásico NOS.
- Glioblastoma (grado IV OMS):
  - Glioblastoma IDH mutado.
  - Glioblastoma IDH nativo.
  - Glioblastoma NOS.<sup>6</sup>

## **Marcadores moleculares**

### Codelección 1p/19q

La codelección o pérdida de heterocigosidad en el brazo corto del cromosoma 1 (1p) y el brazo largo del cromosoma 19 (19q) es un marcador genético de la mayoría de los tumores oligodendrogliales. Debido a la alta especificidad de este marcador, resulta útil como marcador diagnóstico y puede ayudar a diferenciarlos de otras neoplasias.

Actualmente no se considera un factor predictivo de respuesta a un tipo específico de terapia, sino que mejora la respuesta terapéutica en general, al margen de su tipo.<sup>7</sup>

### Metilación MGMT

El gen que codifica la metilguanidina-ADN-metiltransferasa (MGMT), localizado en el cromosoma 10q26, es uno de los marcadores moleculares más utilizado por la relación que existe entre la hipermetilación del promotor MGMT y la respuesta a los agentes alquilantes como Temozolomida (TMZ).<sup>7</sup>

La enzima de reparación metilguanina-O6-metiltransferasa repara el ADN a través de la eliminación directa de un grupo alquilo del átomo O6 de la guanina en el ADN de las células expuestas a agentes alquilantes. Si el promotor del gen de la enzima MGMT se encuentra metilado, el gen es silenciado y no se produce la proteína reparadora, con lo que la lesión producida por la quimioterapia en la célula tumoral se convierte en irreversible y la célula entra en apoptosis.<sup>8</sup>

Por tanto, la relación existente entre la metilación de MGMT y el tratamiento con Temozolomida, tiene un valor predictivo para el beneficio de la quimioterapia en el glioblastoma.<sup>7</sup>

### Mutación IDH

Las mutaciones en el gen de la isocitrato deshidrogenasa (IDH) 1 o 2 son características de los tumores gliales de bajo grado. Cuando se observa en el glioma de alto grado sugiere que el tumor se desarrolló a partir de una lesión precursora de menor grado. Menos del 10% de los glioblastomas en el adulto lleva una mutación IDH, mientras que aproximadamente el 60% de los tumores grado III están mutados por IDH.

Los tumores mutados por IDH están asociados con un pronóstico más favorable. De hecho, la supervivencia de los glioblastomas es más favorable si presentan esta mutación que los que no, lo que refuerza el importante valor pronóstico.<sup>7</sup>

### **Esquema terapéutico**

#### Cirugía

La cirugía suele ser el enfoque terapéutico inicial para lograr la reducción del tumor y obtención de tejido tumoral que oriente el diagnóstico. Cuando la resección no es factible, debido a la ubicación o extensión del tumor, se debe realizar una biopsia con suficiente cantidad de tejido para la evaluación molecular.

Pacientes de edad avanzada sin comorbilidades que toleran la cirugía agresiva, tienen una supervivencia prolongada en comparación con pacientes similares sometidos solo a biopsia.<sup>3</sup>

La resonancia magnética postoperatoria debe realizarse durante las 24-48 horas posteriores a la extirpación del tumor, lo cual permite la evaluación de la extensión de la resección y es imagen de referencia para el seguimiento.

#### Glioblastoma (grado IV)

Roger Stupp, oncólogo suizo de la Universidad de Zúrich, publica en 2005 un nuevo protocolo para el glioblastoma. Consiste en radioterapia a dosis fraccionada de 2 Gy/día, 5 días por semana, durante 6 semanas, hasta alcanzar una dosis total de 60 Gy. Durante la radioterapia se administra TMZ a dosis de 75 mg/m<sup>2</sup>/día, 7 días por semana. De forma adyuvante se administran 6 ciclos de TMZ a dosis de 150-200 mg/m<sup>2</sup>/día, durante 5 días por cada ciclo de 28 días. En caso de tumor estable o en respuesta se puede prolongar el tratamiento de TMZ más de los 6 ciclos.<sup>9</sup>

#### Astrocitoma y oligodendroglioma anaplásico (grado III)

El astrocitoma y oligodendroglioma anaplásico tienen mejor pronóstico en comparación con el glioblastoma. La terapia estándar consiste en radioterapia adyuvante de hasta 60 Gy después de la cirugía. En este caso la quimioterapia concomitante y/o de mantenimiento con Temozolomida no ha demostrado eficacia. Sin embargo, ensayos clínicos aleatorizados han demostrado una supervivencia prolongada con quimioterapia neoadyuvante según el esquema PCV (Procarbazona, Lomustina y Vincristina), en casos de astrocitoma anaplásico y oligodendroglioma que presentaban codeleción 1p/19q.<sup>10</sup>

#### Tratamiento de gliomas en progresión

Para pacientes que han progresado tras primera línea con quimioterapia, no se ha establecido un esquema terapéutico común.<sup>10</sup>

##### 1. Temozolomida

En pacientes con un intervalo libre de progresión superior a 4-6 meses desde fin de tratamiento previo, o pacientes que nunca han recibido TMZ, pueden administrarse dosis de 150 mg/m<sup>2</sup>/día, durante 5 días por cada ciclo de 28 días y aumentar dosis a 200 mg/m<sup>2</sup>/día a partir del segundo ciclo.<sup>11</sup>

## 2. Bevacizumab (Avastin ®)

Es un anticuerpo monoclonal humanizado contra el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Se puede administrar en monoterapia a dosis de 10 mg/kg cada 2 semanas o combinado con Irinotecan a dosis de 10 mg/kg en el día 1 de Bevacizumab y 125 mg/m<sup>2</sup> en el día 1 de Irinotecan, y repetimos ciclo cada 2 semanas.<sup>12</sup>

## 3. Fotemustina

Existen tres esquemas de administración. Según el esquema Addeo se administran 80 mg/m<sup>2</sup> en los días 1, 15, 30, 45 y 60, seguido de 4 semanas de descanso y fase de mantenimiento de 80 mg/m<sup>2</sup> cada 4 semanas. Según el esquema Brandes se administran 75 mg/m<sup>2</sup> en los días 1, 8 y 15, seguido de 5 semanas de descanso y fase de mantenimiento de 100 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas. Según el esquema Fabrini se administran 100 mg/m<sup>2</sup> en los días 1, 8 y 15, seguido de 4-6 semanas de descanso y fase de mantenimiento de 100 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas.<sup>3</sup>

## 4. PCV (Procarbazina, Lomustina y Vincristina)

Los resultados obtenidos son similares que con el tratamiento con Temozolomida. Se administra cada 6 semanas a dosis de 60 mg/m<sup>2</sup> días 8 y 21 de Procarbazina, 110 mg/m<sup>2</sup> día 1 de Lomustina y 1,4 mg/m<sup>2</sup> días 8 y 29 de Vincristina.<sup>13</sup>

## 5. Cirugía y radioterapia

Existen indicaciones de reintervención en pacientes donde el tumor recurrente ejerce un efecto masivo agudo, sin embargo, análisis retrospectivos no muestran la cirugía en enfermedad recurrente como un factor pronóstico significativo para la supervivencia prolongada.

Por otro lado, la reirradiación se tiene en cuenta en tumores recurrentes de pequeño tamaño aunque carece de evidencia, ya que estos son poco frecuentes.<sup>10</sup>

## **JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO**

Desde 2016, la nueva clasificación de la OMS, incluye la metilación de MGMT y mutación de IDH 1 y 2 como criterio diagnóstico, factor pronóstico y predictivo de la enfermedad.

Nuestro propósito consiste en observar que ocurre en los pacientes que se les haya realizado el estudio molecular en el área de referencia del Hospital Universitario de Canarias y comprobar que las tasas de supervivencia sigan el patrón de estudios previos.

## **OBJETIVOS**

Objetivos generales:

1. Conocer la casuística de los tumores gliales de alto grado en el área de referencia del Hospital Universitario de Canarias.

Objetivos específicos:

1. Comparar la supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) según el tipo histológico.
2. Comparar la SLP y SG según los distintos marcadores pronósticos.
3. Comparar la SLP y SG según el tipo de cirugía llevado a cabo.
4. Comparar la SLP y SG según los distintos esquemas de tratamiento.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realiza un estudio descriptivo que incluye pacientes diagnosticados de glioma de alto grado desde enero de 2014 hasta diciembre de 2016, en el área de referencia del Hospital Universitario de Canarias (área norte de Tenerife y La Palma).

Los datos fueron recogidos del Registro de Tumores del Hospital Universitario de Canarias, a partir de una revisión de historias clínicas, informes de Anatomía Patológica y pruebas de imagen de cada paciente. Se recogieron los siguientes parámetros:

1. Sexo.
2. Fecha de nacimiento.
3. Fecha de primer síntoma y síntoma que llevó al diagnóstico.
4. Marcadores moleculares.
  - 4.1 Deleción 1p/19q.
  - 4.2 Metilación MGMT.
  - 4.3 Mutación IDH 1.
5. Clasificación OMS 2016.
  - 5.1 Grado III (astrocitomas y oligodendrogliomas anaplásicos).
  - 5.2 Grado IV (glioblastomas).
  - 5.3 NOS.
6. Tratamiento al diagnóstico.
  - 6.1 Fecha de la cirugía.
  - 6.2 Tratamiento complementario a la intervención (esquema Stupp, radioterapia externa, quimioterapia con Temozolomida o ningún tratamiento).
7. Fecha de progresión.
8. Tratamiento segunda línea.
  - 8.1 Radiocirugía.
  - 8.2 Quimioterapia (Fotemustina, Bevacizumab, PCV o Temozolomida).
9. Fecha segunda progresión.
10. Tratamiento tercera línea (Fotemustina o Bevacizumab).
11. Fecha tercera progresión.
12. Última fecha de contacto.
13. Estado actual (éxitus por tumor de SNC, éxitus por otra causa o vivo con evidencia de enfermedad)

Definimos resección parcial o completa del tumor según el informe radiológico de resonancia magnética, realizada 24-48 horas posteriores a la cirugía.

Se calcula la supervivencia libre de progresión desde fecha de la cirugía hasta progresión clínica, progresión radiológica o éxitus. Se calcula la supervivencia global desde fecha de diagnóstico hasta fecha de éxitus.

El análisis de supervivencia se realizó mediante las curvas de Kaplan-Meier, comparados con el test Log-rank. Se muestran intervalos de confianza al 95% y mediana. Se considera que los resultados son significativos cuando p valor es inferior a 0,05.

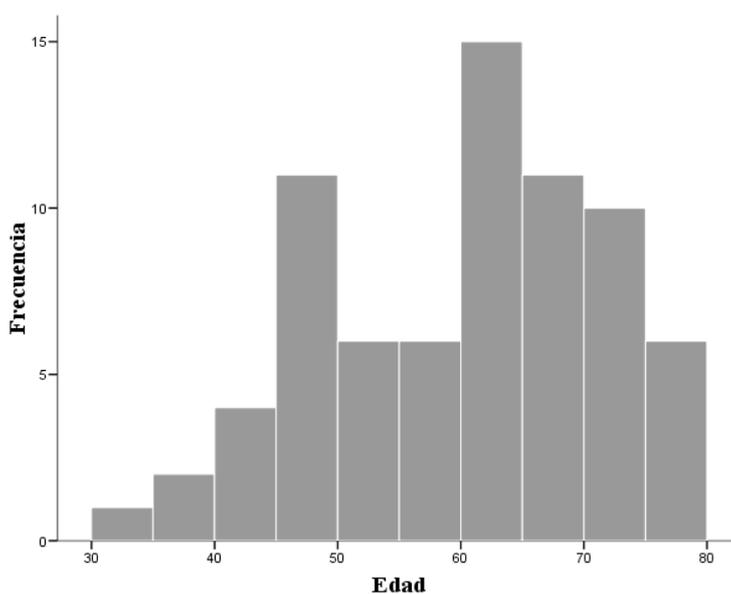
Los análisis se han llevado a cabo con el SPSS v.15 (IBM SPSS Statistics).

## RESULTADOS

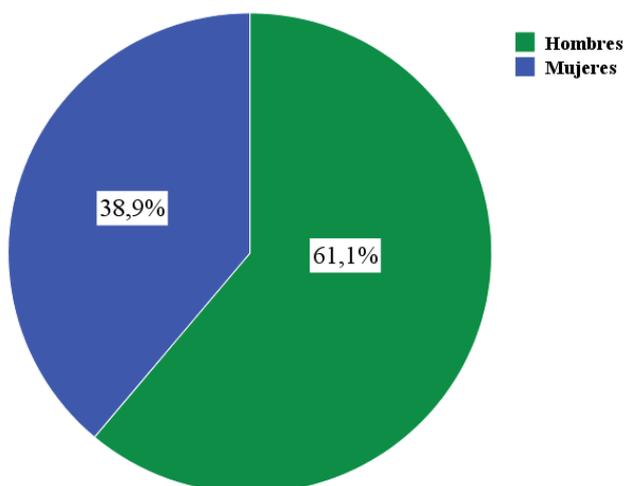
### Estudio descriptivo

Se diagnosticaron 72 pacientes afectados de glioma de alto grado entre enero de 2014 y diciembre de 2016. Se calcula una incidencia de 4,14 por 100.000 habitantes/año en 2014, 6,24 por 100.000/habitantes/año en 2015 y 4,59 por 100.000 habitantes/año en 2016.

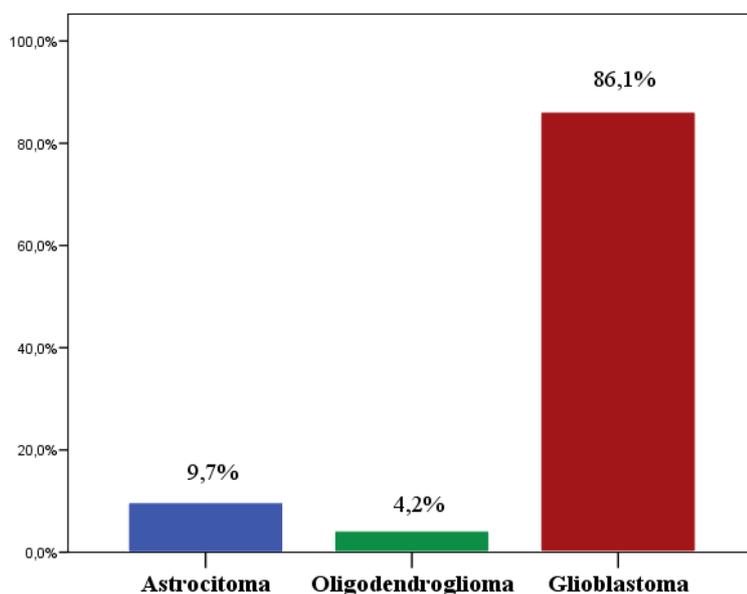
La edad media al diagnóstico fue de 59 años, observándose dos picos entre los 45-50 años y 60-70 años.



En la distribución por sexos, se observa mayor prevalencia en hombres, alcanzando un 61,1% frente al 38,9% de mujeres.



Según su histología se diferencian en: glioblastomas (80,6%), astrocitomas (11,1%) y oligodendrogliomas (8,3%).



Los síntomas al diagnóstico que aparecen con mayor frecuencia en los pacientes estudiados son: alteración cognitiva (33,3%), alteración motora (20,8%), cefalea (16,7%) y afasia (12,5%). En menor frecuencia aparecen: sacudidas tónicas (8,3%), desviación de la comisura bucal (4,2%) y ataxia (2,8%).

Se realizó la metilación del promotor MGMT a un 76,4% de los pacientes, de los cuales, un 61,8% eran metilados y un 38,2% no metilados. La mutación de IDH 1 se realizó en menor porcentaje, a un 31,9% de los pacientes, de los cuales, un 39,2% eran mutados y un 60,8% eran no mutados.

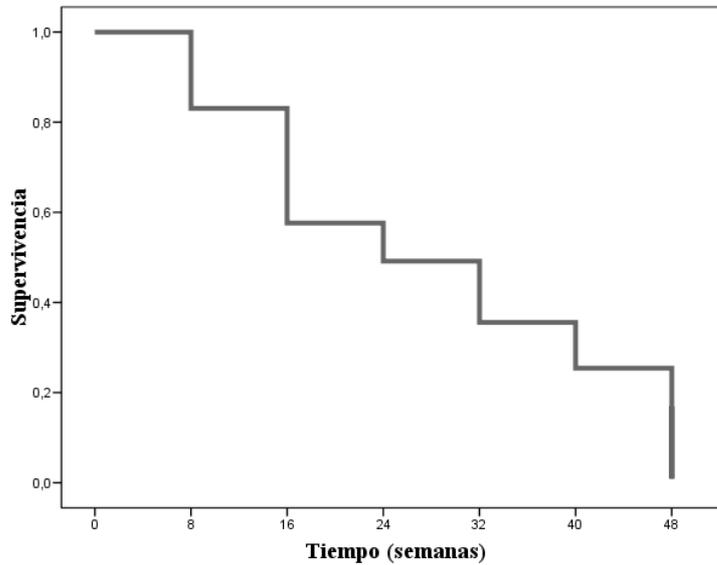
Tabla resumen

<b>N = 72 (%)</b>	
<b>Edad</b>	
Media	59
Rango	32-80
<b>Edad (intervalos)</b>	
< 50 años	18 (25)
50-59 años	12 (16,7)
60-69 años	26 (36,1)
≥ 70 años	16 (22,2)
<b>Sexo</b>	
Hombres	44 (61,1)
Mujeres	28 (38,9)
<b>Tipo histológico</b>	
Astrocitoma anaplásico	7 (9,7)
Oligodendroglioma anaplásico	3 (4,2)
Glioblastoma	62 (86,1)
<b>Metilación MGMT</b>	
Metilados	55 (76,4)
No metilados	34 (61,8)
21 (38,2)	
<b>Mutación IDH 1</b>	
Mutados	23 (31,9)
9 (39,2)	
No mutados	14 (60,8)

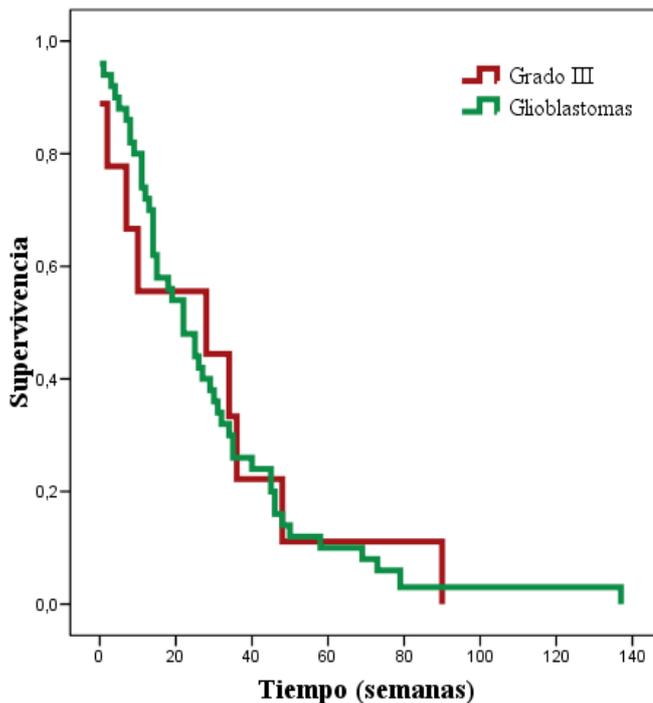
En cuanto al tratamiento, todos nuestros pacientes fueron intervenidos, un 5,6% fue una exéresis completa, un 70,8% exéresis parcial y un 23,6% biopsia. El grado de resección quirúrgica se evalúa según la resonancia magnética postoperatoria, realizada tras 24-48 horas de la cirugía. Tras la intervención, 47 de los 72 pacientes recibieron radioterapia y quimioterapia concomitante según el esquema Stupp, 7 fueron tratados únicamente con Temozolamida, 6 recibieron radioterapia externa y 12 no recibieron ningún tratamiento complementario a la cirugía. Se pauta Temozolomida según el protocolo del centro, en pacientes > 65 años o ECOG elevado que presenten metilación de MGMT, por el ensayo NOA-08<sup>20</sup>. Aquellos pacientes que no recibieron ningún tratamiento o que solo recibieron radioterapia externa se debe al gran deterioro clínico que presentaban tras la cirugía.

## Análisis supervivencia libre de progresión primera línea

La supervivencia libre de progresión estudiada en diferentes intervalos de tiempo muestra un 57,6% de pacientes libres de progresión a los 4 meses, un 49,2% a los 6 meses y un 16,9% a los 12 meses.

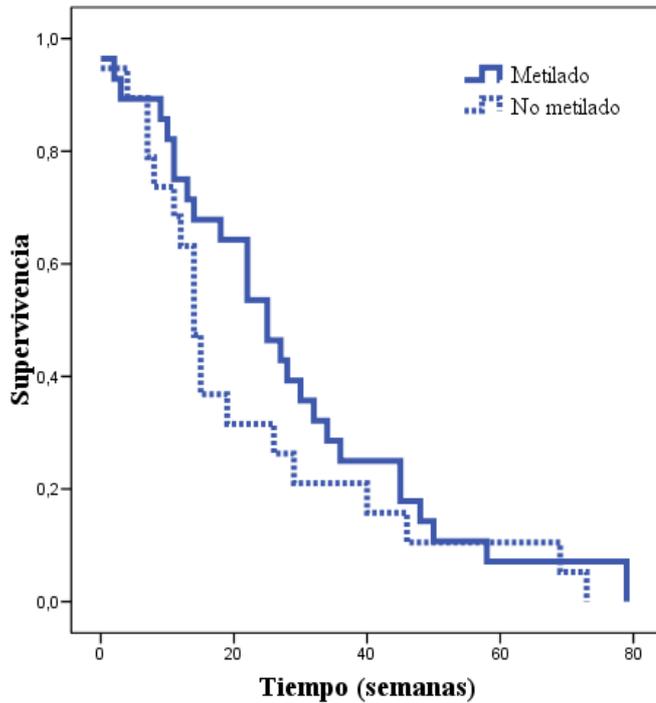


Según los diferentes tipos histológicos, se observa una mediana de supervivencia libre de progresión de 28 semanas en los gliomas grado III y de 22 semanas en los glioblastomas ( $p=0,936$ ).



	Mediana	Intervalo de confianza 95%
<b>Grado III (N=10)</b>	28,000	0,000 - 80,592
<b>GB (N=62)</b>	22,000	13,922 - 30,078
	$p = 0,936$	

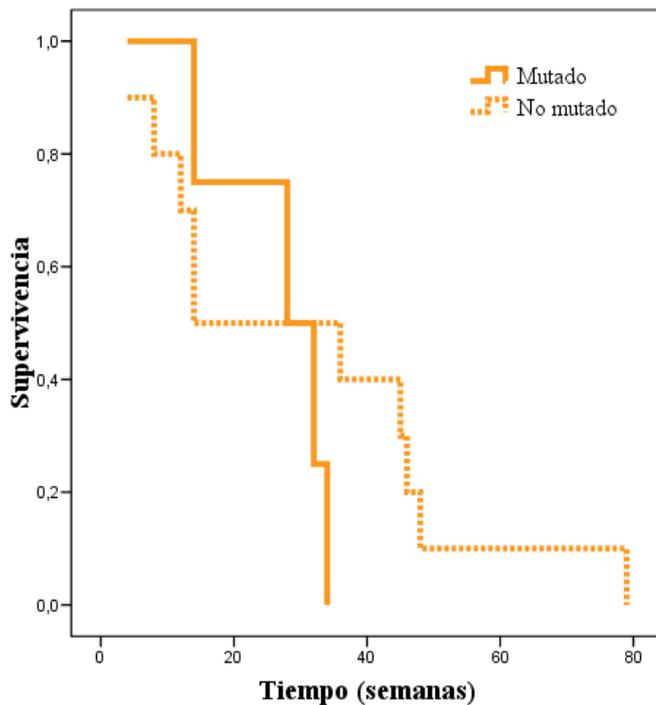
Según el estado de metilación de MGMT, se observa una mediana de supervivencia libre de progresión de 25 semanas en los gliomas metilados y 14 semanas en el caso de gliomas no metilados ( $p=0,252$ ).



	Mediana	Intervalo de confianza 95%
<b>Metilados (N=34)</b>	25,000	17,241 - 32,759
<b>No metilados (N=21)</b>	14,000	11,441 - 16,559

$p = 0,252$

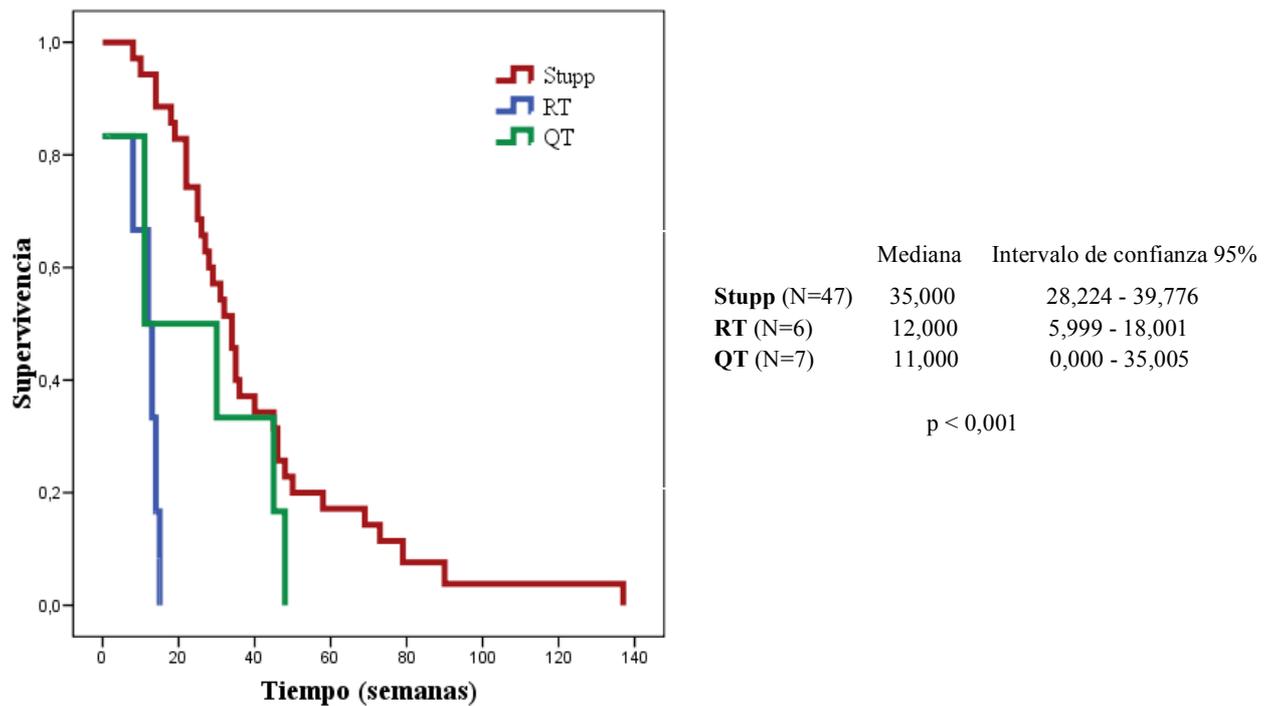
Según la mutación de IDH 1, la mediana de supervivencia libre de progresión es de 28 semanas en los casos mutados y de 14 semanas en los no mutados ( $p=0,386$ ).



	Mediana	Intervalo de confianza 95%
<b>Mutados (N=9)</b>	28,000	10,360 - 45,640
<b>No mutados (N=14)</b>	14,000	0,000 - 28,792

$p = 0,386$

Respecto a los diferentes esquemas terapéuticos realizados, se observa mayor supervivencia libre de progresión si se llevó a cabo el esquema Stupp, una mediana de 35 semanas (8,7 meses). En el caso de radioterapia externa y quimioterapia con Temozolomida, los resultados son similares, 12 y 11 semanas (3 y 2,7 meses), respectivamente ( $p < 0,001$ ).

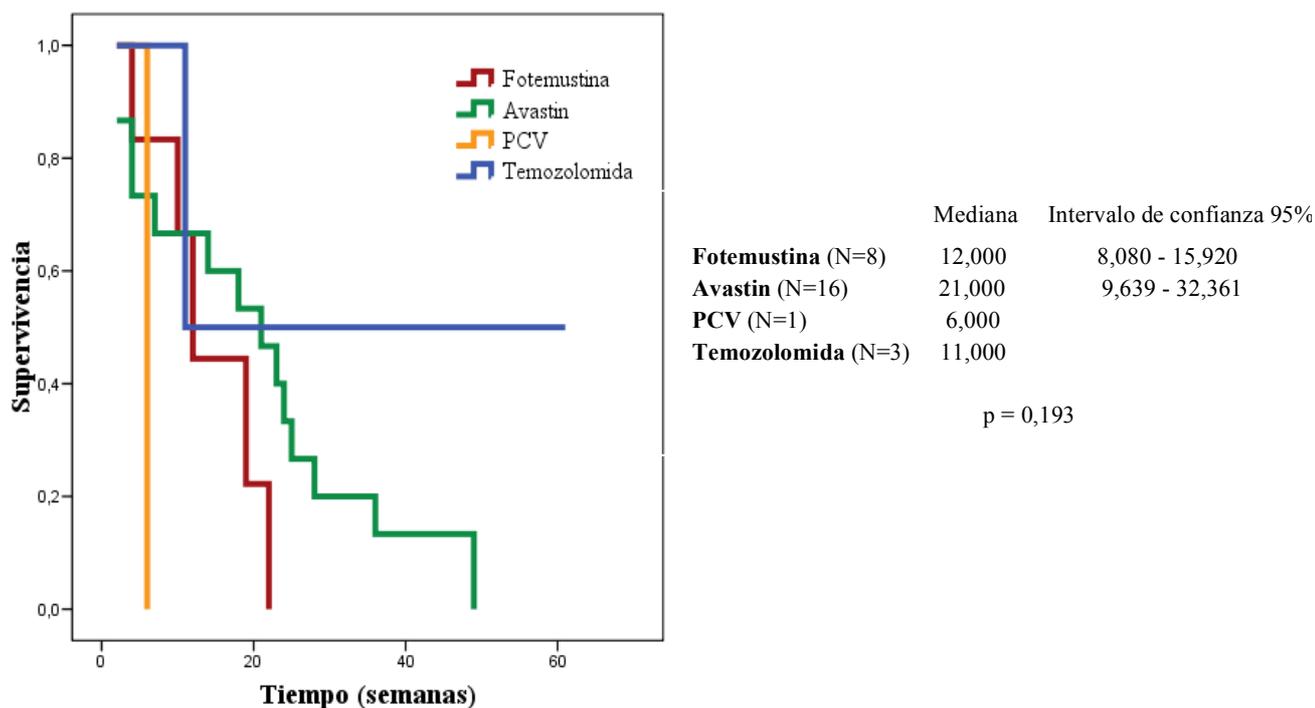


En la evolución de los pacientes que recibieron el esquema Stupp, un 88,6% de los pacientes estaban libres de progresión a los 4 meses, un 74,3% a los 6 meses y un 25,7% a los 12 meses.

Con respecto a los pacientes que recibieron radioterapia externa o quimioterapia con Temozolomida, todos los pacientes habían progresado a los 2 meses. Sin embargo, en el grupo de pacientes que fueron tratados con Temozolamida, algunos responden y se mantienen estables durante mas tiempo.

## Análisis supervivencia libre de progresión segunda línea

Según los diferentes esquemas de tratamiento de segunda línea con quimioterapia, se observa una mediana de supervivencia libre de progresión de 21 semanas con Bevacizumab (5,25 meses), 12 semanas con Fotemustina (3 meses), 11 semanas con Temozolomida (2,75 meses) y 6 semanas con PCV (1,5 meses) ( $p=0,193$ ).

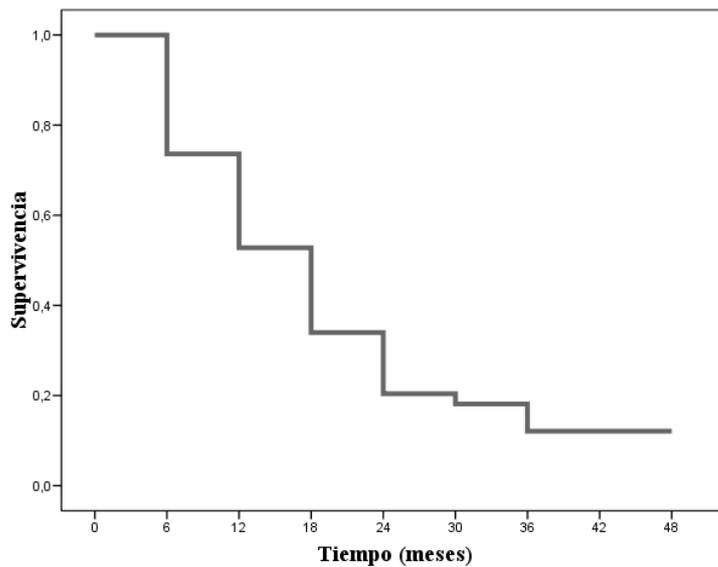


En aquellos pacientes a los que se le administró Fotemustina, se observa un 33,3% de pacientes libres de progresión a los 4 meses y a partir de los 6 meses todos habían progresado.

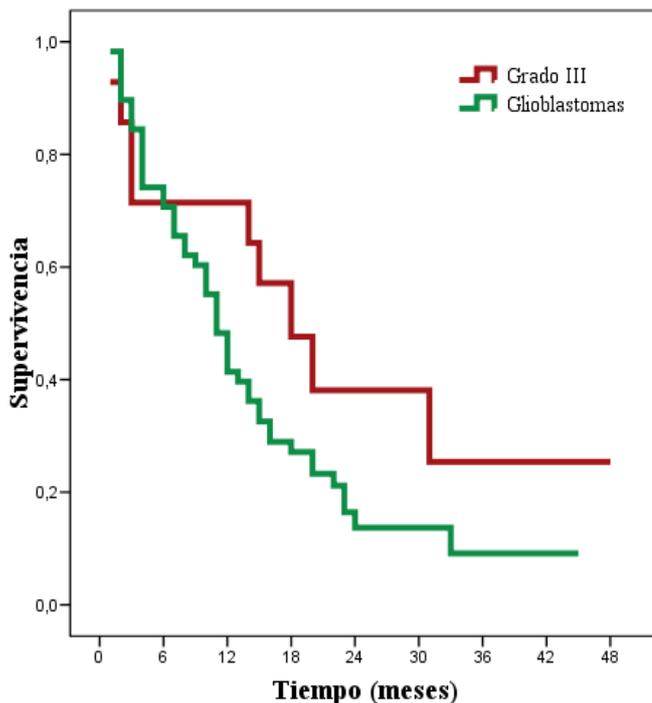
En el caso del tratamiento con Bevacizumab, un 60% de los pacientes estaban libres de progresión a los 4 meses, un 40% a los 6 meses y un 13,3% a los 12 meses.

## Análisis supervivencia global

Del total de los pacientes estudiados, un 80,6% ha fallecido durante el intervalo de tiempo analizado. La supervivencia estudiada en diferentes intervalos de tiempo muestra un 73,6% de pacientes vivos a los 6 meses, un 52,8% a los 12 meses, un 30,5% a los 18 meses y un 13,9% a los 24 meses.



Respecto a la supervivencia global según los diferentes tipos histológicos, se observa mayor supervivencia en los gliomas grado III, con una mediana de 18 meses, mientras que la mediana de supervivencia en los glioblastomas disminuye a 11 meses ( $p=0,171$ ).

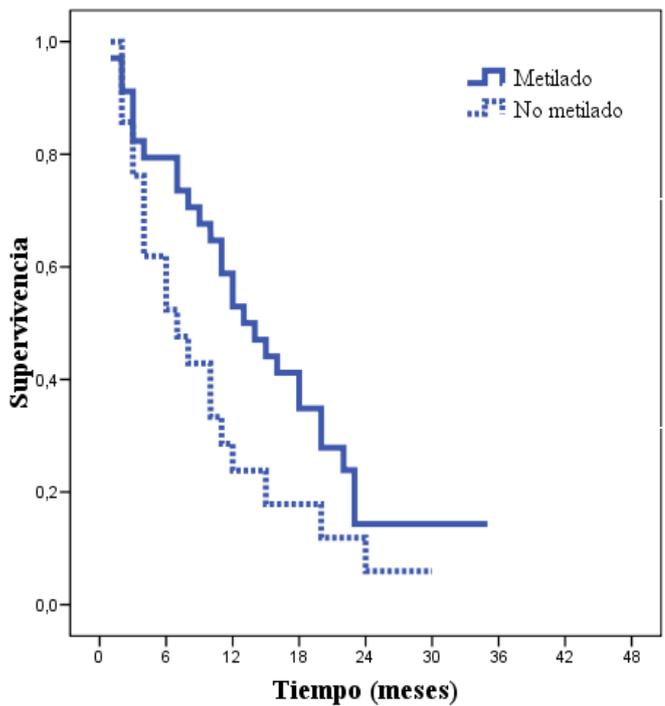


	Mediana	Intervalo de confianza 95%
<b>Grado III</b> (N=10)	18,000	10,777 - 25,223
<b>GB</b> (N=62)	11,000	9,123 - 12,865

$p = 0,171$

Según la metilación del MGMT, se observa una mediana de supervivencia global de 13 meses en los gliomas metilados, frente a 7 meses en los no metilados ( $p=0,068$ ).

Si analizamos los pacientes afectados de gliomas metilados observamos un 79,4% de pacientes vivos a los 6 meses, un 58,8% a los 12 meses, un 38,2% a los 18 meses y un 5,9% a los 24 meses. En el caso de los no metilados la supervivencia disminuye, un 61,9% de pacientes vivos a los 6 meses, un 28,6% a los 12 meses, un 14,3% a los 18 meses y un 9,5% a los 24 meses.

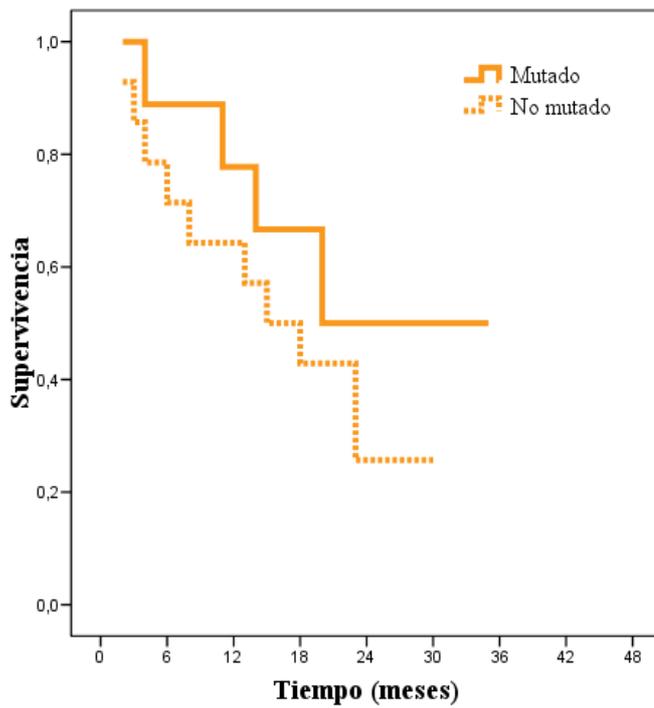


	Mediana	Intervalo de confianza 95%
<b>Metilados (N=34)</b>	13,000	8,429 - 17,571
<b>No metilados (N=21)</b>	7,000	2,514 - 11,486

$p = 0,068$

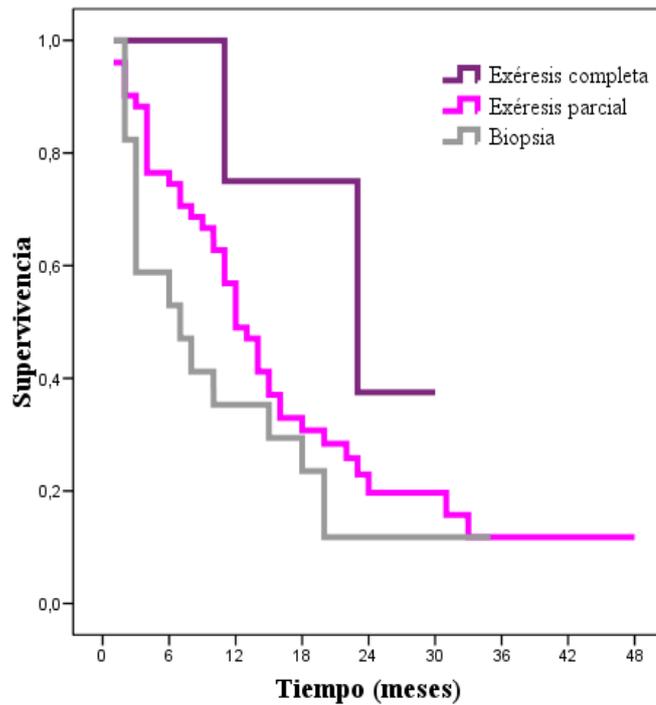
Según la mutación de IDH 1, la supervivencia global aumenta, siendo de 20 meses en los casos mutados y 15 meses en los no mutados ( $p=0,356$ ).

Según la mutación de la IDH 1 observamos un 88,9% de pacientes vivos a los 6 meses, un 77,8% a los 12 meses, un 44,5% a los 18 meses y un 22,3% a los 24 meses. En el caso de los no mutados la supervivencia disminuye, un 78,6% de pacientes vivos a los 6 meses, un 64,3% a los 12 meses, un 50% a los 18 meses y un 14,3% a los 24 meses.



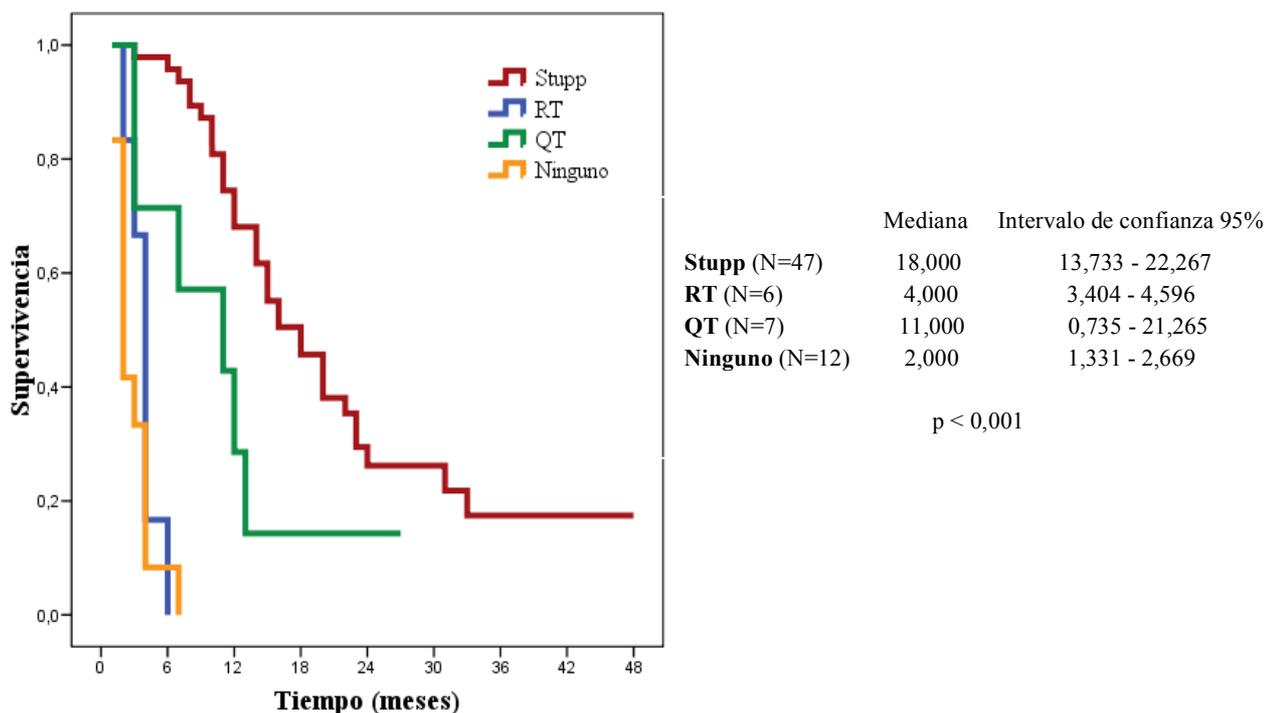
	Mediana	Intervalo de confianza 95%
<b>Mutados (N=9)</b>	20,000	
<b>No mutados (N=14)</b>	15,000	5,833 - 24,167
$p = 0,356$		

Por otro lado, también analizamos la supervivencia en función del tipo de cirugía al que fueron sometidos. La mediana de supervivencia en aquellos a los que se le realizó exéresis completa fue de 23 meses, de 12 meses si se realizó exéresis parcial y 7 meses si solo fueron biopsiados.



	<b>Parcial</b> (N=51)	<b>Completa</b> (N=4)	<b>Biopsia</b> (N=17)
Mediana	12,000	23,000	7,000
IC 95%	9,376 - 14,624	5,036 - 40,964	0,277 - 13,723
		p = 0,234	p = 0,097

Dependiendo del tratamiento complementario a la cirugía, obtuvimos diferencias estadísticamente significativas. Se observa mayor supervivencia si se llevó a cabo el esquema Stupp, con 18 meses, 11 meses si recibieron quimioterapia con Temozolomida, 4 meses en el caso de radioterapia externa y 2 meses si no recibieron ningún tratamiento ( $p < 0,001$ ).



En la evolución de los pacientes que recibieron el esquema Stupp, un 97,9% de los pacientes estaban vivos a los 6 meses, un 74,5% a los 12 meses, un 44,7% a los 18 meses y un 19,2% a los 24 meses.

Con respecto a los pacientes que recibieron quimioterapia con Temozolomida, un 71,4% de los pacientes estaban vivos a los 6 meses, un 42,9% a los 12 meses y un 14,3% a los 18 meses.

Debido al deterioro clínico que presentaban los pacientes a los que se administró radioterapia externa o que no recibieron ningún tratamiento, a los 6 meses los pacientes habían fallecido.

## **DISCUSIÓN**

El tumor cerebral primario maligno más frecuente es el glioblastoma, con una incidencia de 3,2 por 100.000 habitantes/año<sup>13</sup>. En el área de referencia del Hospital Universitario de Canarias, se observa una incidencia de glioblastomas de 3,9 por 100.000 habitantes/año.

Con respecto a la edad, tiene una incidencia máxima en la sexta década de la vida y la edad media al diagnóstico es de 62 años<sup>3</sup>. En nuestro estudio, la edad media al diagnóstico fue de 59 años.

### **Análisis supervivencia libre de progresión primera línea**

Roger Stupp obtuvo una mediana de supervivencia libre de progresión de 6,9 meses en pacientes que recibieron radioterapia más TMZ y 5 meses en el caso de radioterapia sola<sup>9</sup>. En nuestro análisis de supervivencia, se observa mayor supervivencia libre de progresión en los pacientes que recibieron el esquema de quimio-radioterapia de Stupp, con una mediana de 8,7 meses frente a los 3 meses de los que recibieron solo radioterapia externa. Nuestra supervivencia en el grupo que solo recibieron radioterapia es menor debido a que eran pacientes que no eran candidatos a tratamiento combinado por deterioro en su estado funcional.

### **Análisis supervivencia libre de progresión segunda línea**

Addeo R, en un estudio realizado a 40 pacientes tratados con Fotemustina tras recidiva tumoral constatada mediante resonancia magnética, obtuvo una supervivencia libre de progresión a los 6 meses del 61%<sup>14</sup>. El estudio GEINOFOTE realizado a 114 pacientes en España, obtuvo una supervivencia del 44,6% a los 6 meses<sup>15</sup>. Sin embargo, todos nuestros pacientes a los que se les administró Fotemustina como segunda línea de tratamiento progresaron a los 6 meses. Esto se debe a que solo 8 de nuestros pacientes fueron tratados con Fotemustina, y quizás por este motivo nuestros datos son distintos a lo observado en la literatura.

En el estudio Avaglio, se comparan pacientes que progresan tras primera línea de tratamiento con radioterapia y TMZ, un grupo recibió placebo y al otro grupo se le administró Bevacizumab como segunda línea de tratamiento. El grupo que recibió Bevacizumab mostró una supervivencia libre de progresión del 43% a los 6 meses<sup>16</sup>. Similar a los resultados de Avaglio, un 40% de nuestros pacientes que recibieron Bevacizumab estaban libres de progresión a los 6 meses. En los pacientes que recibieron Bevacizumab se obtuvo una supervivencia libre de progresión de 8,4 meses<sup>16</sup>.

### **Análisis supervivencia global**

Según el estudio de fase III RESCUE, la mediana de supervivencia fue mayor en pacientes con astrocitoma anaplásico (14,6 meses) en comparación con los pacientes que tenían glioblastoma (9,3 meses)<sup>17</sup>, al igual que en nuestros pacientes que obtuvimos mayor supervivencia en gliomas grado III (18 meses) frente a glioblastomas (11 meses).

J.R Simpson, demostró en un estudio que los pacientes sometidos a resección total tenían una mediana de supervivencia de 11,3 meses en comparación con 6,6 meses para los pacientes que solo fueron biopsiados, utilizando como criterio de evaluación de resección quirúrgica el informe radiológico de la resonancia magnética postoperatoria<sup>18</sup>. Según el tipo de cirugía al que fueron sometidos nuestros pacientes, obtuvimos una mediana de supervivencia de 23 meses en el caso de la resección total y 7 meses en los pacientes biopsiados, utilizando también la resonancia magnética postoperatoria para evaluar el tipo de resección llevado a cabo.

Es conocido como, la presencia de metilación del promotor MGMT y mutación de IDH 1, se han descrito como marcadores pronósticos favorables, con mejor tasa de respuesta al tratamiento, así aquellos gliomas metilados que fueron tratados con TMZ y radioterapia tenían una supervivencia de 21,7 meses, en comparación con aquellos pacientes que solo recibieron radioterapia, cuya supervivencia fue de 15,3 meses<sup>19</sup>. Nuestra mediana de supervivencia en los gliomas metilados fue de 13 meses existiendo una tendencia a la significación estadística frente a los no metilados. Obtuvimos una supervivencia inferior probablemente debido a que algunos de los pacientes con gliomas metilados recibieron solo Temozolomida en base al estudio NOA-08, en el que los casos de pacientes > 65 años eran randomizados a recibir radioterapia o solo Temozolamida. Se obtuvo que ambos brazos eran similares, por lo que en el HUC se optó porque a los pacientes añosos o con mal estado funcional con metilación del promotor del MGMT solo reciban Temozolamida.<sup>20</sup>

Cristian de Quintana-Schmidt, establece que la mediana de supervivencia en pacientes con la mutación de IDH 1 fue de 23,6 meses y en los no mutados de 11,9 meses<sup>21</sup>. Nosotros obtuvimos mejor supervivencia en los casos mutados, de 20 meses frente a 15 meses en los no mutados.

## CONCLUSIONES

Dado que nuestro tamaño de muestra es pequeño (N=72), no hemos obtenido resultados estadísticamente significativos. Esto es debido a que se trata de un tumor raro y es un estudio unicéntrico.

- El glioblastoma es el tumor cerebral primario maligno más común.
- La edad media al diagnóstico de los tumores cerebrales de alto grado en el HUC es de 59 años.
- Predomina en hombres.
- Los gliomas grado III presentan mayor supervivencia que los glioblastomas.
- La metilación del promotor MGMT y mutación de IDH 1 son factores pronósticos favorables.
- El grado de resección del tumor impacta en el aumento de la supervivencia.
- El esquema STUPP como tratamiento de primera línea tras la resección presenta mayor supervivencia global y supervivencia libre de progresión, frente a radioterapia externa o quimioterapia con Temozolamida, de manera estadísticamente significativa.
- En segunda línea de tratamiento, en nuestros pacientes se observa que con Bevacizumab se obtiene una mayor supervivencia libre de progresión que con Fotemustina.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Galceran J, Ameijide A, Carulla M, Mateos A, Quirós JR, Rojas D, et al. Cancer incidence in Spain, 2015. *Clin Transl Oncol*. 2017;19(7):799–825.
2. Contreras LE. Epidemiología De Tumores Cerebrales. *Rev Médica Clínica Las Condes* [Internet]. 2017;28(3):332–8. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0716864017300585>
3. Martínez-García M, Álvarez-Linera J, Carrato C, Ley L, Luque R, Maldonado X, et al. SEOM clinical guidelines for diagnosis and treatment of glioblastoma (2017). *Clin Transl Oncol*. 2018;20(1):22–8.
4. Alegría-Loyola MA, Galnares-Olalde JA, Mercado M. [Tumors of the central nervous system]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* [Internet]. 2017;55(3):330–40. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2017/im173i.pdf><http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28440987>
5. ASATE: Asociación de Afectador por Tumores Cerebrales en España [Internet]. Madrid: Guía sobre los tumores cerebrales; 2011. Disponible en: <http://www.asate.es/wp-content/uploads/Guia-para-afectados-por-Tumores-Cerebrales.pdf>
6. OMS. Gliomas de alto grado en adultos. 2009;(3):215–20.
7. Berrocal A. Biomarcadores moleculares y genómica en tumores del Sistema Nervioso Central. *Grup clínico Biomarcadores en Oncol*. 2015;(2):1–14.
8. Beatriz A, Astorga G. Metilación del promotor de la enzima MGMT y expresión de MGMT y CD133 como marcadores pronósticos en pacientes con glioblastoma multiforme tratados con temozolamida y radioterapia [Internet]; 2012. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=62421>
9. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJB, et al. Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma. *N Engl J Med* [Internet]. Massachusetts Medical Society; 2005 Mar 10;352(10):987–96. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043330>
10. Stupp R, Brada M, van den Bent MJ, Tonn JC, Pentheroudakis G. High-grade glioma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014;25(June):93–101.
11. GEINO: Grupo Español de Investigación en Neurooncología [Internet]. Madrid: Guía de manejo del paciente con glioblastoma; 2016. Disponible en: <https://www.geino.es/privado/guias/ManejoPacienteGlioblastoma.pdf>

12. Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE et al. Bevacizumab plus Irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 2007; 25(30):4722-9.
13. Brada M, Stenning S, Gabe R et al. Temozolomide vs procarbazine, lomustine and vincristine in recurrent high-grade glioma. *J Clin Oncol* 2010; 13: 4601-4608.
14. Addeo R, Caraglia M, De Santi MS, Montella L, Abbruzzese A, Parlato C, et al. A new schedule of fotemustine in temozolomide-pretreated patients with relapsing glioblastoma. *J Neurooncol.* 2011;102(3):417–24.
15. Pérez-Segura P, Manneh R, Ceballos I, García A, Benavides M, Fuster J, et al. GEINOFOTE: efficacy and safety of fotemustine in patients with high-grade recurrent gliomas and poor performance status. *Clin Transl Oncol.* 2016;18(8):805–12.
16. Chinot OL, de La Motte Rouge T, Moore N, Zeaiter A, Das A, Phillips H, et al. AVAglio: Phase 3 trial of bevacizumab plus temozolomide and radiotherapy in newly diagnosed glioblastoma multiforme. *Adv Ther [Internet].* 2011;28(4):334–40. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12325-011-0007-3>
17. Perry JR, Bélanger K, Mason WP, Fulton D, Kavan P, Easaw J, et al. Phase II trial of continuous dose-intense temozolomide in recurrent malignant glioma: RESCUE study. *J Clin Oncol.* 2010;28(12):2051–7.
18. Simpson JR, Horton J, Scott C, Curran WJ, Rubin P, Fischbach J, et al. Influence of location and extent of surgical resection on survival of patients with glioblastoma multiforme: Results of three consecutive radiation therapy oncology group (RTOG) clinical trials. *Int J Radiat Oncol [Internet].* 1993;26(2):239–44. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0360301693902038>
19. Hegi ME, Diserens A-C, Gorlia T, Hamou M-F, de Tribolet N, Weller M, et al. MGMT Gene Silencing and Benefit from Temozolomide in Glioblastoma. *N Engl J Med [Internet].* 2005;352(10):997–1003. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa043331>
20. Wick W, Engel C, Combs SE, Nikkhah G, Steinbach J, Kortmann R, et al. NOA-08 randomized phase III trial of 1-week-on/1-week-off temozolomide versus involved-field radiotherapy in elderly (older than age 65) patients with newly diagnosed anaplastic astrocytoma or glioblastoma (Methusalem). *J Clin Oncol [Internet].* 2010 Jun 20;28(18\_suppl):LBA2001-LBA2001. Disponible en: [https://doi.org/10.1200/jco.2010.28.18\\_suppl.lba2001](https://doi.org/10.1200/jco.2010.28.18_suppl.lba2001)

21. Quintana-Schmidt C, Alvarez-Holzapfel MJ, Nomdedeu-Guinot J, Bague-Rosell S, Gallego-Rubio O, Leidinger A, et al. Importancia de la mutación de la isocitrato deshidrogenasa tipo I como factor pronóstico en pacientes con glioblastomas y revisión de la literatura. *Neurocirugía* [Internet]. 2015;26(6):276–83. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1130147315000494>

### **¿Qué he aprendido realizando este TFG?**

Tras la realización de este TFG, hemos conocido el proceso que conlleva un trabajo de investigación, desde la propuesta de un estudio, recogida de información y creación de la base de datos, manejo del programa estadístico e interpretación de los resultados obtenidos para contrastar con la bibliografía existente.