



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



Universitat Autònoma
de Barcelona



**INVESTIGACIÓN DE LAS
MUTACIONES DE LOS GENES DE
IDH1 y *2* EN LOS
GLIOMAS DE BAJO GRADO**

Autora : Olatz Etxaniz Ulazia

Abril 2017

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA
FACULTAD DE MEDICINA

PROGRAMA DE DOCTORADO DE MEDICINA
DEPARTAMENTO de MEDICINA

INVESTIGACIÓN DE LAS
MUTACIONES DE LOS GENES DE
***IDH1* y 2 EN LOS GLIOMAS DE BAJO GRADO**

Tesis para optar al grado de doctor

Presentada por

Olatz Etxaniz Ulazia

Directores :

Rafael Rosell Costa ,Carmen Balañá Quintero,Salvador Villà Freixa

Tutor:

Evarist Feliu Frasnado

Barcelona, 2017



Universitat Autònoma
de Barcelona

**INVESTIGACIÓN DE LAS
MUTACIONES DE LOS GENES DE
IDH1 y 2 EN LOS GLIOMAS DE BAJO
GRADO**

TESIS DOCTORAL

Olatz Etxaniz Ulazia

Dr. Rafael Rosell Costa, Doctor en Medicina y Director del Programa de Biología y Medicina Personalizada del Cáncer del Instituto Català d' Oncologia de l'Hospital Germans Trias i Pujol

Dr. Carme Balañá Quintero, Doctor en Medicina y Coordinadora Asistencial del Servicio de Oncología Medica del Instituto Català d' Oncologia de l' Hospital Germans Trias i Pujol

Dr Salvador Villà Freixa, Doctor en Medicina y Jefe del servicio del Servicio de Oncología Radioterápica del Instituto Català d' Oncologia de l' Hospital Germans Trias i Pujol

CERTIFICAN:

Que Olatz Etxaniz Ulazia, licenciada en Medicina y especialista en Oncología Médica ha realizado bajo mi dirección el Trabajo de Investigación correspondiente a la Tesis Doctoral: **Investigación de la mutación de los genes de IDH1 y 2 en los gliomas de bajo grado.**

Revisada la presente tesis, estimo que corresponde fielmente a los resultados obtenidos, y quedo conforme con su presentación para ser juzgada por el tribunal que sea designado para su lectura.

Y para que conste y surta los efectos oportunos en cumplimiento de las disposiciones vigentes, extiendo y firmo el presente certificado en

Rafael Rosell Costa

Carme Balañá Quintero

Salvador Villà Freixa

Barcelona a 24 de abril de 2017

Dr. Evarist Feliu Frasnado, Catedrático de Hematología de la Universidad Autónoma de Barcelona

CERTIFICA:

Que Olatz Etxaniz Ulazia, licenciada en Medicina y especialista en Oncología Médica ha realizado bajo mi tutoría el Trabajo de Investigación correspondiente a la Tesis Doctoral: **Investigación de la mutación de los los genes de IDH1 y 2 en los gliomas de bajo grado.**

Revisada la presente tesis, estimo que corresponde fielmente a los resultados obtenidos, y quedo conforme con su presentación para ser juzgada por el tribunal que sea designado para su lectura.

Y para que conste y surta los efectos oportunos en cumplimiento de las disposiciones vigentes, extiendo y firmo el presente certificado en

Evarist Feliu Frasnado

Barcelona a 24 de abril de 2017

AGRADECIMIENTOS

Son muchas las personas que debo agradecer este proyecto, pilares fundamentales del trabajo realizado:

A mis directores y tutor,

Rafael Rosell, Carme Balañá , Salvador Villà y Evarist Feliu , especialistas de referencia en la investigación del Cáncer a nivel mundial , símbolos de tenacidad y esfuerzo, gracias por vuestra profesionalidad, conocimientos , espíritu crítico y calidad humana.

En especial a la Dra. Carme Balañá por su inestimable confianza y paciencia en este proyecto, el cual me propuso hace unos años.

A todos los profesionales implicados del Laboratorio de Biología Molecular del ICO junto con el IGTP (José Luis , Itziar y Cristina) y del Servicio de Anatomía Patológica (Cristina, Ana y Ruth). Muchas gracias por vuestro esfuerzo, coordinación y disponibilidad en todo momento. Sin vosotros no hubiera sido posible.

A mis compañeros, por estar siempre junto a mí cuando más lo necesitaba. Gracias por vuestro apoyo, ánimo y cariño, en especial Albert Font, compañero y maestro en el trabajo diario.

A nuestros pacientes , que nos enseñan tanto en el día a día ,ejemplos de vida y lucha que tenemos la suerte de acompañar .

A mis amigos por vuestros ánimos y positividad en todo momento .Os quiero.

En especial a mis padres y hermanos, por los valores que me han inculcado y que son los que me han hecho llegar hasta aquí. Gracias por vuestro apoyo y confianza en mí en todo momento.

A mis hijos, Jokin y Mikel, impulso en mí día a día y motor de mi vida.

A mi compañero de Vida, Gabi, ejemplo de coraje y solidaridad. Gracias cariño por tu paciencia, escucha y entrega día tras día. T'

ABREVIATURAS

A:	Astrocitoma
Aa:	Aminoácido
AD:	Astrocitoma difuso
ADC:	Coefficiente de difusión aparente
AKG:	alfa-ketoglutarato
APC:	<i>Adenomatous polyposis coli</i>
Arg:	Arginina
ATRX:	<i>X-linked alpha-thalassemia/mental retardation</i>
CBTRUS:	<i>Central Brain Tumor Registry of the United States</i>
Cho:	Cholina
Cr:	Creatina
DSC:	<i>Dynamic susceptibility contrast</i>
DTI:	<i>Diffusion tensor imaging</i>
EGFR:	<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
EORTC:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
EUCAN:	Observatorio Europeo del Cancer
FDG:	2-fluoro-2-desoxi-D-glucosa
18F-FDOPA:	3,4 - dihidroxi - 6- [18F] - fluoro - L – fenilalanina
18F – FET:	O- 2- [18F] -fluoroetil -tirosina
FISH:	Fluorescence in situ hibridation
FLAIR:	Fluid Attenuated Inversion Recovery
GB:	Glioblastoma
Gd:	Gadolinio
2-HG:	2- Hidroxiglutarato
HIF:	Hypoxia-inducible factor
Hys:	Hystidina
IDH:	Isocitrato deshidrogenasa

IHC:	Inmunohistoquímica
LMA :	Leucemia Mieloide Aguda
MET:	Metionina
11C-MET:	11C-meti] -metionina
MGMT:	<i>O-6-methylguanine-DNA methyltransferase</i>
Mi:	Mioinositol
MMSE :	<i>Mini–Mental State Examination</i>
MRC:	<i>Medical Research Council</i>
NAA:	N-Acetil -Aspartato
NADP:	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate
NADPH:	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate reduced
NAP:	Nicotinamide adenine phosphate
NFS:	<i>Neurologic Function Score</i>
NOS:	<i>Not otherwise specified</i>
OA:	Oligoastrocitoma
OAA:	Oligoastrocitoma
OD:	Oligodendroglioma
OMS:	Organización Mundial de la Salud
PCR:	Polymerase chain reaction
PCV:	Procarbacin, CCNU, vincristina
PET:	Tomografía con emisión de positrones
PTEN:	<i>Phosphatase and tensin homolog</i>
Rb:	Retinoblastoma
rCBV:	Volumen sanguíneo cerebral relativo
REDECAN:	Red Española deRegistros en Cancer
RM:	Resonancia Magnética
RTE:	Radioterapia externa
RTOG:	<i>Radiation Therapy Oncology Group</i>
SG:	Supervivencia global
SLP:	Supervivencia libre de progresión
SNC:	Sistema nervioso central
SPECT:	Tomografía Computerizada por Emisión de Fotones

TC:	Tomografía Computarizada
TERT:	<i>Telomerase Reverse Transcriptase</i>
TMA:	Tissue microarray
VSR:	Volumen sanguíneo relativo

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 Epidemiología	2
1.1.1 Datos generales.....	2
1.1.2 Incidencia según histología y edad	3
1.1.3 Incidencia según Sexo y Raza.....	6
1.1.4 Incidencia según localización del tumor.....	7
1.1.5 Tasa de Mortalidad y Supervivencia.....	7
1.2 Factores de riesgo	8
1.3 Presentación clínica	10
1.4 Clasificación histológica.....	11
1.4.1 Introducción y nueva clasificación de los gliomas	11
1.4.2. Astrocitoma infiltrante	14
1.4.3 Oligodendrogliomas	16
1.4.4. Oligoastrocitomas	17
1.5 Diagnóstico por imagen	19
1.5.1 Generalidades	19
1.5.2 Diagnóstico por imagen de los diferentes tipos tumorales.....	21
1.5.3 Otras técnicas de imagen	22
1.5.4 Aplicaciones especiales de la Neuroimagen	27
1.6. Factores pronósticos.....	29
1.6.1 Factores individuales	29
1.6.2 Agrupaciones pronósticas.....	30

1.7 Tratamiento	35
1.7.1 Cirugía	35
1.7.2 Radioterapia.....	39
1.7.3 Quimioterapia	45
1.8 Biología molecular	49
1.8.1 Generalidades	49
1.8.2 Vía de señalización de <i>TP53</i>	52
1.8.3 Codeleción 1p/19q.....	55
1.8.4 Metilación del promotor del gen O-6-methylguanine-DNA methyltransferase (<i>MGMT</i>)	57
1.8.5 Mutaciones de la enzima isocitrato deshidrogenasa (<i>IDH</i>)	59
1.8.5.1 Bioquímica y funciones de <i>IDH</i>	60
1.8.5.2 Posibles mecanismos que contribuyen a la tumorigénesis mediante las mutaciones de <i>IDH 1</i> y <i>2</i>	62
1.8.5.3 Distribución de la mutación <i>IDH</i> según tipo de histología en los gliomas.....	64
1.8.5.4 Relación de la mutación <i>IDH</i> con otras alteraciones genéticas	67
1.8.5.5 Valor pronóstico de la mutación <i>IDH</i>	68
1.8.5.6 Valor predictivo de mutación <i>IDH</i>	73
1.8.5.7 Papel diagnóstico de la mutación <i>IDH</i> y su relación con otros tumores	75
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	79
2.1 Hipótesis	79
2.2 Objetivos.....	79

3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	83
3.1 Pacientes	83
3.2 Análisis Molecular.....	83
3.2.1 Obtención, Selección y Procesamiento de las muestras	83
3.2.2 Mutación <i>IDH1</i> y 2 mediante secuenciación.....	85
3.2.3 Mutación <i>de TP53</i>	86
3.2.4 Metilación promotor <i>MGMT</i> (técnica Methylation Specific PCR).....	87
3.2.5 Mutación <i>IDH1</i> (técnica de IHC).....	87
3.2.6 Codelección 1p/19q (técnica de FISH)	88
3.3 Análisis estadístico	89
4. RESULTADOS.....	92
4.1 Pacientes	93
4.2 Resultados moleculares	93
4.3 Análisis de Supervivencia global y supervivencia libre de progresión	98
5. DISCUSIÓN.....	105
6. CONCLUSIONES.....	115
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	121
8. ANEXOS.....	137

INTRODUCCIÓN

1. Introducción

Los gliomas de bajo grado son tumores primarios del sistema nervioso central (SNC) y representan entre el 10 y el 15% de los gliomas del adulto [1]. Dentro de los gliomas de bajo grado se distinguen dos grandes grupos de tumores: los gliomas bien delimitados o circunscritos y los gliomas infiltrantes. Tradicionalmente los gliomas se han clasificado según el grado de malignidad (del I al IV) y el tipo histológico (astrocitario, oligodendroglioma o mixto, oligoastrocitario) (Clasificación OMS 2007) (tabla 1) [2]. El presente estudio se centra en los gliomas de bajo grado más comunes en los adultos, los gliomas infiltrantes de bajo grado, es decir los astrocitomas grado II (A), oligodendrogliomas grado II (OD) y los oligoastrocitomas grado II (o mixtos, OA), los cuales a diferencia de los gliomas infiltrantes de alto grado (III y IV) presentan un mejor pronóstico. Debido a su curso lento los gliomas de grado II producen considerable morbilidad, y se consideran incurables dada su tendencia a recidivar o transformarse a un tumor de mayor grado [3,4].

Avances en el campo del radiodiagnóstico, técnicas quirúrgicas, quimioterapia y radioterapia, y en especial en la caracterización molecular de los tumores, han permitido una estrategia terapéutica más individualizada y con ello un manejo más óptimo de los pacientes. En este sentido, recientemente se ha publicado una revisión de la clasificación de la OMS en la que el diagnóstico de los tumores contempla, no sólo la histología, sino también los aspectos moleculares [5] (Ver Capítulo Clasificación histológica).

Tabla 1: Clasificación de los gliomas infiltrantes según tipo histológico y grado de malignidad (OMS 2007)

CÉLULA GLIAL	TIPO HISTOLÓGICO	GRADO		
		II	III	IV
ASTROCITARIO	Astrocitoma difuso	X		
	Astrocitoma anaplásico		X	
	Glioblastoma			X
OLIGODENDROGLIAL	Oligodendroglioma	X		
	Oligodendroglioma anaplásico		X	
ASTROCITARIO Y OLIGODENDROGLIAL (MIXTOS)	Oligoastrocitoma	X		
	Oligoastrocitoma anaplásico		X	
	Glioblastoma con componente oligodendroglial			X

1.1 Epidemiología

1.1.1 Datos generales

Los tumores del sistema nervioso central (SNC) constituyen un grupo muy heterogéneo de entidades patológicas cuya clasificación se ha ido modificando a lo largo de los años, siendo la más reciente la publicada por la OMS en el año 2016 [5]. Con la generalización del uso de la resonancia magnética (RM) se ha incrementado el diagnóstico radiológico y paralelamente, ha aumentado también el número de pacientes sin confirmación histológica, en los que el diagnóstico se ha basado únicamente en las pruebas de imagen. Por lo tanto, teniendo en cuenta estos datos, las tasas de incidencia en los tumores cerebrales varían en función del tipo de publicación, el año en que se realizó, el análisis o el número de pacientes registrados con tumores del SNC sin confirmación histológica.

Según datos del EUCAN (Observatorio Europeo del Cancer) del 2012, los tumores cerebrales en España constituyen el puesto 17 entre todos los cánceres con una

Incidenca de 6,5 casos por 100.000 habitantes/ año y una tasa de mortalidad de 4,4 casos por 100.000 habitantes/ año (figura 1). En España, según datos de los registros poblacionales de cáncer (REDECAN 2015) que abarcan a un 25% aproximadamente de la población española, los tumores cerebrales representan un 2% del total del cáncer en el adulto. En al año 2015 se registraron 2332 casos en hombres y 1710 en mujeres [6].

En el caso de los niños (0-14 años) los tumores cerebrales constituyen la segunda neoplasia en frecuencia por detrás de la leucemia, siendo la segunda causa de muerte en menores de 15 años, tan sólo por detrás de la misma según datos de Estados Unidos [7]. El registro de tumores del SNC de Estados Unidos o CBTRUS (Central Brain Tumor Registry of the United States) es la mayor base de datos en tumores primarios cerebrales. Según los datos publicados en relación al periodo 2006-10 [1], la tasa de incidencia anual de los tumores primarios malignos del SNC fue de 7,27 casos / 100.000 habitantes/ año.

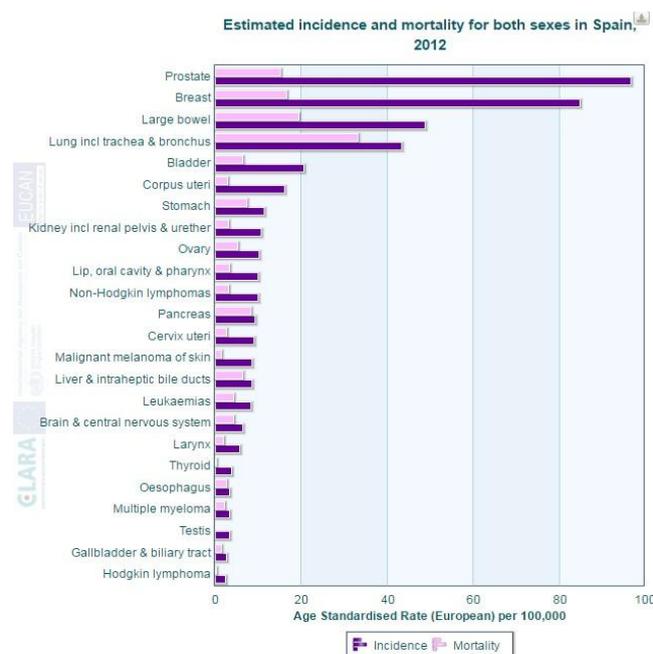


Figura 1. Datos EUCAN 2012 (<http://eco.iarc.fr/eucan>)

1.1.2 Incidencia según histología y edad

Los Gliomas constituyen el 28% de todos los tumores cerebrales primarios y el 80% de los malignos (figura 2.a), de los cuales los más frecuentes son el Glioblastoma y otros Astrocitomas (figura 2.b). En cuanto a la distribución por histologías de los tumores cerebrales malignos de tipo neuroepitelial (grupo histológico al cual pertenecen los

Gliomas) se diagnostican 6,13 casos / 100.000 hab/ año, siendo el subtipo histológico más frecuente el Glioblastoma con una incidencia de 3,19 casos / 100.000 hab/año seguido del Astrocitoma difuso (o grado 2) con una incidencia de 0,56 casos /100.000 hab/año (tabla 2), siendo el Glioblastoma el glioma más frecuente (75%) (Figura 2.c).

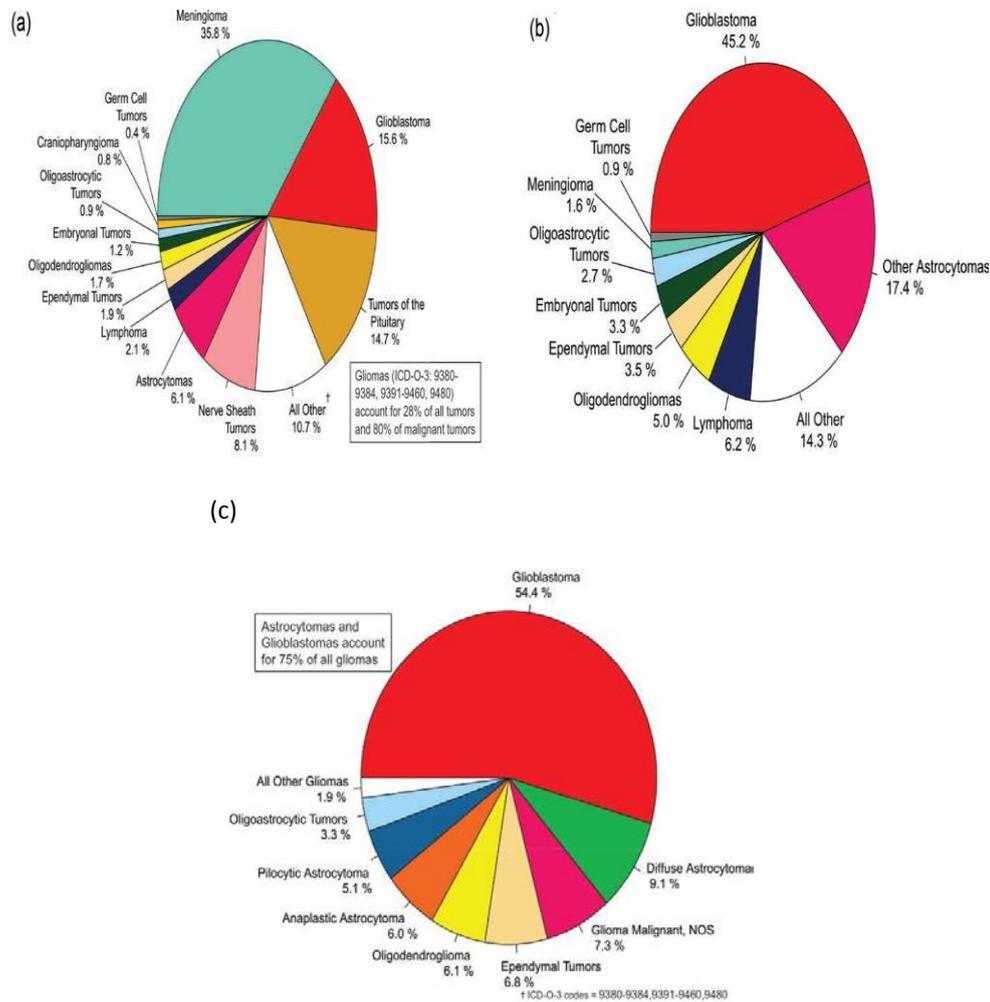


Figura 2. (a) Distribución de los tumores cerebrales primarios y del SNC por histología, (b) Distribución de los tumores malignos cerebrales primarios y del SNC por histología, (c) Distribución de los Gliomas por histología. Adaptado de CBTRUS (Ostrom 2013)

El pico de incidencia de los tumores del SNC y cerebrales se sitúa a partir de los 75 años con una tasa de incidencia de 80.9 casos por 100.000 habitantes al año y la menor tasa se sitúa entre los niños entre 0-14 años con una incidencia de 5.14 casos por 100.000 habitantes al año (datos de CBTRUS 2006-2010, Anexo 1).

Tabla 2. Datos de CBTRUS statistical report (2006-2010). Tasas de incidencia de Gliomas según histología (Ostrom 2013)

Tipo Histológico	Número casos /100.000 hab / año
Astrocitoma pilocítico	0.33
Astrocitoma difuso o grado 2	0.56
Astrocitoma anaplásico	0.37
Oligodendroglioma grado 2	0.27
Oligodendroglioma anaplásico	0.11
Oligoastrocitoma Grado 2 y 3	0.20
Glioblastoma	3.19

La mediana de la edad en los tumores cerebrales es de 59 años y dependiendo de la histología varía entre los 9 y 70 años. Los tumores que se diagnostican con mayor frecuencia en una edad avanzada (a partir de 65 años) son el Glioblastoma y Meningioma. En cambio, en el caso del resto de los gliomas la edad de presentación se sitúa entre los 35 y los 45 años (Anexo 1, figura 3). Por lo tanto, la incidencia varía según la edad y el tipo histológico, como es el caso de los tumores germinales, Astrocitoma pilocítico y Tumores embrionarios que son más frecuentes en niños con una menor tasa de incidencia a medida que avanza la edad, al contrario de lo que ocurre en el caso del Meningioma. Los gliomas de bajo grado se caracterizan en ese sentido en diagnosticarse en edades más tempranas que en el caso de los gliomas de alto grado.

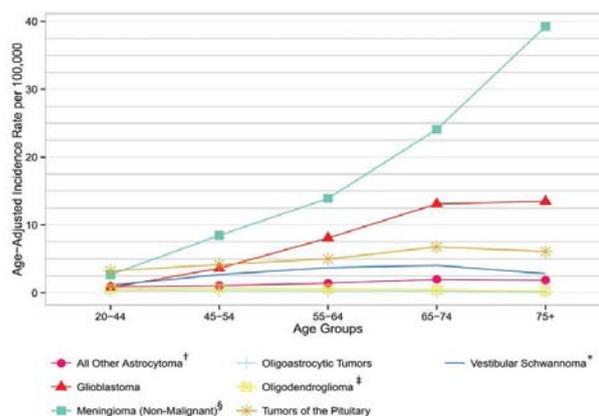


Figura 3. Datos de CBTRUS (2006-10). Incidencia de Tumores cerebrales según histología en población a partir de 20 años (Ostrom 2013)

1.1.3 Incidencia según Sexo y Raza

La incidencia de los gliomas es mayor en los hombres con una tasa de incidencia de 7,14 casos / 100.000 habitantes / año frente a una tasa en mujeres de 5,06 casos / 100.000 habitantes / año (figura 4). La incidencia también varía según la raza siendo más frecuente en la blanca respecto a la raza negra, asiática e indioamericana con una tasa de incidencia de 21,23, 20,54, 20,78 y 13,2 de casos por 100.000 habitantes al año, respectivamente. La excepción ocurre en el caso del meningioma, el tumor de la glándula pituitaria y el craneofaringioma los cuales son más frecuentes en la raza negra (figura. 5).

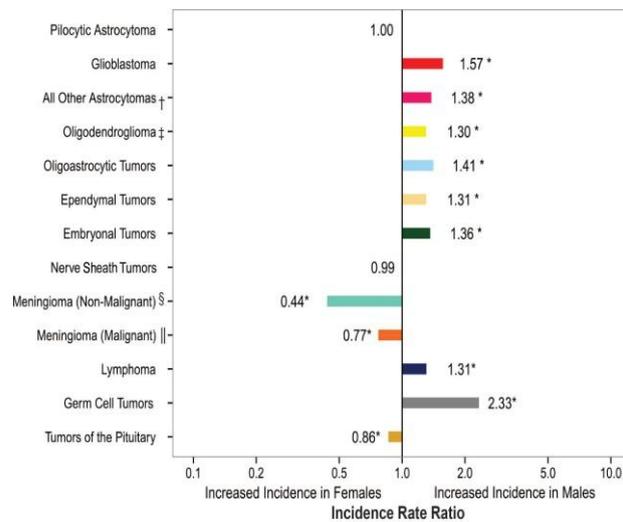


Figura 4. Datos de CBTRUS (2006-2010).Tasa de incidencia según histología ajustada a hombre o mujer (Ostrom 2013)

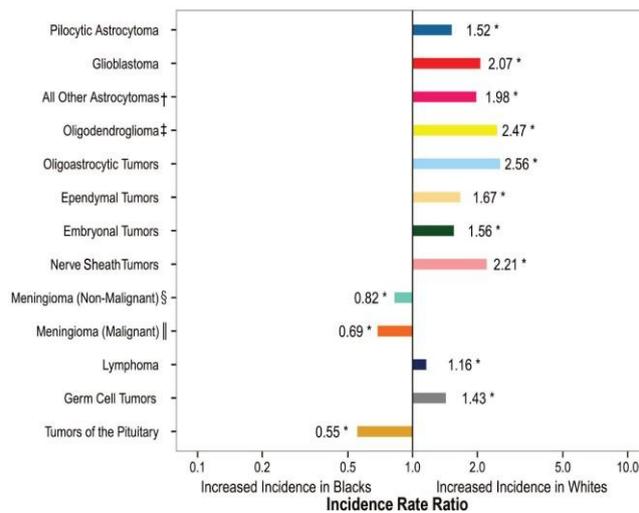


Figura 5. Datos de CBTRUS (2006-2010). Tasas de incidencia de tumores cerebrales según raza e histología (Ostrom 2013))

1.1.4 Incidencia según localización del tumor

En cuanto a la localización de los gliomas, la más frecuente es la supratentorial con predominancia del lóbulo frontal seguido del temporal (figura 6).

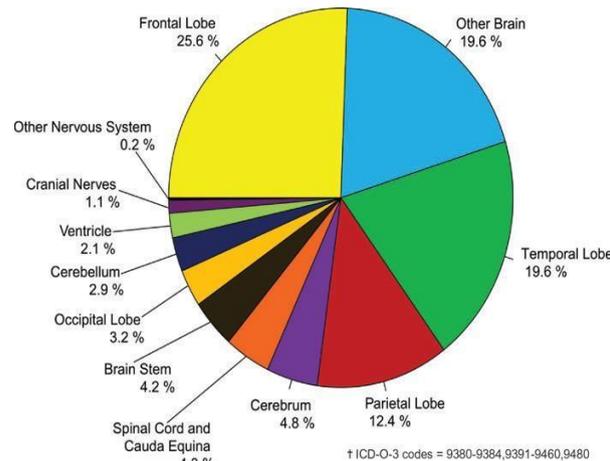


Figura 6. Datos de CBTRUS statistical report (2006-2010). Distribución de los tumores primarios malignos según la localización (Ostrom 2013)

1.1.5 Tasa de Mortalidad y Supervivencia

Las tasas anuales de mortalidad ajustadas por edad de los tumores malignos cerebrales y del SNC en los Estados Unidos [1] es 4,25 muertes por 100.000 habitantes, siendo mayor en el caso de los varones (5,19 por 100.000) respecto a las mujeres (3,46 por 100.000 habitantes). En los tumores cerebrales la tasa de supervivencia varía en forma considerable dependiendo de la edad siendo mayor en el caso de niños y jóvenes, pero también varía según el tipo histológico y grado del tumor. La supervivencia a los 5 años en el caso del astrocitoma pilocítico es de 94,4 %, astrocitoma difuso (grado II) es de 47.3% y en el caso del glioblastoma es menor al 5% (tabla 3).

En conclusión, los gliomas de bajo grado son tumores que se presentan a edad más tempranas que los gliomas de alto grado con una mediana de edad de 40 años. El pronóstico en éstos pacientes es más favorable que los gliomas de alto grado, pero a pesar de ello la supervivencia media es limitada y variable (3-7 años) dependiendo de factores

pronósticos. De allí la necesidad de investigar en estos tumores nuevos factores predictivos y pronósticos como los recientes hallazgos moleculares de cara a un mejor manejo terapéutico de los pacientes.

**Tabla 3. Datos de CBTRUS (2006-2010).
Tasas de supervivencia de tumores cerebrales según histología (Ostrom 2013)**

Histology	N	1-Yr		2-Yr		3-Yr		4-Yr		5-Yr		10-Yr	
		%	95% CI	%	95% CI								
Pilocytic astrocytoma	3,301	97.9	(97.4-98.4)	96.8	(96.1-97.4)	95.7	(94.9-96.4)	95.0	(94.0-95.8)	94.4	(93.4-95.2)	91.9	(90.5-93.1)
Diffuse astrocytoma	5,902	71.3	(70.1-72.5)	60.6	(59.3-61.9)	54.5	(53.1-55.8)	50.3	(48.9-51.7)	47.3	(45.8-48.7)	36.4	(34.7-38.1)
Anaplastic astrocytoma	3,472	60.1	(58.4-61.8)	42.1	(40.3-43.8)	34.1	(32.3-35.8)	29.7	(28.3-31.4)	26.5	(24.8-28.2)	18.1	(16.4-20.0)
Glioblastoma	28,212	35.0	(34.4-35.6)	13.7	(13.3-14.1)	8.0	(7.6-8.3)	5.8	(5.5-6.2)	4.7	(4.4-5.0)	2.4	(2.1-2.7)
Oligodendroglioma	3,226	93.8	(92.9-94.6)	89.5	(88.3-90.6)	85.7	(84.3-86.9)	82.2	(80.7-83.7)	79.1	(77.4-80.7)	62.6	(60.1-64.9)
Anaplastic oligodendroglioma	1,257	80.6	(78.2-82.8)	67.7	(64.8-70.3)	60.8	(57.8-63.6)	55.4	(52.3-58.3)	50.7	(47.5-53.8)	37.3	(33.5-41.2)
Ependymal tumors	2,517	93.9	(92.8-94.8)	89.7	(88.3-90.9)	86.7	(85.1-88.1)	84.8	(83.1-86.4)	83.4	(81.5-85.1)	78.8	(76.3-81.1)
Oligoastrocytic tumors	1,820	87.2	(85.5-88.7)	76.9	(74.7-78.9)	70.6	(68.3-72.9)	65.2	(62.7-67.7)	61.0	(58.3-63.6)	47.8	(44.3-51.2)
Glioma malignant, NOS	4,014	61.1	(59.5-62.6)	50.3	(48.7-52.0)	46.8	(45.2-48.5)	44.9	(43.2-46.5)	43.4	(41.7-45.1)	38.3	(36.3-40.3)
Neuronal and mixed neuronal-glia tumors	469	90.2	(86.9-92.7)	82.8	(78.7-86.3)	78.8	(74.3-82.7)	75.2	(70.2-79.4)	74.5	(69.4-78.9)	59.5	(51.5-66.6)
Embryonal tumors	2,666	81.5	(80.0-83.0)	71.9	(70.1-73.6)	66.7	(64.8-68.6)	63.7	(61.7-65.6)	61.3	(59.2-63.3)	54.2	(51.8-56.5)
Medulloblastoma	1,573	88.2	(86.5-89.7)	81.7	(79.6-83.6)	76.8	(74.5-78.9)	73.8	(71.3-76.1)	71.1	(68.5-73.5)	62.8	(59.7-65.8)
Primitive neuroectodermal tumor	651	76.4	(72.9-79.6)	61.3	(57.2-65)	55.2	(51.1-59.1)	51.8	(47.6-55.8)	49.5	(45.3-53.6)	42.8	(38.4-47.2)
Atypical teratoid / rhabdoid tumor	181	48.1	(40.3-55.5)	34.6	(27.1-42.1)	29.2	(21.9-36.9)	28.0	(20.7-35.7)	28.0	(20.7-35.7)	26.2	(18.8-34.3)
Other embryonal histologies	261	76.3	(70.5-81.1)	64.4	(58.0-70.2)	59.7	(52.9-65.7)	56.8	(50.0-63.1)	54.2	(47.2-60.7)	51.6	(44.3-58.5)
Meningioma	1,099	82.6	(80.0-84.8)	75.0	(72.0-77.8)	70.2	(67.0-73.3)	68.0	(64.6-71.2)	64.7	(61.0-68.1)	56.3	(51.6-60.8)
Lymphoma	4,500	47.6	(46.1-49.1)	38.9	(37.4-40.4)	34.4	(32.9-35.9)	31.3	(29.8-32.8)	29.1	(27.5-30.6)	21.8	(20.0-23.6)
Total: All Brain and Other Nervous System ¹	66,830	56.9	(56.5-57.3)	43.1	(42.7-43.5)	38.2	(37.8-38.6)	35.6	(35.2-36)	33.8	(33.4-34.2)	28.1	(27.7-28.6)

1.2 Factores de riesgo

La etiología en los gliomas de bajo grado de los adultos es desconocida. Los factores de riesgo que se han propuesto implicados en el desarrollo de los tumores cerebrales son diversos, así como factores genéticos, infecciosos, inmunológicos o terapéuticos como la radioterapia, pero es muy probable que sean mecanismos múltiples que actúan sobre bases genéticas. Los estudios epidemiológicos no han conseguido hallazgos importantes respecto a la etiología posiblemente debido al pequeño tamaño muestral y diferencias entre los estudios en cuanto a características de pacientes, tipos de tumores y métodos de clasificación. De todas formas los factores que de forma más significativa se relacionan con el desarrollo de los gliomas en el adulto son las alergias y la exposición a radiaciones ionizantes [8].

1.2.1 Factores genéticos

La predisposición genética (riesgo de transmisión) puede que tenga un papel en el desarrollo de los tumores cerebrales, pero no se puede decir que en la actualidad haya datos claros para considerar que algunos tumores cerebrales puedan ser hereditarios. Sin embargo, sí existen síndromes hereditarios en los que los tumores cerebrales forman parte del global, como por ejemplo en algunas enfermedades raras como la neurofibromatosis (NF) tipo I, síndrome de Li-Fraumeni y síndrome de Turcot entre otras [9]. En el caso de la NF tipo I, entre un 15 y 20% de los casos pueden desarrollar gliomas de bajo grado que afectan a los nervios ópticos, quiasma óptico e hipotálamo.

1.2.2 Radiaciones

En el medio ambiente que nos rodea existen diversos tipos de radiaciones y algunas pueden resultar peligrosas para las células humanas al modificar su estructura genética. Las que más nos interesan son las radiaciones llamadas ionizantes que se utilizan en el diagnóstico (rayos X o gamma) y/o tratamiento (radioterapia) de diferentes tipos de tumores, incluyendo los cerebrales. No existen argumentos consistentes para relacionar el desarrollo de tumores cerebrales con la mayor parte de las radiaciones a las que estamos expuestos en la vida diaria [10]. Las radiaciones no ionizantes también pueden inducir lesiones de carácter oncogénico. Este es el caso de los campos electromagnéticos entre los que se encuentran los que provienen de los teléfonos móviles, que podrían incrementar el riesgo, aunque los resultados de los múltiples estudios científicos llevados a cabo tanto en Europa como en Estados Unidos son controvertidos [11]. En cualquier caso, se recomiendan limitaciones en el uso de los mismos, en particular en las personas jóvenes aconsejándose el uso de auriculares. También se ha estudiado si existe mayor riesgo en función del tiempo durante el cual se ha utilizado un teléfono móvil, con resultados también controvertidos.

En general, la mayoría de los estudios concluyen que no existe una asociación consistente entre el uso de teléfonos móviles y el riesgo de desarrollar un tumor cerebral, aunque sí pudiera ser que se incrementara en función del tiempo durante el cual se ha utilizado [8].

En definitiva, son necesarios más estudios y más tiempo para intentar conocer mejor la

relación o no entre el uso de teléfonos móviles y tumores cerebrales tanto benignos como malignos.

1.2.3 Alergias

Estudios epidemiológicos han publicado que los adultos diagnosticados tanto de gliomas de bajo y de alto grado tienen 4 a 15 veces menos de probabilidad de presentar alergias, objetivándose una relación inversamente proporcional entre el anticuerpo IgE y el riesgo de presentar gliomas [12].

Un metanálisis publicado [13] revela un descenso del riesgo cerca de un 40% en relación a un estado de alergia, pero la asociación entre la duración de la alergia y el desarrollo del gliomas no es consistente.

1.3 Presentación clínica

En la mayoría de los casos en el caso de los gliomas de bajo grado, a diferencia de los de gliomas de alto grado, el inicio de los síntomas es insidioso y puede retrasar durante años el diagnóstico. Los síntomas que presentan los pacientes con gliomas de bajo grado suelen ser debido a la infiltración del parenquima y de forma menos frecuente por la presión de estructuras secundarias a la masa tumoral, edema o sangrado, como puede ser la cefalea, letargia o cambios de la personalidad, más frecuente en el caso de los gliomas de alto grado.

Es por ello que los síntomas más comunes de los pacientes con gliomas de bajo grado en el momento de la presentación son las convulsiones (65-95%), y en menor medida la cefalea (40%), hemiparesia (5-15%) y cambios en el estado mental (10%) [14].

La clínica que presentan los pacientes depende en gran medida de la ubicación y tamaño del tumor como se describe en la siguiente tabla 4 [15].

Tabla 4. Signos y síntomas focales de tumores cerebrales (De Angelis, 2011)

Localización del tumor	Signos y síntomas encontrados
Lóbulo frontal	Demencia, cambios de personalidad, afasia motora, crisis.
Lóbulo parietal	Afasia sensitiva, déficits sensitivos, hemianopsia, desorientación espacial.
Lóbulo temporal	Crisis, cambios de humor, pérdida de memoria, cuadrantanopsia.
Lóbulo occipital	Hemianopsia contralateral.
Tálamo	Hipoestesia contralateral, cambios de humor, alteración del lenguaje.
Cerebelo	Ataxia, dismetría, nistagmus.
Tronco del encéfalo	Paresias de nervios craneales, ataxia, anomalías papilares, nistagmus, hemiparesia, disfunción autonómica.

1.4 Clasificación histológica

1.4.1 Introducción y nueva clasificación de los gliomas

Los gliomas son tumores que remedan a las células gliales. Estrictamente hablando, la glía comprende a los astrocitos, los oligodendrocitos, la microglía y el epéndima. Por tanto, son gliomas los astrocitomas, los oligodendrogliomas, los tumores mixtos oligoastrocitarios (que han desaparecido en la actual clasificación de la OMS como más tarde comentaremos) y los ependimomas. No existen tumores derivados de la microglía. No obstante, la gran mayoría de trabajos cuando hablan de gliomas no consideran los ependimomas, y en muchas ocasiones tampoco los gliomas bien circunscritos.

Como ya hemos mencionado anteriormente, dentro de los gliomas se deben diferenciar dos grandes grupos: los gliomas infiltrantes, que, como su propio nombre indica, infiltran el parénquima vecino sano, y los gliomas bien delimitados o circunscritos, que lo hacen de una manera más limitada. Los gliomas infiltrantes son, por definición irreseables y su historia natural viene marcada por la recidiva y la progresión a un grado mayor de malignidad. Por las características descritas el grado mínimo de malignidad de estos tumores según la OMS es un grado II. En cambio, los gliomas circunscritos son

potencialmente resecables y en ocasiones incluso curables, recidivan con menor frecuencia y tienen una menor tendencia a la progresión tumoral, por lo que la mayor parte de estos tumores se corresponden con un grado I de malignidad de la OMS (el más indolente). Son ejemplos de gliomas bien circunscritos los astrocitomas pilocíticos o el astrocitoma subependimario de células gigantes.

Aunque tradicionalmente los gliomas de grado I y II se han considerado como gliomas de bajo grado y los de grado III y IV como gliomas de alto grado, debido a que el término glioma se aplica habitualmente de manera única a los gliomas infiltrantes, en las diferentes publicaciones cuando los autores hablan de gliomas de bajo grado habitualmente se refieren a los gliomas infiltrantes de grado II. De igual modo el presente trabajo que versa sobre gliomas de bajo grado incluye únicamente pacientes con gliomas infiltrantes de grado II.

Como ya comentamos con anterioridad, los gliomas infiltrantes se han clasificado tradicionalmente en astrocitomas (de grado II, III y IV), oligodendrogliomas (de grado II y III) y oligoastrocitomas (de grado II, III y IV). Esta clasificación se ha basado hasta el año 2016, únicamente en el aspecto morfológico de la lesión. En el año 2016 ha aparecido una nueva clasificación de la OMS del 2016 de todos los tumores del SNC [5] que ha aportado avances a nivel conceptual y práctico respecto a la clasificaciones anteriores [2]. La principal aportación de esta nueva clasificación es la integración de los datos moleculares al diagnóstico del tumor. Si bien muchas de las alteraciones moleculares que incorpora la actual clasificación de la OMS ya se realizaban en algunos de los tumores, éstas sólo se describían como potenciales factores pronósticos o predictivos de respuesta, pero no como auténticos criterios diagnósticos. La actual clasificación de la OMS permite una mejor definición de los subtipos de tumores del SNC en general y del grupo de los gliomas en particular, y una disminución de la discordancia interobservador e intraobservador que se describía con las clasificaciones previas [16] (tabla 2).

Las principales aportaciones de la actual clasificación de la OMS al grupo de los gliomas infiltrantes son:

- 1) A diferencia de las clasificaciones histológicas donde los gliomas se agrupaban por tipo histológico, en la actual clasificación los gliomas difusos (astrocitomas y

oligodendrogliomas) se agrupan juntos y se diferencian claramente de los gliomas bien delimitados. Esta diferencia se debe al hecho de que los gliomas infiltrantes comparten una alteración molecular común, que es la mutación de los genes *IDH*, mientras que los gliomas circunscritos tienen alteradas vías moleculares completamente diferentes y no muestran alteraciones en *IDH*.

- 2) Los astrocitomas, grado II, III y IV, se segregan en tumores con mutación de *IDH* y tumores sin mutación de *IDH*. En caso de desconocerse si la lesión presenta o no la mutación, el caso debe catalogarse como astrocitoma NOS (del inglés “not otherwise specify”). En los casos con mutación de *IDH*, la presencia de mutaciones en *TP53* y *ATRX* son características, aunque no criterio necesario, de estirpe astrocitaria.
- 3) Los oligodendrogliomas deben mostrar mutación de *IDH* y codeleción de 1p/19q. Un tumor de apariencia oligodendroglioma pero sin estas alteraciones moleculares debe catalogarse como Oligodendroglioma NOS.
- 4) El grupo de los oligoastrocitomas desaparece como entidad porque con el estudio de las alteraciones moleculares estos tumores caen en el grupo de los astrocitomas o de los oligodendrogliomas. Se reserva el término para situaciones muy puntuales donde un mismo tumor presenta las alteraciones moleculares propias de ambos astrocitomas (mutaciones de *TP53* y *ATRX*) y oligodendrogliomas (codeleción de 1p/19q).
- 5) La aparición de una nueva entidad de gliomas de alto grado, el glioma difuso de la línea media, una nueva variante de GB, el GB epitelioides, y la desaparición de la gliomatosis cerebral como entidad diagnóstica, aunque permanece como un patrón de crecimiento que puede verse en todos los tipos histológicos y todos los grados de malignidad.

En la figura 7 se muestra un esquema representativo de lo que acabamos de mencionar.

No obstante, el diagnóstico morfológico sigue siendo una pieza fundamental de la clasificación y éste diagnóstico inicial morfológico (al que en la actualidad se añadirán los datos moleculares para llegar a lo que se denomina un diagnóstico integrado) es superponible al que se describe para la clasificación del año 2007.

Table 1. Changes in the WHO classification of gliomas from 2007 to 2016

WHO classification of gliomas 2007		WHO classification of gliomas 2016	
Tumour entity or variant	WHO grade	Tumour entity or variant	WHO grade
Astrocytic tumours		Diffuse astrocytic and oligodendroglial tumours	
Pilocytic astrocytoma	I	Diffuse astrocytoma, IDH-mutant	II
Piloxyoid astrocytoma	II	Gemistocytic astrocytoma, IDH-mutant	II
Subependymal giant cell astrocytoma	I	*Diffuse astrocytoma, IDH-wildtype	II
Pleomorphic xanthoastrocytoma	II	Diffuse astrocytoma, NOS	II
Diffuse astrocytoma	II	Anaplastic astrocytoma, IDH-mutant	III
Fibrillary astrocytoma	II	*Anaplastic astrocytoma, IDH-wildtype	III
Gemistocytic astrocytoma	II	Anaplastic astrocytoma, NOS	III
Protoplasmic astrocytoma	II	Glioblastoma, IDH-wildtype	IV
Anaplastic astrocytoma	III	Giant cell glioblastoma	IV
Glioblastoma	IV	Gliosarcoma	IV
Giant cell glioblastoma	IV	*Epithelioid glioblastoma	IV
Gliosarcoma	IV	Glioblastoma, IDH-mutant	IV
Gliomatosis cerebri	III	Glioblastoma, NOS	IV
Oligodendroglial tumours		Diffuse midline glioma, H3K27M-mutant	IV
Oligodendroglioma	II	Oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted	II
Anaplastic oligodendroglioma	III	Oligodendroglioma, NOS	II
Oligoastrocytic tumours		Anaplastic oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted	III
Oligoastrocytoma	II	Anaplastic oligodendroglioma, NOS	III
Anaplastic oligoastrocytoma	III	**Oligoastrocytoma, NOS	II
Ependymal tumours		**Anaplastic oligoastrocytoma, NOS	III
Subependymoma	I	Other astrocytic tumours	
Myxopapillary ependymoma	II	Pilocytic astrocytoma	I
Ependymoma	II	Piloxyoid astrocytoma	I
Cellular ependymoma	II	Subependymal giant cell astrocytoma	I
Papillary ependymoma	II	Pleomorphic xanthoastrocytoma	II
Clear cell ependymoma	II	Anaplastic pleomorphic xanthoastrocytoma	III
Tanycytic ependymoma	II	Ependymal tumours	
Anaplastic ependymoma	III	Subependymoma	I
Other neuroepithelial tumours		Myxopapillary ependymoma	I
Astroblastoma	I	Ependymoma	II
Chordoid glioma of the third ventricle	II	Clear cell ependymoma	II
Angiocentric glioma	I	Papillary ependymoma	II
		Tanycytic ependymoma	II
		Ependymoma, RELA fusion-positive	II or III
		Anaplastic ependymoma	III
		Other gliomas	
		Chordoid glioma of the third ventricle	II
		Angiocentric glioma	I
		Astroblastoma	I

Figura 7. Aportaciones de la nueva clasificación de los gliomas (World Federation of Neuro-Oncology Societies magazine, 2016)

A continuación, detallaremos las características morfológicas de los diferentes grupos de gliomas infiltrantes y comentaremos algunos aspectos que hacen referencia a la actual clasificación de la OMS para cada uno de los subtipos histológicos.

1.4.2. Astrocitoma infiltrante

Los astrocitomas infiltrantes son tumoraciones constituidas por células que remedan a los astrocitos que se caracterizan por un *aumento de la celularidad y atipia nuclear* (que son más marcadas a mayor grado de malignidad). Estas dos características histológicas definen un astrocitoma de grado II o astrocitoma difuso (AD) y permiten diferenciarlo del parénquima cerebral no tumoral y de procesos reactivos. Si al aspecto morfológico

anteriormente descrito se añade la presencia de *actividad mitótica*, la tumoración debe catalogarse como un astrocitoma de grado III o AA. La existencia de *necrosis* y/o proliferación *microvascular* (entendida como la presencia de pequeños vasos sanguíneos con endotelio hiperplásico en múltiples capas) en un astrocitoma difuso lo convierte en una lesión de grado IV de malignidad o Glioblastoma (GB) (figura 8).

Como ya se ha mencionado, en la nueva clasificación tanto para el AD como para el AA se reconocen las categorías de *IDH* mutado (*IDHm*), *IDH* no mutado (*IDHwt*, del inglés *IDH* wild type) y una categoría NOS en el caso de que se desconoce el estado de *IDH*, por no haberse podido realizar el estudio pertinente por falta de suficiente tejido, por ejemplo. La gran mayoría de los AD y AA caen en la categoría de A-*IDHm*. La OMS aconseja reevaluar histológicamente, clínica y radiológicamente los casos escasos casos *IDHwt* y descartar otras entidades diferentes a un glioma infiltrante en estas situaciones. No obstante, existen AD y AA *IDHwt* y la actual clasificación contempla estas posibilidades aunque opina que constituyen entidades “provisionales”. Por ejemplo, un AD y un AA *IDHwt* podría corresponder en realidad a una biopsia no representativa de un GB, donde no se observa ni la proliferación vascular ni la necrosis. Eso explicaría la ausencia de mutación de *IDH* (ver más adelante). De hecho, muchos de estos tumores *IDHwt* muestran a nivel molecular muchas de las alteraciones propias de un GB, como las mutaciones en el promotor del gen *TERT*, o la amplificación de *EGFR*. En el caso de GB la gran mayoría de los casos no muestran mutaciones en *IDH* (GB-*IDHwt*) y sólo un pequeño porcentaje de los mismos (aprox el 10%), los GB secundarios, los que provendrían de un astrocitoma de menor grado, son GB-*IDHm*.

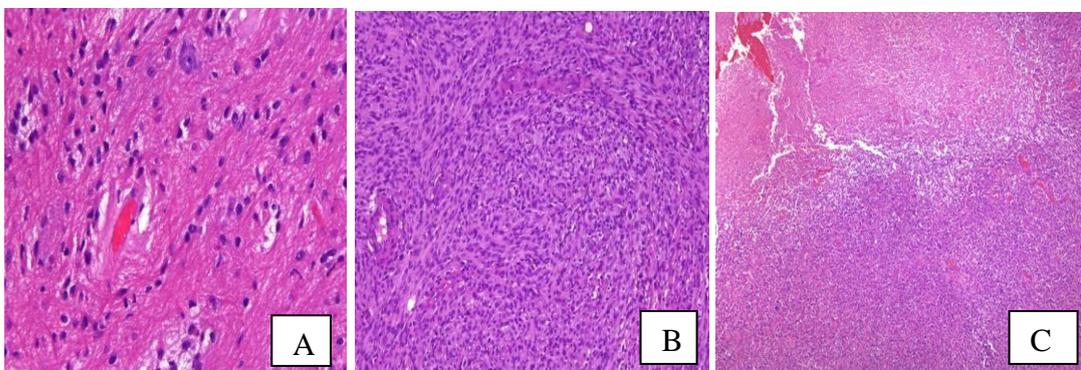


Figura 8. A: Astrocitoma difuso B: Astrocitoma anaplásico C: Glioblastoma

1.4.3 Oligodendrogliomas

Son características histológicas propias de este grupo de tumores un núcleo redondeado, la presencia de un halo claro perinuclear que produce la apariencia típica en “huevo frito”, una rica trama de vasos sanguíneos finos y ramificados (en forma de “red de gallinero”) y las microcalcificaciones. Ocasionalmente se describe también la presencia de microquistes (en las lesiones de bajo grado) y de células de citoplasma amplio y eosinófilo y núcleo excéntrico que se asemejan a los astrocitos. Estas células son minigemistocitos y oligodendrocitos gliofibrilares y son más frecuentes en las lesiones de alto grado. Los oligodendrogliomas anaplásicos (ODA), a diferencia de los OD de bajo grado, muestran una elevada actividad proliferativa (≥ 6 mitosis x 10 campos de gran aumento) ,proliferación microvascular o necrosis (figura 9).

En la actual clasificación de la OMS 2016, para el diagnóstico de los oligodendrogliomas (tanto de bajo o alto grado) se requiere la presencia de mutación en *IDH* y de codelección de 1p/19q. En el caso de que no se observen estas alteraciones la OMS recomienda, al igual que hemos dicho para el astrocitoma, reevaluar el caso y descartar otras entidades que morfológicamente se asemejan a un OD, que, según la localización, las características radiológicas y la edad del paciente, podrían ser un astrocitoma pilocítico o un tumor disembrionario, entre otras. Una vez descartados otros diagnósticos, los casos de morfología oligodendroglioma sin las alteraciones propias de un OD se designarán como NOS (no especificados), aunque la OMS reconoce, una vez más, que estos tumores NOS constituyen entidades provisionales. En el caso de un ODA sin mutación de *IDH* ni codelección de 1p/19q deberíamos plantearnos la posibilidad de que el caso corresponda realmente a un GB-*IDHwt*, y en concreto a la variante de GB conocida como GB de células pequeñas.

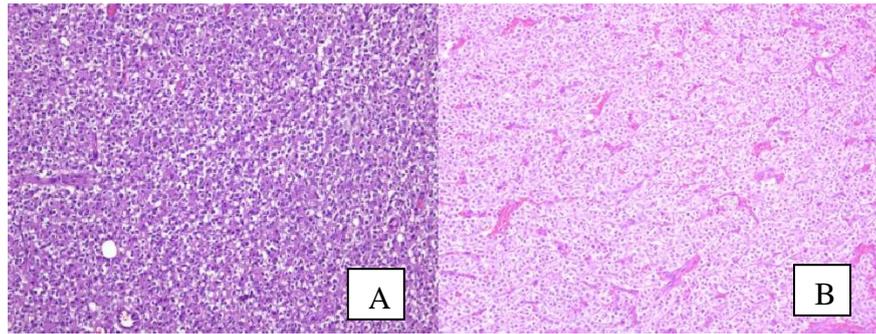


Figura 9. A: Oligodendroglioma Grado II B: Oligodendroglioma anaplásico

1.4.4. Oligoastrocitomas

Los oligoastrocitomas (OA) o gliomas mixtos son tumores constituídos por células con un doble componente celular: células que remedan a los astrocitos y células que remedan a los oligodendrocitos. Esta doble celularidad puede ocupar zonas diferentes en la lesión (variante compacta) o estar entremezcladas entre sí (variante difusa), siendo esta última situación la más frecuente con áreas donde las células tienen características intermedias entre las de un astrocitoma y las de un oligodendroglioma. No existe un consenso sobre el porcentaje que debe representar el componente minoritario para considerar el tumor como mixto pero muchos neuropatólogos utilizan el término siempre que identifican al menos algunas células (un campo de 100 aumentos) con células con rasgos oligodendrogliales, pues ello puede significar un mejor pronóstico al paciente que el diagnóstico de un astrocitoma del mismo grado. De igual modo que para los tumores oligodendrogliales puros, el OA anaplásico (OAA) se diferencia del OA de bajo grado por un elevado índice mitótico (≥ 6 mitosis x 10 campos de gran aumento), y la presencia de proliferación microvascular. La presencia de necrosis en un tumor mixto OA obliga a catalogar el caso como un grado IV, o GB con componente oligodendroglioma (figura 10).

Según la nueva clasificación de la OMS de 2016 la mayoría de los tumores que se designan como OA corresponden molecularmente a astrocitomas (con mutaciones de *ATRX* y *TP53*) u oligodendroglioma (con codeleción de 1p/19q) [5,17], siendo muy escasos los casos de OA donde se haya evidenciado ambos componentes de forma fenotípica y genotípica. Por todo ello en la actual clasificación de la OMS el “oligoastrocitoma” como entidad

cae en desuso catalogándose como NOS (no especificado) tanto el de bajo grado (II) y el de alto grado (III).

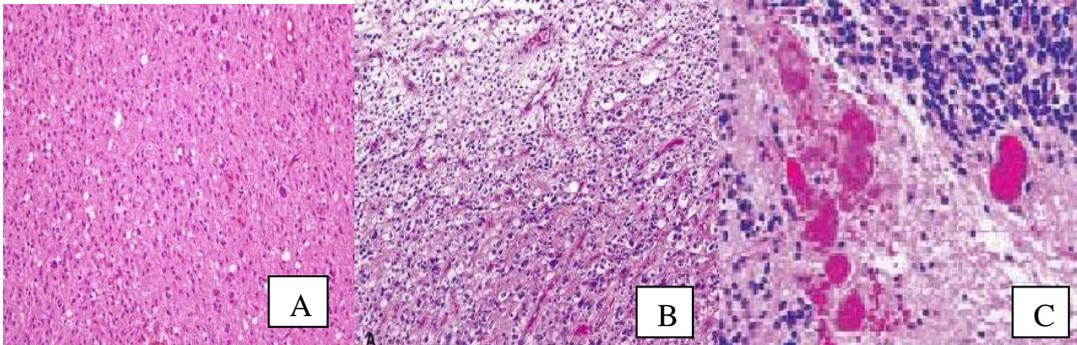


Figura 10.A: Oligoastrocitoma Grado II B: Oligoastrocitoma anaplásico C: GB con componente oligodendroglial

A continuación se expone un algoritmo de las clasificación de 2016 de los gliomas según la OMS (figura 11) [5].

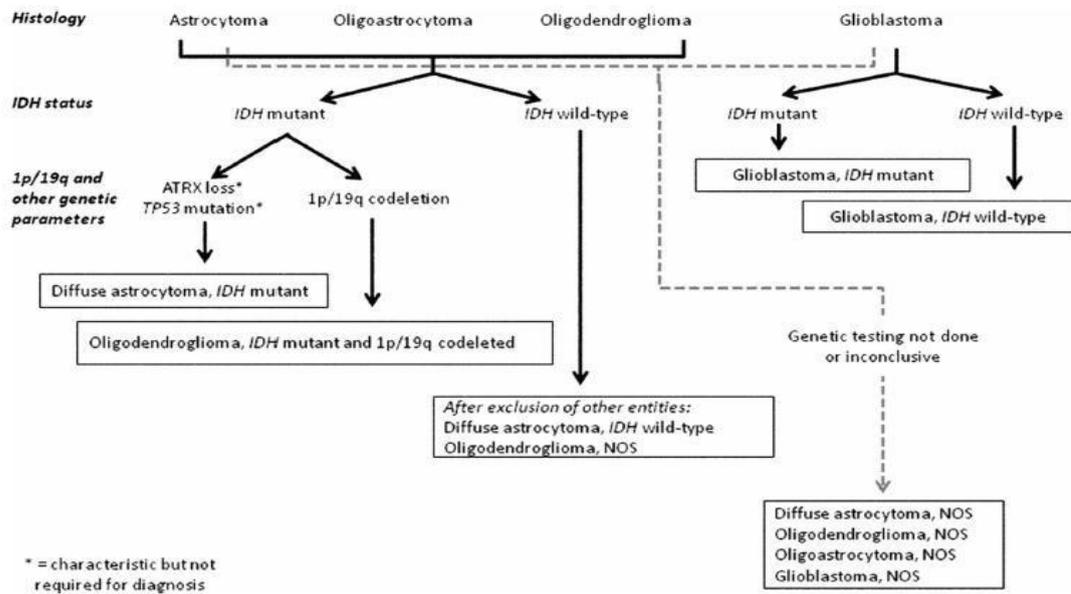


Figura 11. Algoritmo de la nueva clasificación de los gliomas (Louis, 2016)

1.5 Diagnóstico por imagen

1.5.1 Generalidades

Las técnicas de imagen se utilizan para obtener información sobre la localización, el subtipo y grado tumoral, así como planificar la estrategia a seguir. En situaciones de emergencia, la TC cerebral puede constituir la primera indicación debido a su velocidad en la adquisición y capacidad para detectar hemorragias en fase aguda, hidrocefalia o desplazamiento de estructuras es (similar a la RM). Pero fuera del contexto urgente, y salvo para detectar pequeñas calcificaciones o alteraciones óseas, el papel hoy en día de la TC en el manejo de los tumores cerebrales es solamente complementario.

La RM es la técnica diagnóstica de imagen más sensible para la detección y determinación de la extensión en los tumores cerebrales en general con y sin contraste (Gd-gadolinio) . La sensibilidad es del 72,5 % y especificidad del 65%, aumentando ésta si se añaden técnicas como la difusión, la espectroscopia y la perfusión [18].

Mediante el análisis de las secuencias se pueden caracterizar los tejidos. La utilidad básica de las imágenes potenciadas en T1 radica en que estas proporcionan un excelente detalle del parénquima y el tumor. La administración del contraste endovenoso aporta información sobre el grado de vascularización y de rotura de la barrera hematoencefálica intratumoral. La secuencia ponderada en T2 muestra la grasa en función de si es hipo o hiperintensa y el líquido, como una señal de alta intensidad, por lo que es útil en la identificación de lesiones patológicas que suelen caracterizarse por un aumento en el contenido de agua. La sustancia blanca por sus características histológicas diferenciadas (mielina) presenta hiposeñal comparativamente con la sustancia gris.

Por otra parte, la secuencia potenciada en T2 con tiempo de inversión, FLAIR (*Fluid Attenuated Inversion Recovery*). Esta secuencia elimina la señal del líquido libre, no ligado a proteínas (como por ejemplo el líquido cefalorraquídeo), pero no la señal proveniente de lesiones patológicas que suelen presentar aumento en su contenido de agua intracelular o edema, por lo que es útil en su identificación, haciéndose parte del protocolo de rutina.

Los gliomas de bajo grado (II) se caracterizan por ser homogéneamente isointensos a hipointensos en la secuencia T1 e hiperintensos en la T2 (figura 12). La captación de contraste es infrecuente, pero puede encontrarse más comúnmente en los oligodendrogliomas (25-50%). Tanto el edema vasogénico como el efecto masa son infrecuentes debido al lento crecimiento de estos tumores.

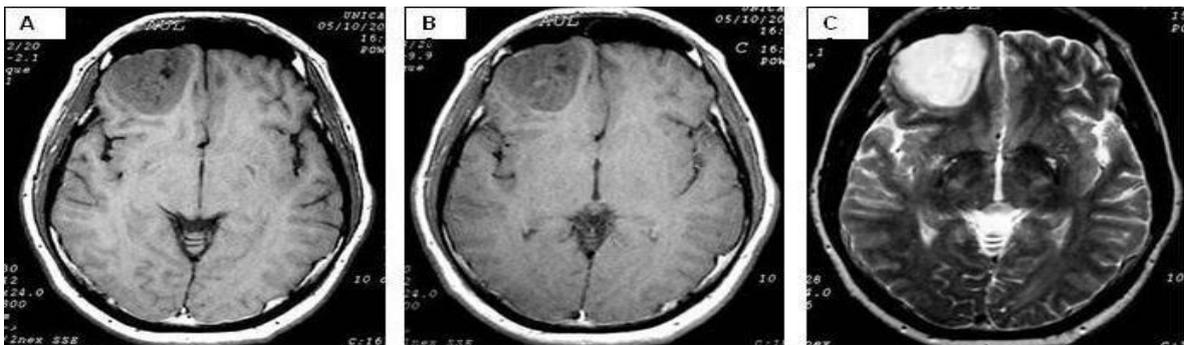


Figura 12. Oligoastrocitoma. A: Secuencia T1, B: Secuencia T1 con contraste, C: Secuencia T2

La RM presenta una tasa de falsos positivos en torno a un 50% en el diagnóstico de gliomas de bajo grado, mostrando así la heterogenicidad de éstos tumores. Esto expresa la posibilidad de que existan áreas de alto grado en tumores que no captan contraste [19,20]. Los criterios de imagen para la determinación del grado tumoral más fiables son el efecto masa, la necrosis y la captación del contraste. La aparición en los controles seriados de áreas de captación de contraste es un signo más fiable de transformación a un glioma de mayor grado que la definición de bordes, el efecto masa o la presencia de necrosis o hemorragia pudiendo en algunos casos observarse de forma simultánea áreas compatibles de bajo y alto grado (figura 13), [21,22].

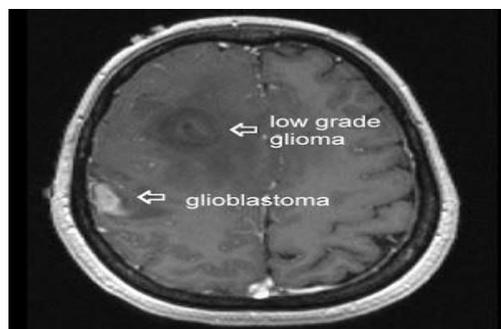


Figura 13. Áreas de glioma de alto (glioblastoma) y bajo grado (low grade) de forma simultánea

1.5.2 Diagnóstico por imagen de los diferentes tipos tumorales

La especificidad para la determinación del tipo tumoral es baja; la diferenciación entre los distintos gliomas se basa fundamentalmente en su localización y morfología, sin que haya diferencia significativa en la intensidad de señal entre los diferentes gliomas [23].

En relación a la reciente nueva clasificación de los gliomas basada en fenotipos histológicos y genotipos se ha observado que los gliomas *IDH* mutados tienden a presentarse en jóvenes, suelen ser de tamaño grande al diagnóstico, frecuentes a nivel del lóbulo frontal, no captantes de contraste y presentan componentes radiológicos de tipo quístico y difuso [24]. A continuación se describen los diferentes gliomas y sus características radiológicas:

Xantastrocitoma pleomórfico: Poco frecuente. Aparece en niños y adultos jóvenes. Generalmente aparece como tumor bien delimitado, parcialmente quístico, en localización superficial cortical supratentorial, más frecuente en lóbulo temporal. Puede tener adhesión a leptomeninge. En ocasiones aparecen más difusos con patrón infiltrativo giriforme. En RM aparecen iso o hipointensos en T1 e hiperintensos en T2. Puede existir intensa captación de contraste en el nódulo sólido.

Astrocitoma difuso: Afecta a niños y adultos de 20 a 40 años. De localización hemisférica en sustancia blanca, puede afectar al córtex adyacente. Generalmente se presentan como lesiones difusas infiltrativas, pero pueden aparecer como lesiones focales circunscritas. En RM son lesiones iso o hipointensas en T1, homogéneamente hiperintensos en T2. El edema, la hemorragia o la captación de contraste son poco frecuentes. Se ha descrito calcificación en el 15-20% en TC. Puede afectar al córtex y producir erosión del tejido óseo esponjoso indicando un crecimiento lento. En su extensión por los tractos de sustancia blanca puede condicionar crecimiento del hemisferio afecto. Según la extensión del mismo se considera una forma de gliomatosis cerebri. Según la presentación puede ser difícil de excluir una lesión de sustancia blanca no neoplásica (lesiones pseudotumorales inflamatorias). En ocasiones sufre degeneración maligna, que se debe sospechar si aparecen focos de captación de contraste o de restricción de difusión en el seguimiento.

Oligodendroglioma: Aparece en adultos con pico de incidencia entre 35 y 45 años. La mayoría son supratentoriales y son más frecuentes en el lóbulo frontal. En RM son lesiones focales bien delimitadas de sustancia blanca que pueden afectar al córtex y leptomeninges adyacentes, iso o hipointensas en T1 y con focos hiperintensos en T2, con captación moderada de contraste típicamente parcheada. Ocasionalmente aparecen mal delimitados, de aspecto infiltrativo. La presencia de calcificaciones suele ser frecuente (70-90%) y mejor valorada mediante TC. En ocasiones hay degeneración quística, pero la hemorragia y el edema son poco frecuentes. Si aparece en localización intraventricular, poco frecuente, es indistinguible por imagen del neurocitoma central.

Oligoastrocitomas: Se localizan preferentemente en los hemisferios con predominio en los lóbulos frontales y temporales. A nivel neuroradiológico pueden adoptar imágenes tanto de tipo oligodendroglioma y astrocitario.

1.5.3 Otras técnicas de imagen

RM ESPECTROSCOPICA (RMS)

La espectroscopia por RM permite valorar los cambios metabólicos que se producen en presencia de tumores, así como los relacionados con el tipo histológico, complementando así la información de la RM convencional. De la multitud de metabolitos que se pueden analizar en RMS, en el cerebro destacan 5 clases de moléculas: N-Acetil Aspartato (NAA), colina en estado libre o compuestos que contiene colina (fosfocolina y la glicerofosfocolina), creatina y fosfocreatinina, lactatos y lípidos.

En general, los gliomas de bajo grado muestran un menor descenso de N-Acetil Aspartato (NAA) y creatina (Cr), y un menor aumento de colina (Cho) que los gliomas de alto grado. Pueden mostrar aumento de mioinositol (Mi), no evidente en los tumores de alto grado. Los picos de lípidos y lactatos se relacionan con la presencia de necrosis, más frecuente en tumores de alto grado [25, 26,27].

Varios estudios han demostrado un beneficio en términos de supervivencia en pacientes con gliomas de bajo grado que presentan mutaciones del enzima isocitrato deshidrogenasa, dando a lugar un acúmulo del metabolito 2- hidroxiglutarato (2-HG) [28]. Natsumeda y

colegas [29] analizaron a 52 pacientes diagnosticados de gliomas grado II y III mediante RMS de 3.0-Tesla. Los resultados demuestran una mayor acumulación de 2HG en los gliomas con mutación de *IDH* asociada a una mayor supervivencia global (SG) comparado con los gliomas con bajos niveles de 2HG ($p = 0.0401$, Kaplan-Meier analysis) (figura 14 y 15. Natsumeda et al 2014). Por lo tanto, la detección del 2HG realizada de forma dinámica en el seguimiento del paciente podría servir para detectar una recurrencia o progresión o respuesta al tratamiento de una manera poco agresiva. Las concentraciones del 2HG reflejan cambios en la celularidad, esto es en la proliferación, pudiéndose objetivar niveles bajos de 2HG en el caso de células tumorales muertas debido a la radioterapia o quimioterapia.

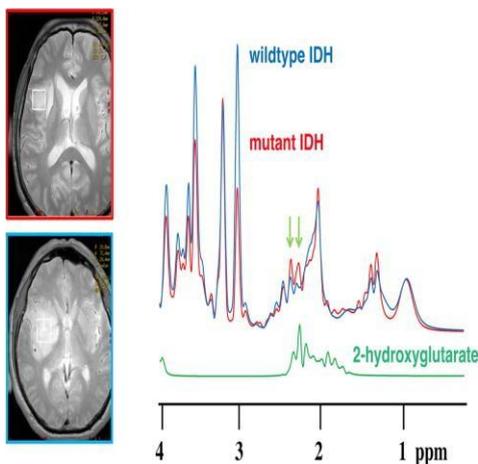


Figura 14. RMS: espectro nivel 2-HG y asociación con mutación *IDH* en Gliomas mutados (rojo) y no mutados (azul)

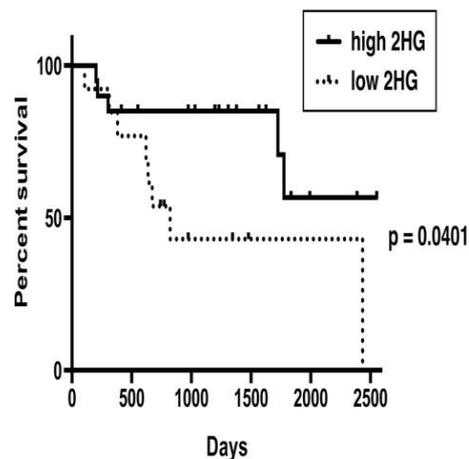


Figura 15. Curva de SG de Gliomas según nivel 2-HG.

De todas formas, otros estudios [30] han observado que el análisis de 2HG por RMS puede presentar una tasa significativa de falsos negativos, por lo que las concentraciones de este biomarcador no debe sustituir el diagnóstico histológico para la determinación del estado de *IDH*.

RM PERFUSIÓN

La proliferación vascular es un factor necesario y precoz en los tumores de mayor grado y puede identificarse estudiando el volumen sanguíneo cerebral relativo (rCBV) en la RM de

perfusión de primer paso de contraste. Se trata de una técnica funcional con capacidad para obtener mapas de volumen sanguíneo regional (VSR) del cerebro con alta resolución espacial y temporal, superior al SPECT y al PET.

Existen varias técnicas pero la más conocida es el contraste dinámico por susceptibilidad magnética (DSC) que utiliza una inyección rápida de gadolinio (Gd). Mediante los mapas de VSR es posible valorar la densidad o ingurgitación vascular de las lesiones (la cual es independiente al estado de la barrera hematoencefálica). Este dato permite clasificar los gliomas en alto y bajo grado con más exactitud que el estudio convencional, en el que la captación de contraste (más frecuente en gliomas de alto grado) indica una rotura de la barrera hematoencefálica, que también puede ocurrir en los gliomas de bajo grado.

En los estudios de perfusión con RM, las lesiones de bajo grado tienen valores bajos de rCBV, y se describen como lesiones hipoperfundidas (figura 16); por otro lado la mayoría de los astrocitomas demuestran un mayor, pero ligero, rCBV que el tejido normal, prediciendo así la presencia de captación de contraste y por lo tanto el grado tumoral.

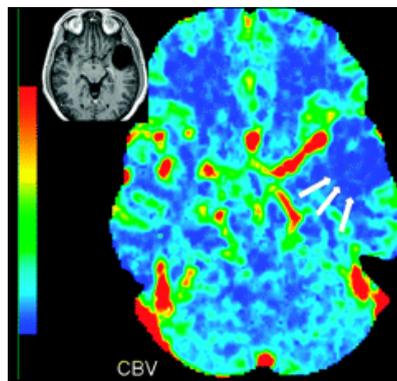


Figura.16 Astrocitoma Grado II muestra bajo volumen sanguíneo (CBV). Imagen arriba de T1 postcontraste muestra lesión temporal no captante de contraste sin edema perilesional (Jain AJNR, 2011)

RM DIFUSIÓN

La técnica de difusión muestra información del movimiento browniano del agua. En el cerebro, la mayoría de los cambios en difusión corresponden al intercambio de agua entre el espacio intra y extracelular, siendo menor el movimiento en el intracelular. A partir de la

secuencia de difusión se pueden obtener valores del movimiento del agua que se conocen como coeficiente de difusión aparente (ADC). En los tumores, el ADC está relacionado con la celularidad, de manera que aquellos con mayor celularidad presentan reducción importante del ADC, como son el linfoma y el PNET. Esto es debido a la mayor dificultad a la difusión a través de la doble capa lipídica de las membranas celulares. En el caso de los gliomas, también existe relación entre la celularidad y el ADC, por lo que la detección de áreas con reducción del ADC es indicativa de agresividad y se puede utilizar como ayuda para dirigir la biopsia. No obstante, los gliomas forman lesiones muy heterogéneas, donde la mezcla de edema, necrosis, tumor sólido o quístico, así como áreas hemorrágicas o calcificaciones, provoca imágenes muy complejas en difusión que requieren análisis detallado y correlación tanto con las secuencias convencionales como con los mapas de perfusión y la espectroscopia [31].

TOMOGRAFIA POR EMISION DE POSITRONES (PET)

La tomografía por emisión de positrones (PET) es otra técnica de imagen metabólica y molecular que ofrece información fisiológica y bioquímica relacionada con el metabolismo tumoral, la tasa de proliferación y la invasividad que puede contribuir a diferenciar enfermedades no específicas y grados tumorales, a una más precisa delimitación de los volúmenes tumorales y a una mejor diferenciación entre los cambios inducidos por el tratamiento y la recidiva. En la actualidad es una técnica que puede ayudar según el caso que se trate, tanto en el procedimiento diagnóstico, planificación terapéutica como en el seguimiento de los pacientes con gliomas.

El 18F-2-fluoro-2-desoxi-D-glucosa (18F-FDG) es el primer radiofármaco empleado para la detección tumoral, el establecimiento del grado tumoral y la evaluación de las alteraciones metabólicas peritumorales y a la distancia, así como para la valoración de la recidiva tumoral o la transformación del grado de malignidad. Se basa en la captación de glucosa marcada. Debido a la alta actividad glucolítica de la corteza cerebral normal, en los tumores cerebrales la sensibilidad y especificidad se ven limitadas dado que es más difícil delimitar el tejido sano del tumoral. Además existen lesiones no tumorales que también pueden captar 18F-FDG como los relacionados con procesos inflamatorios y/o infecciosos (sarcoidosis, abscesos).

La captación del FDG en los gliomas está relacionada con el grado histológico tumoral, de forma que los tumores de alto grado muestran una captación similar o superior a la corteza normal, al igual que las metástasis cerebrales, en cambio en los gliomas de grado II la captación es semejante a la sustancia blanca normal [32].

Por otra parte, la captación de aminoácidos (Aa) en el tejido cerebral normal es muy baja por lo que los radiofármacos con aminoácidos pueden conseguir un mayor contraste entre el tumor y el tejido sano, siendo independiente del realce de Gd que exista en la RM convencional. Existen diversos radiofármacos con aminoácidos utilizados en neuroncología como, ^{11}C -metil -metionina (^{11}C -MET), O- (2- [^{18}F] -fluoroetil -tirosina (^{18}F - FET) y 3,4 - dihidroxi - 6- [^{18}F] - fluoro - L - fenilalanina (^{18}F -FDOPA).

La elevada captación de los Aa permite distinguir mejor los gliomas de alto grado (III, IV) de los gliomas de grado II, los cuales no suelen captar Aa. El PET con Aa también identifica de una forma más exacta los márgenes del tumor más allá del área de captación de contraste que puede observar la RM en los gliomas de alto grado, así como diferenciar el tumor del edema no tumoral y del tejido normal, aportando también a su vez información funcional y metabólica sobre las diferentes áreas que pueden coexistir en el mismo tumor. Por lo tanto el PET con Aa puede tener su utilidad a la hora de planificar la extensión de la cirugía en los gliomas, y también como monitorización de la respuesta dependiendo del grado de captación de Aa, aunque en este sentido existen pocos estudios, sobre todo en el caso de los gliomas de bajo grado.

Entre los radiofármacos Aa el único asequible en nuestro medio es la MET (L-metil- C-metionina). La sensibilidad de la MET en el diagnóstico de los gliomas se encuentra entre 76 y 95% según las series. La especificidad de MET se sitúa en torno a 87-89%. No obstante las causas más comunes de falsos positivos de MET son el infarto o hemorragia aguda y subaguda, el hematoma, la leucoencefalitis y los abscesos cerebrales [33].

1.5.4 Aplicaciones especiales de la Neuroimagen

El neurocirujano debe planificar la cirugía evaluando qué técnica o combinación de técnicas es la mejor para el caso que ha de afrontar. En el caso de que el tumor se localice en áreas elocuentes o cerca de ellas, como la motora, la sensitiva o la del lenguaje, es de gran ayuda añadir una RM funcional a la RM diagnóstica tumoral para mejorar la planificación quirúrgica al igual que una valoración neuropsicológica para así poder determinar qué pruebas intraoperatorias son las más adecuadas para cada paciente, y también para determinar si existe o no un determinado déficit.

La neuronavegación es un procedimiento que se emplea para la cirugía de los tumores intraparenquimatosos y los localizados en profundidad, y no tanto los superficiales. El empleo del mismo ha reforzado la importancia de obtener la máxima reducción de tejido tumoral con la menor secuela posible.

El equipo cuenta con un sistema informático muy complejo capaz de tomar las imágenes de la resonancia magnética y la tomografía del paciente, para luego reconstruir en forma tridimensional la imagen del cerebro. Esto permite que el neurocirujano pueda obtener una visión precisa de la zona afectada, su ubicación exacta y determinar el acceso más adecuado de la misma. A través del microscopio, el profesional puede observar en forma constante la orientación y las características de la lesión que está extirpando.

De todas formas el problema de la neuronavegación es que se trabaja con imágenes virtuales (las imágenes captadas en los días previos a la cirugía). Durante la cirugía debido a diversas causas: pérdida de líquido cefalorraquídeo, disminución del tamaño tumoral, etc... existe un desplazamiento del cerebro que puede llegar a ser de más de 2cm y que puede comportar errores. Es lo que se conoce como "BRAIN SHIFT". Este error puede compensarse con el uso de la ecografía intraoperatoria o la RM intraoperatoria.

Las lesiones tumorales situadas en áreas elocuentes del cerebro o cerca de ellas merecen una atención especial ya que un abordaje demasiado agresivo o erróneo puede dejar secuelas neurológicas irreversibles. La evaluación de las mismas debe incluir una RM craneal (con al menos una secuencia 3 dimensional isométrica, conocida como neuronavegador), y según la localización una RM funcional. Tanto el mapeo cortical (

colocación de electrodos sobre el área temporal que se quiere reseca) como el subortical (estimulación directa con una sonda monopolar o bipolar para conseguir despolarización de las neuronas,aplicable a nivel frontal, occipital, parietal o temporal , para así conseguir respuesta) combinado con la neuronavegación ofrecen unas garantías máximas de seguridad y eficacia para la cirugía de lesiones adyacentes a las áreas elocuentes del cerebro (figura 17) [34] junto con otras pruebas previamente mencionadas como la ecografía y RM intraoperatorias.

Otra técnica de imagen a considerar es la tractografía de imagen de tensor de difusión (DTI, *diffusion tensor imaging*) la cual se aplica ampliamente en pacientes con glioma. Es una técnica avanzada de resonancia magnética no invasiva que permite la identificación in vivo de las trayectorias de los tractos de la sustancia blanca adyacentes al tumor y también puede mostrar los diversos efectos ejercidos por el tumor en los tractos .En la actualidad, la tractografía DTI es utilizada como examen preoperatorio para mejorar la planificación neuroquirúrgica como complemento al sistema de neuronavegación.

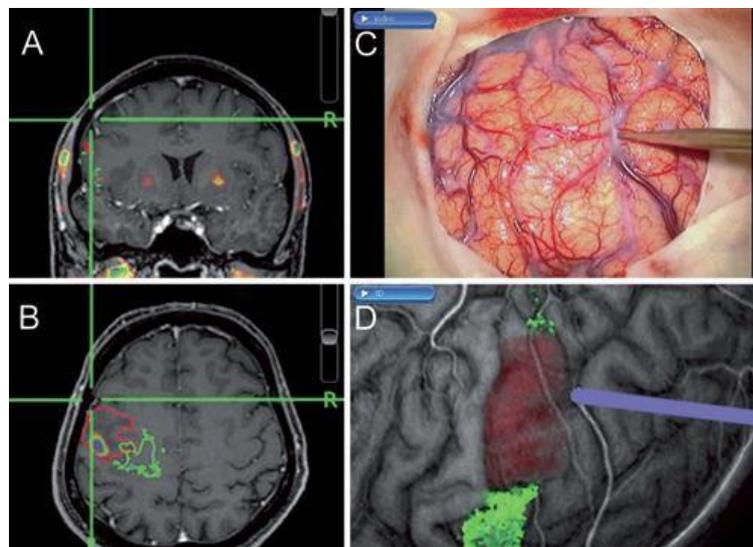


Figura 17. Navegación intraoperatoria en paciente con sospecha de glioma de bajo grado.
A y B: Visualización de los bordes del tumor (rojo) , área captante por PET (imagen coloreada) y tracto corticoespinal (verde) . C y d D : Correlación de la superficie cerebral y a vascularización con el modelo 3D que identifica la localización exacta del tumor (Mert et al , 2015)

1.6. Factores pronósticos

A continuación se exponen factores pronósticos individuales ya establecidos seguidos de diferentes clasificaciones pronósticas basadas en las mismas.

1.6.1 Factores individuales

Desde el punto de vista clínico la *edad* mayor de 40 años y un *KPS* < 70 % (*KPS* , index Karnofsky (Anexo 2) en el momento del diagnóstico son factores de mal pronóstico, observado en el análisis multivariante de 2 ensayos prospectivos [35,36]. También se ha sugerido una relación entre la edad y el index de proliferación tumoral (Ki-67) siendo mayor en el caso de los pacientes mayores de 40 años ,debido a posibles alteraciones en la reparación del ADN dando a lugar mutaciones que pueden promover una rápida progresión [37] .

La *presentación clínica* es otro factor pronóstico a tener en cuenta .Los pacientes que no presentan ningún déficit neurológico y debutan con crisis comiciales , suelen ser pacientes más jóvenes ,con tumores de pequeño tamaño y estado general óptimo , y por lo tanto presentan mejor pronóstico , en comparación con aquellos que presentan un déficit neurológico sin crisis comiciales [38] .

Desde el punto de vista *radiológico*, también existen parámetros relacionados con el pronóstico. Tumores de gran tamaño, no localizados en zonas lobares y/o que crucen la línea media suelen ser gliomas de peor pronóstico y con más tendencia a progresar a un tumor de mayor grado [36].La captación de contraste también se ha observado estar en relación con un peor pronóstico ($P < .0001$) [39].

La *histología* es un factor obvio a tener en cuenta .Los oligodendrogliomas son los de mejor pronóstico con una supervivencia media de 10 a 15 años, seguido de los oligoastrocitomas con pronóstico intermedio mientras que los astrocitomas puros son los que presentan el peor pronóstico con una SG media de 2-4 años. Esto es debido a que la mayoría de los tumores oligodendrogiales presentan la codeleción 1p/19q lo que les

confiere una quimiosensibilidad mayor que los tumores astrocíticos (ver capítulo Biología Molecular) [40].

El valor de la *extensión de la resección* quirúrgica ha sido un factor muy estudiado en cuanto a su valor pronóstico y los diversos análisis realizados han revelado resultados no concluyentes. Diversos estudios ha demostrado una mejoría en la supervivencia con el mayor uso de una cirugía extensa [41]. Una resección completa o > 90% del volumen tumoral está relacionado con una supervivencia a los 5 años de 93-97% comparado con un 41-84% o menos en el caso de una cirugía parcial o biopsia [42].

Por otro lado estos resultados no son consistentes [43] dado que existen estudios que no han demostrado este beneficio, lo cual podría estar justificado por una edad joven de los pacientes, los cuales son los que se someten a cirugías amplias debido a su buen estado general, y al contrario, los pacientes jóvenes intervenidos mediante biopsia o resecciones mínimas podrían presentar supervivencias duraderas debido a la edad como factor pronóstico independiente del grado de resección.

Con los nuevos avances en cuanto a un mayor conocimiento de las diferentes alteraciones moleculares implicadas en el desarrollo de los gliomas de bajo grado, se han detectado perfiles genéticos relacionados con una mejor supervivencia, como es la codeleción 1p/19q y la mutación del *IDH*, al contrario de la mutación *TP53* y la mutación del *TERT* que presentan un peor pronóstico (ver Capítulo Biología Molecular).

1.6.2 Agrupaciones pronósticas

Teniendo en cuenta los diferentes factores pronósticos se han desarrollado agrupaciones pronósticas para así mejor poder estratificar a los pacientes con gliomas de bajo grado e indicar un tratamiento más dirigido según el riesgo o el pronóstico del mismo.

En 1999, un trabajo colaborativo [44] combinó tres bases de datos de Europa y EE.UU., reuniendo un total de 401 pacientes elegibles, con edad igual o superior a 18 años, con astrocitoma, oligodendroglioma o tumores mixtos oligoastrocitarios grado II. Los factores analizados fueron: la edad al diagnóstico, el sexo, las convulsiones como síntoma inicial, la presencia de captación de contraste en la TC o la RMN, la KPS al diagnóstico, la

histología, la extensión de la cirugía, el momento de la radioterapia y la institución donde recibieron tratamiento. La mediana de la SG para el conjunto de pacientes fue de 95 meses (7,9 años).

Tanto en el análisis univariante como en el multivariante, las siguientes variables resultaron ser factores significativos de buen pronóstico: edad entre 18 y 40 años, convulsiones al inicio, $KPS \geq 70$, la institución donde se trató al paciente y la ausencia de captación de contraste. Con todo ello se proporcionaron 4 grupos pronósticos con SG (supervivencia global) significativamente diferentes, como se muestra en la tabla 8.

Tabla 8. Mediana de supervivencia según grupos de riesgo (Bauman ,1999)

Grupos pronóstico	Factores pronóstico	Mediana SG
1 (n=41)	IK <70 , Edad > 40 a	12 m
2 (n=34)	IK ≥ 70 , Edad > 40 a, Captación de contraste	46 m
3 (n=138)	IK < 70, Edad 18 - 40 a o IK ≥ 70 , Edad >40 a, No captación	87 m
4 (n=188)	IK ≥ 70 , Edad 18 - 40 a	128 m

La European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) en el año 2002 utilizó las bases de datos de dos ensayos clínicos [45]. Se aplicó el análisis de Cox a 332 pacientes del Ensayo 22844 y los resultados fueron validados en 288 pacientes del Ensayo 22845. Los pacientes con astrocitomas pilocíticos fueron excluidos. El análisis multivariante mostró que la *edad ≥ 40 años, la histología de astrocitoma, el diámetro máximo del tumor ≥ 6 cm, los tumores que cruzan la línea media y la presencia de déficit neurológico (definido como > 2 según la escala MRC, Medical Research Council, anexo 3) antes de la cirugía*, eran factores desfavorables para la supervivencia.

Los pacientes se agrupaban en dos grandes grupos, de bajo (0-2 factores) y alto riesgo (3-5 factores) con medianas de SG resultantes en el grupo de validación fueron 7,8 y 3,67 años, respectivamente (tabla 9) .Esta clasificación fue denominada **Pignatti** que es la que utilizamos en nuestro medio y por lo tanto en la que nos basamos en el presente estudio de cara al manejo de los factores pronósticos clínicos.

Tabla 9. Mediana de supervivencia según grupos de riesgo (Pignatti , JCO 2002)

		Grupo EORTC 22844				Grupo EORTC 22845			
		Supervivencia (años)				Supervivencia (años)			
Grupo riesgo	Score	Mediana	IC95%	HR	IC95%	Mediana	IC95%	HR	IC 95%
Bajo riesgo	0-2	7.72	6.55-9.25	1		7.80	6.77-8.90	1	
Alto riesgo	3-5	3.20	2.95-3.99	1.62	1.38-1.92	3.67	2.89-4.69	1.83	1.48-2.26

Posteriormente en el año 2011, Daniels y col.[46] publican otra clasificación pronóstica con datos de pacientes incluidos en dos ensayos prospectivos de la EORTC con gliomas de bajo grado, y posteriormente es validada con pacientes de ensayo del Intergroup 86-72-51. Este estudio incluyó 203 pacientes con glioma de bajo grado supratentorial intervenidos randomizados a tratarse con radioterapia a dosis 50.4 Gy versus 64.8 Gy. Los factores pronósticos a analizar fueron la histología, el tamaño tumoral, el déficit neurológico, la edad y el atravesar la línea media.El grupo de alto riesgo se definió por la presencia de > 2 factores. A parte de estos factores también fueron analizados la escala MiniMental (MMSE, anexo 4) , la extensión de la cirugía y la presencia de codeleción 1p/19q.

El MMSE fue recogido antes de la cirugía y después de la misma hasta los 15 años de seguimiento . Los resultados demostraron que el MMSE >26/30 era un factor pronóstico favorable significativo en el análisis multivariante de supervivencia global y supervivencia libre de progresión . En cuanto al resto de variables, en el análisis

multivariante se observó que el tamaño tumoral era un factor pronóstico significativo en cuanto a SG, mientras que en cuanto a la SLP los factores predictores fueron la extensión de la cirugía y la histología astrocítica.

Al analizar la supervivencia según la clasificación de la EORTC (tabla 10) se observó que el grupo de bajo riesgo (0-2 factores) presentaba una mejor SG (10.8 vs 3.9 años : $p < 0.0001$) y SLP (6.2 vs 1.9 años : $p < 0.0001$) respecto al de alto riesgo (≥ 3 factores).

Tabla 10. Asociación entre el Score pronóstico con la SG y SLP en años (Daniels, 2011)

Score	N(%)	Mediana SG (IC 95%)	P	Mediana SLP (IC 95%)	P
0	32 (16.8)	11.1 (8.2,13,0)		7.3 (4.3 ,9.8)	
1	67 (35.1)	10.8 (7.5,13.7)		6.4 (4,6 , 7,8)	
2	57 (29.8)	10.2 (6.8, 13,0)	< 0.001	5,4 (3,8,8.6)	< 0.001
3	30 (15.7)	4,0 (3.1,6,2)		1.9(1,1, 3,9)	
4	4 (2.1)	2,0 (0.3,6,6)		1,4(0,1, 6,1)	
5	1 (0.5)	1,2		1,2	
Missing	12				

Posteriormente, en el año 2013, Gorlia publicó [47] otro nuevo modelo pronóstico realizada a partir de pacientes incluidos en los 2 ensayos de EORTC (n= 339) ya anteriormente mencionados (22844, 22845). Los resultados se validaron con 450 pacientes incluidos en 2 ensayos llevados a cabo por grupos cooperativos norteamericanos. Tras realizar el análisis multivariante ,el estudio identificó 5 factores pronósticos para el modelo de SLP y 4 factores para el de SG los cuales figuran en la tabla 11.Como factores desfavorables en cuanto a SG y SLP fueron la *presencia de déficits neurológicos (recogidos en escala MRC, ver anexo 3) , un corto intervalo de tiempo desde los primeros síntomas (< 30 semanas) , la estirpe astrocítica y el tamaño tumoral mayor de 5 cm de diámetro*. En este caso ni la edad ni la extensión quirúrgica fueron factores significativos.

Tabla 11. Análisis multivariante de SLP y SG (Gorlia et al,2013)

Supervivencia libre de progresión		
Radioterapia inmediata	p=0.0008	HR= 0.62, IC 95%= 0.47-0.82
Tiempo desde primeros síntomas (<30 sem/ ≥ 30sem)	p=0.01	HR= 0.79,IC 95% = 0.53-0.92
Presencia déficit neurológico	p=0.0003	HR= 1.64,IC 95%= 1.25-2.15
Astrocitoma	p<0.0001	HR= 1.93,IC 95%=1.47-2.54
Tamaño tumoral (<5cm/≥5 cm)	p=0.004	HR= 1.53 ,IC 95%= 1.15-2.03
Supervivencia global		
Tiempo desde primeros síntomas (<30 sem/ ≥ 30sem)	p= 0.009	HR=1.51 ,IC95%=0.49-0.91
Astrocitoma	p <0.0001	HR1.96 , IC 95%= 1.43-2.69
Tamaño tumoral (<5cm/≥5 cm)	p= 0.001	HR=1.74, IC95% =1.25-2.43
MRC score	p= 0.0001	HR= 1.51, IC95% = 1.22-1.86

El estudio concluye con la identificación de 3 grupos de riesgo, bajo, intermedio y alto (tabla 12) con una mediana SG en el grupo de EORTC de 152,02 , 90,71 y 57,72 meses respectivamente.

Tabla 12. Comparación de SLP y SG entre los grupos EORTC/RTOG según grupos de riesgo (Gorlia et al,2013)

		Supervivencia libre de progresión			Supervivencia global			
		N/E	Mediana meses	p	N/E	Mediana meses	SG5a	p
Todos pacientes	EORTC	339/235	55.33	.01	339/183	86.54	65.92	.025
	RTOG/NCCTG	450/313	65.97		450/256	110.06	67.66	
Bajo riesgo	EORTC	104/50	86.28	.48	116/41	152.02	76.88	.092
	RTOG/NCCTG	240/153	86.54		229/110	139.17	76.91	
Intermedio riesgo	EORTC	115/77	56.48	.53	106/56	90.71	72.18	.67
	RTOG/NCCTG	113/108	43.73		102/65	86.60	61.78	
Alto riesgo	EORTC	119/108	39.33	.34	116/86	57.72	49.90	.55
	NCCTG	65/51	20.01		87/64	65.35	50.04	

(N) número de pacientes

(E) número de eventos

1.7 Tratamiento

1.7.1 Cirugía

La cirugía sigue siendo el principal tratamiento de los gliomas de bajo grado y su objetivo principal es la confirmación histológica de la lesión tumoral y mejorar los síntomas neurológicos, en el caso que los haya, aconsejándose que sea lo más extensa posible y asociada a una menor morbilidad neurológica. En el caso de lesiones captantes de contraste está indicada realizar una RM postoperatoria para definir la extensión de la resección tumoral, y así poder objetivar restos tumorales.

En cuanto a la indicación de la cirugía debido a que en ocasiones los gliomas de bajo grado se diagnostican de forma incidental, esto es en relación a traumatismos u otros síntomas no relacionados con el tumor como dolores de cabeza o vértigo [48], su indicación no está clara, a diferencia de lo que ocurre en los casos que se presentan con focalidad neurológica. Es por ello que se ha abogado por una conducta expectante en el caso de algunos pacientes asintomáticos dependiendo del tipo de lesión se trate..

La cirugía también tiene sus limitaciones debido al patrón infiltrativo que presentan los gliomas siendo más dificultosa la radicalidad de la misma, y por otro lado el riesgo que conlleva en cuanto a presentar una alteración neurológica secundaria, sobre todo si se trata de un área elocuente. Es por ello que es muy importante para la planificación quirúrgica la valoración neuropsicológica para determinar si existe o no un determinado déficit. En este caso la cirugía debe sustentarse en técnicas de imagen y neurofisiológicas que permitan mayor grado de resección sin incremento de la morbilidad postquirúrgica. Estas técnicas incluyen la monitorización de potenciales evocados somatosensoriales y motores, la RM funcional, los sistemas de neuronavegación, que permiten la elección del abordaje más adecuado disminuyendo la morbilidad y el tiempo quirúrgico y, en instalaciones hospitalarias adecuadas, la utilización de la RM y Ecografía intraoperatorias. De todas formas existen casos donde la cirugía extensa no es posible como en el caso de una lesión difusa profunda o localizada en área elocuente, la gliomatosis o pacientes considerados irresecables por razones clínicas, por lo que en estos casos se realiza sólo

una biopsia , siendo ésta menos beneficiosa debido a la tasa considerable de errores en el diagnóstico histológico debido a la naturaleza heterogenea de los gliomas [49, 50] .

En resumen, si el tumor no da síntomas o se encuentra localizado en la corteza elocuente, la indicación de la cirugía puede ser más compleja.

Cirugía inmediata o diferida

Todavía no hay datos que hayan demostrado una clara diferencia entre la cirugía inmediata y la diferida en términos de SG , teniendo en cuenta dos situaciones contrapuestas en las que nos podemos encontrar como pueden ser el intentar controlar los síntomas como las crisis comiciales o preservar la funcionalidad del paciente. Varios estudios observacionales retrospectivos han estudiado el papel de la resección y la observación en los pacientes con gliomas de bajo grado . Existen estudios retrospectivos que no han mostrado claras diferencias ni en la supervivencia ni en la tasa de transformación maligna entre la cirugía precoz o tardía [51,52] . En cambio otros estudios difieren en este sentido como el de Noruega [53] donde analiza pacientes de dos centros donde en uno los pacientes son tratados con resección inmediata y en el otro sólo se les realiza biopsia . Los datos de supervivencia favorecieron a los tratados mediante resección con una SG de 9,74 años (IC 95%, 7.5-11,9) respecto a los tratados sólo con biopsia que fue de 5,6 años (IC 95% 3,5-7,6,, p=0.047) sin diferencias en cuanto a la morbilidad postoperatoria (p=0.843). Estos datos también suceden en los casos descubiertos de forma incidental [54,55].

Cirugía extensa o parcial

Como en el caso de los gliomas de alto grado, el grado de extensión de la cirugía inmediata también tiene un impacto significativo en los resultados supervivencia libre de progresión y supervivencia global. Un estudio reciente prospectivo [56] de 28 pacientes estratificados según la extensión de la resección en total, subtotal (definido como lesión residual tras la cirugía) o parcial (definido como cirugía sólo citoreductora) ,observó una correlación entre el grado de resección con la tasa de recurrencia y con la transformación maligna. Todos los pacientes que fueron intervenidos mediante una cirugía parcial o biopsia (además de ser tratados mediante radioterapia postoperatoria)

presentaron una recurrencia en forma de un glioma de mayor grado a diferencia de los pacientes tratados mediante cirugía total y subtotal .

Un estudio más amplio de 216 pacientes [57] con gliomas de bajo grado observó una supervivencia a 5 años del 97% cuando la extensión de la resección era mayor del 90% y una supervivencia a 5 años del 76% en el caso de resección < 90 %.

Por otro lado existen estudios que no corroboran estos resultados como el publicado por Shaw [58] donde de forma prospectiva analiza en pacientes con gliomas grado II supratentoriales (incluidos en el ensayo RTOG 9802) el papel de la extensión de la cirugía mediante un seguimiento con RM cada 6 meses (RM incluidas antes y después de la cirugía). Se incluyen un total de 111 pacientes tratados mediante una cirugía total y definidos de buen pronóstico según estas características : < 40 años , KPS y escala neurológica óptima (definida como NFS score < 3, anexo 4). Cabe destacar que el 48% de las RM preoperatorias presentaban captación de contraste. La SG a los 5 y a los 2 años fueron de 73% y 99% respectivamente.

Tras haberse realizado el análisis multivariante se observó que los factores predictores de SLP fueron: la presencia de componente astrocitario (HR =2.09,IC 95% 1.11-3.96 ; p=0.02), el grado de tumor residual ≥ 1 cm según la RM postoperatoria (HR =3,54,IC 95% 1,83-6.84; p= 0.0002) y el diámetro ≥ 4 cm del tumor primario previo a la cirugía (HR 1.98,IC95% 1,01-3,89;p=0.05). En base a estos factores se agruparon los pacientes en grupos de pronóstico favorable , intermedio y mal pronóstico (figura 18), con una SG a 5 años de 70 % en el grupo de buen pronóstico y 13% en el de mal pronóstico.

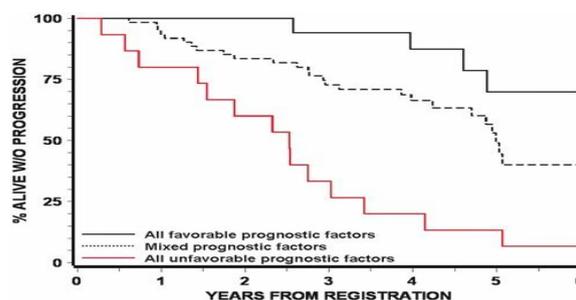


Figura 18. Curva de SLP de acuerdo a los 3 grupos pronósticos : buen pronóstico (< 1 cm tumor residual , diámetro tumoral < 4 cm y histología oligodendrogliol) , mal pronóstico (≥ 1 cm tumor residual , diámetro tumoral ≥ 4 cm y histología astrocítica (Shaw, 2008)

Curiosamente la SLP era similar, 48% a los 5 años , a la SLP que presentaron los pacientes incluidos en el estudio RTOG 9802 (n= 251) de mal pronóstico (pacientes con edad > 40 años o edad < 40 años tratados mediante cirugía no total y posterior tratamiento adjuvante) , la cual era de 50% .

La RM postoperatoria reveló que el 59% de los pacientes presentaban una lesión <1 cm residual con una tasa de recurrencia del 26% , el 32% una lesión residual de 1-2 cm con una tasa de recurrencia del 68% y el 9% una lesión residual de > 2 cm con una tasa de recurrencia del 89%. El estudio concluyó que los pacientes jóvenes tratados mediante una cirugía total presentaban un riesgo > 50% a presentar una progresión a 5 años, de allí que se planteó la necesidad de realizar tratamiento postoperatorio o adjuvante teniendo en cuenta otros factores .

En definitiva en cuanto a papel de la cirugía, la mayoría de los estudios que han analizado el valor de la misma están basados en estudios observacionales. La mayoría de ellos concluyen que la realización de una resección máxima puede ser un factor pronóstico favorable , aunque los resultados son contradictorios seguramente debido a que existan otros factores que puedan influir en este hecho .Por otro lado no existen muchos estudios con imagen postoperatoria y la estimación del cirujano es normalmente de limitada precisión .

A pesar de que la mayoría de los estudios han demostrado un beneficio en la supervivencia a favor de la cirugía, también es verdad que ésta no está exenta de posibles complicaciones y morbilidad neurológica . Es por ello que en el caso de pacientes asintomáticos se podría plantear una cirugía diferida.

Cirugía a la recurrencia

En caso de que un paciente presente una recaída la exéresis tumoral ha de ser el tratamiento a realizar siempre que sea posible [60].

Como los gliomas de bajo grado no suele presentar captación de contraste en la RM el objetivo de la cirugía tanto en la presentación como en la recidiva debe ser reseca , si es

posible, la enfermedad visible en la secuencia FLAIR en la RMN, pudiendo estar en relación a una mejor supervivencia a largo plazo en comparación con la simple exéresis > 90 % del tumor visible a la imagen sin tener en cuenta la secuencia FLAIR por RM. [60, 61].

En un estudio con un seguimiento de 15,9 años, se informó que la ausencia de tumor residual después de la exéresis inicial y la repetición de la misma a la recurrencia se asoció con un aumento significativo del SG (16,7 años \pm 1,8 en el caso de ausencia de tumor residual frente a 10,5 años \pm 1,0 en el caso de presencia de tumor residual tras la cirugía inicial [P = 0,004]; y en el caso de exéresis a la recurrencia se observó 17,2 años \pm 1,7 frente a 9,8 años \pm 0,9 [P < 0,001] en los que presentaban tumor residual [62]. Tras un análisis multivariante la resección máxima al diagnóstico y a la recurrencia se asoció a un pronóstico favorable, independientemente de la edad del paciente, la patología, la quimioterapia o la radioterapia (RT).

Si bien la exéresis es el tratamiento idóneo siempre que sea posible, este no está exento de complicaciones. De todas maneras parece que estudios retrospectivos han llegado a la conclusión de que realizar varias exéresis en los gliomas de bajo grado a medida que presentan recurrencias implica un beneficio en forma de SG a 10 años de 57% en pacientes seleccionados [62].

1.7.2 Radioterapia

Los gliomas de bajo grado dependiendo de factores pronósticos antes mencionados son estratificados en bajo o alto riesgo de recaída. Según criterios clínicos y más recientemente también moleculares, y aunque su supervivencia es más favorable que los gliomas de alto grado, debemos tener en cuenta que los gliomas de bajo grado pueden progresar a gliomas de mayor grado. Es por ello que una vez sometidos a una cirugía los gliomas de alto riesgo deben ser tratados con terapias como la radioterapia y/o quimioterapia con la intención de minimizar el riesgo a presentar una recidiva y con ello a una transformación más maligna.

Actualmente la RTE (radioterapia externa) inmediata debe administrarse después de la resección (3-6 semanas siguientes a la cirugía) y la dosis recomendada es de 45-54 Gy. Según la NCCN, en los pacientes con gliomas de bajo grado la dosis estándar a administrar se encuentra entre 45 y 54 Gy (fracciones de 1.8 a 2.0 Gy). La administración de dosis mayores conlleva a más efectos adversos y por otra parte no ha demostrado mayor beneficio en supervivencia. El volumen tumoral diana a tratar se define como el área en la secuencia T2 de la RM más 1-2 cm de margen.

La toxicidad relacionada con la RTE conlleva a una alteración neurocognitiva la cual se clasifica en varios tipos. La toxicidad aguda es la que se acontece dentro de los días siguientes al tratamiento, es debido al edema cerebral y se manifiesta con empeoramiento del déficit neurológico de base del paciente, nueva focalidad neurológica o, en ocasiones, cefalea y/o vómitos resolviéndose habitualmente con corticoesteroides. La toxicidad subaguda es la que aparece entre las 6 semanas y los 6 meses siguientes a la radioterapia, y presumiblemente es el resultado de una desmielinización reversible, causando empeoramiento neurológico.

La toxicidad crónica, es aquella que aparece más allá de los 6 meses siguientes, normalmente años, a la irradiación. Provoca un deterioro neurológico progresivo y en ocasiones demencia, esto es la leucoencefalopatía rádica la cual puede desarrollarse incluso años después de la exposición a la irradiación dando a lugar una pérdida progresiva de la función motora, función ejecutiva y cambios de personalidad [63].

Es por ello que debido a la supervivencia variable que presentan los pacientes con glioma de bajo grado (2 años- décadas) la calidad de vida y la función neurocognitiva están siendo un factor importante a la hora de decidir el tratamiento en estos pacientes. Es por ello que se está llevando a cabo un ensayo RTOG 0925 en paciente con glioma grado II de alto riesgo de recidiva que evaluar la función neurocognitiva, calidad de vida y el control de crisis comiciales tras la cirugía.

Por lo tanto debido a la morbilidad asociada a la RTE, debemos seleccionar la indicación en cada caso. Es por ello que se ha investigado el papel de la RTE inmediata o diferida y la dosis de la misma, puntos clave que comentamos a continuación.

En relación a los datos publicados del ensayo EORTC 22033 (ver más adelante en capítulo Quimioterapia) se ha observado que a radioterapia frente a la quimioterapia administrada en gliomas de bajo grado tras la cirugía, no implica un mayor deterioro neurológico presentando similares resultados en cuanto a la escala MMSE y calidad de vida tras un seguimiento de 36 meses [64].

Dosis de Radioterapia

La dosis óptima de RTE a administrar también se ha analizado. El estudio EORTC 22844 es un estudio aleatorizado, en pacientes con glioma supratentorial de bajo grado, en el que éstos se aleatorizaban a recibir 59,4 Gy en 6,5 semanas frente a 45 Gy en 5 semanas. No se encontró una diferencia significativa en la supervivencia entre los dos tratamientos. Se efectuó un estudio de calidad de vida, que mostró una mayor toxicidad para el grupo de dosis alta, a corto y medio plazo como mayor astenia, insomnio y peor calidad de vida [65]. Otro estudio fase III con 203 pacientes randomizó la dosis de RTE a 50,4 Gy en 28 fracciones versus 64.8 Gy en 36 fracciones obteniendo una tasa de supervivencia y necrosis algo mayor a favor del tratamiento con mayor dosis [66].

Radioterapia inmediata o diferida

El ensayo EORTC 22845 incluyó 311 pacientes con gliomas de bajo grado intervenidos que eran randomizados a 54 Gy postoperatorios u observación. La supervivencia libre de enfermedad a los 5 años fue mayor en el grupo tratado mediante radioterapia inmediata (5,3 versus 3,4 años, $p < 0,0001$), pero no hubo diferencias en cuanto a supervivencia global a 5 años entre las dos ramas (7,4 y 7,2 años). En el grupo control, el 65% de los pacientes llegaron a recibir radioterapia a la progresión. A 1 año de seguimiento, el control de las convulsiones era mejor en el grupo de tratamiento precoz. Aunque en el estudio mencionado no se efectuó un análisis de la calidad de vida, es posible que el retraso en la radioterapia retrase también la toxicidad neurocognitiva producida por la misma. Además, el 35% de los pacientes de la rama control no precisaron radioterapia, con un seguimiento de 7,8 años [67,68]. La conclusión de los autores es que la radioterapia puede diferirse en los pacientes con glioma de bajo grado en buena situación clínica y sin síntomas relacionados con el tumor siempre que se haga un seguimiento cuidadoso.

Por otra parte hay que tener en cuenta el beneficio que aporta la radioterapia no sólo en SLP si no también en el control de síntomas como las crisis comiciales [69].

Radioterapia en combinación con Quimioterapia

El estudio RTOG 9802 [79] randomizó un total de 251 pacientes con glioma de bajo grado con alto riesgo (edad >40 años o resección subtotal) a radioterapia postoperatoria con o sin quimioterapia según esquema PCV (procarbazona, CCNU, vincristina). Tras realizar la estratificación mediante la edad, Karnofsky, histología y presencia o no de captación de contraste los pacientes eran randomizados a 54 Gy de radioterapia sola o seguida de 6 ciclos de PCV. En cuanto a la SLP a los 5 años se encontraron diferencias a favor de la quimioterapia siendo de 46% versus 66% en el grupo tratado sólo con RTE comparado con el tratado también con quimioterapia respectivamente (HR=0.6, IC 95% 0,41-0.86 , p=0.06) . En cuanto a la SG a 5 años no se observaron diferencias significativas con un 63% versus 72%, respectivamente, teniendo en cuenta que 2/3 de los pacientes tratados sólo con RTE recibieron a la progresión quimioterapia. En los pacientes supervivientes a los 2 años(n= 211) sí que se observaron diferencias tanto a la SLP y SG , con un menor riesgo de muerte del 48% y menor riesgo de progresión en el 55% en los pacientes tratados con la combinación ,lo que sugirió un beneficio a largo plazo en cuanto a la supervivencia .

Recientemente Buckner y col. han publicado [71] el último análisis tras un seguimiento de 11,9 años donde se demuestra un beneficio en SG a favor de la combinación con 13,3 años en comparación con el grupo sólo tratado con RTE con una SG de 7,8 años. En cuanto a la SLP a 10 años, la combinación mantiene su superioridad con un 51 % frente a un 21 % en el caso de la RTE sola. Cabe destacar que el beneficio se observó en todos los subtipos histológicos, aunque no fue significativo en el caso de los astrocitomas (HR 0.73 (IC 95%, 0.40-1.34 , p= .31) .

Un subanálisis exploratorio analizó el estado mutacional del *IDH1* (R132H) por IHC en 113 pacientes (45% del total de pacientes por cada grupo de tratamiento) .Las mutaciones del *IDH1* fueron detectadas en 61% en los pacientes tratados con la combinación y en el 64% de los tratados con RTE sola. La presencia de la mutación *IDH1* se relacionó con una mejor SLP y SG independiente al tipo de tratamiento (p=

.003, $p = .02$, respectivamente) con una mediana de SG de 13.1 años en los pacientes mutados frente a 5.1 años en los no mutados (IC 95%; 1.9-11.5, $p= .02$ figura 19). También se observó que entre los pacientes que presentaban la mutación *IDH1* , aquellos tratados mediante la combinación presentaban una mejor SLP y SG ($p < 0.001$, $p = 0.02$, respectivamente , (figura 20 a-b).

Por otra parte dado el escaso número de pacientes que no presentaban la mutación *IDH1 R132H*, la relación entre el tipo de tratamiento y la supervivencia no se pudo analizar en este subgrupo .

El análisis multivariante en términos de SLP tras 1 año de seguimiento identificó como factores pronósticos favorables la RTE combinación con PCV , el subtipo histológico oligodendroglioma y la presencia de mutación *IDH1 R132H*. En cambio en términos de SG la mutación *IDH1* no fue un factor significativo a diferencia del resto de las variables incluida la edad (tabla 13) .

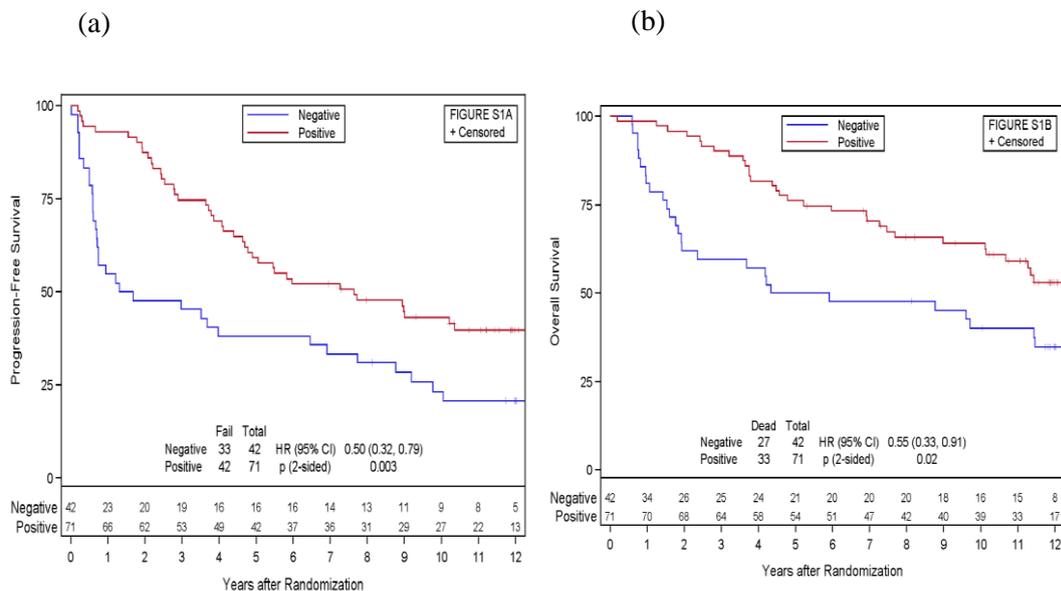


Figura 19. Supervivencia libre de progresión y global según mutación *IDH1* en gliomas de bajo grado (Buckner 2016)

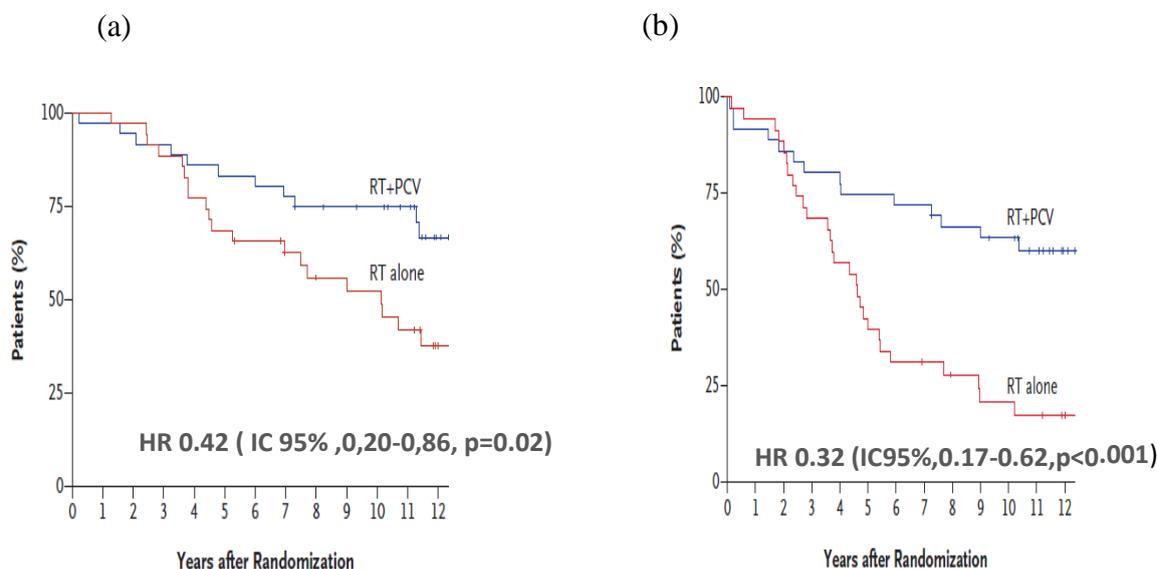


Figura 20. SG (a) y SLP (b) en gliomas de bajo grado con presencia de mutación *IDH1* R132H según grupo de tratamiento (Buckner 2016)

Tabla 13. Análisis multivariante de SLP y SG (Buckner 2016)

A) Multivariable analysis for progression-free survival		
Variable	p-value	Hazard Ratio (95%CI)
(Bolded value has favorable outcome)		
Assigned treatment: first one year follow-up* (RT+PCV vs. RT alone)	0.504	0.75 (0.33, 1.72)
> 1year follow-up* (RT+PCV vs. RT alone)	<.001	0.24 (0.12, 0.45)
IDH1-R132H Mutation (Absent vs. Present)	0.023	0.58 (0.36, 0.93)
Histology (Astrocytoma vs Oligdendroglioma)	0.037	0.50 (0.26, 0.95)
(Oligoastrocytoma vs Oligdendroglioma)	0.042	0.58 (0.34, 0.98)
*1 year was the optimal survival time which yielded the largest log partial likelihood Model derived from stepwise selection.		
Variable(s) not included in final model: age, gender, surgery, KPS, and contrast (dropped out during the stepwise selection process)		
B) Multivariable analysis for overall survival		
Variable	p-value	Hazard Ratio (95% CI)
(Bolded value has favorable outcome)		
Assigned treatment: first one year follow-up* (RT+PCV vs. RT alone)	0.839	1.15 (0.30, 4.33)
> 1year follow-up* (RT+PCV vs. RT alone)	0.001	0.35 (0.19, 0.66)
IDH1-R132H Mutation (Absent vs. Present)	0.124	0.66 (0.39, 1.12)
Histology (Astrocytoma vs Oligdendroglioma)	0.012	0.38 (0.18, 0.81)
(Oligoastrocytoma vs Oligdendroglioma)	0.001	0.35 (0.19, 0.66)
Age** (<40 vs. >=40)	0.014	0.50 (0.29, 0.87)

1.7.3 Quimioterapia

Al igual que en el caso de la radioterapia, la indicación de la quimioterapia es un estándar en el tratamiento postquirúrgico en los gliomas de bajo grado y de alto riesgo de recidiva, en base a factores pronósticos.

Debido a su alta quimiosensibilidad, los primeros estudios se realizaron en pacientes con oligodendrogliomas (OD), y con el esquema PCV(esquema basado en procarbazona, ciclofosfamida y vincristina), el cual demostró eficacia en los oligodendrogliomas anaplásicos [72] siendo uno de los más utilizados en gliomas de bajo grado al igual que la temozolamida (TMZ). Los dos agentes presentan similar eficacia, a falta de resultados de un ensayo comparativo entre ambos el cual está en curso (ver más adelante), aunque con un perfil de seguridad más favorable de la TMZ.

La Quimioterapia como tratamiento adyuvante a la cirugía

La mayoría de los estudios (ensayos fase II) que analizan el papel de las nitrosureas y la temozolamida como tratamiento inmediato a la cirugía, se basan en gliomas de componente oligodendroglioma, los cuales no han demostrado un beneficio significativo en cuanto a supervivencia en los pacientes tratados mediante quimioterapia respecto a los únicamente tratados mediante cirugía, pero sí en cambio un mayor control de síntomas como la epilepsia [73,74].

En ese sentido Buckner y col. [73], llevaron a cabo un ensayo fase II donde incluyeron una serie de 29 pacientes con OD y OA tratados mediante biopsia o resección incompleta y se les trataba con el esquema PCV intensificado antes de la radioterapia (la cual se administraba a 59,4 o 54 Gy a las 10 semanas de finalizar la quimioterapia). Se objetivaron 52% de respuestas (según revisión radiológica centralizada). La toxicidad sin embargo fue considerable especialmente digestiva y hematológica (75% de los pacientes presentaron leucopenia G3-4 y 64% trombocitopenia G3).

Por otro lado Brada y col.[74] realizaron otro ensayo fase II donde incluyeron 30 pacientes (17 astrocitomas, 11 OD, 2 OA) intervenidos mediante biopsia o resección

incompleta que fueron tratados con temozolamida (pauta convencional de 200 mg/m² día , día 1 a 5 cada 28 días) hasta un máximo de 12 ciclos o progresión . La respuesta por RM en secuencia FLAIR fue de 10% respuestas parciales (respuesta parcial se definida como reducción del $\geq 50\%$ tamaño) y un 38% de estabilizaciones. El 96% de pacientes con déficit presentaron mejoría en su calidad de vida , y en el 56% de los pacientes con crisis epilépticas se observaron mejorías o desaparición de las mismas .

La Quimioterapia frente a Radioterapia

Por lo tanto aunque se observa el papel beneficioso en cuanto a control de síntomas que puede ofrecer la quimioterapia tras una cirugía , habría que ver si este hecho es comparable al papel de la radioterapia como tratamiento adyuvante tras la exéresis del tumor . En este sentido los ensayos fase II ya previamente citados u otros han observado tasas de respuesta tumorales similares a los conseguidos con la radioterapia [75].

Recientemente se han publicado [76] los resultados del ensayo fase III, EORTC 22033-26033. El estudio ha incluido 477 pacientes con gliomas de bajo grado y con al menos un factor de alto riesgo (edad > 40 años, progresión, tamaño tumoral > 5 cm, afectación de la línea media por parte del tumor o presencia de síntomas neurológicos). Destacar que sólo el 15% de los pacientes habían sido sometidos a una exéresis completa. Los pacientes fueron randomizados a RTE a dosis 50,4 Gy o TMZ a dosis de 75 mg/m²/d durante 21 días cada 28 días por ciclo) durante 1 año (12 ciclos) o hasta la progresión. Los pacientes fueron clasificados según factores clínicos, radiológicos y moleculares (pérdida alélica de 1p). Tras un seguimiento de 48 meses no hubo diferencias en cuanto a SLP sin poder alcanzar la mediana de SG (figura 21).

Por otro lado se realizó un análisis exploratorio donde 318 pacientes fueron clasificados según perfiles moleculares ya definidos recientemente (*IDH* mutados con/sin codelección 1p/19q, o *IDH* no mutados) . Se observó una diferencia en SLP a favor de los pacientes con mutación *IDH* respecto a los no mutados independiente del tipo de tratamiento (p= 0.013, figura 21).

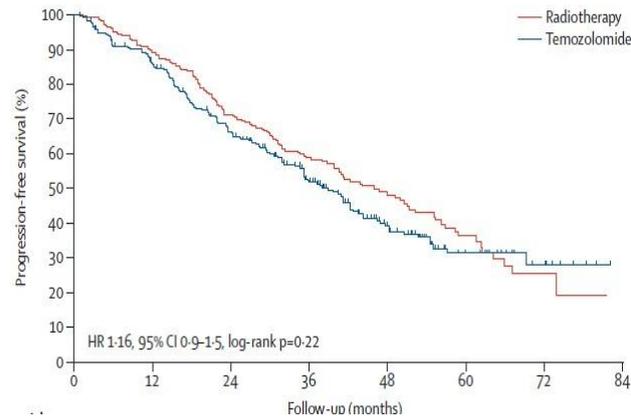


Figura 20. SLP de Gliomas de bajo grado según grupo de tratamiento (Baumert 2016)

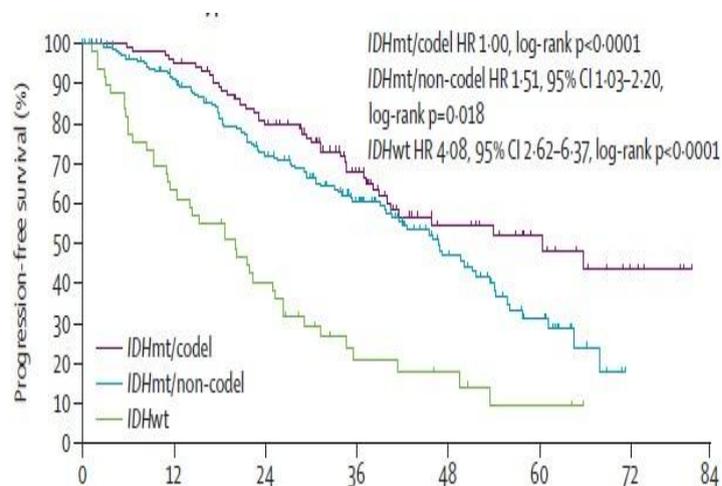


Figura 21. SLP de Gliomas de bajo grado según perfil molecular (Baumert 2016)

La Quimioterapia en combinación con Radioterapia

Buckner recientemente ha publicado los resultados del ensayo RTOG 9802 [70], más arriba mencionados, donde se observa una mejoría en cuanto a SG en los pacientes tratados con RTE y quimioterapia (basada en el esquema PCV) en comparación con los pacientes solo tratados con RTE. Existe otro estudio en marcha que compara la TMZ con el esquema PCV en combinación con RTE. El estudio aleatorizado fase III CODEL (NCT00887146) incluye pacientes con glioma anaplásico (grado III) y de bajo

grado (grado II) que presenten la codelección 1p/19q . Los pacientes son randomizados a RTE concomitante a temozolomida y posterior adyuvancia con TMZ o RTE seguida de quimioterapia adyuvante con PCV .

La Quimioterapia a la recurrencia o progresión

El empleo de la quimioterapia en esta fase conlleva varias dificultades debido a que es difícil evaluar la progresión o recurrencia tras haber realizado previamente radioterapia debido a la posibilidad de confundir imágenes de radionecrosis con falsas progresiones , y por otra parte también existe la dificultad de los fármacos para alcanzar el tejido tumoral debido a la barrera hematoencefálica; y por otro lado no siempre se obtiene la confirmación patológica del grado tumoral en el momento de la recurrencia .

Diversos estudios han demostrado eficacia de la quimioterapia (PCV, temozolamida) en los oligodendrogliomas recurrentes. Kaloshi [77] , en un estudio retrospectivo analizó 149 pacientes con glioma de bajo grado en progresión tratados con TMZ a dosis de 200mg/m² d1-d5 cada 28 días por ciclo (pauta convencional) . La respuesta fue medida mediante una revisión centralizada de la RM. La tasa de respuesta fue de 53% y estabilización del 37% . La mediana de SLP fue de 28 meses (IC 95% ; 23,4 -32,6).

La codelección 1p/19q se observó en 42% de los casos analizados (n = 86) , el cual fue asociado a una mayor tasa de respuesta (p= 0.029) , mayor duración de la respuesta (p= 0.017) y mayor SLP (p=4.10) y SG (p = 0.04) .

El estudio EORTC 26971 [78] analizó la eficacia de la temozolamida a la recurrencia y demostró una tasa de respuestas del 50% en pacientes con gliomas recurrentes de componente oligodendroglioma. Se trataba de un estudio prospectivo no randomizado fase II donde se incluyeron un total de 38 pacientes con gliomas de bajo grado (OD , OA) tratados previamente mediante cirugía y radioterapia y que se encontraban en progresión radiológica por RM por lo que se trataron con TMZ (pauta convencional) con un total de 12 ciclos .Se observaron un total de 52.6% (20 /38) de tasa de respuesta (n= 10 respuesta completa). El tiempo a la progresión fue de 10.4 meses (13.2 meses en los pacientes respondedores), con un 40% de pacientes vivos a los 12 meses del inicio del tratamiento.

El papel del esquema PCV también ha sido analizado en los gliomas recurrentes (OD , OA) tras haber sido tratados mediante cirugía con o sin radioterapia como en el estudio de Soffieti [79] ,donde incluyó un total de 26 pacientes en progresión por TC o RM . Los pacientes fueron tratados mediante 6 ciclos de PCV con una tasa de respuestas del 62 %. La mediana de tiempo a la progresión fue de 24 meses .

Por otra parte también se ha analizado el papel de la quimioterapia en pacientes con astrocitomas observándose menos tendencia a presentar respuestas objetivas y más predominancia a estabilizaciones. Taal [80] analizó este hecho en un total de 58 pacientes con astrocitomas de bajo grado tratados previamente mediante cirugía y radioterapia los cuales tras progresar fueron tratados mediante TMZ dosis 200 mg/m² día 1 ad 5 cada 28 días . La media de ciclos administrados fue de 14 (rango 2-30). La SLP a los 6 meses fue de 67% y la mediana de SG de 14 meses. La tasa de respuestas objetivas fue de 54%.

En definitiva el tratamiento standard tras la cirugía en los pacientes con glioma de bajo grado y de alto riesgo es la combinación de Radioterapia (50,4Gy) y Quimioterapia (esquema PCV, siendo incierto el papel de la mutación *IDH* en este sentido .

1.8 Biología molecular

1.8.1 Generalidades

Los gliomas constituyen una gran variedad de tumores en cuanto a histología y grado de malignidad. Los que son de grado II (a diferencia de los de grado I) son tumores invasivos con un comportamiento agresivo a nivel local e incurables con los tratamientos actuales debido a su capacidad recidiva y de progresión a lesiones de mayor grado (anaplásico o grado III , glioblastoma o grado IV) y por lo tanto de peor pronóstico.

La clasificación histológica ha sido hasta ahora el método para tipificar estos tumores, pero también es conocida la variabilidad observacional a la que suele estar asociada, además del comportamiento individual que puede tener un tumor respecto a otro . Con la nueva clasificación de los gliomas del 2016 de la OMS , marcadores moleculares con valor pronóstico y diagnóstico han definido los gliomas de una forma más exhaustiva y así poder ofrecer a los pacientes un tratamiento más dirigido.

Por lo tanto en los gliomas existen varias alteraciones moleculares con implicaciones diagnósticas y/o pronósticas estando éstas implicadas en la tumorigénesis de estos tumores y en la progresión a un tumor de mayor grado. Respecto a los gliomas de bajo grado (II) las alteraciones moleculares más conocidas son las mutaciones de *IDH1* en el 60-80% de los casos, la mutación de *TP53*, más frecuente en los astrocitomas (60%), mientras que la codeleción 1p/19q es más frecuente en los oligodendrogliomas (70%), siendo éstas dos últimas excluyentes entre sí. En el caso de los oligoastrocitomas podemos encontrar mutaciones *TP53* (40%) o codeleción 1p/19q (45%) indistintamente.

Durante el desarrollo del glioma de bajo grado a uno de mayor grado (III o IV) podemos observar que se van añadiendo diferentes alteraciones moleculares (figura 22)[81], estando relacionados algunas con el subtipo histológico y la etapa del desarrollo (tabla 14) [82]. Por ejemplo, las mutaciones de *IDH1* y *2* se detectan en la fase más precoz del desarrollo seguido de la mutación *TP53* siendo este último más frecuente en los astrocitomas a diferencia que ocurre con la codeleción 1p/19q que también se observa de forma precoz siendo más frecuente en los oligodendrogliomas, mientras que la pérdida o mutación del *PTEN* y amplificación del *EGFR* son característicos de los tumores de alto grado y se observan además en etapas más tardías [82,83].

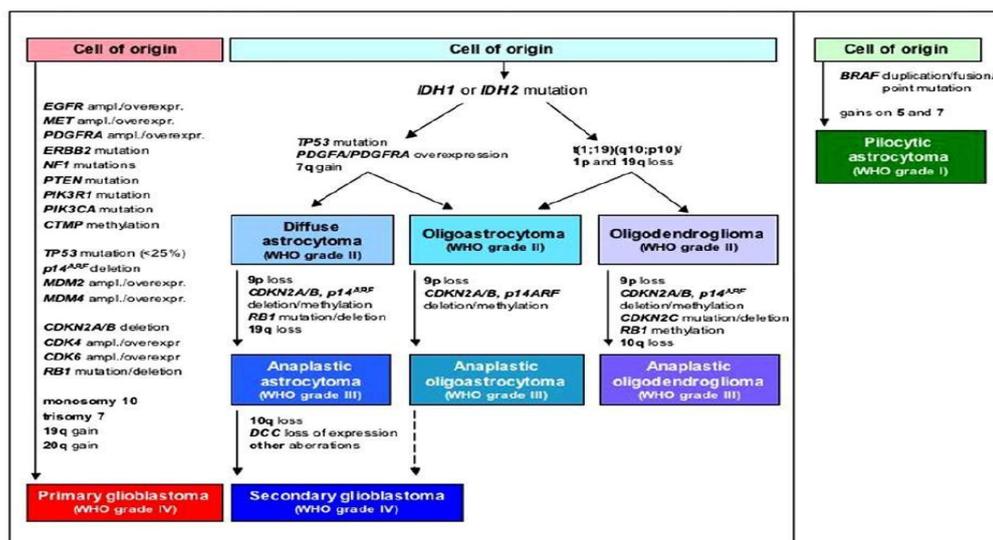


Figura 22. Resumen de las alteraciones moleculares más frecuentes en los gliomas (Riemenschneider 2010)

Tabla 14. Frecuencia de las alteraciones moleculares más prevalentes en gliomas de bajo grado (Bourne 2010)

Alteración Molecular	Astrocitoma (%)	Oligoastrocitoma (%)	Oligodendroglioma (%)
Mutación <i>TP53</i>	<i>TP53</i>	44	13
Codeleción 1p/19q	0-10	21-59	39-70
Metilación <i>MGMT</i>	11	27	62
Mutación <i>IDH1</i>	59-88	50-100	68-82
Mutación <i>IDH2</i>	1-7	1	4-5

Tras la publicación de el análisis genómico integral de los gliomas de menor grado (grado II y III) en 2015 [83], se definieron tres subgrupos moleculares pronósticos en base a alteraciones moleculares en *IDH*, *1p/19q* y *pTP53*, los cuales presentan una mayor concordancia con la supervivencia global que la clasificación histológica de 2007 (figura 23). Entre los gliomas de menor grado (II, III) que presentan mejor pronóstico son aquellos que presentan la mutación de *IDH* y la codeleción 1p/19q, los de pronóstico intermedio destacan por presentar también mutación de *IDH* además de ,mutación *pTP53* (94%) e inactivación del *ATRX* (gen del síndrome ligado a X de la alfa talasemia y retraso mental) (86%) , y en cambio carecen de la codeleción 1p/19q. En cambio los gliomas de peor pronóstico se caracterizan por no presentar mutación de *IDH* y sí alteraciones moleculares similares a los que se observan en los glioblastomas primarios (para el análisis de supervivencia también se tuvieron en cuenta casos diagnosticados de GB) .

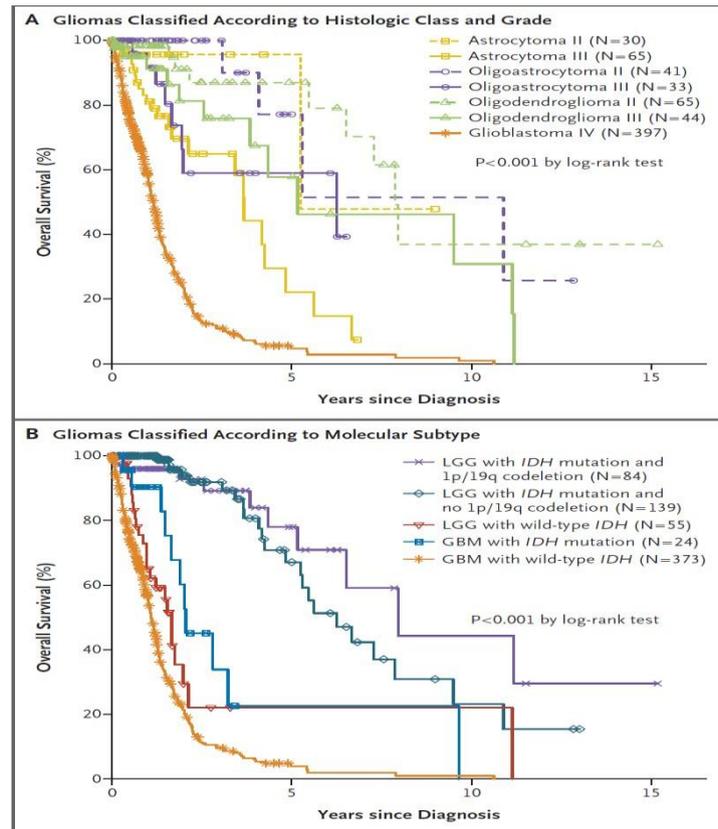


Figura 23. SG de los gliomas. A: Según la clasificación histológica , B: según el perfil molecular (Cancer Genome Atlas ,2015)

Por lo tanto las alteraciones moleculares que ha sido estudiadas en nuestro trabajo de investigación son las siguientes : la mutación de *TP53*, codeleción 1p/19q y la mutación de *IDH* , al igual que la metilación del promotor *MGMT* (metil- guanin transferasa) que también se detecta en los gliomas de bajo grado .

1.8.2 Vía de señalización de *TP53*

El gen supresor *TP53* se encuentra en el cromosoma 17p13.1 y codifica una proteína de 53 Kd que está implicada en varios procesos celulares como el ciclo celular, la respuesta celular al daño al DNA, la muerte celular la diferenciación celular y la neovascularización.

La mayoría de las mutaciones de los genes supresores son recesivas y la pérdida total de función requiere generalmente (*TP53* es la excepción) la inactivación de ambas copias cromosómicas. Las mutaciones en *TP53* son diferentes a las que se encuentran en la mayoría de los supresores tumorales. Los genes *Rb* y *APC*, por ejemplo, se inactivan normalmente por mutaciones (nonsense) *sin sentido* que generan un codón de terminación y la proteína truncada o inestable; sin embargo, en *TP53* más del 70% de las mutaciones ocurren en los exones 5 a 8 y son las denominadas mutaciones (missense) *cambio de sentido* en que cambia un aminoácido, a diferencia de las mutaciones silenciosas (silent) las cuales son infrecuentes ((figura 24).

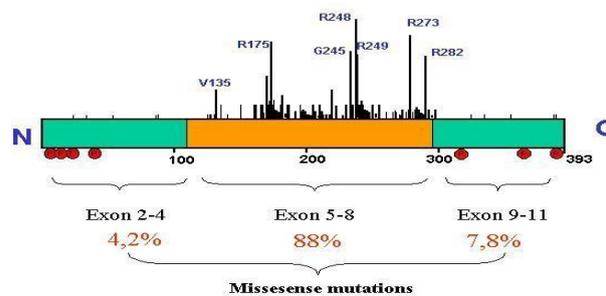


Figura 24. Mutaciones *TP53*

En el caso de p53, la proteína “salvaje” tiene una vida media corta y es muy difícil de detectar mediante técnicas que utilicen anticuerpos anti-p53, mientras que las proteínas *TP53* mutantes, presentes en tumores humanos, al cambiar solo un único aminoácido genera siempre una proteína con cambios conformacionales que incrementan su estabilidad y por lo tanto su acumulación y fácil detección de la proteína p53. En la mayoría de los casos la mutación se produce inicialmente en uno de los dos alelos, y el alelo salvaje, wt o normal se pierde en un segundo evento, y por eso únicamente queda el alelo mutado. Esto facilita su fácil detección mediante técnicas inmunohistoquímicas [84].

La proteína p53 se encuentra en un estado latente y no-funcional en las células no expuestas a agresiones. En condiciones de agresión o daño celular, p53 se activa, incrementa sus niveles, principalmente aumentando la vida media de la proteína y genera una respuesta que conduce a una parada del ciclo celular y a la reparación del posible daño,

aunque si este está muy extendido p53 provoca la entrada de la célula en apoptosis. De este modo, p53 disminuye la probabilidad de que se generen clones celulares llevando defectos genéticos (mutaciones, deleciones, inversiones) y actúa como “guardián del genoma”.

La proteína p53 se ha implicado también en procesos de reparación de DNA dañado, cuando se produce la escisión de nucleótidos, actuando como modulador; sin embargo el papel de p53 en estos procesos es más dudoso. Asimismo se ha observado cómo la pérdida de p53 conduce a un incremento en la inestabilidad genómica debida a un descenso en la tasa de reparación del DNA durante la recombinación homologa, sugiriendo un papel para p53 en el proceso. Bajo condiciones de activación de p53, es posible detectar fácilmente, utilizando técnicas basadas en anticuerpos anti-p53, la proteína p53 “salvaje” y por lo tanto funcional, lo que indica que la detección de p53 no está siempre asociada a la presencia de mutaciones.

En el caso de los astrocitomas de bajo grado, la mutación de *TP53* es una vía de señalización frecuentemente mutada; sin embargo también se ha observado otras alteraciones moleculares que implican otros genes como el p14 arf, MDM2 o MDM4. Tras ocurrir un daño a nivel del ADN, el *TP53* se activa e induce la transcripción de genes como el p21. Por otro lado el MDM2 se une tanto a la forma salvaje y la forma mutante de la proteína de *TP53*, inhibiendo así la capacidad de activar la transcripción de la forma salvaje del p53; y de forma inversa, la transcripción del gen MDM2 es inducido por la forma salvaje del p53. Esta autoregulación que se da en las células normales regula ambas actividades, tanto la de la proteína *TP53* y la expresión del MDM2. La proteína del gen p14 arf se une al MDM2 e inhibe la degradación del p53 mediada por el MDM2; y la expresión del p14 arf está negativamente regulada mediante el p53, correlacionándose de forma inversa con la función del p53 en las líneas celulares tumorales. Por lo tanto la pérdida de la función normal del p53 puede ser debido a la alteración de la expresión de los genes del *TP53*, MDM2 o p14 arf, aunque el más estudiado ha sido la hipermetilación del p14arf que se ha observado en un 33% de los astrocitomas difusos [84].

La mutación de *TP53* es un evento precoz que se ha observado en la patogénesis de los astrocitomas difusos de bajo grado. Su distribución según la histología es de 53% en los

astrocitomas difusos, 44% en los oligoastrocitomas y un 13% en los oligodendrogliomas [85], siendo mutuamente excluyente con la presencia de la codelección 1p/9q, el cual es más frecuente en los gliomas oligodendrogliales. Las mutaciones de *TP53* representan un papel fundamental en los gliomas de bajo grado, debido a que suelen detectarse en la mayoría de los astrocitomas difusos de bajo grado previo a una transformación a un glioma de mayor grado y en un menor grado en los oligodendrogliomas.

1.8.3 Codelección 1p/19q

La pérdida de 1p / 19q está relacionada con regiones de genes supresores de tumores y/o genes encargados de la reparación del ADN, cuya inactivación podría dar lugar a estos tumores. La pérdida es debido a una translocación no balanceada (1; 19) (q10; p10), de la cual 1p-19q se pierde, mientras que el derivado 1q-19p se mantiene durante la replicación celular [82]. Se trata de una alteración molecular precoz que se encuentra sobre todo en relación con los oligodendrogliomas (80% grado II, 60% grado III), mientras que en los oligoastrocitomas es menos frecuente (30-50% bajo grado, 20-30% alto grado) y muy infrecuente en los astrocitomas difusos (<10% incluyendo los glioblastomas) [83,85]. La pérdida de 1p o la presencia de codelección 1p/19q se ha observado que confieren una mayor quimiosensibilidad (mejor respuesta) y mejor pronóstico en los oligodendrogliomas anaplásicos (ODA) [86]. Considerado como un factor pronóstico favorable ha sido validado tras haberse realizado ensayos randomizados en gliomas anaplásicos siendo independiente ($p < .001$) al tipo de tratamiento postquirúrgico (radioterapia, quimioterapia)(figura 25) [87].

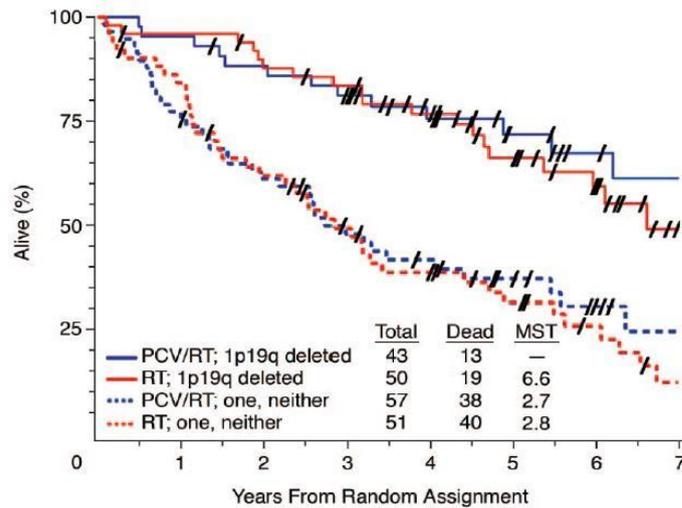


Figura 25. SG de gliomas de alto grado según grupos de tratamiento y perfil molecular (Cairncross 2006)

Por otro lado, datos retrospectivos reflejan que los pacientes tratados únicamente mediante cirugía y que presentan la codeleción 1p/19q no revelan una mejor SLP [88], respecto a los que no la presentan.

Estudios retrospectivos como el de Iwamoto, el cual incluye un total de 209 pacientes con gliomas grado II y III, han observado que el estado del cromosoma 1p puede ser un factor pronóstico significativo en los gliomas de bajo grado tratados con quimioterapia y/o radioterapia [89], tanto en términos de SLP (HR = 1.75, P = 0.03) y SG (HR = 3.59, P = 0.02), no en cambio en los gliomas grado III.

En este sentido la reciente publicación [76], anteriormente mencionada dentro del capítulo de Tratamiento) de los resultados del ensayo fase III EORTC 22033-26033 que comparaba en gliomas de bajo grado, estratificados según del 1p, la eficacia de la radioterapia frente a la quimioterapia como tratamientos adyuvantes ha esclarecido varios puntos. Los resultados concluyen que los pacientes con *IDH* mutado y codeleción 1p/19q son los que mejor SLP presentan independiente al tipo de tratamiento, En cambio se observa que los pacientes *IDH* mutados sin la codeleción 1p/19q presentan una mejor SLP a favor de la radioterapia frente a la quimioterapia (HR 1,86 IC 95% 1.22-2.87, p= 0.0043), lo que sugiere que la codeleción 1p/19q está más relacionada con la respuesta a la quimioterapia que a la radioterapia (figura 26).

En cuanto a los métodos de detección de la codeleción 1p/19q existen dos , el basado en los estudios de pérdida de heterocigosidad mediante PCR y el análisis de hibridación in situ (FISH). Ambas técnicas presentan una elevada especificidad y sensibilidad, aunque el FISH no requiere ADN normal para comparar [90].

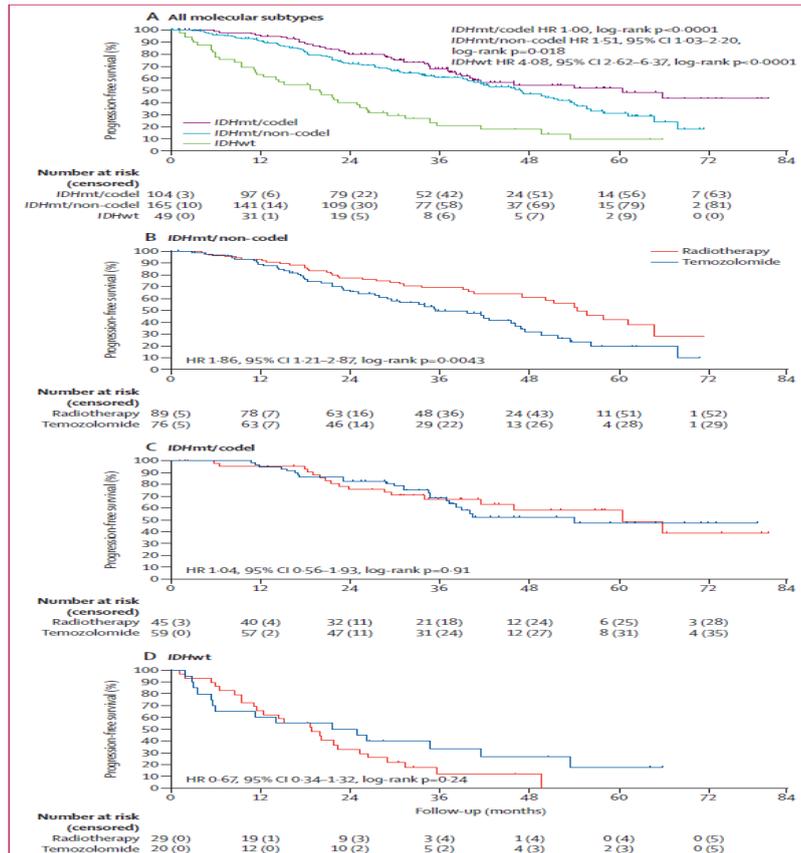


Figura 26. Supervivencia libre de progresión en pacientes con glioma de bajo grado según perfil molecular (A), en pacientes *IDH* mutado y no codel 1p/19q según tipo de tratamiento (B) , en pacientes *IDH* mutado y codel 1p/19q según tipo de tratamiento (C), en pacientes *IDH* no mutado según tipo de tratamiento (D) (Baumert 2016)

1.8.4 Metilación del promotor del gen O-6-methylguanine-DNA methyltransferase (*MGMT*)

La O-6-methylguanine-DNA methyltransferase (*MGMT*), es una proteína que reconoce y elimina la lesión de ADN consistente en la presencia de una *guanina* metilada. Algunas

bases nitrogenadas son metiladas erróneamente por carcinógenos o por interacción con los transportes de grupos metilos normales de la célula; la metilación en las posiciones que afectan el apareamiento normal de las bases nitrogenadas origina una mutación. La proteína O-6-methylguanine-DNA methyltransferase, reconoce específicamente una guanina con un grupo metilo en el carbonilo del carbono 6. Esta guanina alterada no se apareará con la citosina, sino con la *timina*, por lo que la replicación de ese ADN originaría una mutación. Una vez reconocida la lesión, la metil guanina metil transferasa (*MGMT*) transfiere el grupo metilo de la guanina a una cisteína de la propia proteína. Una molécula de *MGMT* puede transferir un solo grupo metilo ya que la metilación de la cisteína inutiliza la proteína para otras transferencias y la proteína inactivada es degradada por la vía proteolítica de la ubiquitina. La inactivación de los genes mediante la metilación del promotor, también es otro fenómeno que se está estudiando en la gliomagénesis [91].

El enzima *MGMT* (proteína codificada en gen 10q26), es un enzima reparador del ADN favoreciendo así la resistencia a los agentes alquilantes que se utilizan como tratamiento en los gliomas de bajo grado. Por lo tanto, la metilación de su promotor podría dar a lugar una mayor quimiosensibilidad. La prevalencia de la metilación del promotor de este enzima es mayor que lo esperado en los gliomas de bajo grado (93%), a diferencia que en los gliomas de alto grado observándose en un 45% en los GBMs, estando relacionado en éstos a una mejor quimiosensibilidad y supervivencia en los casos tratados con quimioterapia (temozolamida) y radioterapia a diferencia de aquellos metilados sólo tratados con radioterapia [92,93].

Son escasos los estudios en cuanto al papel del *MGMT* en los gliomas de bajo grado y es por ello que no está claro cual es su función en cuanto a la tumorigenesis de los gliomas de bajo grado y su valor pronóstico y predictivo. Existen estudios retrospectivos contradictorios como por ejemplo el de Komine que observó una peor SLP en los astrocitomas grado II que presentaban la metilación *MGMT* respecto a los que no la presentaban [94]. En cambio Nakasu y colegas [95] analizando pacientes con astrocitomas de bajo grado, observó una tendencia a una mejor SG a los 10 años, aunque no significativa en los pacientes metilados, aunque el análisis multivariante en SG, no corroboró este hecho pero sí que observó una relación con la transformación maligna a los 5 años (12,3% en metilados vs 51,4% no metilados, $p < 0.044$).

Otros estudios tampoco han demostrado una correlación entre el estado de metilación del *MGMT* y la supervivencia en los gliomas de bajo grado tratados con temozolamida como es el estudio de Taal [96] donde analizó de forma retrospectiva varias alteraciones moleculares en un total de 58 pacientes con gliomas de bajo grado en progresión tras realizar radioterapia , tratados mediante el esquema convencional de temozolamida . Tanto la metilación del *MGMT* y la mutación de *IDH1* se detectó en un 86 % de las muestras con una correlación entre ellos ($p < 0.001$), Tras un seguimiento de 14 meses ,ninguno de ellos se asoció a SLP ni SG , aunque el intervalo entre el primer síntoma del paciente y el inicio de la temozolamida sí que fue mayor en los pacientes metilados (3,3 años no metilados vs 6 años metilados, $p= 0.02$) y pacientes mutados , 2,8 años no mutados vs 7 años mutados, $p= 0.01$).

Por otra parte en un estudio [97] realizado en un total de 68 pacientes con gliomas de bajo grado tratados mediante temozolamida neoadyuvante, la metilación de *MGMT* se detectó en un 92,6% (63/68) de los casos y fue un factor predictivo favorable de SLP ($p < 0.0001$) comparado con aquellos pacientes no metilados.

Por lo tanto en el caso de los gliomas de bajo grado, la metilación del *MGMT* podría tratarse más de un marcador de progresión y de quimiosensibilidad pero no de pronóstico. En cuanto a la técnica de detección de la metilación del promotor *MGMT* el más utilizados es el análisis por PCR de la metilación específica. Esta técnica utiliza primers que amplifican de forma específica las secuencias de ADN modificadas mediante bisulfito sódico tanto metiladas o no metiladas [93].

1.8.5 Mutaciones de la enzima isocitrato deshidrogenasa (IDH)

Los investigadores desde hace no mucho tiempo, han observado que las alteraciones metabólicas que suceden en las células malignas pueden contribuir al desarrollo e iniciación del cancer . Los metabolitos también ejercen un papel como reguladores y cofactores de enzimas implicadas en procesos fundamentales como la remodelación de la cromatina, la respiración mitocondrial, la angiogénesis y la migración.Las células tumorales metabolizan la glucosa preferentemente mediante la glicólisis. Recientes

estudios han descubierto mutaciones somáticas en 4 genes de enzimas implicados en el metabolismo del citrato mitocondrial dando a lugar la transformación maligna celular.

1.8.5.1 Bioquímica y funciones de *IDH*

Las células gliales tienen un nivel mayor de lo habitual de alfa-ketoglutarato debido a su participación en el ciclo del glutamato-glutamina, y debido a su avidez por equilibrar el glutamato con el alfa-ketoglutarato, se sugiere que tienen una vía de inhibición potente de la actividad de *IDH1*.

La familia de las enzimas isocitrato deshidrogenasa (*IDH1*, *IDH2* e *IDH3*) mediante la catalización de la descarboxilación oxidativa del isocitrato a alfa-ketoglutarato (AKG), los cuales necesitan como cofactores el NADP⁺ (*IDH1* /2) o NAD⁺ (*IDH3*), generan NADPH o NADH, respectivamente, estando éstos relacionados con la supresión de la apoptosis, estimulación de la supervivencia y crecimiento celular. Esto es debido a que protegen a la célula y mitocondria del daño oxidativo debido a radicales libres de oxígeno. Por lo tanto las enzimas *IDH* a parte de estar asociadas a la síntesis de energía (ciclo de Krebs), también contribuyen a la protección celular mediante la producción de NADPH y regulan la función de procesos dependientes de alfa-KG. La prolina a su vez necesita el alfa-ketoglutarato como sustrato, el cual es producido por las enzimas *IDH1/2* dependientes de NAD⁺, y juega un papel en la degradación del HIF-1 mediante la vía de la prolina hidroxilasa. Por lo que la inactivación del *IDH* produce una acumulación del HIF-1 debido a los niveles bajos de alfa-ketoglutarato (figura 27).

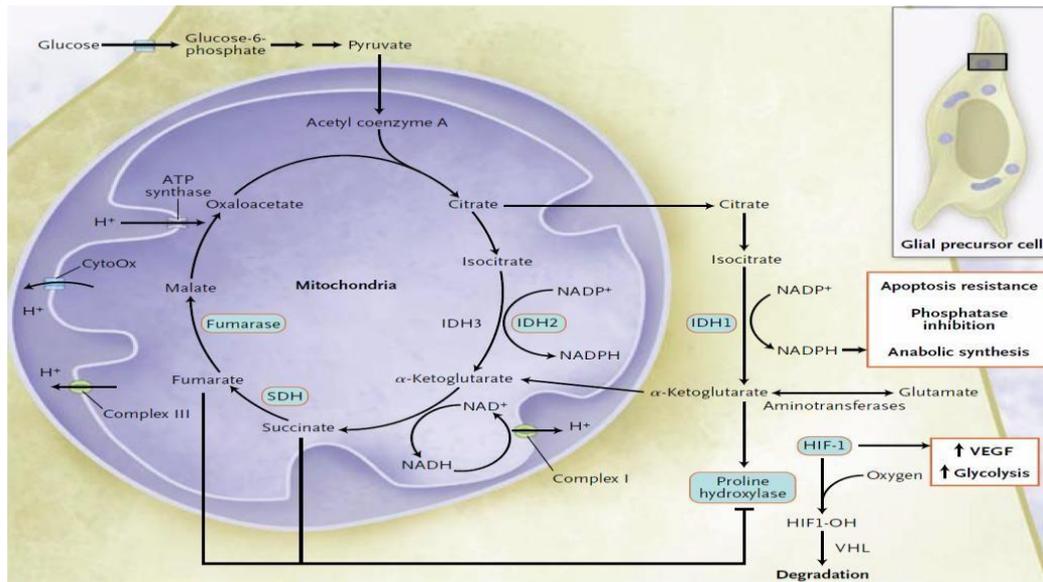


Figura 27. Funciones de *IDH1* e *IDH2* en el metabolismo celular (Zhang,2013)

El *IDH1* (localizado en cr2q33.3) y *IDH2* (localizado en cr 15q26.1) son enzimas homodiméricas que comparten similitud estructural. La diferencia fundamental se da a nivel de la localización intracelular de las proteínas, mientras que el *IDH1* se encuentra en el citoplasma, el *IDH2/3* son isoformas mitocondriales. El *IDH3*, a diferencia de los enzimas NADP^+ dependientes, es una proteína heterotetramérica que consiste en subunidades como la *IDH3A*, *IDH3B* e *IDH3G*. Hasta la actualidad no se han encontrado mutaciones a nivel de las subunidades del *IDH3* relacionadas con el cancer [98].

Las mutaciones de *IDH* son somáticas y monoalélicas; se caracterizan por un cambio de un residuo de arginina localizado en el centro activo de la proteína. En el caso del *IDH1* (más de 90%) se encuentra en el codón R132 (principalmente $\text{Arg} \rightarrow \text{Hys}$) y de forma análoga en el *IDH2* (3-5%) a nivel del codón R172 (Arg172), estando ambos residuos relacionados con la unión del isocitrato al centro activo enzimático. Existen otras mutaciones de *IDH1/2*, las cuales afectan a otros aminoácidos, que no se relacionan con una pérdida ni con un cambio de la función enzimática si no que la conservan intacta (tabla 15). Hasta la fecha actual, se han identificado varios tipos de mutaciones en *IDH* siendo los más frecuentes el R132H y R132C en el caso del *IDH1*, y R172K y R172M en el caso del *IDH2*, siendo ambos excluyentes [99,100].

Tabla 15. Funciones de las diferentes mutaciones del *IDH 1/2* (Zhang 2013)

IDH Function	<i>IDH1</i> Mutation	<i>IDH2</i> Mutation
2-HG production	IDH1 R132_	IDH2 R172
	IDH1 R100_	IDH2 R140
	IDH1 Y139D	
Wild-type activity	IDH1 V71I	IDH2 V249M
	IDH1 V178I	
	IDH1 I99M	
	IDH1 G123R	
	IDH1 I130M	
	IDH1 H133Q	
	IDH1 G70D	IDH2 F394_
Loss of function	IDH1 A134D	
	IDH1 R49C	

1.8.5.2 Posibles mecanismos que contribuyen a la tumorigénesis mediante las mutaciones de *IDH 1* y *2*

Las mutaciones de *IDH1/2* están implicadas en la oncogénesis de los gliomas pero todavía su mecanismo de acción no está definido. Diferentes estudios han observado que se reduce la producción de alfa –KG y NADPH, provocando unos niveles elevados de 2-HG, el cual inhibe las enzimas dioxigenasas contribuyendo así a las patogénesis de los gliomas. Es por ello que se han observado mayores niveles (100 veces más) del metabolito 2-hidroxioglutarato (2HG) en el caso de *IDH* mutado, con una similaridad química con el alfa-KG.

Existen 2 hipótesis que explican este hecho en el caso del *IDH* mutado. Por una parte la función del *IDH* no se perdería si no que **cambiaría** mediante la pérdida de afinidad por el isocitrato dando lugar a una serie de reacciones enzimáticas donde la reducción del alfaKG al 2HG se acoplaría a la oxidación del NADPH al NADP+ y por lo tanto provocaría a su vez un aumento de la afinidad por el alfa-KG y el NADPH, contribuyendo así a la estabilización del HIF-1. Por otro lado también existe la hipótesis de **pérdida de función** del *IDH* mediante la reducción de la afinidad dl *IDH* por su sustrato, el isocitrato, dando a lugar a una disminución de la síntesis del NADPH y el alfa-KG, y por lo tanto a una estabilización del HIF -1 y mayor susceptibilidad frente al daño

oxidativo [98]. Esta teoría es menos probable dado que las mutaciones de *IDH1/2* son mutaciones missense (de cambio de sentido) que afectan a escasos residuos de Arg y las alteraciones genéticas relacionadas con la pérdida de la función de genes supresores suelen ser diferentes como mutaciones nonsense (sin sentido) o deleciones.

Por lo tanto la estabilización del HIF 1 puede ser uno de los mecanismos de tumorigénesis en los gliomas .La enzima prolilhidroxilasa es la responsable de regular la estabilización y activación del factor inductor de hipoxia (HIF) -1 alfa que en condiciones normales de oxígeno es degradado por el enzima. En cambio en situaciones de hipoxia no ocurre la degradación del HIF , y por lo tanto se acumula dando a lugar a la transcripción de genes relacionados con el crecimiento de la célula tumoral , invasión , angiogénesis y metástasis (figura 28).

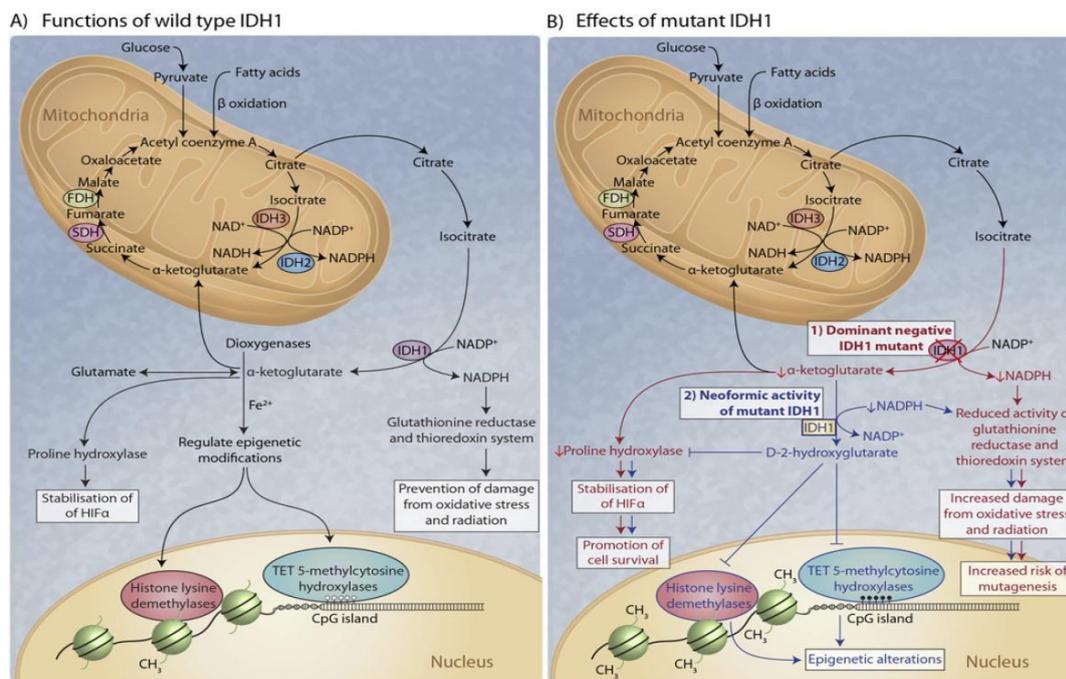


Figura 28. Funciones de la IDH mutado y no mutado (Gupta 2011)

Por otra parte existen otros mecanismos de acción que podrían estar relacionados con la patogénesis, como la *inhibición de la demetilación de histonas* (relacionada también con el desarrollo y agresividad de otros tumores) por parte del 2-HG mediante la inhibición de la oxigenasa dependiente de α-KG , o mediante la *inhibición de la familia de*

oxigenasas dependientes de alfa KG, también llamadas TET , manteniendo así un estado de DNA metilado [100].

Otro de los mecanismos posibles podría ser la presencia de un *metabolismo aberrante*. Durante la proliferación celular las células tumorales necesitan de nutrientes y para poder producir macromoléculas dependen de la glicólisis aerobia. Estudios realizados in vivo han observado que en el caso de los glioblastomas con *IDH* no mutado se mantiene la función mitocondrial intacta a diferencia de los que se encuentran mutados donde la oxidación de la glucosa está debilitada , por lo que utilizan la vía metabólica del glutamato para la obtención de energía. Aun así las células mutadas presentan una menor síntesis de nutrientes y energía que las células no mutadas . Esta podría ser la razón por la que se ha observado un crecimiento más lento tumoral en el caso de líneas celulares de gliomas mutados.

Por otra parte la mutación de *IDH* sabemos que disminuye los niveles de NADPH el cual mantiene el balance oxidativo celular y regula ROS, con lo que en estado mutado los niveles de ROS aumentan provocando así un daño oxidativo , disminuyendo la supervivencia por vía celular en caso de daño oxidativo [100].

1.8.5.3 Distribución de la mutación *IDH* según tipo de histología en los gliomas

Un análisis genómico mutacional en glioblastomas identificó mutaciones de *IDH1* a nivel del codón 132 en aproximadamente 12% de los GB primarios y en la mayoría de los GBM secundarios, los cuales se definen como aquellos GB que se desarrollan a partir de gliomas de menor grado. Éstos destacaban por detectarse en pacientes más jóvenes que los pacientes con GB primarios. Esto sugirió que las mutaciones de *IDH1* se encontraban en la etapa más precoz de los gliomas y que a su vez conllevaba a la progresión a un glioma de mayor grado. Además los pacientes que presentaban la mutación eran más jóvenes y se asociaban a mayores tasas de supervivencia [101,102].

Posteriormente y en base al análisis previo, se llevó a cabo la secuenciación de los genes *IDH1* e *IDH2* [99] en un total de 445 muestras de tejido tumoral cerebral y 494 de

tejido tumoral no cerebral. Se identificaron mutaciones de *IDH1* en el aminoácido 132 en más del 70% de los astrocitomas y oligodendrogliomas (grado II y III) ,y en los glioblastomas secundarios (figura 29) .Los tumores que carecían de las mutaciones de *IDH1* , presentaban mutaciones en *IDH2* (R172) . Las mutaciones en *IDH2* se observaron en un 1-7% en los astrocitomas difusos, en un 4-5% en el casos de los oligodendrogliomas, en <1% en los oligoastrocitomas. Cabe destacar que en las 494 muestras de tumores no cerebrales no se identificaron mutaciones en los genes de *IDH*, sugiriendo que las mutaciones de *IDH1* juegan un papel único en la patogénesis de los gliomas.

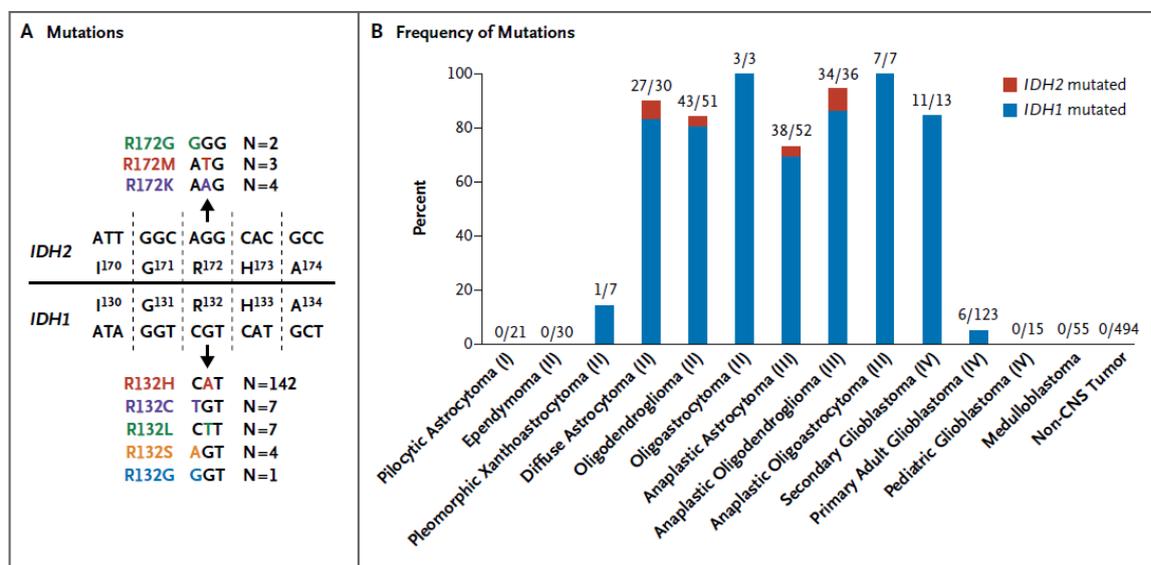


Figura 29. Mutaciones del *IDH 1* y *2* en los gliomas. A: Mutaciones en el codón R132 en el caso de *IDH1* y en R172 en el *IDH2*.B: Frecuencia de las mutaciones en los gliomas (Yan 2009)

De forma paralela Hartamnn y col. [103] realizaron otro análisis amplio de la frecuencia de las mutaciones *IDH1* y *2* en un total de 1010 de gliomas difusos , donde se concluyó que existía una relación inversa entre las dos mutaciones. La mutación de *IDH1* , R132C, estaba sobre todo relacionada con los astrocitomas mientras que la mutación de *IDH2* se detectó de forma predominante en los oligodendrogliomas, observándose también una relación entre la edad joven (6 años menos) en los gliomas anaplásicos mutados (*IDH1*) , respecto a los no mutados , a diferencia de los gliomas de bajo grado donde no se

objetivo relación con la edad. La mutación de *IDH1* se observó en el 60-90% en los gliomas de bajo grado , con una distribución de 59 -88% en el caso de los astrocitomas difusos , de 68-82% en los oligodendrogliomas y de 50 -100% en los oligoastrocitomas . En el caso de los gliomas de alto grado la mutación *IDH* se observa en los astrocitomas anaplásicos entre un 50-78% , en los oligodendrogliomas anaplásicos entre un 49-75% ,en los oligoastrocitomas entre un 63-100% , en los glioblastomas primarios entre un 3-7% y en los glioblastomas secundarios entre un 50-88% [101].

La mayoría (>90 %) de las mutaciones de *IDH1* ocurren a nivel de R132H, en cambio el resto de las mutaciones (no –R132H) se han detectado en relación con astrocitomas asociados a sd Li-Fraumeni y en pacientes con leucemia mieloide aguda .Un estudio observó que aquellos gliomas que presentan mutaciones de *IDH1* no-R132H representan un grupo con características tanto histológicas y moleculares específicas. El estudio [104] incluyó 496 muestras de gliomas donde la mutación de *IDH1* se detectó en un 49,6% a nivel global con un rango entre el 49% en los tumores oligoastrocíticos anaplásicos y un 79% en los oligodendrogliomas de bajo grado. La mayoría de las mutaciones de *IDH1* (92.3%) eran de tipo R132H y el resto , 7.7% (19/246) eran no –R132H ,siendo el más frecuente el R132C. En cuanto a la distribución según la histología y otras alteraciones genéticas se observó que de las muestras que presentaban la codeleción 1p/19q (100/317) la mutación de *IDH1* fue identificado en un 75% de las muestras, donde sólo 1.3% se trataba de una mutación no-R132H. De forma inversa, aquellos pacientes que no presentaban la codeleción 1p/19q (217/ 317), la proporción de las mutaciones no-R-132H fue mayor, 13/106(12.3%,p<0.01). Por lo tanto se llegó a la conclusión que los gliomas con mutaciones de *IDH1* no –R132H no estaban relacionados con la codeleción 1p/19q.

Al analizar la distribución de la mutación *TP53* se observó que era frecuente en los astrocitomas y glioblastoma secundarios a diferencia de los oligodendrogliomas y glioblastomas primarios. Se detectó en un total de 84/169 muestras, en los cuales la mutación de *IDH1* se observó en un 77.4% (65/84), con un 17.9% de mutaciones no-R132H (12/65) . En cambio, en aquellos pacientes que carecían de las mutaciones de *TP53* (85/169), la proporción de las mutaciones no-R132H fue menor (3/54, 5.6%,p<0.05). En conclusión podemos decir que las mutaciones no-R132H fueron más

frecuentes en los tumores que no presentan la codeleción 1p/19q y en aquellos con la mutación de *TP53* .

1.8.5.4 Relación de la mutación *IDH* con otras alteraciones genéticas

Ya hemos observado que la mutación de *IDH* se encuentra de una forma amplia en los diferentes gliomas del adulto con una predominancia en los gliomas de bajo grado , siendo muy infrecuente en los glioblastomas primarios ; mientras que las mutaciones de *TP53* y la codeleción 1p/19q varían según la histología ; este hecho sugiere que las mutaciones de *IDH* son alteraciones que se dan en una etapa precoz en la tumorigénesis .Este hecho también se observó tras haberse analizado en un total de 51 pacientes el estado mutacional de *IDH* tanto al diagnóstico como a la recurrencia. Se observó que ningún caso presentaba adquisición de la mutación de *IDH* a la progresión , sí en cambio en el caso de otras alteraciones moleculares como la mutación de *TP53* y la codeleción 1p/19q, por lo que se concluye que la mutación de *IDH* debe de ocurrir a nivel de la célula stem cell [102] .

En referencia al estudio antes citado de Yan [99], la codeleción 1p/19q se detectó en un 85% (45/53) de los tumores oligodendrocíticos con mutación *IDH1/2* , y en cambio no se observó en ningún caso no mutado ($p < 0.001$) . En relación a otras alteraciones genéticas se observó que el 80% de los astrocitomas de alto grado y glioblastomas que presentaban la mutación de *IDH* también presentaban la mutación de *TP53* , y sólo un 3% presentaban alteraciones de *PTEN* y *EGFR* ; de forma inversa ocurría en los que carecían de las mutaciones de *IDH* presentando sólo un 18% de los casos mutaciones en *TP53* y con más frecuencia alteraciones de *PTEN* y *EGFR* .

Un análisis retrospectivo realizado por Birner et al [105] en una serie de 220 pacientes con gliomas de grado IV (65.9%), grado III (14,5%), y grado II (19.6%),observó una correlación significativa entre la mutación de *IDH1*(R132H) y la expresión de *TP53* ($p < 0.001$, test chicuadrado) ,y la mutación de *IDH1* y el grado tumoral ($p < 0.001$ test Mann-Whitney), e inversamente proporcional con las mutaciones de *EGFR* ($p < 0.001$ test chi cuadrado). Por otra parte la mutación de *IDH* no demostró ser un factor pronóstico (

$p=0.122$) en el análisis multivariante a diferencia de la edad en el momento de la cirugía y el grado tumoral ($p<0,001$, Cox regresión).

En otro análisis realizado por Sansón y col. [106], en un total de 404 pacientes con gliomas se realizó secuenciación de *IDH1* (codón 132) y se correlacionó con el estado de metilación *MGMT*, la histología, el perfil genómico (amplificación *EGFR*, codeleción 1p/19q) y la supervivencia. Se observó que la mutación de *IDH* estaba inversamente relacionada con el grado tumoral estando presente en un 77% de los gliomas grado II, 55% los de grado III y 6% en los de grado IV ($p> 10^{-15}$). Por otro lado se detectó una asociación entre la mutación de *IDH1* y la codeleción 1p/19q ($P<10^{-14}$) y el estado de metilación ($P< 0.001$); además de ser mutuamente excluyente con la amplificación de *EGFR* y la pérdida del cromosoma 10, observándose así dos perfiles moleculares diferentes.

Por lo tanto se concluye que a diferencia del resto de los gliomas, los glioblastomas primarios no suelen estar asociados a las mutaciones de *IDH*, y sí en cambio a amplificaciones de *EGFR* y alteraciones *PTEN*.

1.8.5.5 Valor pronóstico de la mutación *IDH*

Diversos estudios han demostrado el valor pronóstico favorable de la mutación de *IDH1* en los gliomas en comparación con los gliomas que no la presentan [106]. En un análisis genómico de gliomas publicado por Yan [99] se realizó un análisis de supervivencia; en el caso de los glioblastomas portadores de la mutación de *IDH*, estos presentaban una SG de 31 meses en comparación con los que carecían la mutación con una SG 15 meses ($p= 0.002$). También se observó esta diferencia en el caso de los astrocitomas de alto grado con una SG de 65 meses en los pacientes con mutaciones y de 20 meses en los que no la presentaban ($p< 0.001$). En el resto de las histologías debido a que fueron pocos los casos incluidos el análisis de supervivencia no se llevó a cabo (figura 30).

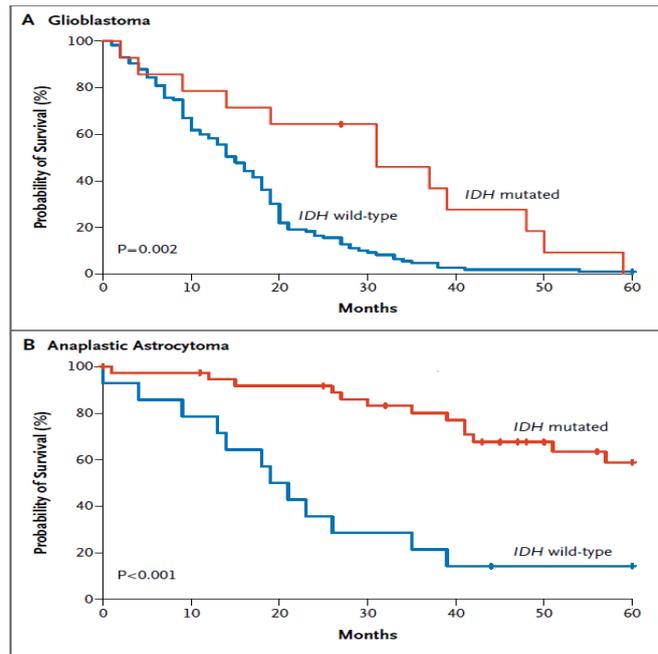


Figura 30. Supervivencia Global de gliomas de alto grado (A: GBM ,B: AA) Según mutación *IDH* (Yan 2009)

Posteriormente se llevó a cabo un estudio amplio retrospectivo que incluyó un cohorte de 382 pacientes con astrocitoma anaplásicos (AA) y glioblastomas pertenecientes al ensayo clínico NOA-04 , fase III que randomizaba a los pacientes a realizar radioquimioterapia con esquema PCV versus TMZ. Tras realizar el análisis de la mutación de *IDH 1* por secuenciación, ésta se detectó en un 60% de los AA y 7.2 % de los GB . La mutación de *IDH1* fue el factor pronóstico independiente más significativo (RR 2.7; 95% CI 1.6–4.5) seguido de la edad, la histología, y el estado de metilación de *MGMT* (tabla 16) [107] .

Tabla 16. Análisis Multivariante de SG en gliomas de alto grado (Hartmann 2007)

	Relative risk	95% CI	p value
Age		1.6–2.8	<0.001
≤60	1		
>60	2.2		
Resection		0.5–0.9	0.009
No total	1		
Total	0.7		
Diagnosis		1.5–3.2	<0.001
A III	1		
GBM	2.2		
<i>IDH1</i> general		1.6–4.5	<0.001
mut	1		
wt	2.7		
<i>MGMT</i> general		1.7–2.9	<0.001
meth +	1		
meth -	2.2		

En el antes mencionado estudio de Sanson y col. [106] también se estudió el valor pronóstico de la mutación de *IDH1* (codón 132) en un total de 404 pacientes con gliomas de bajo y alto grado y se correlacionó con la histología, el perfil genómico , el estado de metilación de *MGMT* , SLP y SG . En cuanto a la SG la presencia de la mutación estaba relacionada con una mejor evolución en todos los gliomas independiente del grado , esto es en los de grado II (150.9 vs 60.1 meses, $p=0.01$) , en los de grado III (81,1 vs 19,4 meses) , $p<0.001$) y en los de grado IV (27.4 vs 14 meses , $p>0.01$).

Tras realizar el análisis multivariante ,ajustado a las variables edad, grado histológico , estado metilación de *MGMT* , perfil genómico (codeleción 1p/19q, amplificación *EGFR*) y tipo de tratamiento (tipo de cirugía y tratamiento posterior) se confirmó que la mutación de *IDH* era un factor pronóstico favorable independiente (HR = 0.297; 95% IC, 0.157 - 0.564 , $p= 0.00021$).

Por otra parte Metellus realizó un estudio [108] donde secuenció la mutación de *IDH1/2* y lo correlacionó con la presentación clínica y radiológica, en un total de 47 gliomas de grado II . Los gliomas no mutados eran claramente de peor pronóstico (SG a 5 años , 93% vs 51% , $p= 0.000001$, mutados versus no mutados , respectivamente) .En el análisis multivariante, la mutación de *IDH* junto con el índice de karnofsky preoperatorio demostraron ser factores pronósticos independientes en términos de SLP (HR = 5.95; IC 95% , 1.50–23.66, $p = 0.035$ en el caso de KPS y HR = 6.79;IC 95% ,2.12–21.77, $p = 0.001$ en el caso de la mutación *IDH*) , y por otro lado en términos de SG fueron la edad (HR=0.0083 ;IC 95% 0,01-0,83, $p= 0.035$) y la mutación de *IDH* (HR 40.9;IC 95% ,2,89-578,49, $p= 0.006$) (tabla 17).

Al analizar los gliomas no mutados se observó que se caracterizaban por detectarse en pacientes de edad mayor (> 40 años, $p=0.020$) , en localizarse en la ínsula ($p=0.004$), presentar un patrón infiltrativo en la RM ($p=0.007$) , ser de gran volumen (> 6 cm , $p= 0.047$) y no presentar mutación *TP53* ni codeleción 1p/19q ($p< 10^{-6}$) .Es por ello que el estudio concluye que la ausencia de *IDH* mutado identifica un tumor con unas características clínicas y radiológicas determinadas .

Tabla 17. Análisis uni y multivariante de SG en gliomas de bajo grado (Metellus 2010)

Table 4 Overall survival univariate and multivariate analysis of prognostic factors

Variables	Nb of deaths/Nb of patients	Univariate analysis			Multivariate analysis		
		5 year (%)	Median, years (95% CI)	log rank	P	HR	95% CI
Age (years)				0.011	0.035		
<40	2/26	100	NR			0.083	0.01–0.83
≥40	8/21	71	7.48 (1.6–13.3)			1	–
KPS score (preoperative)				0.089	–		
≥70	9/43	89	NR				
<70	1/4	–	NR				
FTI tumor location				0.013	0.393		
Yes	5/15	79	NR			2.2	0.36–13.60
No	5/32	92	7.5 (NA)			1	–
Largest diameter (MRI based)				0.073	–		
<6 cm	3/23	90	NR				
≥6 cm	7/24	85	7.5 (5.7–9.1)				
Infiltration score (MRI based)				0.050	0.733		
1	2/22	95	NR			1	0.15–14.95
2	8/25	81	7.5 (5.1–9.9)			1.49	
Extent of surgery				0.047	0.445		
GTR/STR	2/22	94	NR			1	–
PR/B	8/25	81	7.5 (5.4–9.7)			2.34	0.26–20.87
1p19q deletion				0.115	–		
Yes	1/17	100	NR				
No	9/30	81	NR				
IDH mutation				0.000001	0.006		
Yes	6/40	93	NR			1	–
No	4/7	51	5.7 (NA)			40.9	2.89–578.49

Cabe destacar que los estudios que han demostrado el valor pronóstico favorable de la mutación de *IDH* en los gliomas de bajo grado, incluyen sobre todo gliomas de componente oligodendroglial. Thon y colegas [109] publicaron un análisis sobre el impacto de las mutaciones de *IDH1* en astrocitomas grado II en cuanto a la SG, SLP, tiempo hasta la transformación maligna y la supervivencia tras la recurrencia. Se analizaron un total de 127 pacientes tratados mediante cirugía ,reservando la radioterapia en el caso de presentar progresión tumoral o transformación maligna (definido como una progresión histológica a grado III/IV tras biopsia o recirugía o aparición de captación de contraste y/o aparición de multifocalidad radiológica). Las mutaciones de *IDH1*, mutaciones de *TP53* y la metilación de los promotores de *MGMT* fueron detectados en un 78.1%,51.2% y 80%, respectivamente. Las mutaciones de *IDH1* estaban asociadas de forma significativa a las mutaciones de *TP53* y/o a la metilación de los promotores (94% de las mutaciones de *TP53* y 97% de los metilados , se correlacionaron respectivamente con las mutaciones de *IDH1* ; $p<0.001$) dando lugar a una desfavorable SLP (47 vs 84 meses, $p= 0.004$), sin tener ninguna asociación con la SG ($p=0.38$) ; en cambio la supervivencia a 1 año tras la recurrencia fue significativamente mayor en aquellos que

presentaban la mutación *IDH1* (87.9% con una mediana 49 meses vs 50% con una mediana de 13.5 meses , $p= 0.006$), sucediendo igualmente en el caso de la metilación de *MGMT* (figura 31).

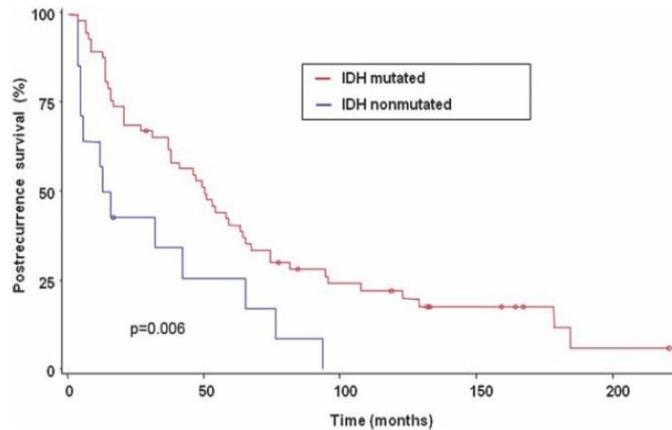


Figura 30. Tasa de supervivencia postrecurrencia según el estado mutacional del *IDH* en astrocitomas (Thon 2012)

Este hecho podría ser debido a que los pacientes cuando progresaban se trataban con radioterapia , pudiendo estar relacionados tanto la mutación de *IDH1* y la metilación *MGMT* con la sensibilidad al tratamiento , debido a la mayor vulnerabilidad de las células tumorales al estrés oxidativo. Es por ello que se podría especular el posible factor predictivo de *IDH* en la supervivencia tras la recurrencia o pudiera ser un epifenómeno de la metilación de *MGMT*.

A diferencia de la mutación de *IDH1* y la metilación de *MGMT* , la mutación de *TP53* en el análisis multivariante , demostró ser un factor independiente desfavorable en cuanto a SG (no en cambio en términos de SLP) , sugiriendo así que la mutación de *IDH* no está influenciada por la mutación de *TP53* en términos de SLP , pero sí en términos de SG que es desfavorable en el caso de los astrocitomas que presentan ambas mutaciones , respecto a las que sólo presentan la mutación de *IDH* . También se observó que los pacientes largos supervivientes (n=15), esto es los que no presentaban una progresión tumoral después de un seguimiento de más de 100 meses , presentaban una frecuencia menor de mutaciones de *TP53* (20 % vs 55% , $p=0.01$) y mutaciones de *IDH1* (46% vs 82% , $p= 0.003$) que el resto de los pacientes respectivamente.

Por lo tanto se concluyó que las mutaciones de *IDH1* estaban asociadas al fenómeno “Janusheadlike” presentándose como un factor pronóstico desfavorable en términos de SLP y a su vez como un factor favorable en términos de supervivencia postrecurrencia en el caso de los astrocitomas de bajo grado.

En cuanto al papel de la mutación de *IDH* en la recurrencia o progresión poco se ha estudiado. Yao y colegas [110] publicaron un análisis en población china de la mutación de *IDH1/2* mediante la secuenciación del codón 132 en el caso de *IDH1* y codón 172 en el caso de *IDH2*. El análisis también se llevó a cabo mediante IHC en el caso de R132H de *IDH1*, en un total de 53 muestras (29 gliomas de bajo grado, 16 gliomas anaplásicos y 8 glioblastomas) y respectivas recurrencias .

El estado mutacional de *IDH1/2* no se modificó en ninguna de las muestras. La recurrencia (22 casos) no se relacionó con el estado mutacional de *IDH1* , y el análisis de supervivencia demostró el valor pronóstico favorable en cuanto a SG y SLP de los pacientes mutados (*IDH1*) respecto a los no mutados . En el caso de los astrocitomas no mutados la SG fue de 23 meses y 65 meses en los mutados $p < 0.001$; y en cuanto a la SLP fue de 14 meses en los no mutados comparado con 33.9 meses en el caso de los mutados. ($p= 0.001$).

En vista de lo mencionado podemos concluir que la mutación de *IDH1* tiene un valor pronóstico en los gliomas de grado II, III y IV siendo un factor independiente de otros marcadores genéticos y variables clínicas según el estudio se trate .

1.8.5.6 Valor predictivo de mutación *IDH*

En el caso de los gliomas , la posible relación de la mutación de *IDH* y la sensibilidad a las diferentes terapias sigue siendo un hecho que no se ha podido demostrar .

Van de Bent y col. [111] analizan de forma prospectiva el valor pronóstico y predictivo y su correlación con factores clínicos y moleculares de las mutaciones de *IDH1* en un total de 159 pacientes incluidos en un estudio (EORTC 26951) con tumores oligodendrogiales anaplásicos tratados mediante quimioterapia basada en nitrosureas . La

mutación de *IDH1* se detectó en 73 (46%) pacientes y su presencia se correlacionó con la codeleción 1p/19q ($p=0.001$) y la metilación de *MGMT* ($p<0.0001$) e inversamente con la pérdida del cr 10, la amplificación de *EGFR* ($p<0.0007$), la polisomía del cr 7, la presencia de necrosis ($p=0.0005$) y la edad joven ($p=0.0021$).

Tanto en los pacientes tratados mediante radioterapia con o sin quimioterapia basada en PCV, se demostró una mejor SG a 2 años (16 meses en los no mutados vs no alcanzado en los mutados con HR,0.24; 95%IC,0.15-0.38) y SLP a 2 años (7.8 meses no mutados vs 50 meses en los mutados con HR,0.27;95%IC,0.18-0.40) a favor de los pacientes mutados (tabla 18). Tras haber realizado el análisis multivariante, en cuanto a la SG a 2 años se observó que la mutación de *IDH1*, la ausencia de necrosis y la codeleción 1p/19q eran factores pronósticos favorables e independientes. En cuanto a la SLP, los factores independientes fueron la mutación de *IDH*, la ausencia de necrosis, la localización en el lóbulo frontal y la codeleción 1p/19q.

La mutación de *IDH1* demostró ser un factor pronóstico tanto en términos de SG y SLP independiente al grupo de tratamiento (radioterapia, radioterapia en combinación con quimioterapia), no demostrando así un valor predictivo...

IDH1	Radiotherapy arm				Radiotherapy plus PCV arm			
	<i>n</i>	Median (95% CI%) in mo	% at 2 y (s%; 95% CI%)	HR (95% CI%)	<i>n</i>	Median (95% CI%) in mo	% at 2 y (s%; 95% CI%)	HR (95% CI%)
Not mutated	43	14.2 (12.4-19.1)	25.6 (13.8-39.1%)	1.00	43	19.0 (15.5-34.5%)	48.8 (33.3-62.7%)	1.00
mutated	33	59.4 (43.3-NR)	84.6 (66.9-93.3%)	0.23 (0.12-0.44)	40	Not reached	82.1 (66.0-91.0%)	0.25 (0.13-0.48)

Tabla 18. Mediana de supervivencia y SG a 2 años en relación al estado mutacional de *IDH* en pacientes tratados con radioterapia y radioquimioterapia

Los estudios que han estudiado el papel de la temozolamida y su relación con la mutación de *IDH* son escasos, son de tamaño muestral pequeño y no homogéneo. Destacamos uno publicado por Taal y colegas [112] que evaluaba 58 pacientes tratados con TMZ tras haber progresado a la radioterapia y su relación con las mutaciones de *IDH1/2*, de *TP53*, la metilación de *MGMT*, la trisomía de cr 7 y la pérdida de cr 1p/19q. Todos los pacientes fueron tratados con TMZ a 200mg/m²/d

durante 5 días cada 4 semanas tras objetivarse una lesión captante de contraste en la RM. La SLP a 6 meses fue de 67% y la SG fue de 14 meses. La tasa de respuestas objetivas fue de 54%. Tanto la mutación de *IDH1* y la metilación de *MGMT* fueron detectadas en un 86% de las muestras, y también una correlación entre ambas ($p < 0.001$). Por otro lado no hubo diferencias significativas en términos de SLP y SG según el estado de metilación o la mutación de *IDH1*, pero el intervalo desde el primer síntoma y el inicio de la TMZ fue mayor en los pacientes con la mutación de *IDH1* (2.8 años no mutados versus 7 años mutados, $p = 0.01$) y los metilados (3.3 años no metilados vs 6 años metilados, $p = 0.02$). En cambio en el caso de las mutaciones de *TP53* sí que hubo una tendencia a una mejor SLP a los 6 meses (74% en los mutados a diferencia de 44% en los no mutado, ($p = 0.054$)).

1.8.5.7 Papel diagnóstico de la mutación *IDH* y su relación con otros tumores

Durante el desarrollo del presente estudio se ha demostrado que la determinación de la mutación de *IDH* constituye una herramienta diagnóstica necesaria en las lesiones del SNC según la nueva clasificación de la OMS diferenciando los gliomas como mutados o no mutados según el estado de *IDH* [5]. La determinación en un principio se recomienda llevar a cabo mediante IHQ con el anticuerpo anti-*IDH1*-R132H, y, en caso de que éste resulte negativo o no concluyente, se debe realizar el análisis por secuenciación de *IDH1* e *IDH2*.

El estado mutacional de *IDH* también puede ser una herramienta para poder diferenciar los gliomas de lesiones benignas del sistema nervioso central o también de células gliales reactivas, al igual que glioblastomas primarios de los secundarios. Las mutaciones de *IDH* también se han observado en otros tumores, pero de forma menos frecuente, como es en el caso de los tumores mesenquimales y en enfermedades hematopoyéticas, como en la leucemia mieloide aguda (LMA) y síndromes mielodisplásicos. En el caso de la LMA, las mutaciones de *IDH* (sobre todo de *IDH2*) se han objetivado en un 12-16% en los pacientes que carecen alteraciones citogénéticas, siendo un factor pronóstico favorable [113].

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DE LA TESIS

2. Hipótesis y Objetivos

2.1 Hipótesis

“El estado de mutación de *IDH* supera a la clasificación pronóstica de Pignatti como herramienta para decidir una terapia postquirúrgica en los Gliomas de grado bajo”

2.2 Objetivos:

1. Realizar de forma retrospectiva un análisis descriptivo clínico y molecular de los pacientes diagnosticados de glioma de bajo grado en nuestro centro.
2. Analizar el valor pronóstico de la mutación de *IDH* en esta serie de pacientes con glioma de bajo grado frente a variables clínicas, incluida la validada clasificación pronóstica de Pignatti, y otras alteraciones moleculares.
3. Demostrar el valor pronóstico independiente de la mutación *IDH* frente a la clasificación pronóstica de Pignatti como guía para decidir el tratamiento postquirúrgico de estos pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

3. Material y métodos

3.1 Pacientes

Del año 1990 al 2012, 89 pacientes fueron diagnosticados de glioma de bajo grado (II) en el Hospital Universitario Germans Trias i Pujol , pero debido a la antigüedad de algunos de ellos sólo 58 pacientes fueron elegibles para el actual estudio , en cuanto a tener suficiente tejido tumoral almacenado y también en cuanto a tener variables clínicas y radiológicas suficientes para poder analizar datos de supervivencia . El estudio fue aprobado por el Comité de Etica (CEIC) del mismo hospital.

Los datos clínicos y demográficos se recopilaron retrospectivamente a partir de las historias clínicas del paciente, como la edad, sexo, Karnofsky Performance Status (KPS) después de la cirugía, déficit neurológico antes de la cirugía, características radiográficas al momento del diagnóstico (diámetro máximo del tumor, contraste, multicentricidad , captación de contraste , cruzamiento de la línea media ,necrosis) por resonancia magnética (RM) o tomografía computarizada (TC), extensión de la cirugía, histología, tratamiento postquirúrgico y escala de riesgo de Pignatti.

3.2 Análisis Molecular

3.2.1 Obtención, Selección y Procesamiento de las muestras

Se recogieron muestras de tumor para los 58 pacientes pero no todos ellos presentaron muestra suficiente según el análisis molecular a realizar según se representa en el apartado de *Resultados*. Esto fue debido a la calidad del tejido tumoral en algunos casos dado el tiempo transcurrido desde el diagnóstico y también debido a la falta de tejido remanente en el transcurso de los sucesivos análisis moleculares.

Todas las muestras pertenecían a pacientes del propio hospital y fueron seleccionadas de acuerdo a los criterios de la clasificación de la OMS del 2007 y revisadas por un neuropatólogo .

Las técnicas se realizaron en dos laboratorios diferentes . El servicio de Anatomía Patológica del Hospital Germans Trias i Pujol realizó la técnica de IHC y FISH , y el Laboratorio de Biología Molecular de Institut Catalá de Oncología (ICO) Badalona junto

con el Instituto de Investigaciones Germans Trias i Pujol (IGTP) realizaron las técnicas de secuenciación diversas para el estudio de las mutaciones de *IDH1/2* , mutación de *TP53* y estudio de metilación del promotor del gen *MGMT* .

Se revisaron las secciones teñidas con Hematoxilina /Eosina (H/E), que se obtuvieron de los diferentes bloques de tejido tumoral fijado en formol e incluidos en parafina (FFPE). Se confirmó el diagnóstico de glioma de bajo grado y tipo histológico de todas las muestra según la clasificación de la OMS 2007. Se seleccionaron las áreas tumorales representativas y preferiblemente de la porción central de la muestra, para evitar la contaminación de la muestra por tejido sano, no tumoral, infiltrado, para posteriormente poder realizar tanto la secuenciación de los diferentes análisis moleculares y construcción de la matriz de tejido (tissue microarray , TMA) la cual se lleva a cabo para realizar el análisis de las mutaciones de *IDH1* por IHC y codelección 1p19q por FISH

Previo a la realización del análisis de las alteraciones moleculares de mutación *IDH1/2*, mutación *TP53* y metilación del promotor *MGMT* se llevó a cabo la extracción de ADN mediante los siguientes pasos:

1.- Microdissección laser

Una vez identificados por el patólogo en los bloques de parafina el tejido tumoral de las muestras obtenidas de las cirugías, se procede a cortar el bloque formando una cinta continua de cortes y se recogen con el portaobjetos. Una vez desparafinadas se realiza tinción con hematoxilina y eosina para seleccionar las células tumorales y así poder elegir la zona que se desea microdisseccionar, marcada previamente por el patólogo. Una vez colocado el portaobjetos con la muestra en el microdisector se procede a la microdissección láser (previa determinación del grosor del corte , 4 micras) .

2.- Extracción de ADN

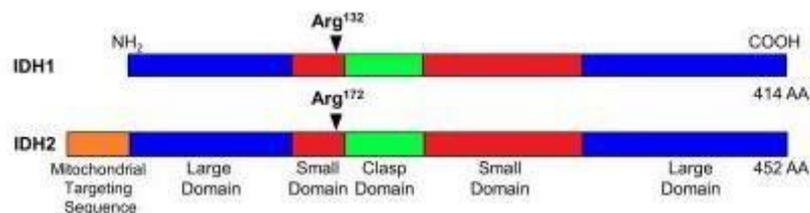
Una vez realizada la microdissección tumoral se procede a la extracción y purificación de ADN mediante el método de fenol-cloroformo-isoamil alcohol.

3.- Cuantificación de ADN .

El ADN extraído se cuantifica usando Nanodrop 1000 Spectrophotometer (Thermo Fisher, Waltham, MA, EE.UU.). Nos dará las lecturas de cantidad de ADN.

3.2.2 Mutación *IDH1* y *2* mediante secuenciación

Una vez cuantificado el ADN se realiza el análisis de las mutaciones *IDH1* y *2* y se procede a la amplificación por PCR partiendo de entre 20 -100 nanogramos de ADN .Se analizan las regiones genómicas que abarcan los codones R132 de *IDH1* y R172 de *IDH2* mediante primers dirigidos al exón 4 .



Estructura de *IDH 1* y *2* (Neuro-oncology , Waitkus 2016)

Los primers utilizados en la PCR fueron :

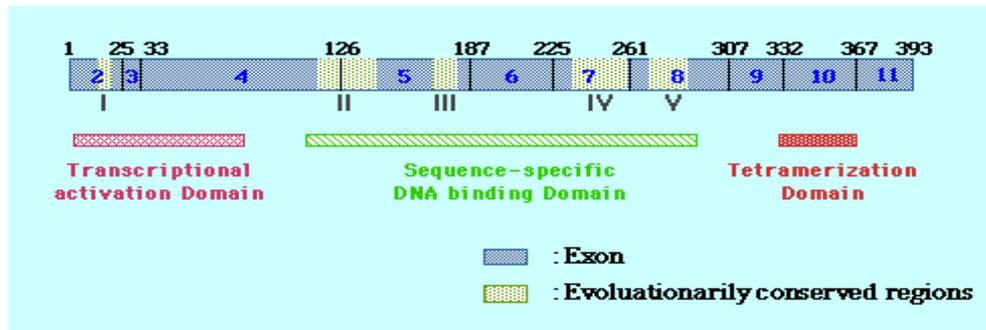
Gene	Forward	Reverse
<i>IDH1</i>	5'-ATATTCTGGGTGGCACGGTC-3'	5'-AGATAAGAATAAAAACA CATACAAGTTG-3'
<i>IDH2</i>	5'-GCTGAAGAAGATGTGAAAAGTCC-3'	5'-TGTAAGCAGAGACAAGAGGATGG-3'

Las condiciones de PCR para el análisis de *IDH* fueron : 95°C durante 5 min, 40 ciclos de 95°C durante 30 seg, 56°C para *IDH1* y 59°C para *IDH2* durante 40 seg, 72°C durante 50 seg y 72°C durante 10 min.

Una vez realizada la amplificación se realiza la secuenciación de Sanger con el Analizador Genético 3130 (Thermo Fisher).

3.2.3 Mutación de TP53

Se analizan los cuatro exones (de 5 a 8) que corresponden al dominio de unión del nucleolo al ADN. El exón 5 debido a su longitud se divide en dos PCR diferentes (5a,5b)..



Estructura de la proteína p53 (<http://www-p53.iarc.fr>)

Los primers que se utilizaron fueron :

Gene TP53	Forward	Reverse	*Mutations(protein description)
Exón 8	5'-GACCTGATTCCTTACTGCCTCTTG-3'	5'-AATCTGAGGCATACTGCACCCCTT-3'	R273H G266R D281E S241F
Exón 7	5'-CTTGGGCCTGTGTTATCTCC-3'	5'-GGGTCAGAGGCAAGCAGA-3'	Y234N R248W
Exón 6	5'-AGACGACAGGGCTGGTTGC-3'	5'-CAACCACCCTTAACCCCTCCT-3'	S215R V197M
Exón 5			
(a)	5'-CACTTGTGCCCTGACTTTCA-3'	5'-AGCCATGGCACGGACGCG-3'	—
(b)			
	5'-CTCCTGCCCGGCACCCGC-3'	5'-CTAAGAGCAATCAGTGAGGAATCAGA-3'	R175H P177R

(*)Mutaciones no silentes

Las condiciones de PCR fueron las siguientes: 95°C durante 5 min, 45 ciclos de 95°C durante 30 seg, 62°C para el exón 8, 60°C para el exón 7, 59°C para el exón 6, y para el exón 5, 55°C en el caso del a y 60°C en el caso del b durante 30 Seg, 72°C durante 1 min y 72°C durante 7 min.

Una vez realizada la amplificación se realiza la secuenciación de Sanger con el Analizador Genético 3130 (Thermo Fisher).

3.2.4 Metilación promotor *MGMT* (técnica Methylation Specific PCR)

Una vez realizada la extracción el ADN es tratado con bisulfito sódico usando el kit EZ DNA Methylation-Gold (Zymo Research, Irvine, CA, EE.UU). La modificación química del ADN consiste en el cambio de todas las Citosinas a timinas , excepto aquellas Citosinas que están metiladas que son resistentes al cambio. Con lo que generan dos poblaciones independientes que podrán ser amplificadas de forma específica por cada uno de los primers utilizados .

Los primers utilizados para la amplificación de ADN para la detección de la hipermetilación de las zonas promotoras de los genes fueron :

Gene	Forward	Reverse
<i>MGMT</i>		
Metilado	5'-TTTCGACGTTTCGTAGGGTTTCGC-3'	5'-GCACTCTTCCGAAAACGAAACG-3'
No metilado	5'- TTTGTGTTTTGATGTTTGTAGGTTTTTGT-3'	5'-AACTCCACACTCTTCCAAAAACAAAACA-3'

Las condiciones de PCR de fueron: 95° durante 5 minutos, 50 ciclos de 95° durante 30 seg, 59° durante 30 seg, 72° durante 30 seg y 72° durante 7 min. Después cada producto de PCR se cargó en un gel de agarosa al 2%, se tiñó con bromuro de etidio y se visualizó bajo iluminación UV.

3.2.5 Mutación *IDH1* (técnica de IHC)

Para cada caso , se obtuvieron tres cilindros de 0,6 mm de diámetro de los diferentes bloques tumorales utilizando una plataforma TMA MTA-1 (Beecher Instruments, Silver Spring, MD, EUA) y estos cilindros se colocaron en dos bloques vacíos o receptores de parafina. Para el análisis de *IDH-R132H* por IHC, se realizó una inmunotinción de las secciones de TMA de 4 µm de espesor con un anticuerpo primario específico (clon H09, Dianova, Hamburgo, Alemania) a una dilución 1/80 y utilizando el procedimiento

Ventana Benchmark-XT ultra-View DAB según las instrucciones del fabricante (descrita en www.IDH1r132h.com).

Se consideraron como casos positivos para *IDH1* R132H aquellos en los que las células tumorales presentaban positividad en el citoplasma con o sin inmunotinción nuclear en al menos uno de los tres cilindros. Para los casos que no pudieron ser incluidos en TMA (n= 24/ 47) por la escasez de material y los casos con resultado dudoso en la IHC practicada sobre secciones del TMA (n= 4/47) se realizó el estudio IHC de *IDH1*-R132H sobre secciones completas obtenidas de los bloques tumorales.

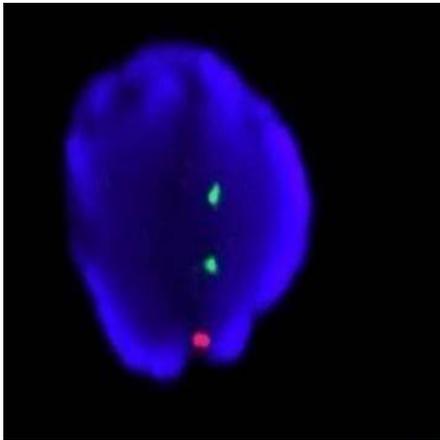
3.2.6 Codelección 1p/19q (técnica de FISH)

Se estudió la codelección 1p/19q mediante FISH sobre secciones de los TMA con las sondas LSI 1p36 / 1q25 y LSI 19q13 / 19p13 (Abbott Molecular Inc, Des Plaines, IL, EE.UU.). Se obtuvieron secciones de 4 µ de los TMA que fueron desparafinadas en xilol, rehidratadas en series de etanol decrecientes y procesadas con el Histology FISH Accessory Kit (Dako, Glostrup, Dinamarca). El pretratamiento y la digestión enzimática de las muestras se realizaron según las instrucciones del fabricante. Brevemente, las muestras rehidratadas fueron incubadas 10 min a 96°C en tampón de pretratamiento, lavadas 2x3 min en tampón de lavado y digeridas con pepsina 6 min a 37°C. La digestión se paró mediante lavado (2x3 min) en tampón de lavado y las muestras se deshidrataron en series crecientes de etanol y se dejaron secar al aire. Tras aplicar la sonda, las laminillas fueron codesnaturalizadas 4 min a 85°C e hibridadas toda la noche a 37°C en hibridador (ThermoBrite, Abbott Molecular Inc, Des Plaines, IL, USA). Tras la hibridación, se realizó el lavado de astringencia en 2xSSC/0,3% Tween-20, 2 min a 72°C. Las muestras fueron deshidratadas, se secaron al aire y se montaron en medio de montaje fluorescente con 4',6-diamidino-2-phenylindole (DAPI) como contratinción nuclear. Las muestras fueron analizadas en un microscopio de fluorescencia Olympus BX51. Se valoraron las señales de 100 núcleos no superpuestos en los casos en que >75% de las células presentaron señales de hibridación.

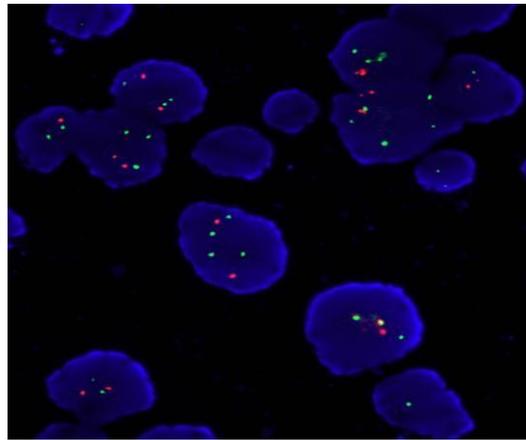
Se consideró que una célula tenía delección o pérdida de heterocigosidad (LOH) cuando la señal diana (loci 1p y 19q) fué 0 ó 1 en relación con un número normal (2) o en exceso (>2) de señales control (loci 1q y 19p) (ex: patrones 2/0, 2/1, 3/1, etc...). Las células que presentaron patrones poliploides (más de 2 señales de los loci control y diana) con pérdida relativa de las señales diana (ex: patrones 4/2, 6/3, etc...) se definieron como “desequilibrio

de FISH compatible con LOH”.

Se consideraron positivos los casos que presentaban codeleción 1p/19q o desequilibrio de FISH compatible con codeleción 1p/19q en más del 25% de las células tumorales.



Codeleción 1p/19q



Desequilibrio de FISH

3.3 Análisis estadístico

Para el análisis descriptivo se incluyeron los datos clínicos y moleculares del total de pacientes (n=58) .

La Supervivencia libre de progresión se definió como el tiempo desde la cirugía hasta progresión radiológica o último seguimiento sin progresión. La Supervivencia global se definió como el tiempo desde la cirugía hasta la muerte o último seguimiento.

Para las comparaciones entre las variables categóricas se utilizaron test de Chi-cuadrado de Pearson o de Fisher. Las curvas de SLP y SG se trazaron mediante el método de Kaplan-Meier y se compararon con la prueba log-rank. Los análisis multivariantes para SLP y SG se realizaron con el modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox. En nivel de significación se estableció en $P \leq 0,05$. Todos los análisis se realizaron con el software SPSS (Statistical Package for Social Sciences) v15 (IBM).

RESULTADOS

4. Resultados

4.1 Pacientes

En el análisis descriptivo del estudio se incluyeron un total de 58 pacientes diagnosticados de glioma de bajo grado (grado II) el cual se presenta en la tabla 19 .

La mediana de edad fue de 45,9 años con un KPS ≥ 80 en la mayoría de los casos (81%) después de la cirugía.En cuanto a la extensión de la cirugía el 40% de todos los pacientes fueron sólo biopsiados .Destacamos que el 16% (9/58) pacientes presentaron captación de contraste en la imagen prequirúrgica (7 de los cuales fueron después sólo biopsiados). Este hecho plantea que estos casos se trataban realmente de gliomas de alto grado y por lo tanto estaban infradiagnosticados. El tipo histológico más frecuente fue el componente astrocitario respecto al oligodendroglioma. De acuerdo con la agrupación pronóstica de Pignatti, a falta de 2 pacientes que no pudieron ser clasificados por falta de datos clínicos , 16 pacientes (27,6%) fueron clasificados como de alto riesgo y 40 (69%) de bajo riesgo de recidiva. Tras la cirugía 36 pacientes recibieron tratamiento postquirúrgico (30 pacientes radioterapia y 6 pacientes quimioterapia).

A la progresión una segunda resección (total o parcial) se realizó en 15 del total de los 49 pacientes que progresaron .Tres resultaron ser oligodendrogliomas (dos de bajo y uno de alto grado), ocho oligoastrocitomas (cinco de bajo y tres de alto grado) , dos astrocitomas de alto grado y dos glioblastomas.

4.2 Resultados moleculares

El análisis de la mutación de *IDH1* fue realizado con éxito mediante inmunohistoquímica (IHC) en 47 pacientes e *IDH1/2* mediante PCR en 42 pacientes, donde se detectó en 27 (57%) y 26 (62%) pacientes respectivamente. Veinticinco de las mutaciones detectadas por PCR fueron R132H, mientras que uno fue R132C. No se detectaron mutaciones de *IDH2* por PCR.Los resultados de el análisis de *IDH* realizado por secuenciación son los utilizados para el análisis descriptivo y de supervivencia.

La concordancia entre las dos técnicas fue significativa ($\kappa = 0,645$, $P < 0,001$), aunque hubo 3 casos con resultado de *IDH1* mutado por IHC que fueron *IDH* wild type por PCR. De cara al análisis estadístico, los tumores en los que las mutaciones no fueron detectadas por PCR se consideraron de tipo salvaje para *IDH* o no mutado.

El análisis de la mutación de *TP53*, codeleción 1p / 19q y metilación del promotor de *MGMT* se realizó con éxito en 52, 54 y 47 muestras, respectivamente. Nueve muestras (17%) presentaban mutaciones *TP53*, 25 (46%) codeleción 1p/19q, y 19 (40%) metilación de *MGMT* (Tabla 19).

También se realizó un análisis de la distribución de las alteraciones moleculares según el subtipo histológico detectándose mutaciones de *IDH* y codeleción 1p / 19q más frecuentemente en los tumores oligodendrogiales (Tabla 20). En cambio se observaron codeleciones 1p/19q en 5 astrocitomas, alteración molecular que se encuentra relacionada con tumores oligodendrogiales, por lo tanto podría tratarse de casos erróneamente diagnosticados debido a la escasa representatividad de la muestra.

Tras agrupar a los pacientes según el estado de mutación *IDH* se realizó un análisis descriptivo entre los pacientes *IDH* mutados y no mutados. Se observó que los pacientes que no presentaban la mutación *IDH* eran mayores de 40 años ($P = 0,01$), presentaban un déficit neurológico previo a la cirugía ($P = 0,03$), un KPS menos óptimo ($KPS < 70$) tras la misma ($P = 0,04$), multicentricidad radiológica ($P = 0,04$) y captación de contraste ($P = 0,02$) ambas previas a la cirugía, respecto a los pacientes con mutación *IDH*. Por otra parte se observó una correlación directa entre las mutaciones *IDH* y codeleción 1/19q ($P = 0,02$) y metilación *MGMT* ($P < 0,001$), pero no correlación con las mutaciones de *TP53* ($P = 0,1$) (Tabla 21).

Tabla 19. Características de los pacientes

Características	N=58 N (%)
Edad, Mediana	45.90
Rango	12-77
<40	20 (35)
≥40	38 (65)
Sexo	
Masculino	33 (57)
Femenino	25 (43)
Déficit Neurológico	
Sí	11 (19)
No	47 (81)
Índice Karnofsky	
>70	47 (81)
≤ 70	11 (19)
Diámetro tumoral	
< 6 cm	43 (74)
≥ 6 cm	9 (16)
No disponible ^a	6 (10)
Multicentricidad	
Sí	3 (5)
No	55 (95)
Línea media	
Sí	8 (14)
No	50 (86)
Captación Contraste	
Sí	9 (16)
No	49 (84)
Necrosis	
Si	1 (2)
No	57 (98)
Extensión cirugía	
Biopsia	23 (40)
Parcial	11 (19)
Total	24 (41)

Histología	
Astrocitoma	23 (40)
Oligodendroglioma	13 (22)
Oligoastrocitoma	22 (38)
Tratamiento postquirúrgico	
Quimioterapia (N= 57)^b	
Sí	6 (11)
No	51 (89)
Radioterapia (N=55)^b	
Sí	30 (55)
No	25 (45)
Dosis Radioterapia (Gy) (N=30)	
50	7 (23)
54	2 (7)
56	2 (7)
60	19 (63)
Riesgo Pignatti	
Alto	16 (28)
Bajo	40 (69)
No disponible ^a	2 (3)
Mutaciones IDH (N=42)^c	
Mutado	26 (62)
No mutado	16 (38)
Mutacions TP53 (N=52)^c	
Detectado	9 (17)
No detectado	43 (83)
Codeleción 1p/19q (N=54)^c	
Detectado	25 (46)
No detectado	29 (54)
Metilación MGMT (N=47)^c	
Presente	19 (40)
No presente	28 (60)
IDH mutado + Codeleción	
1p/19q detectado (N=41)^c	
Detectado	14 (34)
No detectado	27 (66)

^a pacientes sin datos disponibles , ^b pacientes con datos disponibles , ^c pacientes con análisis moleculares con resultados exitosos

Tabla 20. Distribución de resultados moleculares según subtipos histológicos

Histología	Mutación	Mutación	Codeleción	Metilación
	IDH	TP53	1p/19q	MGMT
	N	N	N	N
	si/no/ne	si/no/ne	si/no/ne	si/no/ne
Astrocitoma (N=23)	9/9/5	5/17/1	5/16/2	7/13/3
Oligodendroglioma (N=13)	6/4/3	1/10/2	7/6/0	4/6/3
Oligoastrocitoma (N=22)	11/3/8	3/16/3	13/7/2	8/8/5

ne: no evaluable

Tabla 21. Correlación entre mutación *IDH* y características clínicas y moleculares

Variable		Mutación <i>IDH</i> Detectado (N=26) ^a N	Mutación <i>IDH</i> no Detectado (N=16) ^a N	P
Edad	Mediana (rango)	41.5 (26-59)	58.5 (29-76)	.01
	Media ±SD	42.3 ±8.87	55.1 ±15.23	.005
Déficit Neurológico	Si	2	6	.03
	No	24	10	
KPS	100	2	2	.04
	80-90	22	8	
	60-70	2	6	
Diámetro tumor ≥6 cms	Si	5	2	.36
	No	17	4	
Multicentricidad	Si	0	3	.04
	No	26	13	
Linea media	Si	3	3	.41
	No	23	13	
Captación contraste	Si	0	4	.02
	No	26	12	
Extension cirugía	Biopsia	8	8	.45
	Parcial	4	1	
	Total	14	7	
Histología	Astrocitoma	9	9	.25
	Oligodendroglioma	6	4	
	Oligoastrocitoma	11	3	

Riesgo Pignatti	Alto	6	6	.31
	Bajo	18	10	
Tratamiento postquirúrgico	Si	16	10	.95
	No	10	6	
Mutación TP53 (N=42)^a	Detectado	7	1	.10
	No detectado	19	15	
Codeleción 1p/19q (N=41)^a	Detectado	14	3	.02
	No detectado	11	13	
Metilación MGMT (N=42)^a	Presente	17	1	<.001
	No presente	9	15	

^a Los análisis moleculares no fueron exitosos en el total de 50 pacientes .

4.3 Análisis de Supervivencia global y supervivencia libre de progresión

Tras un seguimiento de 7,6 años, 42 pacientes (72,4%) progresan y 36 fallecen (4 debido a causa no tumoral) . La mediana de SLP fue de 5,1 años (95% IC, 25,3-97,9) y la mediana de SG fue de 9,1 años (IC del 95%, 6-12,2). Las tasas de supervivencia a cinco y diez años fueron 51% (IC del 95%, 38-64) y 19% (IC del 95%, 7-31), respectivamente. De los 40 pacientes clasificados como de bajo riesgo de Pignatti , 27 (67,5%) habían progresado y 22 (55%) habían fallecido. De los 16 clasificados como de alto riesgo, 13 (81%) habían progresado y 13 (81%) habían fallecido.

Como hemos mencionado antes, nueve pacientes presentaban, previo a la cirugía, captación de contraste y además curiosamente ninguno albergaba mutaciones de *IDH*. Esto nos hace sospechar que estos pacientes realmente eran gliomas de alto grado.

Por lo tanto, los análisis uni y multivariantes se realizaron sólo en los 49 pacientes que no presentaban captación de contraste, 26 de los cuales tenían mutaciones *IDH*.

En el análisis univariante, las mutación de *IDH*, la codeleción 1p/19q y la combinación de mutación de *IDH* y la codeleción 1p/19q se asociaron con mejor SLP (P = 0,006, P = 0,037 y P = 0,003 respectivamente) y SG (P <0,001, P = 0,02 y P <0,001, respectivamente) (Fig. 31a-f). Por otro lado la presencia de multicentricidad radiológica también se asoció a una peor SLP (P=0,02) y SG (P= 0,02) , y la edad joven a una mejor SG (P=0,05).

El análisis multivariante que incluyó todos los factores con $P \leq 0,05$ del análisis univariante, identificó la ausencia de mutación de *IDH* como único factor de mal pronóstico independiente con un mayor riesgo de progresión (HR = 3,1; $P = 0,007$) y muerte (HR = 6,4; $P < 0,001$) (Tabla 22), respecto a los pacientes con mutación *IDH*.

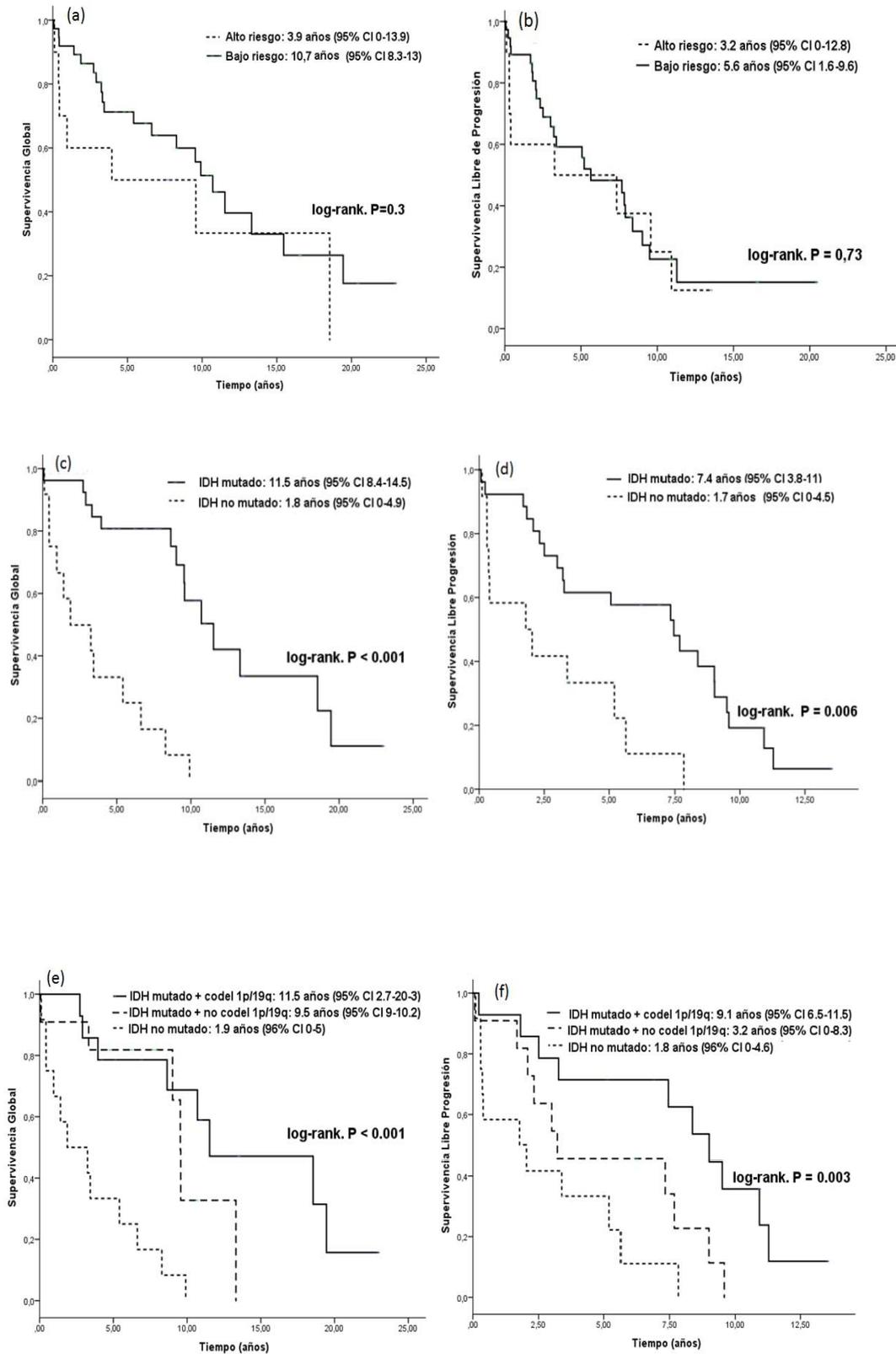
Tabla 22. Análisis univariante y multivariante de SLP y SG

ANALISIS UNIVARIANTE				
Variable	SLP		SG	
	Años (IC 95%)	P	Años (IC 95%)	P
Edad				
<40 años (N=18)	7.6 (0.1-15.1)	0.33	13.3 (3.1-23.4)	0.05
≥40 años (N=31)	7.3 (4.0-10.5)		8.6 (5.4-11.8)	
Sexo				
Masculino (N=29)	7.3 (3.2-11.3)	0.82	8.2 (2.8-13.7)	0.39
Femenino (N=20)	7.4 (2.3-12.6)		9.9 (3.4-16.3)	
Déficit Neurológico				
Si (N=7)	2.0 (0-6.2)	0.88	3.2 (0-9.1)	0.24
No (N=42)	7.4 (4.3-10.6)		9.9 (8.0-11.7)	
Índice Karnofsky				
100 (N=9)	8.3 (7.2-9.5)	0.51	8.2 (0.3-16.2)	0.45
80-90 (N=33)	7.3 (3.8-10.8)		9.9 (8.4-11.3)	
60-70 (N=7)	2.0 (0-6.2)		3.2 (0-9.1)	
Diámetro Tumoral ≥6 cms (N=44)^a				
Si (N=8)	7.6 (0-19.2)	0.83	19.4 (4.3-34.5)	0.16
No (N=35)	5.2 (1.6-8.7)		9.5 (5.1-13.9)	
Multicentricidad				
Si (N=2)	0.3 (NA)	0.02	0.4 (NA)	0.02
No (N=47)	7.4 (4.1-10.7)		9.5 (7.5-11.5)	
Linea media				
Si (N=5)	2.3 (0-6.4)	0.83	13.3(NR)	0.77
No (N=44)	7.3 (4.0-10.5)		9.5 (8.0-11.0)	
Extensión cirugía				
Biopsia (N=16)	9.5 (6.4-12.7)	0.27	15.4 (4.3-26.5)	0.70
Parcial (N=10)	9 (2.2-15.8)		3.4 (0-8.7)	
Total (N=23)	5.2 (1.8-8.6)		9.5 (5.4-13.6)	
Quimioterapia (N=48)				
Si (N=4)	7.1 (7.1-8.7)	0.25	7.7 (NA)	0.30
No (N=44)	5.1 (1.8-8.4)		9.7 (5.6-13.8)	
Radioterapia (N=46)^a				
Si (N=27)	5.6 (2.2-8.9)	0.49	9.5 (4.7-14.3)	0.61
No (N=19)	7.3 (0-14.9)		9.1 (5.5-12.5)	

Histología				
Astrocitoma (N=18)	7.3 (4.5-10.0)	0.97	9 (0.5-17.4)	0.87
Oligodendroglioma (N=12)	5.6 (0-11.7)		8.2 (4.4-12.1)	
Oligoastrocitoma (N=19)	7.8 (1.6-14.1)		11.5 (8.2-14.8)	
Riesgo Pignatti (N=47)^a				
Alto (N=10)	3.2 (0-12.8)	0.73	3.9 (0-13.9)	0.30
Bajo (N=37)	5.6 (1.6-9.6)		10.7 (8.3-13)	
Mutación <i>IDH</i> (N=38)^b				
Detectado (N=26)	7.4 (3.8-11.0)	0.006	11.5 (8.4-14.5)	< 0.001
No detectado (N=12)	1.7 (0-4.5)		1.8 (0-4.9)	
Mutación <i>TP53</i> (N=45)^b				
Detectado (N=9)	3.2 (2.5-3.8)	0.60	9.5 (8.5-10.6)	0.61
No detectado (N=36)	7.4 (4.2-10.6)		9.5 (4.9-14.1)	
Codeleción 1p19q (N=46)^b				
Detectado (N=21)	8.3 (6.4-10.6)	0.037	11.5 (5.8-17.2)	0.02
No detectado (N=25)	3.2 (0-6.3)		6.6 (0.3-12.8)	
Metilación <i>MGMT</i> (N=42)^b				
Presente (N=18)	7.4 (1.5-13.3)	0.83	13.5 (8.9-18.0)	0.10
No presente (N=24)	2.8 (1.6-8.8)		6.7 (0-13.7)	
<i>IDH</i> mutación + 1p19q codeleción (N=37)^b				
<i>IDH</i> mutado + codeleción (N=14)	9.1 (6.5-11.5)	0.003	11.5 (2.7-20.3)	< 0.001
<i>IDH</i> mutado + no codeleción (N=11)	3.2 (0-8.3)		9.6 (9-10.2)	
<i>IDH</i> no mutado (N=12)	1.8 (0-4.6)		1.9 (0-5.0)	

ANÁLISIS MULTIVARIANTE				
Variable	Hazard Ratio (IC 95%)	P	Hazard Ratio (IC 95%)	P
<i>IDH</i> mutación detectado	1 (ref)		1.0 (ref)	
<i>IDH</i> mutación no detectado	3.1 (1.4-7.1)	0.007	6.4 (2.5-16.2)	< 0.001

Figura 31. Curvas de SG y SLP según riesgo Pignatti (a,b), mutación *IDH* (c,d) y Combinación mutación *IDH* y codeleción 1p/19q (e,f)



DISCUSIÓN

5. Discusión

Existe una creciente evidencia de que las anomalías genéticas juegan un papel en la evolución de los gliomas con un valor pronóstico e incluso diagnóstico como es el caso de las mutaciones de *IDH* y la delección 1p/19q , las cuales ya forman parte de la nueva y reciente clasificación de los gliomas de la OMS del 2016 .

De todas formas las decisiones de tratamiento generalmente se basan en variables clínicas , radiológicas e histológicas que aisladas o agrupadas son factores a tener en cuenta a la hora de decidir administrar o no un tratamiento postquirúrgico. Una de las agrupaciones de estas variables es la clasificación pronóstica validada ya desde el año 2002 , de Pignatti (ver introducción) Esta es extensamente utilizada y en especial en nuestro centro para decidir un tratamiento postquirúrgico, quimioterapia o radioterapia , según se trate de un paciente de alto o bajo riesgo de recidiva de Pignatti .

Tras la nueva clasificación de los gliomas de la OMS las alteraciones moleculares han pasado a tener un valor pronóstico y por lo tanto decisivo a en este sentido pero sin excluir variables no moleculares que también han demostrado igualmente su valor para decidir la administración de un tratamiento más agresivo , como son la edad , la extensión de la cirugía , la histología, KPS, déficit neurológico y características radiológicas como la captación de contraste o el cruce de la línea media , ya anteriormente mencionadas en el capítulo de *Factores Pronósticos* (pag 29).

En un intento de estudiar un posible valor pronóstico independiente de las mutaciones de *IDH* respecto al resto de variables tanto clínicas y moleculares , y así poder refinar aún más la toma de decisiones del tratamiento, hemos examinado el impacto en SLP y SG de todas ellas en los 49 pacientes que no captaban contraste descartando aquellos que sí la presentan (n= 9) , rasgo que es más característico de gliomas alto grado . Este posible “ error” diagnóstico se debe a la heterogenicidad que presentan estos tumores , y también a la escasa representatividad de la muestra en los casos en que se obtiene poco material para estudio como las biopsias, limitaciones a las cuales se enfrenta el patólogo.

En cuanto a las características de nuestra serie , se tratan en su mayoría de pacientes con edad > 40 años, sin déficit neurológico previo a la cirugía y con KPS óptimo (> 70) ,

esto es , con características favorables . La mayoría (n= 40, 69%) de los pacientes cumplían criterios de bajo riesgo de Pignatti .

En cuanto a las características terapéuticas , el 40% de los pacientes no se trataron con resección , sólo biopsia .El tratamiento postquirúrgico se administró a 36 pacientes del total de 58. La mayoría de estos pacientes tratados de forma inmediata a la cirugía eran de bajo riesgo (n = 25/36) y menos de de alto riesgo (n= 9/ 36). Analizando los pacientes de alto riesgo se observa que la mayoría solo fueron biopsiados (n= 10/16) y sólo la mitad tratados después de la cirugía o biopsia .Esto es debido a que muchos de ellos presentaban un estado no óptimo (KPS < 70, 3 pacientes) y/o el tumor era irresecable debido a la localización (2 a nivel de tálamo , 1 a nivel de la línea media).

Por lo tanto podemos decir que a pesar de que en nuestra serie destacan pacientes de bajo riesgo Pignatti y con variables favorables , la mayoría de ellos fueron tratados con radioterapia o quimioterapia y en cambio los pacientes de alto riesgo (la mayoría no resecados) no fueron tratados con tratamiento postquirúrgico, debido al estado general no óptimo de los pacientes. Ello es así porque la serie de pacientes que se recoge en ésta tesis abarca un largo periodo de tiempo en el que las directrices de tratamiento no estaban plenamente establecidas como actualmente.

El astrocitoma es la histología más frecuente en nuestra serie similar a lo publicado anteriormente [1]. En cuanto a las alteraciones moleculares la mutación *TP53* , la cual es muy frecuente en los astrocitomas a diferencia de los tumores oligodendrogiales [85] , sólo se detecta en 5 casos de 23 astrocitomas , siendo inferior tanto la tasa de detección de la mutación TP53 como la codeleción de 1p/19q comparado con lo publicado en la literatura.

Una de las razones podría ser en algunos casos la no amplificación del ADN debido a la mala calidad del tejido debido a la antigüedad y/ o que no se traten de astrocitomas puros si no de tumores con componente oligodendrogial (OD o OA) debido a qué también se detectan codeleción 1p/19q en 5 astrocitomas y ello podría estar relacionado de nuevo con escasa muestra obtenida en la cirugía (biopsias).

En cuanto al análisis de supervivencia univariante ,diversas variables clínicas demuestran estar en relación con SLP y SG ,como la multicentricidad radiológica y la edad (ésta

sólo en términos de SG) estando en la misma línea que la literatura (35, 36) . En cambio variables como KPS, el déficit neurológico, la extensión de la cirugía e incluso el riesgo de Pignatti no demuestran su valor pronóstico, a diferencia de otro estudios (35,41,46). Nuestros resultados indican que también la presencia de mutaciones de *IDH* y / o la codelección 1p / 19q demuestran mayor SLP y SG. Nuestros hallazgos están en línea con los de estudios anteriores, donde las mutaciones *IDH* se asociaron con un pronóstico favorable en los gliomas de bajo grado [106,107].

Cabe destacar que en el análisis multivariante y frente a los factores clínicos ,la presencia de mutaciones *IDH* se identifica como único marcador independiente tanto de SLP (HR = 3,1, P = 0,007) como de SG (HR = 6,4; P <0,001) a diferencia de los estudios previamente comentados donde se considera independiente junto a otras a variables clínicas y radiológicas.

Mediante plataformas genómicas [83] se han definido tres grupos moleculares de gliomas de bajo grado basados en la mutación *IDH*, codelección 1p / 19q y mutación *TP53*, con una mejor correlación con SLP y SG que la clasificación histológica. Al igual que nuestro análisis la presencia de la combinación de mutación *IDH* y codelección 1p/19q se identifica como un factor de buen pronóstico significativo.

En la práctica clínica, los pacientes diagnosticados de glioma de bajo grado y clasificados de bajo riesgo de Pignatti pueden ser solamente según el caso sometidos a una biopsia para obtener el diagnóstico histológico y no recibir tratamiento post-quirúrgico. Sin embargo, dados los resultados del presente estudio, esta no sería la mejor opción para los pacientes sin mutaciones *IDH*, ya que se beneficiarían de un tratamiento más agresivo - cirugía seguida de quimioterapia y radioterapia.

Es cierto que nuestros pacientes fueron tratados de forma heterogénea y que debido al bajo número de casos no podemos extraer conclusiones sobre el beneficio que les proporcionó el tratamiento administrado, pero sin embargo si que podemos afirmar que la actitud expectante tras la cirugía que es una maniobra habitual en los gliomas de bajo grado, de aparente bajo riesgo según la clasificación de Pignatti , pudiera no ser adecuada en los pacientes sin mutación *IDH* que van a comportarse de forma agresiva sea cual sea la forma de presentación clínica.

Los pacientes de alto riesgo de Pignatti se tratan ya actualmente con quimioterapia y radioterapia post-quirúrgicas, basándose principalmente en criterios clínicos. La ausencia de mutación de *IDH* debería considerarse un factor de mal pronóstico independientemente de la clasificación clínica dado que un número considerable de pacientes de bajo y alto riesgo siguen progresando [71,72]. En la presente cohorte, el 67,5% de los pacientes de bajo riesgo y el 81% de los pacientes de alto riesgo progresaron independientemente del tratamiento.

En conjunto, nuestros hallazgos parecen indicar que los gliomas de bajo grado sin mutaciones *IDH* pueden comportarse de manera similar a los gliomas de grado superior y deben tratarse como tales independientemente a otros factores como la edad, el déficit neurológico o riesgo de Pignatti. Además, datos preliminares indican que las mutaciones *IDH* puede ser detectadas en la RM [27,28] prequirúrgica proporcionando una herramienta adicional que puede utilizarse para decidir antes de la operación sobre el tratamiento óptimo, dependiendo del estado de mutación *IDH*, además de criterios clínicos.

Como hemos mencionado anteriormente, la captación de contraste estaba presente en nueve pacientes de nuestra cohorte, de los cuales 7 fueron biopsiados, lo que sugiere que el diagnóstico histológico fue quizás impreciso en estos casos, debido quizá a la escasa muestra tumoral o a la variabilidad interpatológica [16], además en ninguno de los pacientes con contraste se detectó mutación *IDH*. Por lo que en éstos casos los hallazgos moleculares podrían ser más relevantes para las decisiones clínicas.

En la misma línea que otros estudios [108] hemos identificado diferencias en las características clínicas y radiológicas según el estado de mutación *IDH* de los pacientes. En nuestra serie los pacientes sin la mutación *IDH* se observa que presentan peor KPS, clínica neurológica, presencia de multicentricidad y captación de contraste, siendo a su vez pacientes de mayor edad y sin codeleción 1p/19q o metilación *MGMT*.

Este hecho sugiere que la no detección de mutación *IDH* probablemente esté relacionada con otras variables desfavorables (clínicas, moleculares) en cuanto al pronóstico de los gliomas de bajo grado. Además de las mutaciones *IDH*, otras alteraciones moleculares han sido previamente asociadas con el pronóstico en los gliomas de bajo grado. Por ejemplo, la metilación del promotor *MGMT* se asoció con una mejor SG en un ensayo de fase II de glioma de bajo grado oligodendroglial [94]. Sin embargo, otro estudio donde sólo se

incluyeron astrocitomas de bajo grado no encontró asociación entre metilación *MGMT* y SG [95], estando en línea este hecho con nuestros resultados. En cuanto a la mutación *TP53* , en nuestro estudio se detectan en menor medida que en la literatura [84], pudiendo ser debido a la limitación diagnóstica histológica con la que se encuentra el patólogo debido a la escasa representatividad de la muestra y heterogenicidad tumoral . La codeleción 1p/19q según nuestros hallazgos demuestra una mejor SLP y SG en el análisis univariante en la misma línea que otros estudios [67] , pero no de forma independiente en el multivariante a diferencia de otros estudios publicados [89], esto puede ser debido al número escaso de casos con codeleción 1p/19q en nuestra serie de pacientes .

Recientemente una mutación en la región promotora de la telomerasa de transcriptasa inversa (*TERT*) se ha relacionado con un comportamiento clínico más agresivo en varios tipos de cáncer, incluyendo los gliomas difusos (oligodendrogliomas y glioblastoma primarios sobre todo) [114,115]. Un análisis molecular integral observa que el 96% de los gliomas de grado II y III con mutaciones *IDH* y codeleción el 1p / 19q, también presentan mutaciones del promotor de *TERT* [83]. En un estudio de 237 gliomas de grado II y III, la presencia de mutación *IDH* en combinación con mutación de *TERT* se asocia a mejor SLP y SG [116], a diferencia de los pacientes con ausencia de mutación *IDH* donde la mutación *TERT* se asocia a un mal pronóstico.

En nuestra serie, aquellos pacientes sin mutaciones *IDH* y con captación de contraste podrían de hecho haber sido diagnosticados de gliomas de alto grado (glioblastomas) , los cuales se podrían haberse detectado si se hubieran evaluado las mutaciones de *TERT*.

El presente estudio tiene varias limitaciones. Se trata de un estudio retrospectivo y de tamaño muestral pequeño. Además en diversos casos los análisis moleculares se vieron limitados debido a la escasa representatividad muestral y calidad del tejido tumoral , dado que en algunos de ellos habían transcurrido más de 20 años entre la resección original y el presente análisis .

A pesar de estas limitaciones los resultados demuestran el valor pronóstico independiente de la mutación *IDH* frente a la clasificación pronóstica de Pignatti basada en variables clínicas y radiológicas utilizadas en nuestra práctica diaria , de cara a identificar los pacientes de mayor riesgo de progresión. Como tal, el análisis de la mutación *IDH* debe

incluirse en la evaluación del riesgo de los pacientes con glioma de bajo grado , ya sea posquirúrgicamente en la muestra del tumor o pre-quirúrgicamente por RM si los datos preliminares [28] sobre este procedimiento se confirman.

En conclusión, aunque nuestros resultados justifican la validación en un estudio prospectivo más amplio, podemos plantear la hipótesis de que los pacientes sin mutaciones *IDH* probablemente se beneficiarían de la radioterapia y / o quimioterapia posquirúrgicas a pesar de ser clasificados como de bajo riesgo por la clasificación pronóstica de Pignatti.

CONCLUSIONES

6. Conclusiones

CONCLUSIÓN GLOBAL:

“La ausencia de mutación de *IDH* en el glioma de bajo grado es un factor de mal pronóstico independiente de las variables clínico-radiológicas y otras moleculares estudiadas en éste proyecto y debe tenerse en cuenta para las decisiones terapéuticas tras la cirugía .

Conclusiones:

1. La mayoría de los pacientes diagnosticados de Glioma de bajo grado en nuestra serie (70%) se caracterizan por presentar variables clínicas de bajo riesgo de recaída.
2. La mayoría de los pacientes de nuestra serie recibieron tratamiento postquirúrgico , sobre todo radioterapia , por ser diagnosticados antes de la validación de la clasificación de Pignatti .
3. La detección de mutación TP53 y codelección 1p/19q está por debajo de lo publicado en la literatura debido probablemente a la no amplificación de ADN y/o debido a la mala calidad del tejido tumoral .
4. Se observan 9 casos diagnosticados de gliomas grado II que presentaron captación de contraste antes de la cirugía , de los cuales ninguno presentaba mutación *IDH* ,poniendo de manifiesto las limitaciones del diagnóstico únicamente histológico de los gliomas.

5. La ausencia de mutación *IDH* identifica un perfil de paciente con características clínicas y radiológicas determinadas como la edad > 40 años, presencia de déficit neurológico KPS < 80 , presencia de captación de contraste y multicentricidad ,y no presencia de codeleción 1p/19q ni metilación promotor *MGMT* .
6. La clasificación de Pignatti ,el KPS , el déficit neurológico y la extensión de la cirugía , así como la metilación *MGMT* , la mutación *TP53* y la codeleción 1p/19q , son inferiores para predecir el pronóstico que la mutación *IDH*.
7. El estado mutacional de *IDH* demuestra ser un marcador pronóstico independiente a variables clínicas , radiológicas y moleculares , por lo tanto se plantea como una herramienta decisiva a la hora definir el tratamiento post-quirúrgico.
8. Se han observado discordancias entre el diagnóstico histológico , alteraciones genéticas y características radiológicas , y con ello la necesidad de integrar diferentes análisis moleculares en el diagnóstico de estos tumores como la mutación *IDH* , codeleción 1p/19q y probablemente mutación *TERT* .

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7. Referencias bibliográficas

1. Ostrom Q, Gittleman H, Farah P, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2006-2010. *Neuro-Oncology* 2013;15: ii1–ii56.
2. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK. WHO classification of tumours of the Central Nervous System. IARC Press. Lyon, 2007.
3. Pallud J, Blonski M, Mandonnet E, Audureau E et al. Velocity of tumor spontaneous expansion predicts long-term outcomes for diffuse low-grade gliomas. *Neuro-Oncology* 2013; 15(5):595–606.
4. Duffau H and Taillandier L. New concepts in the management of diffuse low-grade glioma: Proposal of a multistage and individualized therapeutic approach *Neuro-Oncology* 2015 ;17(3):332-42.
5. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, Ohgaki H, Wiestler OD, Kleihues P, Ellison DW. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol* 2016; 131: 803-820.
6. Galceran, J., Ameijide, A., Carulla, M., Mateos, A., Quirós, J. R., Rojas, D., ... & Díaz, J. M. Cancer incidence in Spain, 2015. *Clinical and Translational Oncology* 2017, 1-27.
7. Zhang, A. S., Ostrom, Q. T., Kruchko, C., Rogers, L., Peereboom, D. M., & Barnholtz-Sloan, J. S. Complete prevalence of malignant primary brain tumors registry data in the United States compared with other common cancers, 2010. *Neuro-Oncology*, 2016, now252.
8. Ostrom QT, Bauchet L, Davis FG, Deltour I, Fisher JL, Langer CE, Pekmezci M, Schwartzbaum JA, Turner MC, Walsh KM, Wrensch MR, Barnholtz-Sloan J. The epidemiology of glioma in adults: a "state of the science" review. *Neuro-Oncology* 2014;16(7):896-913.
9. Goodenberger ML, Jenkins RB, et al. Genetics of adult glioma. *Cancer Genet Cytogenet* 2012;205(12):613–621.

10. Davis F, Il'yasova D, Rankin K, et al. Medical diagnostic radiation exposures and risk of gliomas. *Radiat Res* 2011;175(6):790–796.
11. Little MP, Rajaram P, Curtis RE, et al. Mobile phone use and glioma risk: comparison of epidemiological study results with incidence trends in the United States. *BMJ* 2012;344:e1147.
12. Wiemels JL, Wilson D, Patil C, Patoka J, McCoy L, Rice T, et al. IgE, allergy, and risk of glioma: update from the San Francisco Bay Area Adult Glioma Study in the temozolomide era. *Int JCancer* 2009; 125:680–687.
13. Linos E, Raine T, Alonso A, et al. Atopy and risk of brain tumors: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99(20)544–1550.
14. De Angelis. Brain Tumors. *N Engl J Med* 2011; 344 (2): 115-123.
15. Newton HB. Primary brain tumors: review of etiology, diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* 1994;49(4):792.
16. Van den Bent MJ .Interobserver variation of the histopathological diagnosis in clinical trials on glioma: a clinician's perspective .*Acta Neuropathol* 2010 ; 120: 297-304.
17. Sahm F, Reuss D, Koelsche C, Capper D, Schittenhelm J, Heim S, Jones DT, Pfister SM, Herold-Mende C, Wick W et al. Farewell to oligoastrocytoma: in situ molecular genetics favor classification as either oligodendroglioma or astrocytoma. *Acta Neuropathol* 2014 ; 128:551–559.
18. Law M., Yang S., Wang H., et al. Glioma Grading: Sensitivity, specificity and predictive values of perfusion MR imaging and proton MR spectroscopic imaging compared with conventional MR imaging. *AJNR* 2003; 24 (10) 1989-1998.
19. Nakamura M, Konishi ,Muragaki Y, Chernov M, Maruyama T, Ochiai T, Taira T, Kubo O, et al. Low-grade glioma on stereotactic biopsy: how often is the diagnosis accurate? *Minim Invasive Neurosurg* 2008; 51:275–279.
20. Kondziolka D, Lunsford LD, Martinez AJ, et al. Unreliability of contemporary neurodiagnostic imaging in evaluating suspected adult supratentorial (low-grade) astrocytoma. *J Neurosurg* 1993; 79 (4):533–536
21. Daumas- Duport C,Tucker ML,Kolles H,et al. Oligodendrogliomas.Part II:a new grading system based on morphological and imaging criteria. *JNeurooncol* 1997; 34:61-78.

22. Pierallini A, Bonamini M, Bozzao A. Supratentorial diffuse astrocytic tumours: proposal of an MRI classification. *Eur Radiol* 1997;7:396-9.
23. Osborn A.G. *Diagnostic Neuroradiology*. Mosby-Year Book, Inc. St Louis, Missouri, 1994.
24. Hartmann C, Meyer J, Balss J, Capper D, Mueller W, Christians A, et al. Type and frequency of *IDH1* and *IDH2* mutations are related to astrocytic and oligodendroglial differentiation and age: a study of 1,010 diffuse gliomas. *Acta Neuropathol* .2009 ;118(4):469–74.
25. Moller-Hartmann W, Herminghaus S, Krings T, et al. Clinical application of proton magnetic resonance spectroscopy in the diagnosis of intracranial mass lesions. *Neuroradiology* 2002; 44:371–381
26. Majós C., Julià-Sapé M., Alonso J., et al. Brain Tumor classification by proton MR spectroscopy: comparison of diagnostic accuracy at short and long TE. *AJNR* 2004; 25 (10):1696-1704.
27. Guillevin R, Menuel C, Duffau H, Kujas M, Capelle L, Aubert A, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy predicts proliferative activity in diffuse low-grade gliomas. *J Neurooncol* 2008; 87:181–187.
28. Choi C, Ganji SK, DeBerardinis RJ, Hatanpaa KJ, Rakheja D, Kovacs Z, et al. 2-hydroxyglutarate detection by magnetic resonance spectroscopy in *IDH*-mutated patients with gliomas. *Nat Med* 2012;18(4):624–9.
29. Natsumeda, M., Igarashi, H., Nomura, T., Ogura, R., Tsukamoto, Y., Kobayashi, T. & Nakada, T. Accumulation of 2-hydroxyglutarate in gliomas correlates with survival: a study by 3.0-tesla magnetic resonance spectroscopy. *Acta neuropathologica communications* 2014, 2(1), 158. Chen R, Salzman K, Prescott A, Maxwell A, Jensen R, Cohen A, et al. Evaluation of 2HGMR spectroscopy in relation to disease activity in gliomas. *Neuro-Oncol* 2015;17 (suppl_5): v154.
30. Danchavijitr N, Waldman AD, Tozer DJ, Benton CE, Brasil Caseiras G, Tofts PS, et al. Low-grade gliomas: do changes in rCBV measurements at longitudinal perfusion-weighted MR imaging predict malignant transformation? *Radiology* 2008; 247:170–178.
31. Hilario, A., Ramos, A., Perez-Nunez, A., Salvador, E., Millan, J. M., Lagares, A. & Ricoy, J. R. The added value of apparent diffusion coefficient to cerebral blood volume in the preoperative grading of diffuse gliomas. *American Journal of Neuroradiology* 2012, 33(4), 701-707.

32. Mertens, K., Acou, M., De Ruyck, I., Van den Broecke, C., Kalala, J. P. O., D'Asseler, Y., & Goethals, I. Validation of 18F-FDG PET at conventional and delayed intervals for the discrimination of high-grade from low-grade gliomas: a stereotactic PET and MRI study. *Clinical nuclear medicine* 2013, 38(7), 495-500.
33. Albert NL, Weller M, Suchorska B, et al. Response Assessment in Neuro-Oncology working group and European Association for Neuro-Oncology recommendations for the clinical use of PET imaging in gliomas. *Neuro Oncol.* 2016;18(9): 1199–1208.
34. Mert A, Kiesel B, Wöhrer A, Martínez-Moreno M, Minchev G, Furtner J, Knosp E, Wolfsberger S, Widhalm G. *Neurosurg Focus*. Introduction of a standardized multimodality image protocol for navigation-guided surgery of suspected low-grade gliomas. *Neurosurg Focus* 2015;38(1):E4.
35. Karim AB, Afra D, Cornu P, Bleehan N, Schraub S, De Witte O, et al. Randomized trial on the efficacy of radiotherapy for cerebral low-grade glioma in the adult: European Organization for Research and Treatment of Cancer Study 22845 with the Medical Research Council study BRO4: an interim analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:316–324.
36. Karim AB, Maat B, Hatlevoll R, Menten J, Rutten EH, Thomas DG, et al. A randomized trial on dose-response in radiation therapy of low-grade cerebral glioma: European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Study 22844. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;36:549–556.
37. Fisher BJ, Naumova E, Leighton CC, Naumov GN, Kerklviet N, Fortin D, et al. Ki-67: a prognostic factor for low-grade glioma? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52:996–1001.
38. Chang EF, Gabriel RA, Potts MB, Garcia PA, Barbaro NM, Lawton MT. Seizure characteristics and control after microsurgical resection of supratentorial cerebral cavernous malformations. *Neurosurgery* 2009; 65:31–38.
39. Lote K, Egeland T, Hager B, Stenwig B, Skullerud K, Berg-Johnsen J, et al. Survival, prognostic factors, and therapeutic efficacy in low-grade glioma: a retrospective study in 379 patients. *J Clin Oncol* 1997;15:3129–3140.
40. Bauman G, Fisher B, Watling C, Cairncross JG, Macdonald D. Adult supratentorial low-grade glioma: long-term experience at a single institution. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75:1401–1407.

41. Smith JS, Chang EF, Lamborn KR, Chang SM, Prados MD, ChaS, et al. Role of extent of resection in the long-term outcome of low-grade hemispheric gliomas. *J Clin Oncol* 2008; 26:1338–1345.
42. McGirt MJ, Chaichana KL, Attenello FJ, Weingart JD, Then K, Burger PC, et al. Extent of surgical resection is independently associated with survival in patients with hemispheric infiltrating low-grade gliomas. *Neurosurgery* 2008;63(4):700-7007.
43. Shaw E, Berkey B, Coons S, Bullard D, Brachman D, Buckner J Et al. Recurrence following neurosurgeon-determined gross total resection of adult supratentorial low-grade glioma: results of a prospective clinical trial. *J Neurosurg* 2008 ;109; 835-841.
44. Bauman G, Lote K, Larson D, Stalpers L, Leighton C et al.Pretreatment factors predict overall survival for patients with low-grade glioma: a recursive partitioning analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45:923-929.
45. Pignatti F, van den Bent M, Curran D et al. Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma. *J Clin Oncol* 2002 ; 20 : 2076-84.
46. Daniels, T. B., Brown, P. D., Felten, S. J., Wu, W., Buckner, J. C., Arusell, R. M., & Shaw, E. G. Validation of EORTC prognostic factors for adults with low-grade glioma: a report using intergroup 86-72-51. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2011, 81(1), 218-224.
47. Gorlia, T., Wu, W., Wang, M., Baumert, B. G., Mehta, M., Buckner, J. C., & Lacombe, D. New validated prognostic models and prognostic calculators in patients with low-grade gliomas diagnosed by central pathology review: a pooled analysis of EORTC/RTOG/NCCTG phase III clinical trials. *Neuro-oncology* 2013 , 15(11), 1568-1579.
48. Oberheim Bush, N. A., & Chang, S. Treatment strategies for low-grade glioma in adults. *Journal of Oncology Practice* 2016, 12(12), 1235-1241.
49. Muragaki, Y., Chernov, M., Maruyama, T., Ochiai, T., Taira, T., Kubo, O., Takakura, K. Low-grade glioma on stereotactic biopsy: how often is the diagnosis accurate? *min-Minimally Invasive Neurosurgery* 2008, 51(05), 275-279.
50. Jackson, R. J., Fuller, G. N., Abi-Said, D., Lang, F. F., Gokaslan, Z. L., Shi, W. M.,& Sawaya, R. Limitations of stereotactic biopsy in the initial management of gliomas. *Neuro- oncology* 2013, 3(3), 193-200.

51. Smith DF, Hutton JL, Sandemann D, Foy PM, Shaw MD, Williams IR et al. The prognosis of primary intracerebral tumours presenting with epilepsy: the outcome of medical and surgical management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54: 915–20.
52. Recht LD, Lew R, Smith TW. Suspected low-grade glioma: is deferring treatment safe? *Ann Neurol* 1992; 31: 431–436.
53. Jakola AS, Myrmetel KS, Kloster R, et al. Comparison of a strategy favoring early surgical resection vs a strategy favoring watchful waiting in low-grade gliomas. *JAMA* 2012; 308:1881-1888.
54. Pallud J, Fontaine D, Duffau H, et al. Natural history of incidental World Health Organization grade II gliomas. *Ann Neurol* 2010; 68:727-733.
55. Potts MB, Smith JS, Molinaro AM, et al. Natural history and surgical management of incidentally discovered low-grade gliomas. *J Neurosurg* 2012; 116:365-372
56. Kiliç T, Ozduman K, Elmaci I, et al. Effect of surgery on tumor regression and malignant degeneration in hemispheric diffuse low-grade astrocytomas. *J ClinNeurosci* 2002; 9:549-552.
57. Smith JS, Chang EF, Lamborn KR, et al. Role of extent of resection in the long-term outcome of low-grade hemispheric gliomas. *J Clin Oncol* 2008; 26:1338-1345.
58. Shaw EG, Berkey B, Coons SW, et al. Recurrence following neurosurgeon determined gross-total resection of adult supratentorial low-grade glioma: Results of a prospective clinical trial. *J Neurosurg* 2008; 109:835-841.
59. R. Ahmadi, A. Rezvan, C. Dictus, et al. Long-term outcome and survival of surgically treated supratentorial low-grade glioma in adult patients, *ActaNeurochir* 2009; 151 1359–1365.
60. Uppstrom, T. J., Singh, R., Hadjigeorgiou, G. F., Magge, R., & Ramakrishna, R. Repeat surgery for recurrent low-grade gliomas should be standard of care. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2016, 151, 18-23.
61. Kaspera, W., Majchrzak, K., Bobek-Billewicz, B., Hebda, A., Stasik-Pres, G., Majchrzak, H., & Machowska-Majchrzak, A. Reoperations of patients with low-grade gliomas in eloquent or near eloquent brain areas. *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 2013,47(2), 116-125.
62. Ramakrishna, R., Hebb, A., Barber, J., Rostomily, R., & Silbergeld, D. Outcomes in reoperated low-grade gliomas. *Neurosurgery* 2015, 77(2), 175-184.

63. Surma-aho, O., Niemelä, M., Vilkki, J., Kouri, M., Brander, A., Salonen, O., & Jääskeläinen, J. Adverse long-term effects of brain radiotherapy in adult low-grade glioma patients. *Neurology* 2001, 56(10), 1285-1290.
64. Reijneveld JC, Taphoorn MJ, Coens C, et al. Health-related quality of life in patients with high-risk low-grade glioma (EORTC 22033-26033): a randomised, open-label, phase 3 intergroup study. *Lancet Oncol* 2016 Nov;17(11):1533-1542.
65. Kiebert GM, Curran D, Aaronson NK, Bolla M, Menten J, et al. Quality of life after radiation therapy of cerebral low-grade gliomas of the adult: results of a randomised phase III trial on dose response (EORTC trial 22844). EORTC Radiotherapy Co-operative Group. *Eur J Cancer* 1998; 34:1902-1909.
66. Shaw E, Arusell R, Scheteithauer B, et al. Prospective randomized trial of low –versus high – dose radiation therapy in adults with supratentorial low-grade glioma: initial report of a North Central Cancer Treatment Group/radiation therapy Oncology Group/Eastern Cooperative oncology Group study. *J Clin Oncol* 2002;20:2267-2276 .
67. Van den Bent MJ, Afra D, De witte O, et al. Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomised trial. *Lancet* 2005;366:985-990.
68. Karim AB, Afra D, Cornu P, Bleehan N, Schraub S, De Witte O, et al: Randomized trial on the efficacy of radiotherapy for cerebral low-grade glioma in the adult: European Organization for Research and Treatment of Cancer Study 22845 with the Medical Research Council study BRO4: an interim analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002 ;52:316–324.
69. Soffiatti R, Borgognone M, Ducati A, Ricardi U, Rudá R. Efficacy of radiation therapy on seizures in low –grade astrocytomas. *Neuro-Oncol* 2005;(suppl, World Congress of Neuro-oncology).
70. Shaw EG, Wang M, Coons SW et al. Final report of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) protocol 9802: radiation therapy (RT) versus RT + procarbazine, CCNU and vincristine (PCV) chemotherapy for adult low-grade glioma (LGG). *J Clin Oncol* 2008; 26:15_suppl, 2006-2006 .
71. Buckner JC, Shaw EG, Pugh SL, et al. Radiation plus procarbazine, CCNU, and vincristine in low grade gliomas. *N Engl J Med* 374: 1344-1355, 2016

72. van den Bent, M. J., Brandes, A. A., Taphoorn, M. J., Kros, J. M., Kouwenhoven, M. C., Delattre, J. Y., ... & Sips, L. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma: long-term follow-up of EORTC brain tumor group study 26951. *Journal of Clinical Oncology* 2012 ,31(3), 344-350.
73. Buckner JC, Gesme D Jr, O'Fallon JR, Hammack JE, Stafford S, Brown PD, et al. Phase II trial of procarbazine, lomustine, and vincristine as initial therapy for patients with low-grade oligodendroglioma or oligoastrocytoma: efficacy and associations with chromosomal abnormalities. *J Clin Oncol* 2003; 21:251–255.
74. Brada M, Viviers L, Abson C, Hines F, Britton J, Ashley S, et al Phase II study of primary temozolomide chemotherapy in patients with WHO grade II gliomas. *Ann Oncol* 2003; 14:1715–1721.
75. Hoang-Xuan K, Capelle L, Kujas M, et al. Temozolomide as initial treatment for adults with low-grade oligodendrogliomas or oligoastrocytomas and correlation with chromosome 1p deletions. *J Clin Oncol* 2004; 22:3133-3138.
76. Baumert, B. G., Hegi, M. E., van den Bent, M. J., von Deimling, A., Gorlia, T., Hoang-Xuan, K., ... & Hartmann, C. Temozolomide chemotherapy versus radiotherapy in high-risk low-grade glioma (EORTC 22033-26033): a randomised, open-label, phase 3 intergroup study. *The Lancet Oncology* 2016, 17(11), 1521-1532.
77. Kaloshi G, Benouaich-Amiel A, Diakite F, Taillibert S, Lejeune J, Laigle-Donadey F, et al. Temozolomide for low grade gliomas: predictive impact of 1p/19q loss on response and outcome. *Neurology* 2007; 68:1831–1836.
78. Van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Brandes AA, Menten J, Stupp R, Frenay M, et al. Phase II study of first-line chemotherapy with temozolomide in recurrent oligodendrogial tumors: the European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Group Study 26971. 2003; *J Clin Oncol* 21:2525–2528.
79. Soffietti R, Rida R, Bradac GB, et al. PCV chemotherapy for recurrent oligodendrogliomas and oligoastrocytomas. *Neurosurgery* 1998;43:1066-1073.
80. Taal, W., Dubbink, H. J., Zonnenberg, C. B., Zonnenberg, B. A., Postma, T. J., Gijtenbeek, J. M., ... & van Marion, R. First-line temozolomide chemotherapy in progressive low-grade astrocytomas after radiotherapy: molecular characteristics in relation to response. *Neuro-oncology* 2011, 13(2), 235-241.

81. Riemenschneider, M. J., Jeuken, J. W., Wesseling, P., & Reifenberger, G. Molecular diagnostics of gliomas: state of the art. *Acta neuropathologica* 2010, 120(5), 567-584.
82. Bourne D and Schiff D. Update on molecular findings, management and outcome in low-grade gliomas. *Nat. Rev. Neurol* 2010; 6: 695–701.
83. The Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive, Integrative Genomic Analysis of Diffuse Lower-Grade Gliomas. *N Engl J Med* 2015;372:2481-2498.
84. Nakamura M, Watanabe T, Klangby U, Asker C, Wiman K, Yonekawa Y, Kleihues P, Ohgaki H. p14ARF deletion and methylation in genetic pathways to glioblastomas. *Brain pathology* 2001 ;11(2):159-168.
85. Okamoto, Y., Di Patre, P. L., Burkhard, C., Horstmann, S., Jourde, B., Fahey, M., ... & Lütolf, U. M. Population-based study on incidence, survival rates, and genetic alterations of low-grade diffuse astrocytomas and oligodendrogliomas. *Acta neuropathologica* 2004, 108(1), 49-56.
86. Cairncross JG, Ueki K, Zlatescu MC, Lisle DK, Finkelstein DM, Hammond RR, Silver JS, Stark PC, Macdonald DR, Ino Y, Ramsay DA, Louis DN . Specific genetic predictors of chemotherapeutic response and survival in patients with anaplastic oligodendrogliomas. *J Natl Cancer Inst* 1998 ,90:1473–1479.
87. Cairncross G, Berkey B, Shaw E, Jenkins R, Scheithauer B, Brachman D, Buckner J, Fink K, Souhami L, Laperriere N, Mehta M, Curran W . Phase III trial of chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone for pure and mixed anaplastic oligodendroglioma: Intergroup Radiation Therapy Oncology Group Trial 9402. *J Clin Oncol* 2006, 24:2707–2714.
88. Weller M, Berger H, Hartmann C, Schramm J, Westphal M, Simon M, Goldbrunner R, Krex D, Steinbach JP, Ostertag CB, Loeffler M, Pietsch T, von Deimling A . Combined 1p/19q loss in oligodendroglial tumors: predictive or prognostic biomarker? *Clin Cancer Res* 2007, 13:6933–6937.
89. Iwamoto FM, Nicolardi L, Demopoulos A, Barbashina V, Salazar P, Rosenblum M, Hormigo A . Clinical relevance of 1p and 19q deletion for patients with WHO grade 2 and 3 gliomas. *J Neurooncol* 2008; 88:293–298.
90. Fuller, C. E., & Perry, A. Fluorescence in situ hybridization (FISH) in diagnostic and investigative neuropathology. *Brain pathology* 2002, 12(1), 67-86.

91. Balañá, C., Carrato, C., Ramírez, J. L., Cardona, A. F., Berdiel, M., Sanchez, J. J., ... & Rosell, R. Tumour and serum MGMT promoter methylation and protein expression in glioblastoma patients. *Clinical and Translational Oncology* 2011, 13(9), 677-685.
92. Everhard S, Kaloshi G, Criniere E, Benouaich-Amiel A, Lejeune J, Marie Y, Sanson M, Kujas M, Mokhtari K, Hoang-Xuan K, Delattre JY, Thillet J. *MGMT* methylation: a marker of response to temozolomide in low-grade gliomas. *Ann Neurol* 2006; 60:740–743
93. Hegi, M. E., Diserens, A. C., Gorlia, T., Hamou, M. F., de Tribolet, N., Weller, M., ... & Bromberg, J. E. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *New England Journal of Medicine* 2005, 352(10), 997-1003.
94. Komine, C., Watanabe, T., Katayama, Y., Yoshino, A., Yokoyama, T., & Fukushima, T. Promoter Hypermethylation of the DNA Repair Gene O6-Methylguanine-DNA Methyltransferase is an Independent Predictor of Shortened Progression Free Survival in Patients with Low-grade Diffuse Astrocytomas. *Brain pathology* 2003, 13(2), 176-184.
95. Nakasu, S., Fukami, T., Jito, J. & Matsuda, M. Prognostic significance of loss of O6-methylguanine-DNA methyltransferase expression in supratentorial diffuse low-grade astrocytoma. *Surg. Neurol* 2007; 68, 603–608.
96. Taal, W., Dubbink, H. J., Zonnenberg, C. B., Zonnenberg, B. A., Postma, T. J., Gijtenbeek, J. M., ... & van Marion, R. First-line temozolomide chemotherapy in progressive low-grade astrocytomas after radiotherapy: molecular characteristics in relation to response. *Neuro-oncology* 2011, 13(2), 235-241.
97. Everhard, S., Kaloshi, G., Criniere, E., Benouaich-Amiel, A., Lejeune, J., Marie, Y., ... & Delattre, J. Y. MGMT methylation: A marker of response to temozolomide in low-grade gliomas. *Annals of neurology* 2006, 60(6), 740-743.
98. R Gupta, R Webb-Myers, S Flanagan, M E Buckland Isocitrate dehydrogenase mutations in diffuse gliomas: clinical and aetiological implications. *J Clin Pathol* 2011;64:835- 844 .
99. Yan H, Parsons DW, Jin G, McLendon R, Rasheed BA, Yuan W, Kos. *IDH 1 and IDH2* mutations in gliomas. *N Engl J Med.* 2009;360(8):765-773.

100. Zhang, C., Moore, L. M., Li, X., Yung, W. A., & Zhang, W. IDH1/2 mutations target a key hallmark of cancer by deregulating cellular metabolism in glioma. *Neuro-oncology* 2013, 15(9): 1114-1126.
101. Parsons DW, Jones S, Zhang X, et al. An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme. *Science* 2008;321: 1807-12.
102. Lass U, Nümann A, von Eckardstein K, et al. Clonal analysis in recurrent astrocytic, oligoastrocytic and oligodendroglial tumors implicates *IDH1*- mutation as common tumor-initiating event. *PLoS One*. 2012;7: e41298.
103. Hartmann C, Meyer J, Balss J, Capper D, Mueller W, Christians A, Felsberg J, Wolter M, Mawrin C, Wick W, Weller M, Herold-Mende C, Unterberg A, Jeuken JW, Wesseling P, Reifenberger G, von Deimling A. Type and frequency of *IDH1* and *IDH2* mutations are related to astrocytic and oligodendroglial differentiation and age: a study of 1,010 diffuse gliomas. *Acta Neuropathol*. 2009 ;118(4):469-474.
104. Gravendeel LA, Kloosterhof NK, Bralten LB, van Marion R, Dubbink HJ, Dinjens W, Bleeker FE, Hoogenraad CC, Michiels E, Kros JM, van den Bent M, Smitt PA, French Segregation of non-p.R132H mutations in *IDH1* in distinct molecular subtypes of glioma. *Hum Mutat*. 2010 ;31(3):1186-1199.
105. Birner, P., Toumangelova-Uzeir, K., Natchev, S., & Guentchev, M. Expression of mutated isocitrate dehydrogenase-1 in gliomas is associated with p53 and EGFR expression. *Folia Neuropathol* 2011,49(2), 88-93.
106. Sanson M, Marie Y, Paris S, Idbaih A, Laffaire J, Ducray F, El Hallani S, Boisselier B, Mokhtari K, Hoang-Xuan K, Delattre JY. Isocitrate dehydrogenase 1 codon 132 mutation is an important prognostic biomarker in gliomas. *J Clin Oncol*. 2009 ;27(25):4150-4154.
107. Christian Hartmann, Bettina Hentschel, Wolfgang Wick, David Capper, Jörg Felsberg, Matthias Simon, Manfred Westphal, Gabriele Schackert, Richard Meyermann, Patients with *IDH1* wild type anaplastic astrocytomas exhibit worse prognosis than *IDH1*-mutated glioblastomas, and *IDH1* mutation status accounts for the unfavorable prognostic effect of higher age: implications for classification of gliomas. *Acta Neuropathologica* December 2010; 120(6): 707-718 .

108. Metellus, P., Coulibaly, B., Colin, C., de Paula, A. M., Vasiljevic, A., Taieb, D., ... & Loundou, A. Absence of IDH mutation identifies a novel radiologic and molecular subtype of WHO grade II gliomas with dismal prognosis. *Acta neuropathologica* 2010, 120(6), 719-729.
109. Thon N, Eigenbrod S, Kreth S, Lutz J, Tonn JC, Kretzschmar H, Peraud A, Kreth FW. *IDH1* mutations in grade II astrocytomas are associated with unfavorable progression-free survival and prolonged postrecurrence survival. *Cancer* 2012;118(2):452-460.
110. Yao, Y., Chan, A. K. Y., Qin, Z. Y., Chen, L. C., Zhang, X., Pang, J. C. S., ... & Zhou, L. F. Mutation analysis of IDH1 in paired gliomas revealed IDH1 mutation was not associated with malignant progression but predicted longer survival. *PloS one* 2013, 8(6), e67421.
111. van den Bent, M. J., Dubbink, H. J., Marie, Y., Brandes, A. A., Taphoorn, M. J., Wesseling, P., ... & van Marion, R. IDH1 and IDH2 mutations are prognostic but not predictive for outcome in anaplastic oligodendroglial tumors: a report of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Group. *Clinical Cancer Research* 2010, 16(5), 1597-1604.
112. Taal, W., Dubbink, H. J., Zonnenberg, C. B., Zonnenberg, B. A., Postma, T. J., Gijtenbeek, J. M., & van Marion, R. First-line temozolomide chemotherapy in progressive low-grade astrocytomas after radiotherapy: molecular characteristics in relation to response. *Neuro-oncology* 2011, 13(2), 235-241.
113. Marcucci G, Maharry K, Wu YZ, Radmacher MD, et al. *IDH1* and *IDH2* gene mutations identify novel molecular subsets within de novo cytogenetically normal acute myeloid leukemia: a Cancer and Leukemia Group B study. *J Clin Oncol.* 2010 ; 28(14):2348-2355.
114. Vinagre, J., Almeida, A., Pópulo, H., Batista, R., Lyra, J., Pinto, V., ... & Melo, M. Frequency of TERT promoter mutations in human cancers. *Nature communications*, 2013, 4.
115. Liu, T., Yuan, X., & Xu, D. Cancer-specific telomerase reverse transcriptase (TERT) promoter mutations: biological and clinical implications. *Genes* 2016, 7(7), 38.
116. Chan, A. K. Y., Yao, Y., Zhang, Z., Chung, N. Y.F., Liu, J. S. M., Li, K. K. W., ... & Ng, H. K. TERT promoter mutations contribute to subset prognostication of lower-grade gliomas. *Modern pathology* 2015, 28(2), 177-186.

ANEXOS

A1. Datos de CBRTUS (2006-10). Incidencia anual de Tumores Cerebrales según grupos histológicos ajustada a la edad [Quinn 2013]

Histology	Total					Malignant			Non-malignant		
	N	% of All Tumors	Median Age	Rate	(95% CI)	N	Rate	(95% CI)	N	Rate	(95% CI)
Tumors of Neuroepithelial Tissue	101,825	31.2	56	6.60	(6.56-6.64)	94,874	6.13	(6.09-6.17)	6,951	0.47	(0.46-0.48)
Pilocytic astrocytoma	4,741	1.5	13	0.33	(0.32-0.34)	4,741	0.33	(0.32-0.34)	-	-	-
Diffuse astrocytoma	8,535	2.6	47	0.56	(0.55-0.58)	8,534	0.56	(0.55-0.58)	-	-	-
Anaplastic astrocytoma	5,621	1.7	54	0.37	(0.36-0.38)	5,621	0.37	(0.36-0.38)	-	-	-
Unique astrocytoma variants	943	0.3	22	0.06	(0.06-0.07)	626	0.04	(0.04-0.05)	317	0.02	(0.02-0.02)
Glioblastoma	50,872	15.6	64	3.19	(3.16-3.21)	50,872	3.19	(3.16-3.21)	-	-	-
Oligodendroglioma	4,020	1.2	43	0.27	(0.26-0.28)	4,020	0.27	(0.26-0.28)	-	-	-
Anaplastic oligodendroglioma	1,658	0.5	49	0.11	(0.10-0.11)	1,656	0.11	(0.10-0.11)	-	-	-
Oligoastrocytic tumors	3,045	0.9	42	0.20	(0.20-0.21)	3,043	0.20	(0.20-0.21)	-	-	-
Ependymal tumors	6,304	1.9	44	0.42	(0.41-0.43)	3,975	0.26	(0.26-0.27)	2,329	0.15	(0.15-0.16)
Glioma malignant, NOS	6,765	2.1	38	0.46	(0.44-0.47)	6,765	0.46	(0.44-0.47)	-	-	-
Choroid plexus tumors	797	0.2	19	0.05	(0.05-0.06)	123	0.01	(0.01-0.01)	674	0.05	(0.04-0.05)
Other neuroepithelial tumors	93	0.0	32	0.01	(0.01-0.01)	60	0.00	(0.00-0.01)	33	0.00	(0.00-0.00)
Neuronal and mixed neuronal-glial tumors	4,036	1.2	27	0.27	(0.26-0.28)	819	0.05	(0.05-0.06)	3,217	0.22	(0.21-0.23)
Tumors of the pineal region	605	0.2	33	0.04	(0.04-0.04)	340	0.02	(0.02-0.03)	265	0.02	(0.02-0.02)
Embryonal tumors	3,790	1.2	9	0.26	(0.26-0.27)	3,679	0.26	(0.25-0.27)	111	0.01	(0.01-0.01)
Tumors of Cranial and Spinal Nerves	26,564	8.1	55	1.69	(1.67-1.71)	241	0.02	(0.01-0.02)	26,323	1.67	(1.65-1.70)
Nerve sheath tumors	26,548	8.1	55	1.69	(1.67-1.71)	241	0.02	(0.01-0.02)	26,307	1.67	(1.65-1.69)
Other tumors of cranial and spinal nerves	16	0.0	62	0.00	(0.00-0.00)	-	-	-	16	0.00	(0.00-0.00)
Tumors of Meninges	121,110	37.1	65	7.71	(7.67-7.75)	2,525	0.16	(0.16-0.17)	118,585	7.55	(7.50-7.59)
Meningioma	116,986	35.8	65	7.44	(7.40-7.48)	1,802	0.11	(0.11-0.12)	115,184	7.33	(7.28-7.37)
Mesenchymal tumors	1,229	0.4	47	0.08	(0.08-0.09)	380	0.02	(0.02-0.03)	849	0.06	(0.05-0.06)
Primary melanocytic lesions	116	0.0	56	0.01	(0.01-0.01)	79	0.01	(0.00-0.01)	37	0.00	(0.00-0.00)
Other neoplasms related to the meninges	2,779	0.9	49	0.18	(0.17-0.19)	264	0.02	(0.02-0.02)	2,515	0.16	(0.16-0.17)
Lymphomas and Hemopoietic Neoplasms	7,122	2.2	65	0.46	(0.45-0.47)	7,084	0.46	(0.44-0.47)	38	0.00	(0.00-0.00)
Lymphoma	6,919	2.1	65	0.44	(0.43-0.46)	6,919	0.44	(0.43-0.46)	-	-	-
Other hemopoietic neoplasms	203	0.1	51	0.01	(0.01-0.02)	165	0.01	(0.01-0.01)	38	0.00	(0.00-0.00)
Germ Cell Tumors and Cysts	1,464	0.4	17	0.10	(0.10-0.11)	990	0.07	(0.06-0.07)	474	0.03	(0.03-0.04)
Germ cell tumors, cysts and heterotopias	1,464	0.4	17	0.10	(0.10-0.11)	990	0.07	(0.06-0.07)	474	0.03	(0.03-0.04)
Tumors of Sellar Region	50,709	15.5	50	3.32	(3.29-3.34)	125	0.01	(0.01-0.01)	50,584	3.31	(3.28-3.34)
Tumors of the pituitary	47,958	14.7	51	3.13	(3.10-3.16)	119	0.01	(0.01-0.01)	47,839	3.12	(3.10-3.15)
Craniopharyngioma	2,751	0.8	42	0.18	(0.18-0.19)	-	-	-	2,745	0.18	(0.18-0.19)
Unclassified Tumors	17,917	5.5	64	1.16	(1.14-1.18)	6,619	0.42	(0.41-0.43)	11,298	0.73	(0.72-0.75)
Hemangioma	3,934	1.2	49	0.26	(0.25-0.27)	24	0.00	(0.00-0.00)	3,910	0.26	(0.25-0.26)
Neoplasm, unspecified	13,895	4.3	70	0.90	(0.88-0.91)	6,572	0.42	(0.41-0.43)	7,323	0.47	(0.46-0.49)
All other	88	0.0	59	0.01	(0.00-0.01)	23	0.00	(0.00-0.00)	65	0.00	(0.00-0.01)
TOTAL[†]	326,711	100.0	59	21.03	(20.96-21.11)	112,458	7.27	(7.22-7.31)	214,253	13.77	(13.71-13.83)

A2. Índice de Karnofsky (KPS) [Adaptado de Karim 2002]

Capaz de realizar actividades normales y trabajar. No requiere una atención especial	100	No hay quejas; no hay evidencia de enfermedad
	90	Capaz de mantener una actividad normal; mínimos síntomas o signos de enfermedad
	80	Actividad normal con algún esfuerzo; algunos signos o síntomas de enfermedad
Incapaz de trabajar; capaz de vivir en casa y atender por sí mismo sus necesidades personales. Necesita una asistencia variable	70	Cuida de sí mismo; incapaz de mantener una actividad normal o realizar tareas activas
	60	Requiere asistencia ocasional, pero es capaz de atender por sí mismo la mayor parte de sus necesidades personales
	50	Requiere una asistencia considerable y frecuentes cuidados médicos
Incapaz de valerse por sí mismo. Necesita los cuidados de instituciones u hospitales. La enfermedad puede estar progresando rápidamente	40	Discapacitado. Requiere cuidados y asistencia especiales
	30	Gravemente discapacitado. Está indicado su ingreso hospitalario aunque su muerte no es inminente
	20	Muy enfermo; es necesaria la hospitalización y tratamiento de soporte activo
	10	Moribundo. El desenlace fatal se acerca rápidamente
	0	Muerte

A3. Escala MRC [36,46]

Panel: Medical Research Council neurological function scale

- 1 No neurological deficit
- 2 Some deficit but adequate function for useful work
- 3 Deficits causing moderate functional impairment—eg, moderate dysphasia, moderate paresis, or visual disturbances such as field defect
- 4 Deficit causing major functional impairment—eg, inability to use limb, gross speech impairment, or visual disturbances
- 5 Inability to make conscious responses

A.4 Escala Minimental (MMSE)

MINI MENTAL STATE EXAMINATION (MMSE)	
<i>Basado en Folstein et al. (1975), Lobo et al. (1979)</i>	
Nombre:	Varón [] Mujer []
Fecha:	F. nacimiento: Edad:
Estudios/Profesión:	N. H°:
Observaciones:	
¿En qué año estamos? 0-1 ¿En qué estación? 0-1 ¿En qué día (fecha)? 0-1 ¿En qué mes? 0-1 ¿En qué día de la semana? 0-1	ORIENTACIÓN TEMPORAL (Máx.5)
¿En qué hospital (o lugar) estamos? 0-1 ¿En qué piso (o planta, sala, servicio)? 0-1 ¿En qué pueblo (ciudad)? 0-1 ¿En qué provincia estamos? 0-1 ¿En qué país (o nación, autonomía)? 0-1	ORIENTACIÓN ESPACIAL (Máx.5)
Nombre tres palabras Peseta-Caballo-Manzana (o Balón-Bandera-Árbol) a razón de 1 por segundo. Luego se pide al paciente que las repita. Esta primera repetición otorga la puntuación. Otorgue 1 punto por cada palabra correcta, pero continúe diciéndolas hasta que el sujeto repita las 3, hasta un máximo de 6 veces. Peseta 0-1 Caballo 0-1 Manzana 0-1 (Balón 0-1 Bandera 0-1 Árbol 0-1)	N° de repeticiones necesarias FIJACIÓN-Recuerdo Inmediato (Máx.3)
Si tiene 30 pesetas y me va dando de tres en tres, ¿Cuántas le van quedando?. Detenga la prueba tras 5 sustracciones. Si el sujeto no puede realizar esta prueba, pídale que deletree la palabra MUNDO al revés. 30 0-1 27 0-1 24 0-1 21 0-1 18 0-1 (0 0-1 D 0-1 N 0-1 U 0-1 M 0-1)	ATENCIÓN- CÁLCULO (Máx.5)
Preguntar por las tres palabras mencionadas anteriormente. Peseta 0-1 Caballo 0-1 Manzana 0-1 (Balón 0-1 Bandera 0-1 Árbol 0-1)	RECUERDO diferido (Máx.3)
.DENOMINACIÓN. Mostrarle un lápiz o un bolígrafo y preguntar ¿qué es esto?. Hacer lo mismo con un reloj de pulsera. Lápiz 0-1 Reloj 0-1 .REPETICIÓN. Pedirle que repita la frase: "ni sí, ni no, ni pero" (o "En un trigal había 5 perros") 0-1 .ÓRDENES. Pedirle que siga la orden: "coja un papel con la mano derecha, dóblelo por la mitad, y póngalo en el suelo". Coje con mano d. 0-1 dobla por mitad 0-1 pone en suelo 0-1 .LECTURA. Escriba legiblemente en un papel "Cierre los ojos". Pídale que lo lea y haga lo que dice la frase 0-1 .ESCRITURA. Que escriba una frase (con sujeto y predicado) 0-1 .COPIA. Dibuje 2 pentágonos intersectados y pida al sujeto que los copie tal cual. Para otorgar un punto deben estar presentes los 10 ángulos y la intersección. 0-1	LENGUAJE (Máx.9)
Puntuaciones de referencia 27 ó más: normal 24 ó menos: sospecha patológica 12-24: deterioro 9-12 : demencia	Puntuación Total (Máx. : 30 puntos)

a.e.g. (1999)

