

Pronóstico de los gliomas en función de la presentación de mutación en el gen IDH

Autora: Lucía Herrera Gorrín

Tutor: Dr. Claudio Fuentes, Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Nuestra Señora de La Candelaria

ÍNDICE

| | |
|--|----|
| 1. Abstract | 3 |
| 2. Introducción | 4 |
| 1.1. Tumor cerebral..... | 4 |
| 1.1.1. Definición..... | 4 |
| 1.1.2. Epidemiología | 4 |
| 1.1.3. Clasificación..... | 4 |
| Tumores de la glía astrocitaria..... | 5 |
| Grados I-II: astrocitomas | 5 |
| Grados III-IV | 5 |
| Oligodendrogliomas | 6 |
| Modificaciones de la Clasificación OMS 2016..... | 6 |
| Gliomas difusos | 7 |
| Oligodendrogliomas | 8 |
| Oligoastrocitoma | 8 |
| 1.1.4. Clínica | 8 |
| 1.1.5. Diagnóstico..... | 9 |
| Estudio histológico | 9 |
| Estudio radiológico..... | 9 |
| 1.1.6. Tratamiento | 10 |
| Sintomático..... | 10 |
| Oncológico | 10 |
| Quirúrgico..... | 10 |
| Quimioterapia | 10 |
| Radioterapia..... | 11 |
| 1.1.7. Pronóstico..... | 11 |
| 1.2. Gen IDH1 | 11 |
| 1.2.1. Función..... | 11 |
| 1.2.2. Mutación..... | 12 |
| Actividad de la mutación | 12 |
| 1.2.3. Relación con supervivencia..... | 13 |
| 1.2.4. Tratamiento del glioma IDH mutado | 14 |
| 1.2.5. Posibilidades futuras | 14 |

| | |
|--|----|
| 3. Objetivos | 15 |
| 4. Material y métodos..... | 16 |
| 5. Resultados | 17 |
| Clasificación | 18 |
| Histológica | 18 |
| Radiológica..... | 19 |
| Tratamiento..... | 20 |
| Resultados del tratamiento recibido | 20 |
| Resultados de IDH | 21 |
| Relación de mutación de IDH y diagnóstico histológico..... | 21 |
| Relación de mutación IDH y diagnóstico radiológico | 22 |
| Pacientes según estado del gen IDH mutado y resultados | 23 |
| Supervivencia..... | 24 |
| Supervivencia según diagnóstico histológico | 25 |
| Supervivencia según diagnóstico radiológico | 25 |
| Supervivencia según alto y bajo histológico según mutación de IDH..... | 26 |
| Comparación de la supervivencia en función de la mutación del gen IDH y su clasificación histológica y radiológica | 27 |
| Grado IV | 27 |
| Grado III | 28 |
| Grado II | 29 |
| 6. Discusión..... | 30 |
| Clasificación de gliomas | 30 |
| IDH | 31 |
| IDH y diagnóstico radiológico | 31 |
| Supervivencia..... | 32 |
| Supervivencia asociada a clasificación del astrocitoma e IDH..... | 33 |
| 7. Limitaciones del presente estudio | 34 |
| 8. Conclusiones | 35 |
| 9. ¿Qué he aprendido con este trabajo?..... | 35 |
| 10. Bibliografía..... | 36 |

1. Abstract

Introducción: Desde la última clasificación de astrocitomas (2016) las mutaciones del gen IDH son un elemento pronóstico en la supervivencia complementaria a la clasificación histológica en grados (I-IV). Así mismo, el diagnóstico del grado tumoral en la RM también puede tener gran valor pronóstico.

Material y métodos: Estudio retrospectivo de 82 pacientes del Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Nuestra Señora de La Candelaria, diagnosticados de astrocitomas entre 2017 y 2020 y con pruebas de determinación del gen IDH. Los datos se obtuvieron de las historias clínicas informatizadas.

Resultados: la supervivencia media en pacientes con mutación IDH fue de 21'6 meses frente a 16'1 meses en pacientes con IDH *wild-type* (p-valor de 0'003). Los astrocitomas IDH *wild-type* presentaron una supervivencia del 50%, mientras que los glioblastomas IDH-mutado consiguieron una supervivencia del 50-70%.

Conclusiones: Los astrocitomas sin la mutación del gen IDH presentan peor supervivencia que gliomas IDH mutado independientemente del grado tumoral. El diagnóstico del grado por RM es de gran utilidad para predecir la evolución de la enfermedad.

Palabras clave: IDH, glioma, supervivencia

Introduction: Mutations of gen IDH are considered a prognostic element in the surveillance of astrocytomas since last WHO Classification (2016), in conjunction with histologic classification. Moreover, diagnosis through MRI also has an important prognostic value.

Methods: Retrospective study on 82 patients with diagnosis of astrocytoma between 2017 and 2020 and mutation of IDH determined, found on the Hospital Nuestra Señora de La Candelaria. Data was obtained in the informatized case history.

Results: The median surveillance in IDH-mutated patients was 21'6 months, and 16'1 months in patients with IDH *wild-type* (p = 0.003). At 20 months, astrocytomas *wild-type* had a surveillance of 50%, meanwhile glioblastomas IDH-mutated achieve surveillance of 50-70%.

Conclusion: IDH *wild-type* astrocytomas have worse surveillance data than IDH-mutated astrocytomas. Diagnosis of grades through MRI is useful to predict the evolution.

Key words: IDH, glioma, surveillance

2. Introducción

1.1. Tumor cerebral

1.1.1. Definición

Un tumor cerebral es una masa anormal presente en el tejido cerebral, constituido por células patológicas con alta capacidad de reproducción incontrolada, incapaces de responder a las señales de apoptosis. Son masas capaces de crecer hasta obtener un gran tamaño y penetrar en tejidos vecinos¹. Su origen puede ser primario o secundario (metástasis).

1.1.2. Epidemiología

Los datos de la OMS colocan a las neoplasias como segunda causa de muerte en el mundo. En España, los tumores del Sistema Nervioso Central representan un 2% de los tumores en adultos^{1,8}. La incidencia es de 10-15 casos por cada 100000 habitantes al año, con una prevalencia de 1000 al año. El máximo de incidencia ocurre entre los 40-60 años. Los tumores cerebrales más frecuentes son las metástasis, seguidos por meningiomas y gliomas (incidencia de 6/100000 habitantes al año). Los glioblastomas alcanzan hasta el 50-75% de todos los gliomas, pero los gliomas infiltrantes alcanzan un 28% de todos los tumores primarios y hasta el 80% de los primarios malignos². La mortalidad varía según el tipo, aunque actualmente muchos presentan mayor supervivencia gracias a las mejoras en técnicas diagnósticas y tratamiento.

1.1.3. Clasificación

Los tumores del Sistema Nervioso Central se pueden clasificar tanto por grado de malignidad en benignos y malignos o por origen histológico. La última clasificación de la OMS se revisó en 2016 e incluye características moleculares gracias a los nuevos estudios que aportan las diferencias entre dos tipos de tumores iguales, salvo por su

genética. Es decir, cambios en el pronóstico y/o sensibilidad o resistencia a tratamiento convencional. En este estudio son de nuestro interés los tumores de la glía astrocitaria y los oligodendrogliomas, fundamentalmente.

Tumores de la glía astrocitaria

Se originan a partir de los astrocitos. Es el subtipo primario más frecuente, con una incidencia estimada de 1/12500. Los astrocitomas se clasifican en cuatro grados, según su malignidad.

Grados I-II: astrocitomas

Son neoplasias de crecimiento lento, sin datos de infiltración. El astrocitoma tipo I recibe el nombre de astrocitoma pilocítico. Microscópicamente se puede apreciar celularidad uniforme, escasas mitosis y presencia de neuropilo, y ausencia de vasos aberrantes. Macroscópicamente, son masas uniformes y de características expansivas que causa tanto la pérdida del límite entre sustancia blanca y gris como de las circunvoluciones.

Se pueden localizar en cuatro regiones, fundamentalmente a nivel supratentorial, no siendo aptos para tratamiento quirúrgico o radioterápico por mala definición de sus límites; vías ópticas, como el quiasma óptico; tronco cerebral; cerebelo, es la localización de mayor benignidad y propia de la infancia; y suelo del cuarto ventrículo, presentándose como tumores exofítricos benignos.

Grados III-IV

Los glioblastomas son infiltrantes, con presencia de células abigarradas, mitosis anormales y abundantes y células multinucleadas, presencia de hemorragias y mitosis. Macroscópicamente, se caracterizan por presentar amplias zonas hemorrágicas y necróticas, desplazando el parénquima sano. Los glioblastomas de tipo III reciben el nombre de astrocitoma anaplásico; y los de tipo IV, glioblastomas. En algunos casos, se puede hallar áreas del tumor que se asemejan con astrocitomas, por lo que actualmente se sospecha que muchos glioblastomas pueden ser astrocitomas de larga evolución que han malignizado.

Su pronóstico varía según una serie de situaciones: edad, con menor supervivencia en mayores de 65 años; características anatómo-patológicas y alteraciones genéticas o

inmunohistoquímicas: y el índice de Karnofsky, una valoración funcional del estado de deterioro e independencia para las tareas cotidianas, siendo 100% el máximo bienestar. En cuanto al apartado de las alteraciones genéticas, actualmente destaca la presencia de la mutación del gen IDH-1, del que se hablará posteriormente, tanto en estos subtipos malignos como en los astrocitomas.

Oligodendrogliomas

Derivan de los oligodendrocitos, que forman parte de la glía cerebral. Tienen mejor pronóstico que los derivados de la glía astrocitaria. Se dividirán en grados II y III según su malignidad, aunque en general se clasifican como benignos, aunque los grados III-IV tienen una vida media de 1-2 años tras el diagnóstico. Su crecimiento es lento, por lo que es común observar fenómenos de calcificación al diagnóstico. Estos tumores, a nivel molecular, presentan mutación del gen IDH y codeleción 1p/19q, que, a grandes rasgos, confiere mayor sensibilidad al tratamiento quimio-radioterápico.

Modificaciones de la Clasificación OMS 2016

La clasificación de la OMS de 2016^{3, 4} ofrece grandes cambios con respecto a las previas, gracias a la introducción de mecanismos genéticos y mutaciones, que han permitido una reevaluación de los conceptos, tratamiento y pronóstico de las diferentes neoplasias. Esta clasificación incluye las mutaciones de IDH y codeleción 1p/19q, mutaciones de ATRX, etcétera. La determinación de la mutación o no del gen IDH es un requisito necesario a la hora del estudio de los gliomas; así como determinar la codeleción 1p/19q para descartar el diagnóstico del oligodendroglioma.

Debido a estas novedades, también se han modificado los nombres que reciben los tumores, de tal manera que pueda ser más claro en referencia a las características citogenéticas. En general, se nombran según su patrón histológico seguido de las características genéticas: "astrocitoma difuso, IDH mutado", por ejemplo, pudiendo incluir tantos caracteres genéticos como sean precisos. Si el tumor no está mutado, recibe el nombre de *wild-type*. Por supuesto, no todos los tumores presentarán las mutaciones descritas o los estudios pueden no ser concluyentes, este tipo de neoplasias se agrupan bajo el nombre de NOS, conformando un grupo heterogéneo de diferentes tumores no relacionados entre sí necesariamente.

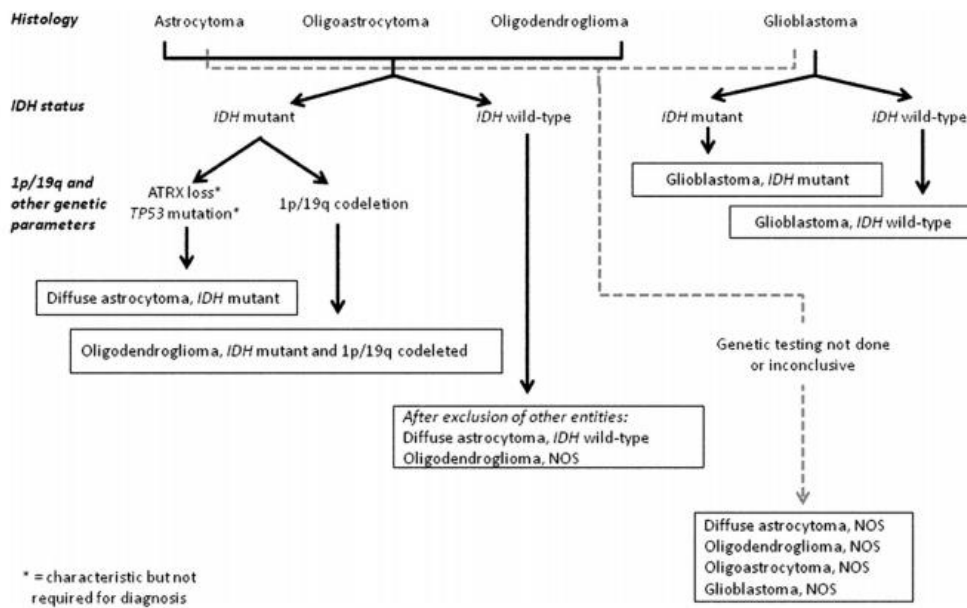


Figura 1: Esquema simplificado de la Clasificación de la OMS de 2016 en relación a los gliomas, extraído del estudio de Van den Bent MJ, Weller M, Wen PY, Kros JM et al³.

Gliomas difusos

Aunque antiguamente los gliomas se clasificaban en función de su tipo histológico, en la nueva clasificación se agrupan según el estado de los genes IDH1 y 2, pues se consideran factores pronósticos de gran relevancia y permite establecer un tratamiento más dirigido a las características biológicas y genéticas que comparten⁴.

Incluyen los astrocitomas grados II-III, oligodendrogliomas grados II-III y los glioblastomas; y se separan de otros astrocitomas sin afectación de IDH. Los grados II y III de astrocitomas se dividen según sean IDH mutado, IDH *wild-type* (glioma *wild-type*: secuenciación de codón 132 de IDH1 y codón 172 de IDH2 y la inmunohistoquímica para IDH1 R132H sean negativos) y NOS.

Los glioblastomas sólo presentan IDH mutado en un 10% de los casos, con mayor incidencia en pacientes jóvenes, aunque sigue recomendándose la búsqueda de la mutación en mayores de 55 años; por lo que la nueva clasificación los dividió en glioblastomas IDH *wild-type* y mutado. Actualmente, si es posible, debe determinarse la situación del gen IDH.

A pesar de que se sigue utilizando el concepto de oligoastrocitoma, realmente se acaba optando por astrocitoma u oligodendroglioma según las características microscópicas o incluirse dentro del grupo NOS por falta de datos para clasificarlos en un subtipo.

Oligodendrogliomas

El diagnóstico de estos tumores requiere de la presencia tanto de su mutación característica (codeleción 1p19q) e IDH mutado. Aquellos casos IDH *wild-type* no suelen reconocerse con la suficiente certeza como oligodendrogliomas IDH mutado o no, y suelen clasificarse como NOS. Además, si tampoco se presenta la codeleción 1p19q, se obliga a un diagnóstico diferencial con el glioblastoma a pesar de histología.

Oligoastrocitoma

Se considera un término desfasado, ya que hoy en día este tipo de tumores de histología incierta se clasifican como NOS.

1.1.4. Clínica

Los síntomas son de aparición brusca ante la incapacidad de expansión indefinida de los tumores en la cavidad craneal. Realmente, la clínica es muy variable, dependiendo de la situación del tumor, su tamaño, ...

En general, una masa en el cerebro es susceptible de provocar irritación nerviosa, por lo que no es infrecuente que un tumor del Sistema Nervioso Central debute en forma de crisis epilépticas^{1, 5}. No hay un tipo patognomónico o propio de los tumores. Pueden presentarse desde crisis parciales a complejas y dependerán también de la situación de la masa. Debido a este efecto masa, también se presentará, debido a la expansión limitada del cráneo, aumento de la presión intracraneal (PIC), que se manifiesta con edema de papila (con el riesgo de que evolucione a ceguera), vómitos bruscos y sin relación con comidas ("en escopetazo") y cefalea de gran intensidad.

Cuanto más crece un tumor, más fácil es que incremente la sintomatología al invadir y presionar sobre nuevas estructuras; pero de base un tumor ya afecta a un área concreta del cerebro, trayendo consigo síntomas característicos y focales que pueden orientar a la localización. Uno de los grandes riesgos de neoplasias en el Sistema Nervioso Central son las hernias cerebrales, a causa de un crecimiento excesivo que supera la presión límite. Las hernias pueden presentar hipertensión arterial, datos de aumento de PIC y

situaciones tan graves como apneas o paradas cardiorrespiratoria. Las hernias son urgencias, muchas veces, pero destaca la hernia amigdalina, en la cual el cerebelo protruye hacia el foramen magno, comprimiendo el bulbo raquídeo o tronco encefálico, por lo que el paciente fallecería si no se trata de forma urgente, por parada cardiorrespiratoria. Pueden causar el fallecimiento del paciente.

1.1.5. Diagnóstico

Actualmente, no existe un procedimiento estándar que permita la detección precoz de los tumores de Sistema Nervioso Central. Se suele utilizar de forma combinada el diagnóstico por técnicas de imagen y la confirmación mediante biopsia.

Estudio histológico

La confirmación final se realiza con biopsia y examen citológico e inmunohistoquímico de la mutación de IDH1-R132H, así como otras mutaciones características, como la mutación de ATRX y codeleción 1p/19q en caso de positividad en el estudio de ATRX. Es importante destacar que IDH1-R132H no es la única mutación del gen IDH, por lo que es posible que gliomas clasificados como *wild-type* no lo sean realmente. Según la clasificación OMS 2016, se continuará el estudio del gen IDH en pacientes con IDH1-R132H negativo, ATRX negativo y evidencias de glioma de grados I-III previos.

La biopsia no ofrece resultados absolutamente concluyentes, por ello se prefiere la combinación de pruebas de imagen y biopsia.

Estudio radiológico

La forma más eficiente de diagnóstico de tumores de Sistema Nervioso Central es mediante pruebas de imagen, en las cuales a veces es incluso posible iniciar un diagnóstico diferencial gracias a ciertas características en estas pruebas. La más utilizada es la Resonancia Magnética (RM) con difusión, que ofrece una amplia información sobre el tejido del Sistema Nervioso y lo que lo rodea. Esta técnica permite diferenciar la presencia de necrosis y edema, lo que ayuda a establecer un primer diagnóstico de sospecha.

Los gliomas varían según el subtipo y estadio al que pertenecen. Así, un astrocitoma de grado I-II se observa como una masa hipointensa en T1, homogénea y sin captación de contraste, sin evidencia de necrosis ni edema perilesional. Por otro lado, el

glioblastoma⁶ suele presentarse con un importante edema, áreas de necrosis central (intensamente hipodensas) y con captación periférica e irregular del contraste, lo que se conoce como el "signo del donut"; por lo tanto, si se observara en secuencia T2 se podría apreciar el intenso edema que rodea la masa. La RM de difusión se basa en la detección del movimiento libre del agua, es decir, cuanto más restringido esté su movilidad debido a la celularidad intacta, menor captación; por lo tanto, la RM de difusión es una técnica de gran utilidad para la detección de focos necróticos.

1.1.6. Tratamiento

Sintomático

Principalmente, se intentan controlar las convulsiones con el uso de antiepilépticos, como el topiramato; y el edema peritumoral con dexametasona. Los pacientes neoplásicos presentan el cáncer como factor de riesgo protrombótico, por lo que no es extraño que reciban profilaxis con heparina de bajo peso molecular.

Oncológico

Los gliomas de alto grado suelen tratarse con cirugía reductora de tamaño, seguida de quimioterapia y radioterapia⁷.

Quirúrgico

La cirugía es la primera opción, tanto para la obtención de tejido para estudio como para reducción del volumen tumoral. La extirpación quirúrgica radical no es siempre posible, salvo en casos de gliomas de grado I, ya que suelen ser bien delimitados. El objetivo en el resto de los tumores es eliminar el mayor volumen posible visualizado en técnicas de imagen sin causar déficits neurológicos al paciente, aunque continúan siendo desconocidas sus implicaciones en el pronóstico. Actualmente, se utilizan técnicas intraoperatorias para garantizar los mejores resultados quirúrgicos, como RMN, TC, monitorización electroencefalográfica o tinción con ácido 5-aminolevulínico).

Quimioterapia

En los gliomas de alto grado permite aumentar, aunque no de forma llamativa, la supervivencia. En el caso de tumores de bajo grado suele aplicarse en vez de cirugía ni/o radioterapia, generalmente con temozolomida. Depende su aplicación del tipo de

glioma; por ejemplo, los oligodendrogliomas con codelección 1p/19q más sensibles a la quimioterapia y se tratan con pevlizumab. El quimioterápico de elección es la temozolamida, concomitante a la radioterapia y/o posterior a ella.

Radioterapia

Se aplica de forma posquirúrgica o de primera opción ante tumores inoperables. Las dosis varían de 50 Gy en grados II hasta 60 Gy en grados III-IV, repartidas en dosis diarias a lo largo de 5 a 6 semanas. Se aplica bajo guía por estudio de imagen. Cuando se trata de gliomas de alto grado, la radioterapia puede ser el único tratamiento disponible o combinarse con la quimioterapia tras la cirugía o sin ella. Otro tipo de radioterapia es la radiocirugía⁸, que no suele aplicarse de inicio en el tratamiento.

1.1.7. Pronóstico

El pronóstico de este tipo de tumores variará según se traten de tumores benignos o malignos, y dentro de ellos según las mejoras de tratamiento, sensibilidad a tratamiento e histología, entre otros. Como factor más importante se considera el grado del glioma.

En general, en torno a 18000 fallecimientos ocurrieron a causa de tumores del sistema nervioso central, suponiendo un 3% de las muertes relacionadas con neoplasias. Entre 2010-2016 se calculó una supervivencia a 5 años del 32'5%, presentándose las peores tasas de supervivencia de asocian a estados más avanzados⁸.

Múltiples estudios muestran las diferencias de supervivencia dentro de los dos grandes grupos de glioblastomas: IDH *wild-type* y mutado. Se observa una supervivencia media (dependiendo del tratamiento) de 10-15 meses en *wild-type* contra una media de 24-31 meses con el gen mutado⁴.

1.2. Gen IDH1

1.2.1. Función

El gen IDH1, localizado en el cromosoma 2q23, sintetiza la enzima isocitrato deshidrogenasa 1 dependiente de NADP citosólico o IDH1. Esta proteína permite descomponer las grasas para producir energía y ayuda a proteger a las células de moléculas dañinas. Tiene un importante valor diagnóstico y relevancia clínica saber si el

gen IDH1 está o no mutado, por lo que es rutinaria se determinación en gliomas II y III y en glioblastomas secundarios, pero no en los primarios.

El gen IDH2 es un gen mitocondrial, localizado en el cromosoma 15q26 y encargado de la síntesis de la proteína IDH2 o isocitrato deshidrogenasa 2. Ayuda a la síntesis de energía para el cumplimiento de múltiples funciones celulares.

1.2.2. Mutación

La mutación del gen IDH1 se encuentra presente en un 50-80% de los casos de astrocitomas, oligodendrogliomas, oligoastrocitomas y glioblastomas secundarios; también se presenta frecuentemente en gliomas anaplásicos (69,2%) y oligodendroglioma anaplásico (86,1%). Sólo en un 3% de los casos está mutado el gen IDH2 mitocondrial. Son mutaciones con un elevado potencial cancerígeno; sin embargo, se asocia a pacientes jóvenes, glioblastomas multiformes secundarios y mayor supervivencia global, de ahí su importancia en reconocerlas. Es de gran interés en el diagnóstico diferencial entre oligodendrogliomas y otros tumores de origen histológico ependimario o neuronal similares, gliosis reactivas o comprobar si existe invasión. Se asocian también a otros tumores fuera del Sistema Nervioso Central, como condrosarcomas o síndromes mielodisplásicos. Son mutaciones heterocigotas, de origen somático y afectan al codón 132 principalmente⁹. Se comprueba de modo sencillo si está presente gracias al desarrollo de un anticuerpo específico, el R132H (clon 09), útil en el tejido en parafina.

Actividad de la mutación

En condiciones normales, el gen IDH-1 o *wild-type* es el encargado de generar la enzima isocitrato deshidrogenasa, que como se ha comentado, es fundamental para la formación de NADPH. Esta enzima se encarga de transformar el isocitrato en oxalosuccinato, el cual mediante sistema de pérdida de CO₂ y traslocación de un grupo alcohol, se convertirá en α -ketoglucurato. El α -ketoglucurato se acumulará en la célula debido a que el IDH *wild-type* presenta de base una mutación en su dominio catalítico (R132H en IDH-1 y R172 en IDH-2).

En el caso de las mutaciones de IDH, ese dominio catalítico sufre una nueva mutación, que permite a la porción beta-carboxilo unirse al isocitrato e iniciar procesos de catalisis. Gracias a ello, la cadena no se detiene en el α -ketoglucurato, sino que este es

capaz de convertirse en 2-hidroxiglutarato (2HG). El 2HG competirá con α -ketoglutarato por los sitios de unión en las enzimas dependientes de α -ketoglutarato; al unirse, causará el bloqueo de las enzimas, incluyendo entre ellas a DNA-demetilasas, demetilinas de histonas pertenecientes a la familia TET de 5-metilcitosina hidroxilasa y lisina-demetilasas (KDMs) por unión al dominio JmJC. La inactivación de estas enzimas llevará a la hipermetilación del DNA. Estos cambios en el DNA de las células conducen a variaciones en la transcripción^{15, 1011}.

Esta mutación se considera una mutación "de ganancia de función", debido a ese aumento de síntesis de 2HG, a expensas de una reducción de la cantidad de NADPH, que es un elemento fundamental en la protección contra el estrés oxidativo¹². Por otro lado, el α -ketoglutarato es responsable de la degradación de factor 1- α inducible por hipoxia (HIF-1- α), promotor de angiogénesis y crecimiento tumoral; por lo que la reducción de α -ketoglutarato con el objetivo de la síntesis de 2HG condicionará un aumento de HIF-1- α .

1.2.3. Relación con supervivencia

A lo largo de la historia de los cambios en la clasificación de los tumores de Sistema Nervioso Central se puede observar cómo en un principio, en la clasificación de OMS 2007, muchas mutaciones eran ya conocidas, pero decidieron no incluirse por considerarse demasiado precoz su uso sin haber realizado previamente estudios y diagnósticos histológicos que apoyaran estas teorías. Sin embargo, ya en la clasificación de OMS 2014 se inicia la inclusión de las descubiertas mutaciones. La clasificación actual, del año 2016, es la que muestra la gran relevancia de los cambios genéticos en este tipo de tumores. Eso incluye la mutación del gen IDH.

Diferentes estudios afirman la mejoría en la supervivencia asociada a la presencia de IDH mutado. El motivo por el cual es capaz de conseguir esa mayor supervivencia sigue siendo desconocido, aunque existen teorías propuestas por varios investigadores. La mutación de IDH acompañada de otras variaciones es capaz de perfeccionar la respuesta.

Varios estudios refieren que la mutación IDH puede presentarse acompañada de otras mutaciones, como la mutación de los genes TP53 y ATRX (síndrome α -talasemia con

discapacidad intelectual ligada a X) o la codelección 1p/19q, lo que podría tener significancia clínica¹³.

1.2.4. Tratamiento del glioma IDH mutado

La FDA aprobó hace varios años el uso de inhibidores selectivos contra las mutaciones IDH1 e IDH2, que son el ivosidenib y el enasidenib¹⁴, siendo efectivos para neoplasias con IDH-mutado, pero sin haber conseguido resultados en los tumores de Sistema Nervioso Central, siendo las pruebas con animales poco esperanzadoras.

Hoy en día, no hay un tratamiento efectivo para los gliomas IDH-mutado, continuando el tratamiento con resección quirúrgica y radioquimioterapia con temozolamida¹⁶. Sin embargo, muchos gliomas de bajo grado mutados son muy infiltrativos, en contra de la situación normal, de modo que las técnicas quirúrgicas son insuficientes; y existen pruebas de que la quimioterapia se asocia a la recurrencia de tumores con DNA hipermetilado. La supervivencia media del glioblastoma común, es decir, con IDH salvaje, es de 15 meses; mientras que en los casos de mutación puede llegar a una media de 31 meses.

1.2.5. Posibilidades futuras

El gran objetivo de los actuales estudios de la mutación de IDH y los gliomas consiste en conseguir un tratamiento específico contra esa mutación. Como ya se ha comentado, otros tumores, como la leucemia mieloide aguda¹⁴, ha obtenido grandes resultados el uso de los inhibidores selectivos. Los estudios clínicos actuales no han mostrado una reacción de mala tolerancia a los inhibidores de IDH a estudio. Sin embargo, muchos de ellos se encuentran aún en fases I-II, como son AG-120 (IDH-1 mutado), AG-221 (mutación IDH-2) o AG-881 (múltiples mutaciones posibles del gen IDH)¹⁵. Se busca lograr que los gliomas sean respondedores de los futuros nuevos inhibidores de IDH-1 y 2. El por qué la respuesta no es tan satisfactoria con la inmunoterapia actual es desconocida, aunque varios autores plantean la posibilidad de que pueda relacionarse con las características de la barrera hematoencefálica o por las propias características del tejido neuronal/glial, que sin duda son células diferentes a los leucocitos; también se ha comentado la hipótesis de que la mutación IDH R132H no sólo sea promotora de la inmortalidad celular¹⁵, sino que una vez se produzca la inmortalidad neoplásica, el IDH mutado deje de tener esa función y pase a ser una simple mutación más, con el resto de

las presenten en un población tumoral. Este último hallazgo puede considerarse fundamental para conocer el estado clínico y de futuro tratamiento. Por lo tanto, un tumor que, al ser analizado, presente la mutación IDH R132H se encontrará en un estado clínico precoz o al menos no muy avanzado; pero una vez el tumor continúe su transformación, es posible que se pierda cierta información genética, entre ella el IDH, por lo que los tratamientos dirigidos a IDH dejarían de ser útiles. La posibilidad de introducir estos estudios de IDH durante el seguimiento del glioma puede suponer mejoras importantes en la respuesta al tratamiento y la búsqueda de nuevas posibilidades.

Por otro lado, en cuanto al diagnóstico de la mutación, el método de elección en la actualidad continúa siendo la biopsia cerebral, que, según estudios de *The Cancer Genome Atlas Research Network*, presenta un 35% de casos con material insuficiente para el diagnóstico. La biopsia no es una técnica exenta de riesgos y en ocasiones puede no ser adecuada su realización o imposible (localización anatómica del tumor, paciente no viable para cirugía, ...); por lo que actualmente muchos investigadores buscan mejoras diagnósticas con técnicas no invasivas, entre ellas la RMN espectroscópica. Los diferentes estudios realizados muestran datos prometedores, de hasta 80-86% de diagnósticos verdaderos; sin embargo, no se consideran métodos viables clínicamente debido a factores técnicos, económicos o por requerir de muestra histológica previa. Estudios actuales sugieren la posibilidad de diagnóstico sin técnicas invasivas gracias a RMN en T2 y el uso de un sistema de multicontraste de alta sensibilidad¹⁶.

3. Objetivos

1. Principal: se puede establecer diferentes factores modificadores de la supervivencia de los gliomas, que han sido incluidos y destacados en las nuevas guías y clasificaciones. El estado del gen IDH (mutado versus *wild-type*) se considera uno de ellos. El principal objetivo de este trabajo consiste en determinar el valor pronóstico de la supervivencia de aquellos gliomas que presentan mutación del gen IDH en comparación con aquellos tumores *wild-type*.
2. Objetivo secundario

- a. Correlación del diagnóstico radiológico de los gliomas, basados en Resonancia Magnética de Difusión, clasificándolos en grados II, III y IV; y el estado del gen IDH con el diagnóstico histológico realizado.

4. Material y métodos

Estudio retrospectivo de 82 pacientes del Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Universitario Nuestra Señora de La Candelaria, diagnosticados de gliomas u oligodendrogliomas entre 2017 y 2020 y con pruebas de determinación del gen IDH. Se realizó la revisión de Historias Clínicas, informes de Anatomía Patológica y Estudios de Imagen Radiológica e Informes de Alta. Entre los datos obtenidos se incluyeron:

- Datos de filiación
 - Número de Historia Clínica
 - Edad
 - Sexo
- Datos clínicos
 - Índice de Karnofsky en última visita
- Datos de la enfermedad
 - Fecha de diagnóstico (Anatomía Patológica)
 - Estado del gen IDH: mutado o no
 - Tipo y grado histológico: astrocitoma pilocítico (I), difuso (II), anaplásico (III) o glioblastoma (IV); y O (oligodendroglioma)
 - Tipo radiológico: difuso (II), anaplásico (III) o glioblastoma (IV)
 - Fecha y tipo de tratamiento: radioterapia, quimioterapia concurrente, quimioterapia adyuvante y ciclos recibidos hasta la fecha de último contacto
 - Estado actual de la enfermedad: recidiva, progresión, respuesta parcial o enfermedad estable
 - Estado actual del paciente: vivo/muerto
 - Fecha de último contacto

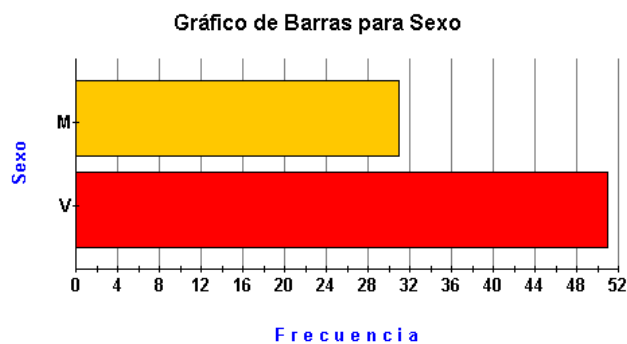
Para el diagnóstico radiológico se siguieron los siguientes criterios, salvo que tuviera diagnóstico radiológico explícito:

- Las lesiones hipodensas que no captaban contraste se clasificaron como grado II
- Lesiones con captación de contraste como grado III
- Lesiones con captación de contraste y necrosis como grado IV

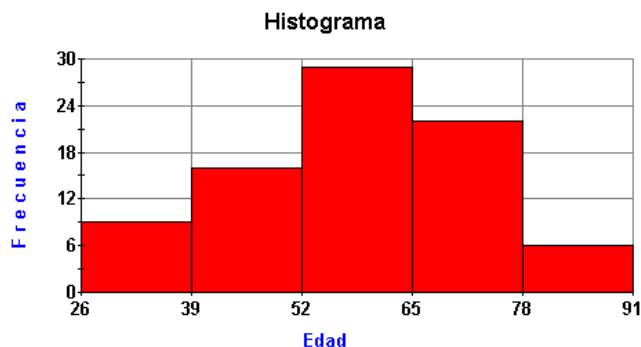
Se utilizó el programa G-Stat versión 2.0.1 para los análisis descriptivos. Para la comparación entre variables cualitativas se empleó la prueba de Chi-Cuadrado; y en el estudio de supervivencia se utilizaron curvas de Kaplan-Meier con el test de Log-Rank.

5. Resultados

Entre 2017 y 2020, se diagnosticaron 87 pacientes de glioma; de estos 87 pacientes, a 82 se les realizó la prueba de mutación de IDH R132H en IDH-1 y R172 en IDH-2. La edad media fue de 57'8 años y mediana de 59 años, con edad mínima de 26 años y máxima de 91 años. En cuanto al sexo, el 62'2% eran varones, mientras que el 37'8% fueron mujeres.

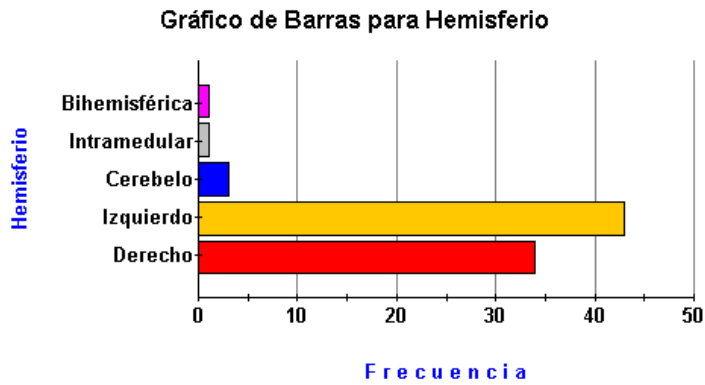


Gráfica 1: Porcentaje de pacientes con sexo masculino y femenino



Gráfica 2: Agrupación de los pacientes por edad

Un 41'46% se encontraban en hemisferio derecho y un 52'44% en hemisferio izquierdo. En pequeños porcentajes, el resto se hallaban en cerebelo (3'66%), intramedular (1'22%) o bihemisféricos (1'22%).

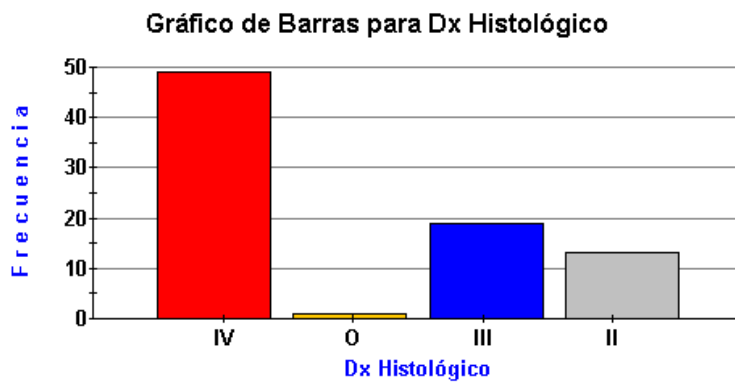


Gráfica 3: Localización de gliomas

Clasificación

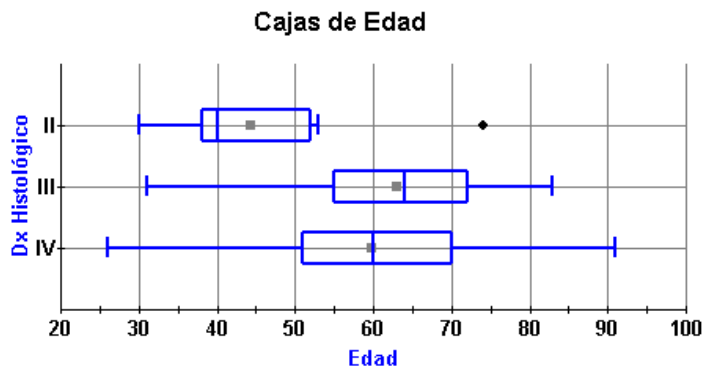
Histológica

En los casos de Histología nos referiremos a 81 casos. Uno de los pacientes fue diagnóstico de oligodendroglioma; el 59'76% (49 pacientes) de los pacientes fueron diagnosticados de glioblastoma, un 23'17% (19 pacientes) de anaplásico o grado III y el 15'85% (13 pacientes) de glioma grado II.



Gráfica 4: Diagnóstico histológico de los casos

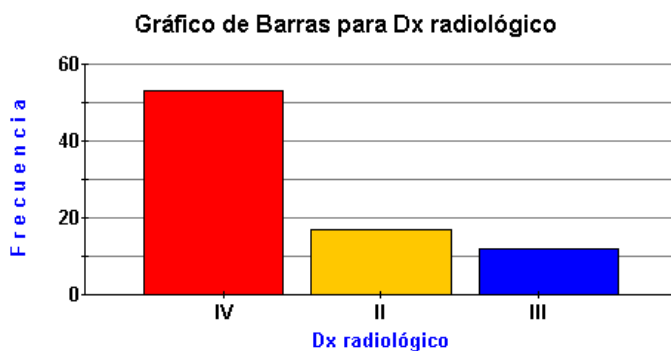
Los pacientes diagnosticados con glioblastomas tenían una edad media de 59'9 años y mediana de 60 años. Los casos de gliomas anaplásicos presentaban edad media de 63 años y mediana de 64 años. Los pacientes con gliomas de grado II presentaban una edad media de 44'3 años y mediana de 40 años.



Gráfica 5: Grupos de edad agrupados según el diagnóstico histológico

Radiológica

En cuanto al diagnóstico radiológico, el 64'63% (53 casos) se clasificaron como grado IV; el 20'73% (17 casos) fueron grado II; y el 14'63% (12 casos), como grado III.



Gráfica 6: Frecuencia de los diferentes diagnósticos radiológicos

Al comparar la relación entre las frecuencias de diagnóstico histológico y radiológico, se observa que el 93'88% de los glioblastomas diagnosticados histológicamente se correspondían con glioblastomas en diagnóstico radiológico (46 casos de 49); el 47'37% de los gliomas grado III radiológico fueron determinados como gliomas anaplásicos (grado III histológico) (9 casos); y el 92'31% de los gliomas grado II radiológico fueron clasificados como grado II histológico (12 casos). Se obtiene un p-valor <0.0001 en la comparación de las diferencias encontradas.

Número de Casos: 81

| Dx radiológico | IV | II | III | Total |
|----------------|-------------|-------------|-------------|--------------|
| Dx Histológico | | | | Fila |
| IV | 46 93.88 | 0 0.00 | 3 6.12 | 49 60.49 |
| III | 6 31.58 | 4 21.05 | 9 47.37 | 19 23.46 |
| II | 1 7.69 | 12 92.31 | 0 0.00 | 13 16.05 |
| Total | 53 65.43 | 16 19.75 | 12 14.81 | 81 100.00 |
| Columna | | | | |

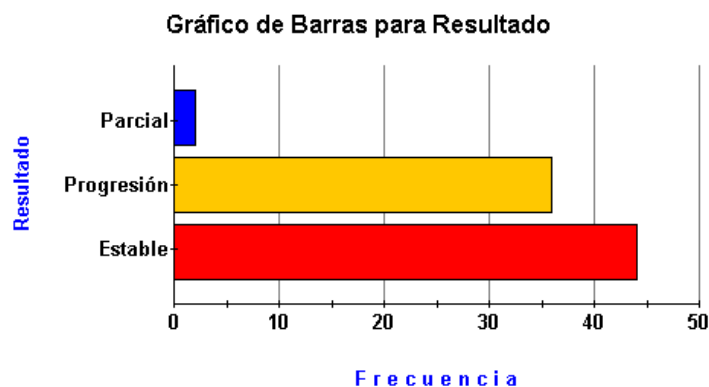
Tabla 1: Relación entre el diagnóstico histológico y radiológico

Tratamiento

En cuanto al tratamiento recibido, un 70'73% (58 pacientes) fueron tratados mediante cirugía, en un 55'17% (32 pacientes) de los casos con resección completa del tumor. Posteriormente, el 79'27% (65 pacientes) fueron sometidos a Radioterapia, de los cuales 61 pacientes (93'84%) fueron candidatos a Quimioterapia concurrente a Radioterapia.

Resultados del tratamiento recibido

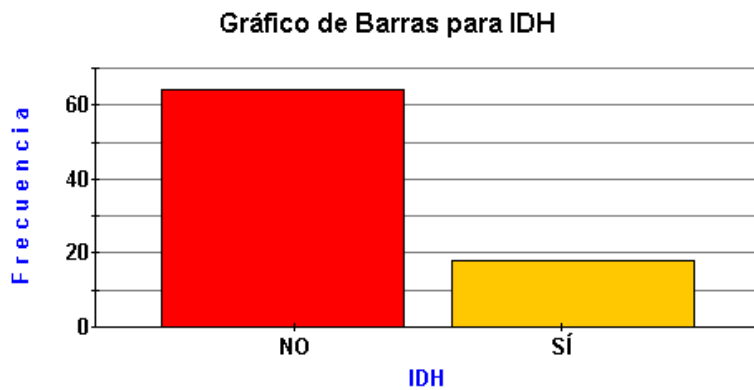
Analizando el resultado del tratamiento recibido, 44 de los pacientes (53'66%) se encuentran con enfermedad en remisión o con enfermedad estable, consiguiendo el 2'44% (2 pacientes) respuesta parcial. El 43'9% (36 pacientes) presentan enfermedad en progresión.



Gráfica 7: porcentaje de respuesta de los gliomas al tratamiento recibido

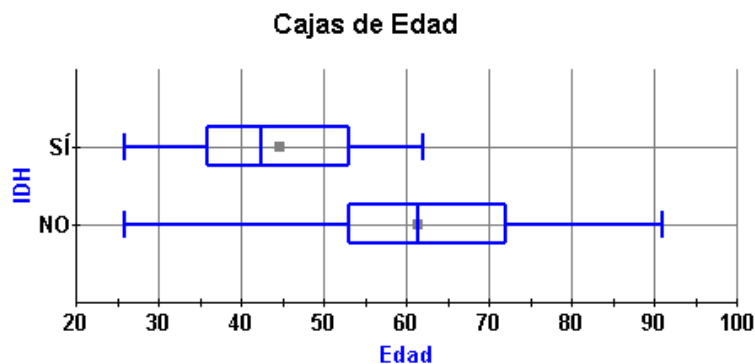
Resultados de IDH

En la muestra de estudio, un 78'05% (64 pacientes) de los pacientes presentaban un IDH *wild-type*, frente al 21'95% (18 pacientes) con IDH mutado.



Gráfica 8: porcentaje de gliomas IDH-mutado e IDH *wild-type*

Los pacientes con gliomas IDH mutado presentaban una edad media de 44'8 años y una mediana de 42'5 años; frente a los pacientes con gliomas IDH *wild-type*, con edad media y mediana de 61'5 años.



Gráfica 9: edad de los pacientes agrupados según estado del gen IDH

Relación de mutación de IDH y diagnóstico histológico

De los glioblastomas, un 85'71% corresponden a IDH *wild-type* (42 casos). En los gliomas anaplásicos se presentaron un 84'21% con IDH *wild-type* (16 casos) y en el caso de los gliomas de grado II, el 46'15% (6 casos) fueron IDH no mutado. Se obtiene una relación entre la mutación de IDH y la expresión histológica con un p-valor de 0'004 en el análisis por Chi-Cuadrado.

Número de Casos: 81

| IDH Dx Histológico | NO | SÍ | Total Fila |
|--------------------------|---------------------|---------------------|----------------------|
| IV | 42 85.71 | 7 14.29 | 49 60.49 |
| III | 16 84.21 | 3 15.79 | 19 23.46 |
| II | 6 46.15 | 7 53.85 | 13 16.05 |
| Total Columna | 64 79.01 | 17 20.99 | 81 100.00 |

Tabla 2: Frecuencia de gliomas según diagnóstico histológico y correlación con mutación del gen IDH

Agrupándolos como alto y bajo grado, se aprecia que el 85'29% (58 casos) de los gliomas de alto grado son casos IDH *wild-type*; mientras que en el caso de los gliomas de bajo grado (oligodendroglioma, grados I y II), un 57'14% (8 casos) presentaban mutación del gen IDH. El p-valor obtenido con el análisis de Chi-Cuadrado era estadísticamente significativo, con un valor de 0'0005.

Tabla de Frecuencias de IDH (filas) por Dx Histológico (columnas)

Número de Casos: 82

| Dx Histológico IDH | ALTO GRADO | BAJO GRADO | Total Fila |
|--------------------------|---------------------|---------------------|----------------------|
| NO | 58 85.29 | 6 42.86 | 64 78.05 |
| SÍ | 10 14.71 | 8 57.14 | 18 21.95 |
| Total Columna | 68 82.93 | 14 17.07 | 82 100.00 |

Tabla 3: relación del estado del gen IDH y gliomas de alto y bajo grado

Relación de mutación IDH y diagnóstico radiológico

En el caso de aquellos gliomas clasificados radiológicamente como grado IV, el 84'91% fueron IDH *wild-type* (45 casos). El 83'33% de los gliomas recogidos como grado III no presentaban la mutación IDH (10 casos). Por el contrario, el 52'94% de los gliomas

clasificados como grado II fueron IDH no mutado (9 casos). La relación entre ambas variables presentó un p-valor significativo de 0'012 según análisis por Chi-Cuadrado.

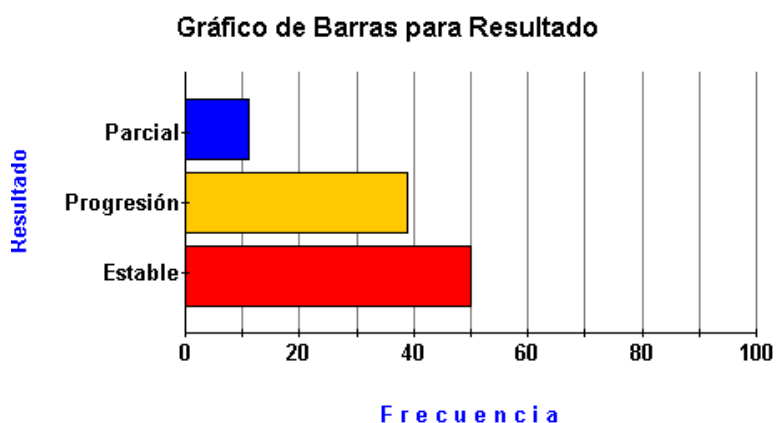
Número de Casos: 82

| IDH | NO | SÍ | Total |
|-----------------------|--------------|--------------|---------------|
| Dx radiológico | | | Fila |
| IV | 45 | 8 | 53 |
| | 84.91 | 15.09 | 64.63 |
| II | 9 | 8 | 17 |
| | 52.94 | 47.06 | 20.73 |
| III | 10 | 2 | 12 |
| | 83.33 | 16.67 | 14.63 |
| Total | 64 | 18 | 82 |
| Columna | 78.05 | 21.95 | 100.00 |

Tabla 4: relación entre diagnóstico radiológico y mutación del gen IDH

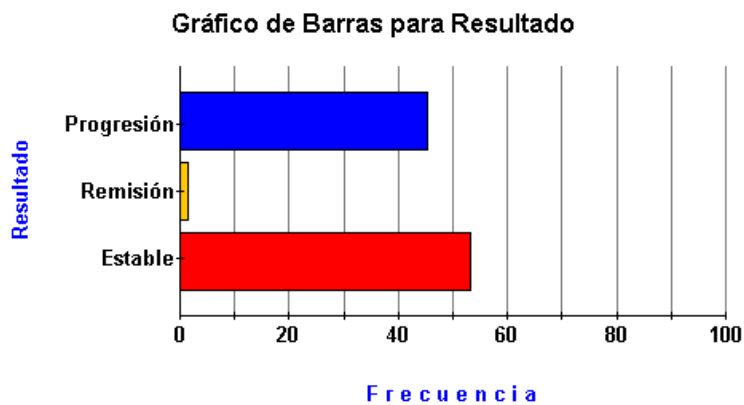
Pacientes según estado del gen IDH mutado y resultados

Los pacientes con mutación IDH presentaron en un 50% de los casos (9 casos) estabilidad de la enfermedad, un 38'89% progresó (7 casos) y un 11'11% presentó respuesta parcial (2 casos).



Gráfica 10: Resultados de los gliomas IDH-mutado tras tratamiento

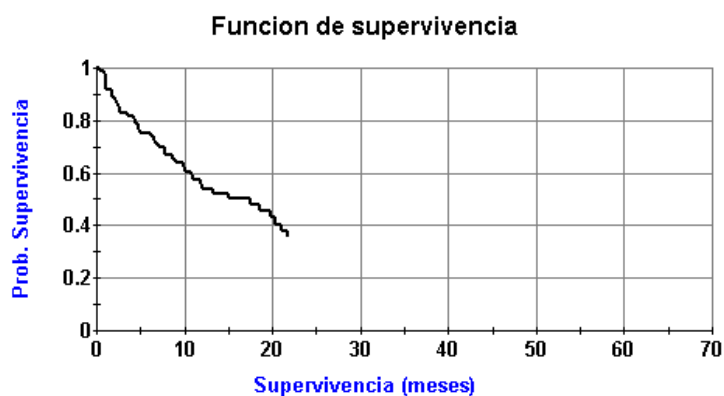
En el caso de pacientes con IDH *wild-type*, se presentaron mayores casos de progresión, con un 53'13% de enfermedad estable (34 casos), un 45'31% en progresión (29 casos) y un 1'56% en remisión (1 caso).



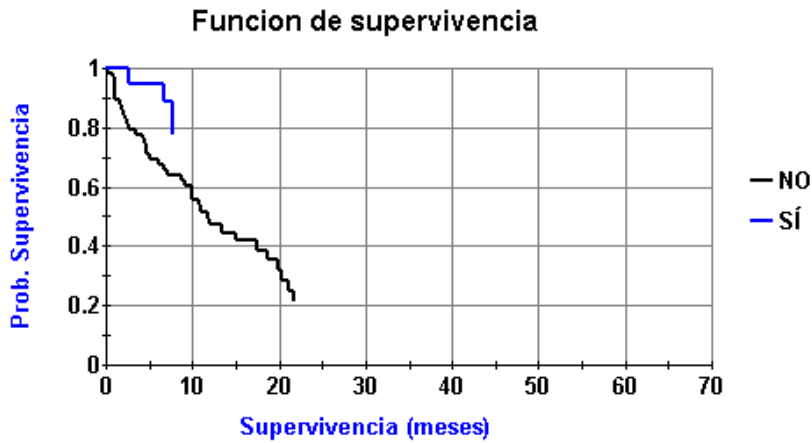
Gráfica 11: Resultados de los pacientes con gliomas IDH wild-type tras tratamiento

Supervivencia

En general, la supervivencia de la muestra poblacional del estudio fue del 40% a los 20 meses de seguimiento. La supervivencia media fue de 16'1 meses en los pacientes IDH *wild-type*, frente a 21'6 meses en los pacientes IDH mutado. A los 20 meses, el 80% de los pacientes con IDH mutado están vivos, en contra de una supervivencia del 30% a los 20 meses en pacientes IDH no mutado. En el análisis Log-Rank se obtiene un p-valor de 0.003.



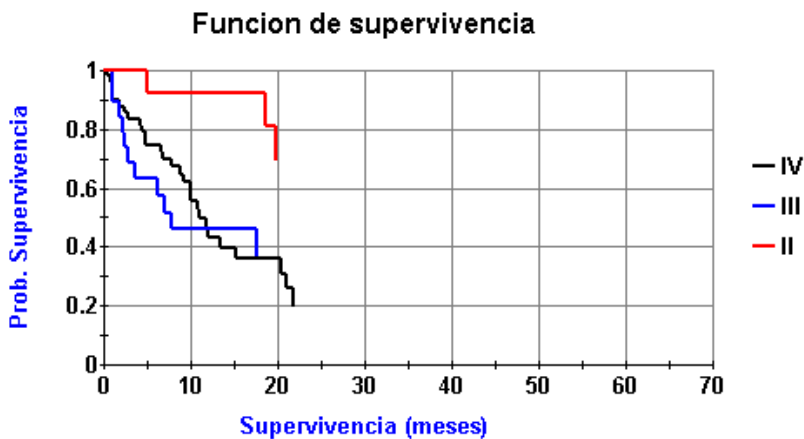
Gráfica 12: Supervivencia global de pacientes



Gráfica 13: Supervivencia según estado del gen IDH

Supervivencia según diagnóstico histológico

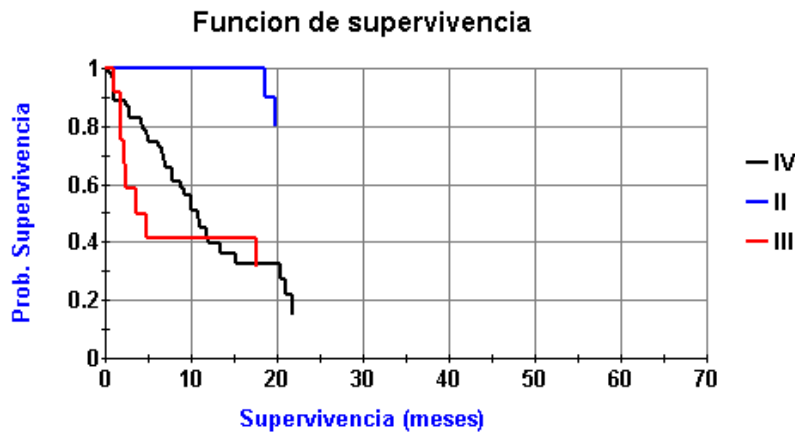
Los pacientes con gliomas grado II presentaron supervivencias del 70% a los 20 meses. Los pacientes con gliomas anaplásicos presentaron supervivencia del 40% y glioblastomas consiguieron una supervivencia del 36% a los 20 meses.



Gráfica 14: Supervivencia según diagnóstico histológico

Supervivencia según diagnóstico radiológico

Se muestra que, a los 20 meses, los pacientes con gliomas grado II radiológico presentan una supervivencia del 80%. Los gliomas grado III radiológico presentaron supervivencias del 36% a los 20 meses y los gliomas grado IV presentan supervivencia del 33% aproximadamente.



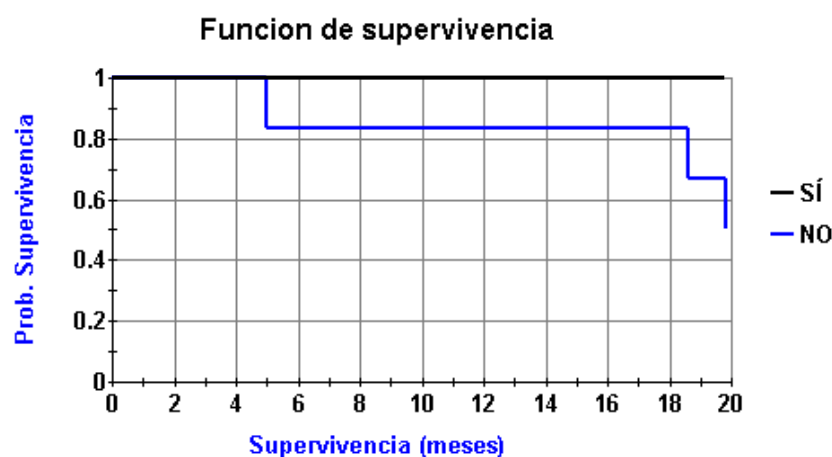
Gráfica 16: Supervivencia según diagnóstico radiológico

Supervivencia según alto y bajo histológico según mutación de IDH

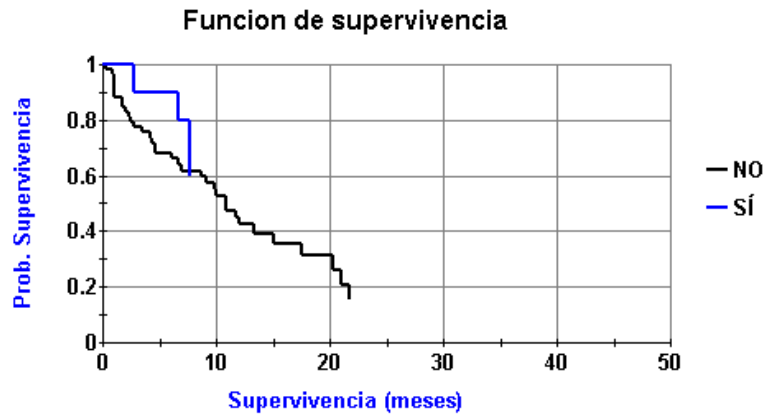
Se analiza mediante Curva Log-Rank la relación entre gliomas de bajo grado con IDH no mutado y mutado.

En el caso de los gliomas de bajo grado, la supervivencia a los 20 meses con IDH mutado fue del 100%; sin embargo, en el caso de los gliomas IDH *wild-type*, se aprecia una disminución importante de la supervivencia, una supervivencia a los 20 meses del 50%.

Por otro lado, en tumores de alto grado, la supervivencia a los 20 meses fue del 60% en los IDH mutado y 16% en los IDH *wild-type*.



Gráfica 15. 1: Relación entre la supervivencia de gliomas de bajo grado y estado del gen IDH

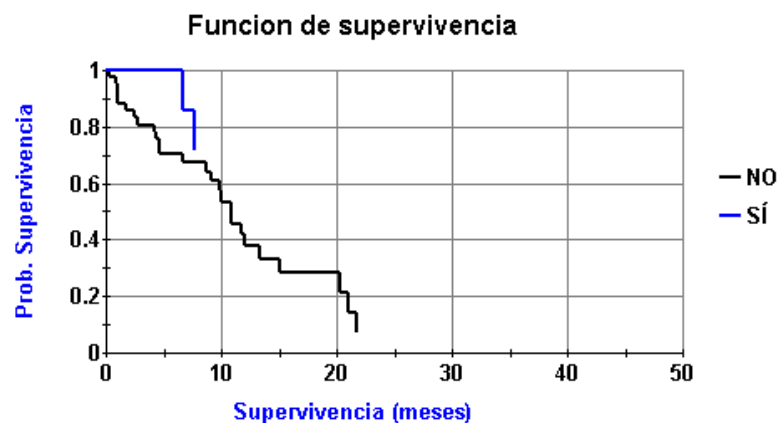


Gráfica 15. 2: Relación entre la supervivencia de gliomas de alto grado y estado del gen IDH

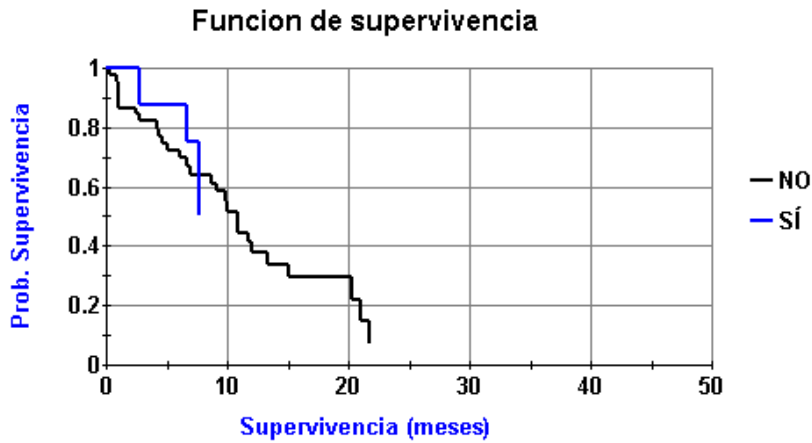
Comparación de la supervivencia en función de la mutación del gen IDH y su clasificación histológica y radiológica

Grado IV

En el análisis histológico, se observó a los 20 meses una supervivencia del 70% en IDH-mutado y del 21% en IDH no mutado. En el diagnóstico radiológico, estas cifras a los 20 meses son del 50% en IDH-mutado y del 22% en IDH *wild-type*.



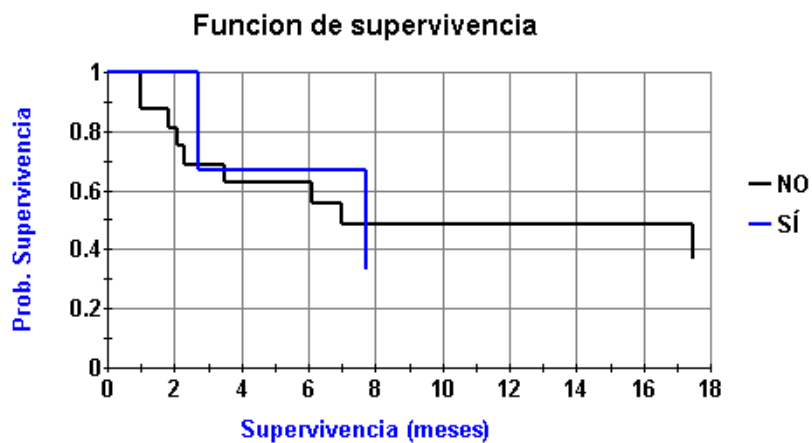
Gráfica 16.1: Relación de supervivencia en glioblastomas diagnosticados histológicamente y el estado del IDH



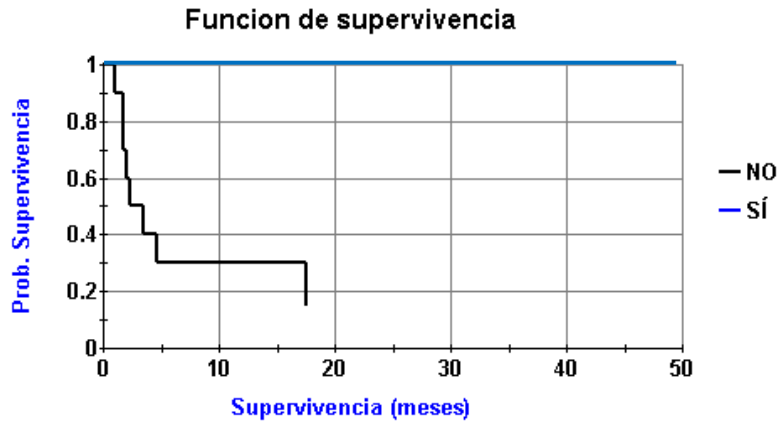
Gráfica 16.2: Relación de supervivencia en glioblastomas diagnosticados radiológicamente y el estado del IDH

Grado III

En el diagnóstico histológico de astrocitoma anaplásico, a los 20 meses aquellos IDH-mutado presentaban una supervivencia del 49%, frente al 36% en los *wild-type*. En los astrocitomas anaplásicos diagnosticados radiológicamente, existe un 100% de supervivencia en los IDH-mutado; frente a un 15% de supervivencia a los 20 meses en IDH *wild-type*.



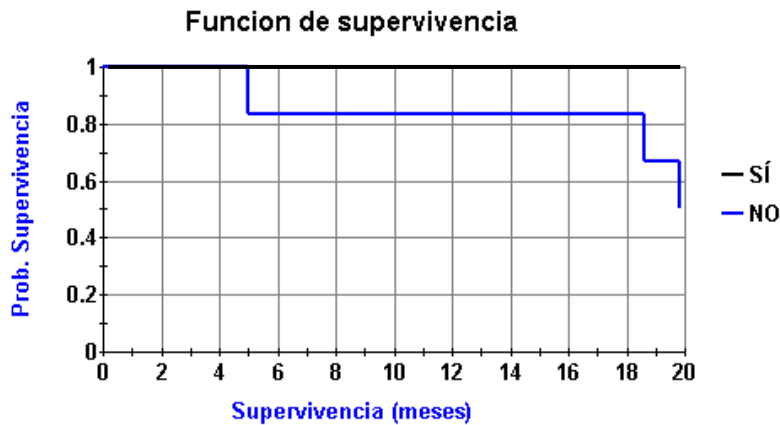
Gráfica 17.1: Relación de supervivencia en astrocitomas grado III diagnosticados histológicamente y el estado del IDH



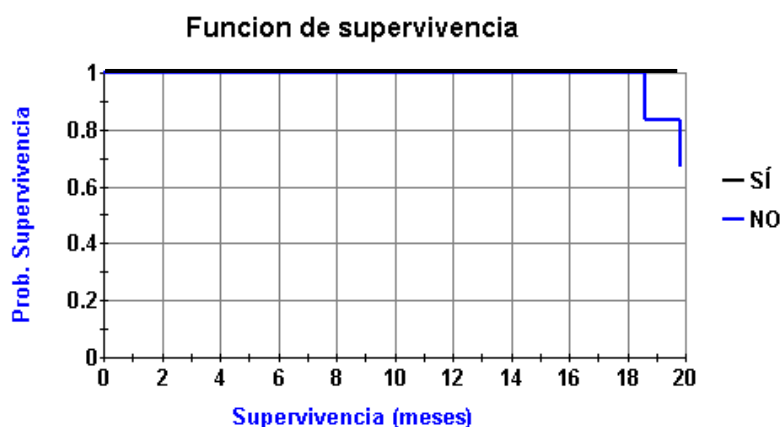
Gráfica 17.2: Relación de supervivencia en astrocitomas anaplásicos diagnosticados radiológicamente y el estado del IDH

Grado II

Los astrocitomas diagnosticados histológicamente, presentaron una supervivencia a los 20 meses del 100% en IDH-mutado y 50% en *wild-type*. En el diagnóstico radiológico, el 100% de los astrocitomas IDH-mutado siguen vivos a los 20 meses, mientras que la supervivencia de los astrocitomas *wild-type* es del 63%.



Gráfica 18.1: Relación de supervivencia en astrocitomas grado II diagnosticados histológicamente y el estado del IDH



Gráfica 18.2: Relación de supervivencia en astrocitomas grado II diagnosticados radiológicamente y el estado del IDH

6. Discusión

Clasificación de gliomas

Los resultados muestran que a nivel histológico hay mayor porcentaje de glioblastomas, tal y como defiende el estudio de Molinaro *et al*¹⁷, asegurando que entre el 70-75% de los gliomas difusos se corresponden con glioblastomas, aunque nuestros resultados muestran un porcentaje menor, del 59'76%, que sigue siendo la mayoría de los casos a estudio. Este menor porcentaje puede deberse a que la mayoría de los pacientes grado III fueron diagnosticados mediante biopsia y pueden estar infraestadificados por la toma de una muestra no significativa del tumor. Seguidamente, le siguen los gliomas anaplásicos y los gliomas de grado II. A nivel de diagnóstico radiológico se aprecia una línea similar: la mayoría son gliomas grado IV (64'63%), aunque en nuestro grupo de estudio son más los pacientes clasificados como grado II que el grado III; probablemente debido a que un menor porcentaje de los tumores grado III fueron considerados grado II. Se observa una adecuada correlación entre el diagnóstico histológico y radiológico, salvo en los astrocitomas anaplásicos, lo que induce a pensar que se pueden obtener diagnósticos igualmente fiables con el uso de biopsia o RMN, aunque el uso combinado de ambas técnicas aseguraría que fuera incluso de mayor diagnóstico.

IDH

Tanto nuestros resultados como la diferente bibliografía en relación a los gliomas y la mutación IDH muestran mayor prevalencia de gliomas IDH *wild-type* frente a IDH mutado. En los astrocitomas de alto grado predomina el IDH no mutado (85'29% en nuestro estudio), siendo más frecuente en los astrocitomas de bajo grado los mutados (57'14% en nuestro estudio, en otros estudios alcanza el 80-90%, como el de estudio de Schiff D *et al*)¹⁸.

Los datos del estudio de Wu *at al*¹⁹ establecen en torno a un 10% de glioblastomas IDH mutado, asegurando que es más común que la mutación se presente en pacientes más jóvenes y con gliomas de menor grado. En nuestro estudio, se obtiene un 14'29% de glioblastomas con mutación del IDH presente, en contra del 53'85% de los casos con IDH mutado de astrocitomas grado II, en el límite inferior del rango normal que proponen múltiples estudios²³. Si agrupamos los glioblastomas y anaplásicos como tumores de alto grado, se obtiene que el 90'62% de las neoplasias IDH *wild-type* son tumores de alto grado.

Diferentes estudios, como el estudio de Reuss DE *et al*²⁰, afirman que la mutación del gen IDH supone un factor de buen pronóstico, con mejor respuesta al tratamiento, tal y como puede observarse en los resultados de nuestro estudio.

IDH y diagnóstico radiológico

El diagnóstico mediante RM ofrece resultados muy similares, como se comenta previamente, al compararlos con los diagnósticos ofrecidos por histología, observándose especialmente en glioblastoma y astrocitoma grado II. Al realizar un análisis de correlación entre el diagnóstico radiológico y la situación del gen IDH se observa que se mantienen unos porcentajes similares. Se presentan un 84'91% de glioblastomas IDH *wild-type* y 47'06% de gliomas grado II IDH-mutado. Probablemente, auténticos gliomas de grado II fueron descritos como anaplásicos o grado III, lo que explicaría el ligero mayor porcentaje de gliomas grado II IDH *wild-type* que mutados. El hecho de que exista una correlación significativa entre el diagnóstico histológico y radiológico reafirma la posibilidad del uso de la RM como técnica no invasiva de diagnóstico, en lugar de realizar biopsias con los riesgos que conlleva; incluso, múltiples estudios

consideran la posibilidad de eliminar el diagnóstico histológico y utilizar únicamente un diagnóstico radiológico^{16, 21, 22}.

Sin embargo, la RM en sí, aunque capaz de valorar áreas de necrosis, tamaño y otras características, realmente no puede establecer las características inmunohistoquímicas del tumor. Múltiples estudios, sin embargo, sugieren la posibilidad del uso de la Resonancia Magnética por imagen espectroscópica (MRSI) como técnica no invasiva de determinación del estado del gen IDH, tal y como muestra los estudios de Bangalore Yogananda CG *et al*¹⁶ y Laino ME *et al*²¹. La MRSI es un tipo de RM capaz de generar mapas metabólicos, incluyendo la posibilidad del 2-hidroxiglutarato, el metabolito en exceso ante mutaciones del gen IDH.

Otros estudios, como el estudio de Choi KS *et al*²², afirman que existe la posibilidad del uso de la RM convencional junto con programas de detección de la perfusión. Se basan en que el 2-ketoglutarato promueve la hipoxia tisular, por lo cual en gliomas IDH-mutado, habrá mayores niveles de hipoxia en el tejido cerebral. Con la RM y los programas especiales de estudio de la perfusión podría realizarse un adecuado diagnóstico no invasivo de la mutación IDH. En nuestro estudio, probablemente ha habido esta buena correlación grado histológico-IDH debido a esa situación de hipoxia, que se puede traducir en mayores niveles de necrosis tumoral.

Supervivencia

La supervivencia observada en pacientes con IDH *wild-type* en el estudio muestra una media de 16'1 meses, semejante a la descrita por diversos estudios. Se aprecia una mejor supervivencia en aquellos pacientes IDH mutado, siendo en nuestro estudio de 21'6 meses^{1,17}.

Múltiples estudios avalan que los glioblastomas presentan un peor pronóstico en comparación con gliomas de bajo grado, lo cual también se corrobora de forma estadísticamente significativa. Además, destaca que aquellos glioblastomas IDH *wild-type* presentan peor pronóstico que los IDH mutado, ocurriendo lo mismo en astrocitomas grado II, en los que incluso a los 20 meses se observaba una supervivencia del 100% en IDH mutado, siendo del 50% en los *wild-type* en nuestro estudio, coincidiendo con los resultados de múltiples estudios, como los presentados por Tan

AC. *et al*²³. Por todo lo expuesto cada vez más tienden a clasificarse los astrocitomas como IDH mutados o *wild-type* y no mutados.

Supervivencia asociada a clasificación del astrocitoma e IDH

En nuestro estudio se ha podido observar la similitud en cuanto a supervivencia de los astrocitomas cuando se compara según el diagnóstico histológico y radiológico. En el caso de los glioblastomas, se observó una supervivencia del 36% en el diagnóstico histológico y del 33% en radiológico. Por ello, podría considerarse la Resonancia Magnética como una herramienta en el seguimiento de la evolución de los pacientes, ya que no sólo presenta un perfil seguro (no emisión de radiación), sino que además se ha demostrado una elevada concordancia con los datos que se pueden obtener con el estudio histológico.

Por otro lado, analizando más profundamente la supervivencia en los diferentes grados, se puede hallar discordancia entre los datos teóricos de estudios previos y reales que hemos encontrado.

En este estudio, el 14'29% de los glioblastomas presentaron IDH-mutado, en comparación con valores teóricos del 12%. No es una gran diferencia, y probablemente se deba a que la mayoría de los gliomas de este estudio pertenecían al grado IV. La supervivencia observada fue del 33-36% a los 20 meses. Si se analiza según el IDH, en glioblastomas *wild-type* fue del 21-22% (corresponde el primer valor a la supervivencia obtenida en aquellos diagnosticados mediante técnicas histológicas y el segundo mediante radiología) y 70-50% en los IDH-mutado; siendo en algunos estudios de aproximadamente del 65% en IDH-mutado y 20% en los IDH *wild-type*²⁴.

En nuestro estudio, hay un total de 19 casos de anaplásicos, en su mayoría (84'21%) fueron *wild-type*, mientras que estudios señalan la frecuencia de anaplásicos IDH-mutado entre 52-78%. Habiendo concluido la peor supervivencia asociada a la no mutación del gen IDH, se puede comprobar cómo la supervivencia observada en nuestro estudio en astrocitomas anaplásicos fue menor a la teórica esperada, con 36-40% de supervivencia en nuestro estudio a nivel general, destacando supervivencia del 49-100% de los casos IDH-mutados (grandes diferencias entre el diagnóstico histológico y radiológico) y del 15-36% en los *wild-type*. A nivel teórico, los datos esperados son aproximadamente a los 20 meses del 90-95% en IDH-mutado y 45-50% en *wild-type*.

En cuanto a los astrocitomas grado II los valores teóricos de IDH-mutado son del 59-90%, en nuestro estudio el valor hallado se encuentra inferior, siendo de 53'85%, probablemente debido a los pocos casos hallados con este diagnóstico (en total 14 astrocitomas grado II). Sin embargo, se cumple en este caso la mejoría clara del pronóstico con la mutación presente, con un 100% de los pacientes con astrocitomas IDH-mutado vivos a los 20 meses.

Por lo tanto, se puede observar una similar supervivencia a nivel global de los glioblastomas y astrocitomas anaplásicos, debido al menor porcentaje de casos de anaplásicos IDH-mutado. En el análisis por separado de las supervivencias modificadas por IDH, se observan datos más cercanos a los valores teóricos esperados. Estos datos refuerzan el valor del gen IDH y su mutación como factores pronósticos, apreciándose claramente con el ejemplo de los astrocitomas grado II y glioblastomas.

7. Limitaciones del presente estudio

La principal limitación de este estudio ha sido la escasa muestra, de tan solo 82 pacientes. Dentro de esta muestra, ha habido un mayor porcentaje de tumores de alto grado en comparación con tumores de bajo grado, lo que crea una importante diferencia y no permite realizar una comparación más real (68 casos con diagnóstico histológico de alto grado y 14 casos de bajo grado). Por otro lado, también debe considerarse un corto seguimiento de los pacientes, ya que en el Hospital Universitario de Nuestra Señora de La Candelaria la determinación de la mutación o no del gen IDH se inició en 2017, un año después de la publicación de la nueva Clasificación de la OMS (2016).

También se ha presentado una menor muestra de astrocitomas grados II y III (13 y 19 casos), en comparación con glioblastomas (49 casos), por lo que, a pesar de que los datos de supervivencia son similares a los vistos en otros estudios, en el análisis más profundo se objetivan diferencias a las esperadas. Probablemente, los resultados estarían más acordes con el resto con una mayor muestra de astrocitomas grados II y III, que permitiesen la obtención de datos más significativos. Los astrocitomas grado III IDH-mutado también fueron menores en comparación con los IDH *wild-type*, de ahí los resultados obtenidos que no concuerdan con los observados por otros estudios. Además, es probable que muchos astrocitomas anaplásicos fueran mal clasificados por técnicas histológicas/radiológicas como grados II.

8. Conclusiones

- Los gliomas con mutación del gen IDH presentan mejores datos de supervivencia que aquellos gliomas IDH no mutado.
- La supervivencia del anaplásico (grado III) es comparable a la del glioblastoma (grado IV) a causa del mayor porcentaje de gliomas anaplásicos IDH *wild-type*.
- Los astrocitomas grado II *wild-type* presentan una supervivencia muy baja en comparación a los IDH-mutados (50% y 100%, respectivamente en este estudio).
- Existe una correlación significativa entre la clasificación histológica de los gliomas y su manifestación radiológica en RM, pudiendo ser utilizada como pronóstico.

9. ¿Qué he aprendido con este trabajo?

Decidí ahondar en Neurooncología al considerarlo un tema actual y con importante incidencia en cualquier grupo de edad, normalmente asociado a un mal pronóstico. Durante el desarrollo y búsqueda de información sobre el gen IDH, me sorprendió el descubrir que, al contrario de lo que suele aceptarse como estudiante, donde memorizas el dogma de que las mutaciones en tumores complican el pronóstico, la mutación del gen IDH es una de muchas mutaciones que según los estudios recientes podría significar una mejoría en el pronóstico de pacientes afectados por neoplasias de Sistema Nervioso Central. Me ha resultado impactante el hecho de que su importancia sea tal que su estado mutacional en gliomas de alto grado demuestre un mejor pronóstico que en gliomas de bajo grado IDH *wild-type*.

Por otro lado, me ha servido para poder observar el trabajo de Investigación y el uso de la Estadística como un importante recurso, así como he podido poner en práctica conocimientos teóricos de Bioestadística y analizar los resultados obtenidos.

Este trabajo me ha recordado la heterogeneidad de los resultados. Múltiples estudios pueden intentar demostrar una misma hipótesis con los mismos parámetros y podrían no todos tener los mismos resultados. En este trabajo hemos conseguido demostrar nuestra hipótesis inicial, y hallar incluso más de lo esperado, y aun así no todos los resultados intermedios fueron lo que esperábamos.

10. Bibliografía

-
- ¹ Dr. Pedro Pérez Segura. Sociedad Española de Oncología Médica. Madrid, España: 18 de diciembre de 2019 [consultado 20-30 Octubre de 2020]. Disponible en www.seom.org
- ² Cristina Carrato Moñino. Clasificación actual según la OMS de los gliomas infiltrantes. Grupo Español de Investigación en Neuro-Oncología (GEINO). Publicado en 2019.
- ³ Van den Bent MJ, Weller M, Wen PY, Kros JM *et al.* A clinical perspective on the 2016 WHO brain tumor classification and routine molecular diagnostics. *Neuro Oncol.* 2017 May 1;19(5):614-624. doi: 10.1093/neuonc/now277. PMID: 28339700; PMCID: PMC5464438.
- ⁴ David N. Louis, Arie Perry, Guido Reifenberger *et al.* The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 9 de Febrero de 2016. DOI [10.1007/s00401-016-1545-1](https://doi.org/10.1007/s00401-016-1545-1).
- ⁵ Merck and Co., Inc. Manual MSD: Versión para profesionales. Kenilworth, NJ, USA: Dr. Robert S. Porter. [consultado 20-22 Octubre de 2020]. Disponible en www.msdmanual.com/es/profesional
- ⁶ Alex Lobera, MD. Imaging in Glioblastoma Multiforme. USA: Chief Editor: L Gill Naul, MD, actualizado 10 de febrero de 2017. [consultado 2 Noviembre de 2020]. Disponible en <https://emedicine.medscape.com/article/340870-overview>.
- ⁷ Goldbrunner R, Ruge M, Kocher M *et al.* The Treatment of Gliomas in Adulthood. *Dtsch Arztebl Int.* 2018 May 21;115(20-21):356-364. doi: 10.3238/arztebl.2018.0356. PMID: 29914619; PMCID: PMC6172648.
- ⁸ National Cancer Institute. U.S. Department of Health and Human Services, USA: editado por el grupo SEERS, actualizado en 2017 [consultado 19-23 de Octubre de 2020]. Disponible en <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/brain.html> y www.cancer.gov.
- ⁹ Fundación Instituto Roche. Madrid, España. Editado por Dr. Alfonso Berrocal [consultado 25 de Octubre de 2020]. Disponible en https://www.institutoroche.es/oncobyg/marcadoresmoleculares/tumores_del_sistema_nervioso_central/recomendados/45/
- ¹⁰ Núñez FJ, Mendez FM, Kadiyala P *et al.* IDH1-R132H acts as a tumor suppressor in glioma via epigenetic up-regulation of the DNA damage response. *Sci Transl Med.* 2019 Feb 13;11(479):eaq1427. doi: 10.1126/scitranslmed.aq1427. PMID: 30760578; PMCID: PMC6400220.

-
- ¹¹ Reiter-Brennan C, Semmler L, Klein A. The effects of 2-hydroxyglutarate on the tumorigenesis of gliomas. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2018;22(4):215-222. doi: 10.5114/wo.2018.82642. Epub 2018 Dec 31. PMID: 30783384; PMCID: PMC6377424.
- ¹² McBrayer SK, Mayers JR, DiNatale GJ *et al*. Transaminase Inhibition by 2-Hydroxyglutarate Impairs Glutamate Biosynthesis and Redox Homeostasis in Glioma. *Cell*. 2018 Sep 20;175(1):101-116.e25. doi: 10.1016/j.cell.2018.08.038. Epub 2018 Sep 13. PMID: 30220459; PMCID: PMC6219629.
- ¹³ Aoki K, Nakamura H, Suzuki H *et al*. Prognostic relevance of genetic alterations in diffuse lower-grade gliomas. *Neuro Oncol*. 2018 Jan 10;20(1):66-77. doi: 10.1093/neuonc/nox132. PMID: 29016839; PMCID: PMC5761527.
- ¹⁴ Golub D, Iyengar N, Dogra S *et al*. Mutant Isocitrate Dehydrogenase Inhibitors as Targeted Cancer Therapeutics. *Front Oncol*. 2019 May 17;9:417. doi: 10.3389/fonc.2019.00417. PMID: 31165048; PMCID: PMC6534082.
- ¹⁵ Matthew S. Waitkus, Bill Diplas, and Hai Yan. Biological role and therapeutic potential of IDH mutations in cancer *Cancer Cell*. 2018 August 13; 34(2): 186–195. doi:10.1016/j.ccell.2018.04.011.
- ¹⁶ Bangalore Yogananda CG, Shah BR, Vejdani-Jahromi M *et al*. A novel fully automated MRI-based deep-learning method for classification of IDH mutation status in brain gliomas. *Neuro Oncol*. 2020 Mar 5;22(3):402-411. doi: 10.1093/neuonc/noz199. PMID: 31637430; PMCID: PMC7442388.
- ¹⁷ Molinaro AM, Taylor JW, Wiencke JK *et al*. Genetic and molecular epidemiology of adult diffuse glioma. *Nat Rev Neurol*. 2019 Jul;15(7):405-417. doi: 10.1038/s41582-019-0220-2. Epub 2019 Jun 21. PMID: 31227792; PMCID: PMC7286557.
- ¹⁸ Schiff D, Van den Bent M, Vogelbaum MA *et al*. Recent developments and future directions in adult lower-grade gliomas: Society for Neuro-Oncology (SNO) and European Association of Neuro-Oncology (EANO) consensus. *Neuro Oncol*. 2019 Jul 11;21(7):837-853. doi: 10.1093/neuonc/noz033. PMID: 30753579; PMCID: PMC6620638.
- ¹⁹ Wu F, Chai RC, Wang Z *et al*. Molecular classification of IDH-mutant glioblastomas based on gene expression profiles. *Carcinogenesis*. 2019 Julio 20;40(7):853-860. doi: 10.1093/carcin/bgz032. PMID: 30877769; PMCID: PMC6642368.
- ²⁰ Reuss DE, Kratz A, Sahm F *et al*. Adult IDH wild type astrocytomas biologically and clinically resolve into other tumor entities. *Acta Neuropathol*. 2015 Sep;130(3):407-17. doi: 10.1007/s00401-015-1454-8. Epub 2015 Jun 19. PMID: 26087904.
- ²¹ Laino ME, Young R, Beal K *et al*. Magnetic resonance spectroscopic imaging in gliomas: clinical diagnosis and radiotherapy planning. *BJR Open*. 2020 Apr 6;2(1):20190026. doi: 10.1259/bjro.20190026. PMID: 33178960; PMCID: PMC7594883.

22 Choi KS, Choi SH, Jeong B. Prediction of IDH genotype in gliomas with dynamic susceptibility contrast perfusion MR imaging using an explainable recurrent neural network. *Neuro Oncol.* 2019 Sep 6;21(9):1197-1209. doi: 10.1093/neuonc/noz095. PMID: 31127834; PMCID: PMC7594560.

23 Tan AC, Ashley DM, López GY *et al.* Management of glioblastoma: State of the art and future directions. *CA Cancer J Clin.* 2020 Jul;70(4):299-312. doi: 10.3322/caac.21613. Epub 2020 Jun 1. PMID: 32478924.

24 Yan H, Parsons DW, Jin G *et al.* IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med.* 2009 Feb 19;360(8):765-73. doi: 10.1056/NEJMoa0808710. PMID: 19228619; PMCID: PMC2820383.