

TÍTULO DE LA TESIS:

**CARACTERIZACIÓN DE LOS CASOS DE TUMORES GLIALES DEL SISTEMA
NERVIOSO CENTRAL EN UN HOSPITAL DE REFERENCIA DE ALTA
COMPLEJIDAD EN LA CIUDAD DE TUNJA, DEPARTAMENTO DE BOYACÁ -
COLOMBIA**

CRISTHIAN RINCÓN CARREÑO

EBER ARTURO MARTÍNEZ SUÁREZ

TUTOR TESIS:

DOCTOR VÍCTOR HUGO BASTOS PARDO

UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

DEPARTAMENTO DE NEUROCIRUGÍA

FACULTAD DE MEDICINA

BOGOTÁ

2023

RESUMEN:**CARACTERIZACIÓN DE LOS CASOS DE TUMORES GLIALES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN UN HOSPITAL DE REFERENCIA DE ALTA COMPLEJIDAD EN LA CIUDAD DE TUNJA, DEPARTAMENTO DE BOYACÁ - COLOMBIA**

Objetivo: Describir las características de los tumores gliales de la población del Hospital de San Rafael de Tunja entre 2017 y 2021.

Metodología: Estudio observacional, unicéntrico y retrospectivo de 51 casos del periodo 2017 - 2021, las variables demográficas, clínicas, imagenológicas, funcionales y de supervivencia fueron analizadas. Se empleó RStudio v2022.07.2 para análisis estadístico.

Resultados: Hay menor sobrevida en pacientes con glioma grado IV (sobrevida media 505.18 días SD +/-169.3) comparado con gliomas de menor grado (grado III sobrevida media 1862.3 SD +/- 668.7) (Log Rank <0.0001). No hay diferencias entre el tipo de cirugía, quimioterapia, radioterapia, lateralidad, invasión cuerpo caloso, mRankin de ingreso entre los diferentes grados tumorales (Kruskal Wallis $p > 0.05$) El tratamiento oncológico está asociado a mayor sobrevida independientemente del subtipo histológico (Kaplan Meier Log Rank 0.023) y mayor duración con puntaje mRankin menor o igual a 2 (Log Rank 0.0023). Hay menor sobrevida para el escenario Glioblastoma IDH no mutado ($p 0.012$ Log Rank). A menor valor ADC, mayor puntaje en el mRankin de ingreso (Tau Score -0.249 $p 0.029$, Spearman Rho -0.324 $p 0.028$) y a mayor valor ADC, mayor sobrevida (Tau Score 0.199 $p 0.046$, Spearman Rho 0.310 $P 0.032$).

Conclusiones: Uno de los primeros estudios en Colombia que documenta que la presencia de la mutación del gen IDH, mayor valor ADC y el tratamiento oncológico (independiente del tipo) están asociados a una mayor sobrevida y funcionalidad.

Palabras Claves: Tumor glial, Mapa de coeficiente de difusión aparente, ADC, Escala de Rankin Modificado, Tasa de supervivencia, Tunja, Colombia.

ABSTRACT:**CHARACTERIZATION OF GLIAL TUMORS CASES OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM IN A HIGH COMPLEXITY REFERRAL HOSPITAL IN TUNJA, BOYACÁ - COLOMBIA**

Objective: To describe the characteristics of glial tumors in the population of Hospital de San Rafael de Tunja between 2017 and 2021.

Methodology: Observational, single-center and retrospective study of 51 cases from the period 2017 - 2021, demographic, clinical, imaging and functional survival variables were analyzed. RStudio v2022.07.2 was used for statistical analysis.

Results: There is lower survival in patients with grade IV glioma (mean survival 505.18 days SD +/-169.3) compared with lower grade gliomas (grade III mean survival 1862.3 SD +/- 668.7) (Log Rank <0.0001). There are no differences in the type of surgery, chemotherapy, radiotherapy, laterality, corpus callosum invasion, and admission mRankin between different tumor grades (Kruskal Wallis $p > 0.05$) Oncology treatment is associated with greater survival regardless of the histological subtype (Kaplan Meier Log Rank 0.023) and longer duration with mRankin score less than or equal to 2 (Log Rank 0.0023). There is lower survival for the non-mutated IDH glioblastoma scenario ($p 0.012$ Log Rank). Lower ADC values are correlated with higher admission mRankin score (Tau Score -0.249 $p 0.029$, Spearman Rho -0.324 $p 0.028$) and higher ADC values, with greater survival rates (Tau Score 0.199 $p 0.046$, Spearman Rho 0.310 $P 0.032$).

Conclusions: One of the first studies in Colombia to document that the presence of the IDH mutation, a higher ADC value, and cancer treatment (regardless of the type) are associated with higher survival and functionality outcomes.

Keywords: Glial Tumour, Apparent Coefficient Diffusion Map, ADC, mRankin Score, Survival rate, Tunja, Colombia.

TABLA DE CONTENIDO

| | |
|---|----------------|
| 1. Agradecimientos..... | Pág. 8 |
| 2. Introducción..... | Pág. 9 |
| 2.1 Clasificación de los gliomas..... | Pág. 11 |
| 2.2 Marcadores moleculares..... | Pág. 15 |
| 2.3 Epidemiología y factores de riesgo..... | Pág. 17 |
| 2.4 Fisiopatología..... | Pág. 19 |
| 2.4.1 Gliomas con crecimiento circunscrito..... | Pág. 19 |
| 2.4.2 Gliomas difusos de grado II y III de la OMS..... | Pág. 21 |
| 2.4.3 Glioblastoma (grado IV de la OMS)..... | Pág. 23 |
| 2.4.4 Gliomas pontinos intrínsecos difusos..... | Pág. 26 |
| 2.4.5 Ependimomas..... | Pág. 26 |
| 2.5 Diagnóstico..... | Pág. 26 |
| 2.6 Tratamientos y dianas terapéuticas..... | Pág. 31 |
| 2.6.1 Radioterapia..... | Pág. 32 |
| 2.6.2 Quimioterapia..... | Pág. 33 |
| 2.6.3 Enfoque Molecular..... | Pág. 34 |
| 2.6.3.1 Blancos moleculares..... | Pág. 35 |
| 3. Objetivos..... | Pág. 37 |
| 3.1 Objetivo general..... | Pág. 37 |

| | |
|---|---------|
| 3.2 Objetivos específicos..... | Pág. 37 |
| 4. Metodología..... | Pág. 38 |
| 4.1 Tipo de estudio..... | Pág. 38 |
| 4.2 Población objetivo..... | Pág. 38 |
| 4.3 Criterios inclusión..... | Pág. 38 |
| 4.4 Criterios exclusión..... | Pág. 38 |
| 4.5 Recolección de datos..... | Pág. 38 |
| 4.6 Análisis estadístico..... | Pág. 39 |
| 4.6.1 Variables..... | Pág. 40 |
| 4.6.2 Código estadístico..... | Pág. 50 |
| 5. Resultados..... | Pág. 60 |
| 5.1 Frecuencia relativa de los aspectos demográficos (Tabla 1). Pág. 60 | |
| 5.2 Frecuencias absolutas de la ubicación del tumor (Tabla 2)... Pág. 61 | |
| 5.3 Frecuencia de signos / síntomas al ingreso (Tabla 3)..... Pág. 62 | |
| 5.4 Características de los tumores y los signos clínicos de los pacientes al inicio del tratamiento (Tabla 4)..... Pág. 63 | |
| 5.5 Comparación de valores de coeficiente de difusión aparente (ADC promedio) entre los diferentes tipos de tumores (Figura 3)..... Pág. 66 | |
| 5.6 Comportamiento de la enfermedad según el tipo de tumor (Tabla 5)..... Pág. 67 | |
| 5.7 Frecuencia relativa de terapia recibida acorde al tipo de tumor (Tabla 6)..... Pág. 68 | |
| 5.8 Relación entre los valores de ADC promedio e indicadores de progresión de la enfermedad..... Pág. 69 | |

- **Correlación ADC promedio con el tiempo de evolución (Tabla 7)..... Pág. 69**
 - **Correlación ADC promedio con el número de recaídas (Tabla 8)..... Pág. 70**
 - **Correlación ADC promedio con el número de recidivas (Tabla 9)..... Pág. 70**
 - **Correlación ADC promedio con el mRANKIN al ingreso (Tabla 10)..... Pág. 72**
 - **Correlación ADC PROMEDIO con el mRANKIN del último seguimiento (Tabla 11)..... Pág. 72**
 - **Correlación ADC PROMEDIO con el escenario final mRANKIN ≤ 2 (Tabla 12)..... Pág. 73**
 - **Correlación ADC promedio con el tiempo de seguimiento en días (Tabla 13)..... Pág. 74**
 - **Correlación ADC promedio con mortalidad (Tabla 14).. Pág. 74**
 - **Correlaciones entre el ADC más bajo y diferentes indicadores de progresión de la enfermedad análisis utilizando la prueba de Kendall (Tabla 15)..... Pág. 75**
 - **Correlaciones entre el ADC más bajo y diferentes indicadores de progresión de la enfermedad análisis utilizando la prueba de Spearman (Tabla 16)..... Pág. 76**
- 5.9 Análisis de Supervivencia..... Pág. 77**
- **Mortalidad global (Tabla 17)..... Pág. 77**
 - **Supervivencia global pacientes manejados con patología oncológica glial en el Hospital San Rafael de Tunja (Figura 4)..... Pág. 77**
 - **Supervivencia por grado Tumoral en pacientes manejados con patología oncológica glial en el Hospital San Rafael de Tunja (Figura 5)..... Pág. 78**
 - **Supervivencia subdividiendo WHO I y WHO II por subtipo histológico en pacientes manejados con patología oncológica**

| | |
|---|---------|
| gliial en el Hospital San Rafael de Tunja (Figura 6)..... | Pág. 80 |
| - Supervivencia de los pacientes con glioblastoma según la presencia de la mutación IDH en el Hospital San Rafael de Tunja (Figura 7)..... | Pág. 81 |
| - Supervivencia de los pacientes con astrocitoma anaplásico según la presencia de la mutación IDH en el Hospital San Rafael de Tunja (Figura 8)..... | Pág. 82 |
| - Supervivencia de los pacientes tratados quirúrgicamente en Hospital San Rafael de Tunja según la presencia de tratamiento coadyuvante (quimioterapia y/o radioterapia) o no (Figura 9)..... | Pág. 84 |
| - Frecuencias absolutas y relativas de pacientes con patología oncológica glial por grado de clasificación OMS que recibieron tratamiento oncológico adyuvante (Tabla 18)..... | Pág 85 |
| - Supervivencia en casos con glioma de alto grado según la presencia de tratamiento coadyuvante (quimioterapia y/o radioterapia) o no (Figura 10)..... | Pág. 85 |
| - Grado funcionalidad (mRANKIN \leq 2) en casos con glioma de alto grado según la presencia de tratamiento coadyuvante (quimioterapia y/o radioterapia) o no (Figura 11)..... | Pág. 86 |
| | |
| 6. Discusión..... | Pág. 88 |
| 7. Conclusiones..... | Pág. 90 |
| 8. Bibliografía..... | Pág. 91 |

1. AGRADECIMIENTOS

A Dios por la sabiduría
a la universidad por el sueño
a nuestras familias por el apoyo
a nuevos profesores por el consejo
a nuestros compañeros por el abrazo fraterno

2. INTRODUCCIÓN

Los tumores cerebrales se caracterizan por una alta morbilidad y la mortalidad debido a su localización y a menudo por su crecimiento localmente invasivo. La mayoría de las lesiones cerebrales neoplásicas son metástasis que surgen de cánceres fuera del sistema nervioso central (que son 5 a 10 veces más comunes que los tumores cerebrales primarios). Dentro de las neoplasias cerebrales primarias los gliomas son los tipos más comunes, representando casi el 30% de todos los tumores cerebrales primarios y el 80% de todos los tumores malignos, siendo responsables de la mayoría de las muertes de tumores cerebrales primarios. Los tumores comprendidos en este heterogéneo grupo se cree que surgen del tallo neuroglial. Se clasifican histológicamente según las similitudes morfológicas con los tipos de células neurogliales que se encuentran en el cerebro normal en astrocitomas, oligodendrogliomas, gliomas oligo-astrocíticos mixtos, o ependimomas. Se cuenta con clasificaciones adicionales basada en la ubicación (por ejemplo, en la protuberancia del nervio óptico), patrones de diferenciación característicos (como como pilocítica o mixopapilar) y características de la anaplasia (incluyendo alta actividad mitótica, proliferación microvascular o necrosis). La escala de malignidad establecida por la OMS en el 2007 se basa en la ausencia o presencia de las características anaplásicas, variando de grado I a IV, en donde el grado I indica el comportamiento menos maligno (1,2). De acuerdo a esta escala, en adultos los gliomas comunes incluyen astrocitomas infiltrativos de diversos grados tales como astrocitoma difuso (grado II de la OMS), astrocitoma anaplásico (grado III de la OMS), glioblastoma (grado IV de la OMS), oligodendrogliomas y el controvertido grupo de los oligoastrocitomas mixtos. Otros gliomas como astrocitomas pilocíticos, xanto astrocitomas pleomórficos y los ependimomas ocurren con menos frecuencia. A menudo los pacientes que albergan tales tumores tienden a tener un mejor pronóstico. En los niños, los tipos más comunes son los astrocitomas pilocíticos y

gliomas difusos de línea media, incluidos los gliomas pontinos intrínsecos difusos de varios grados(2).

En los últimos años se han producido avances sustanciales en la comprensión de la patogenia molecular de los gliomas tanto en adultos como en niños. Estos avances han dado como resultado mejores diagnósticos y sistemas de clasificación basados en perfiles de mutaciones genéticas que complementan la clasificación basada en histología. Es más, la mejor comprensión de la génesis molecular de la patología de estos tumores ha permitido identificar nuevos blancos moleculares y el desarrollo de estrategias terapéuticas que ofrecen el potencial para mejorar los resultados actuales en un futuro próximo(3).

Los avances en la genética han permitido establecer identificar mutaciones importantes que determinan la aparición de estos tumores. La aplicación de técnicas de secuenciación del genoma completo en familias con historia de glioma ha permitido la identificación de mutaciones relevantes relacionadas a la patología de estos tumores. Entre ellas, mutaciones en la proteína de protección de los telómeros 1 (POT1), que es miembro del complejo de telómero de refugio que tiene como función la protección de los extremos de los cromosomas. Estas mutaciones se han relacionado específicamente con oligodendrogliomas.

Otros estudios moleculares han mostrado que los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) están asociados con el riesgo de glioma. Por ejemplo polimorfismos en el gen modulador de ácido retinoico CCDC26 ubicado en el locus 8q24, polimorfismos en el gen que codifica para el dominio homólogo a la pleckstrina (PHLDB1) en el locus 11q23.3, el sitio de poliadenilación rs78378222 en el gen de la proteína tumoral p53 ubicado en el locus 17p13.1, los polimorfismos rs11979158 y rs2252586 en el gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) en el cromosoma 7 y el polimorfismo rs4977756 en el gen del inhibidor de la cinasa dependiente de ciclina 2A ubicada en el locus CDKN2A–CDKN2B. La variante genética rs55705857 en el locus 8q24 tiene una fuerte asociación con tumores mutantes de isocitrato deshidrogenasa (IDH) y oligodendrogliomas con una razón de

probabilidad de aproximadamente de 6, que rara vez se observa en estudios de asociación de baja penetrancia (2).

Asociaciones de estudios del genoma completo también han establecido que la telomerasa transcriptasa inversa (TERT) y los componentes de ARN de la telomerasa (TERC), involucrados en la regulación de la longitud de los telómeros, son candidatos interesantes para evaluar el riesgo de glioma(2). Estos descubrimientos permitieron mejorar el diagnóstico y la valoración de la supervivencia de los pacientes que actualmente ya no depende solo de indicadores de pronóstico como la dimensión del tumor, la edad el paciente, la amplitud de resección o la progenie celular, sino que se incorporan marcadores moleculares más precisos para diagnosticar gliomas. Entre ellos se cuenta con el MGMT5, la isocitrato deshidrogenasa (IDH) 6,7 y la co-delección 1p19q8,9 o p53(3).

2.1 Clasificación de los gliomas

Basado en estos nuevos marcadores la Organización Mundial de la Salud estableció en 2016 una nueva clasificación de tumores del Sistema Nervioso Central, que difiere sustancialmente de la antigua clasificación del 2007, incluyendo ahora marcadores genéticos en la nomenclatura de los gliomas. La nueva forma de clasificar los tumores gliales incorpora la presencia o no de la mutación del gen IDH (IDH-1 más frecuente, o IDH-2) así como de la co-delección 1p19q. De esta forma se puede diferenciar los astrocitomas acorde con la presencia de la mutación de IDH y se pueden diagnosticar los oligodendrogliomas de acuerdo a la presencia de la co-delección y del gen IDH mutado. El término NOS (del inglés not otherwise specified) indica en esta clasificación, aquellos gliomas en los que no ha sido posible llevar a cabo estudios moleculares o aquellos en los cuales los resultados del estudio no han sido concluyentes. De esta manera aparecen, nuevos diagnósticos en la clasificación acorde al estudio de las características genéticas y a la morfología, a saber: “astrocitoma difuso-IDH, mutado/wild type o NOS, glioblastoma IDH mutado/wild type o NOS, oligodendroglioma IDH-mutado y con co-delección 1p19q o NOS, etc” (3). La nueva clasificación no contempla el diagnóstico antiguo de oligoastrocitoma (3).

No obstante, independientemente de la relevancia de la genética, la histopatología también sigue siendo importante, ya que constituye el primer paso en la definición del tipo de tumor y su grado de agresividad. Por eso, en el 2021 se estableció la quinta edición de la Clasificación de tumores del sistema nervioso central de la OMS (OMS CNS5) es la sexta versión del estándar internacional para la clasificación de tumores de encéfalo y médula espinal, siguiendo las publicaciones anteriores de 1979, 1993, 2000, 2007, y 2016. La clasificación OMS CNS5 se basa en la cuarta edición actualizada que apareció en 2016, en los muchos avances en el campo que siguieron a la clasificación de 2016 y en las recomendaciones del Consenso para informar enfoques moleculares y prácticos para la taxonomía de tumores del SNC (cIMPACT- AHORA) (4). El CNS5 de la OMS presenta cambios sustanciales al avanzar aún más en el papel del diagnóstico molecular en la clasificación de tumores del SNC, pero toma en cuenta los enfoques establecidos para la caracterización de tumores, incluida la histología y la inmunohistoquímica(4). A medida que se aclara más el uso de biomarcadores moleculares en el diagnóstico de tumores del Sistema Nervioso Central, han surgido desafíos en cuanto a cómo organizar la clasificación de los tipos de tumores. Algunos se caracterizan fácil y consistentemente al definir características moleculares; para algunos, los parámetros moleculares no son necesarios pero pueden respaldar su clasificación; sin embargo, otros rara vez o nunca se diagnostican utilizando técnicas moleculares. Por lo tanto, la organización nosológica resultante también es mixta. Para algunas familias de tumores, el CNS5 de la OMS ha agrupado los tumores según los cambios genéticos que permiten un diagnóstico completo (p. ej., estado IDH y H3); por asociaciones oncogénicas más laxas, como alteraciones de la vía MAPK; por similitudes histológicas e histogenéticas aunque las firmas moleculares varíen (p. ej., tumores glioneuronales y tumores neuronales); o, para muchos, mediante el uso de características moleculares para definir nuevos tipos y subtipos (p. ej., meduloblastoma). Esta taxonomía híbrida representa el estado actual del campo, pero es probable que solo sea una etapa intermedia para una clasificación futura aún más precisa. Los ejemplos de tales estados de transición incluyen familias de tumores, como los gliomas difusos de bajo grado de tipo pediátrico, en los que algunos tipos de tumores

abarcan varios subtipos con una característica molecular compartida, mientras que otros tipos se definen con precisión por una sola característica, con tales decisiones de consenso basadas en sobre el estado del campo en el momento de las discusiones editoriales finales(4).

La clasificación de los gliomas acorde al CNS5 de la OMS (4) se presenta a continuación:

Gliomas y tumores glioneuronales

Gliomas difusos de tipo adulto

Astrocitoma, IDH-mutante

Oligodendroglioma, IDH-mutante y 1p/19q-codeleciónado

Glioblastoma, tipo salvaje IDH

Gliomas difusos de bajo grado de tipo pediátrico

Astrocitoma difuso, alterado por MYB o MYBL1

Glioma angiocéntrico

Tumor neuroepitelial polimorfo de bajo grado del joven

Tumores glioneuronales y neuronales

Ganglioglioma

Ganglioglioma infantil desmoplásico / astrocitoma infantil desmoplásico

Tumor neuroepitelial disembrionoplásico

Tumor glioneuronal difuso con características similares a oligodendroglioma y grupos nucleares

Tumor glioneuronal papilar

Tumor glioneuronal formador de rosetas

Tumor glioneuronal mixoide

Tumor glioneuronal leptomeníngeo difuso

Gangliocitoma

Glioma difuso de bajo grado, alterado en la vía MAPK

Gliomas difusos de alto grado de tipo pediátrico

Glioma difuso de línea media, H3 K27-alterado

Glioma hemisférico difuso, H3 G34-mutante

Glioma difuso de alto grado de tipo pediátrico, H3-wildtype e IDH-wildtype

Glioma hemisférico de tipo infantil

Gliomas astrocíticos circunscritos

Astrocitoma pilocítico

Astrocitoma de alto grado con características piloides

Xantoastrocitoma pleomórfico

Astrocitoma subependimario de células gigantes

Glioma cordoideo

Astroblastoma, MN1-alterado

CNS5 de la OMS destaca la importancia de la clasificación dentro del tipo de tumor. Así se dividen 4 familias diferentes: 1) Gliomas difusos tipo adulto; 2) gliomas difusos de bajo grado de tipo pediátrico; 3) gliomas difusos de alto grado de tipo pediátrico; y 4) gliomas astrocíticos circunscritos. Sin embargo, por conveniencia, para revisar el tipo de terapia dirigida de gliomas se clasifica los tipos de tumores en un cierto grado de acuerdo al pronóstico(5). Así, el glioma de bajo grado (LGG) contiene grados 1-2 de la OMS del SNC, mientras que el glioma de alto grado (HGG) contiene grados 3-4 de la OMS del SNC. LGG, que representa el 6% de los tumores primarios del SNC en adultos, por lo general presenta un pronóstico más prometedor. El LGG de grado 1 de la OMS del SNC más común en niños tiene el mejor pronóstico mientras que el

LGG de grado 2 generalmente recae y progresa a HGG. El glioma medio difuso H3 con alteración de K27M y el glioblastoma (GBM) corresponden a la mayoría de los tumores sólidos malignos de grado 4 de la OMS con una mediana de supervivencia inferior a 2 años. Actualmente, la resonancia magnética estándar podría proporcionar el diagnóstico inicial y más sensible de GBM, Sin embargo los GBM diagnosticados con dicho método generalmente ya se han desarrollado en una etapa avanzada (5).

2.2 Marcadores moleculares

Tanto la clasificación de la OMS de 2016 como el CNS5-OMS han establecido que se debe considerar el estado mutacional de la isocitrato deshidrogenasa (IDH). Estas mutaciones generan un comportamiento patológico distinto entre los gliomas por lo tanto constituyen un factor pronóstico importante. Las mismas se encuentran en alrededor del 70% de los gliomas difusos en grados II (astrocitoma y oligodendroglioma difusos), III (astrocitoma y oligodendroglioma anaplásicos), y IV (glioblastomas), su presencia es un indicador de pronóstico favorable para la sobrevida general de los pacientes y para la respuesta a la terapia, comparada con el pronóstico que representan las variantes no mutadas (5). Las manifestaciones de IDH-WT de LGG son similares a las de GBM. De manera análoga los glioblastomas con IDH mutante son característicamente similares al astrocitoma anaplásico (aunque la nomenclatura "astrocitoma anaplásico" ya no se incluye en la clasificación CNS5 de la OMS), por lo que el tratamiento del glioma depende mucho del diagnóstico y la clasificación molecular(5). Excepto por el estado de IDH, la metilación de MGMT se considera hasta ahora como otro biomarcador de pronóstico significativo. Otros marcadores en CNS5 están simplemente relacionados con el grado y estiman mejor el pronóstico, como la delección homocigótica de CDKN2A/B en el astrocitoma con mutación de IDH, así como la eliminación conjunta de 1p/19q, la mutación del promotor de TERT, la amplificación o mutación de EGFR y +7/ - 10 cambios en el número de copias en astrocitoma difuso de tipo salvaje IDH. Entre ellos, solo la mutación EGFRvIII es inequívocamente instructiva desde el punto de vista clínico(5). Recientemente, los investigadores también se han concentrado en la proteína de reparación de errores de emparejamiento (MMR) como un nuevo

biomarcador debido a su alta asociación relevante con la carga mutacional del tumor (TMB), aunque parece que el estado de MMR en GBM recurrente no es un marcador de pronóstico. Por otra parte, histológicamente, las células tumorales LGG presentan atipia nuclear y actividad mitótica aumentada, mientras que las células GBM característicamente siguen siendo áreas de proliferación microvascular, necrosis focales o ambas. La distinción histológica no hace una diferencia en el tratamiento clínico actual. Sin embargo, la variedad de subtipos moleculares suele estar relacionada con el tratamiento y el pronóstico de los pacientes(5). Específicamente, el glioblastoma IDH-WT generalmente contiene un nivel más alto de amplificación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), mutación del promotor TERT y eliminación de PTEN, etc. Mientras tanto, los pacientes con metilación del promotor MGMT, observada en el 30% al 50% de los glioblastomas IDH-WT, pueden presentar un mejor pronóstico y respuesta al tratamiento. Los LGG pediátricos y los de adultos son distintos en características moleculares, aunque existen muchas similitudes en la histología(5). Se pensaba que los LGG pediátricos portaban mutaciones de FGFR1 y BRAF, ambos concentrados en la vía MAPK, aunque recientemente en los gliomas difusos de bajo grado de tipo pediátrico del SNC5 de la OMS se incluyen astrocitoma difuso, alterado por MYB o MYBL1; glioma angiocéntrico; tumor neuroepitelial polimorfo de bajo grado del joven; y LGG difuso, alterada en la vía MAPK. Los LGG adultos se caracterizan por mutaciones de IDH1/2 y ATRX, a veces con co-delección 1p/19q. La mutación del promotor TERT también se encontró en LGG, que tiene que ver con el oligodendroglioma(5). Además, el glioblastoma epiteloide, como subtipo de tejido GBM recientemente descubierto, a menudo porta mutaciones BRAFV600E. Dado que el tratamiento de consenso actualmente está restringido a un número limitado de pacientes y la mayoría de los gliomas no logran una recuperación completa, incluida una recaída inesperada o una peor progresión en los LGG y una supervivencia deficiente, particularmente en GBM, las ideas originales sobre las terapias son apremiantes. En cuanto a la heterogeneidad molecular, es evidente la importancia de una terapia dirigida variada y adecuada para abrir más posibilidades al tratamiento de los gliomas. En consecuencia, se recomienda encarecidamente identificar biomarcadores predictivos para optimizar la eficacia de la inmunoterapia.

Por ejemplo, se encontró que las células de glioma negativas para MHC de clase I estaban asociadas con la inactivación y la resistencia a la inmunoterapia(5)

2.3 Epidemiología y factores de riesgo

El glioblastoma representa el tumor cerebral maligno primario más frecuente con una tasa de incidencia de 3,23 por 100.000 habitantes. El astrocitoma difuso y el oligodendroglioma tienden a alcanzar su punto máximo en adultos jóvenes (con una mediana de edad de 46 y 43 años, respectivamente). En general, la tasa de incidencia de gliomas es mayor en pacientes masculinos que en mujeres. Las tasas de supervivencia general varían ampliamente, desde tasas de supervivencia a 5 años del 94,7 % para el astrocitoma pilocítico hasta el 6,8 % para el glioblastoma. Alrededor del 5% de los gliomas pueden clasificarse como familiares y asociados con síndromes hereditarios, como el Li-Fraumeni, el Turcot y la neurofibromatosis (6).

Además de las características clínicas, como la edad, el estado funcional y la extensión de la resección, también el estado mutacional de algunos genes como IDH, TERT, CDKN2A y el estado de metilación de MGMT se puede correlacionar con la supervivencia del paciente con glioma (6,7). La incidencia (por 100.000 individuos) de otros gliomas diferentes al glioblastoma ha sido considerablemente menor: 0,34 para astrocitomas pilocíticos, 0,55 para astrocitomas difusos, 0,36 para tumores oligodendrogliales y 0,42 para ependimomas. Hay variación regional, con la tasa de incidencia de gliomas. Por ejemplo en Japón es menos de la mitad del norte de Europa o Estados Unidos; Las razones de esta diferencia regional no se conocen. La incidencia de los gliomas en general aumenta con la edad, observándose un aumento más pronunciado en la incidencia de glioblastoma (por cada 100 000 personas) que varía de 0,15 en niños y 0,41 en adultos jóvenes a 13,1 en aquellos de 65 a 75 años y 15.0 en individuos entre 75 y 84 años(1,8). La base biológica del aumento del riesgo de glioma con la edad avanzada no ha sido aún dilucidada. Tampoco hay evidencia definitiva sobre las variaciones de la incidencia en el tiempo

debido a cambios en la demografía de la población o mejoras en la detección con el aumento del uso de las pruebas de tomografía computarizada, resonancia magnética, y pruebas moleculares particularmente en la población anciana. Se han estudiado muchos factores ambientales, pero la radiación ionizante (exposición a una dosis terapéutica) es el único factor definido que se reconoce como agente causal(6,8). Por ejemplo, se ha determinado que el riesgo relativo de desarrollo de glioma por irradiación del cuero cabelludo en dosis bajas (1–6 Gy) utilizada históricamente para una infección fúngica específica (*Tinea capitis*) es de 2,6 (IC 95 %: 0,8–8,6) con un exceso de riesgo relativo por 1 Gy de exposición de 1,98 (IC 95 %: 0,73–4,69) para tumores malignos. El riesgo relativo es mayor después de dosis altas de irradiación cerebral para tumores cerebrales primarios en niños (de acuerdo a datos de sobrevivientes a largo plazo) y también para el tratamiento con radioterapia de algunos tumores benignos en adultos(8). En ambos casos el riesgo es dependiente de la dosis y el volumen. A pesar de los extensos estudios del posible efecto del uso de teléfono móvil, hasta ahora no se ha encontrado una relación entre este factor y la incidencia de gliomas. Por otra parte, se ha reportado una relación inversa entre la presencia de alergia o trastornos atópicos con aumento de inmunoglobulina (IgE) y el riesgo de glioma; aunque el mecanismo subyacente no ha sido dilucidado. También se ha reportado una asociación inversa entre infección y riesgo de glioma aunque no ha podido ser confirmada. Por otra parte, se ha reportado un vínculo entre la presencia de citomegalovirus y riesgo de glioma en algunos estudios(2). Como se mencionó, los gliomas se asocian con síndromes familiares raros. La neurofibromatosis tipo 1 se asocia con un aumento de la incidencia de astrocitomas pilocíticos, la neurofibromatosis tipo 2 se asocia con ependimomas espinales y la esclerosis tuberosa se asocia con astrocitomas de células gigantes subependimales (SEGA). Además, el síndrome de Li-Fraumeni muestra una mayor incidencia de gliomas y el síndrome de Turcot muestra una mayor incidencia de gliomas y meduloblastomas. Aunque biológicamente importante, la predisposición genética corresponde solo $\leq 1\%$ de todos los gliomas (2)

2.4 Fisiopatología

Al igual que la mayoría de los otros tumores, los gliomas son esencialmente enfermedades genéticas que afectan a células individuales. Los patrones específicos de las alteraciones genéticas dan forma a las características clínicas de los diferentes tumores cerebrales y se utilizan cada vez más para la clasificación de los mismos así como para fines diagnósticos.

2.4.1 Gliomas con crecimiento circunscrito

Este grupo de tumores incluye tres entidades principales: astrocitoma pilocítico, xantoastrocitoma pleomórfico y el Astrocitoma subependimario de células gigantes (SEGA) que se manifiestan preferentemente en niños y adultos jóvenes y muestran un lento y generalmente bien delimitado crecimiento. El aumento del riesgo de astrocitoma pilocítico en pacientes con neurofibromatosis tipo 1 indica un papel de las mutaciones en la neurofibromina 1 Gen (NF1), cuyo producto es un supresor tumoral que controla la activación de la proteína activada por mitógeno de la vía de la cinasa (MAPK). Alteraciones genéticas recurrentes en los genes de la ruta de las MAPK distintas a las mutaciones de NF1 han sido también identificadas en astrocitomas pilocíticos esporádicos, la mayoría tienen como función truncar la duplicación y posterior fusión oncogénica de los genes que codifican para la enzima serina/ treonina quinasas BRAF o RAF1, activando mutaciones puntuales en la región V600E de la proteína BRAF y mutaciones puntuales en los genes que codifican para la GTPasa KRAS, que podría afectar codones diferentes a los clásicos codones 12, 13 y 61 (9). En tumores cuyo mecanismo no ha sido bien esclarecido, la disponibilidad de técnicas de secuenciación de nueva generación ha permitido identificar exitosamente alteraciones importantes en esta vía de señalización celular, sino también la ausencia de alteraciones genéticas en otras vías de señalización involucradas en los procesos celulares que conducen a la malignidad en estos tumores, lo que indica que el astrocitoma pilocítico se produce por alteraciones en una vía única (9). En apoyo de los datos genéticos en modelos experimentales se ha probado que la activación de BRAF es suficiente para causar gliomas en ratones, que simulan la enfermedad humana en términos de morfología y comportamiento

benigno del crecimiento (10). Colectivamente, estos hallazgos abren atractivas nuevas oportunidades de tratamiento. Inhibidores específicos de las MAPK (dirigidos a MEK1 también conocido como MAP2K1 o MEK2 también conocido como MAP2K2) están actualmente siendo utilizados en ensayos clínicos para el tratamiento de la recaída del astrocitoma pilocítico(11). Además, apuntar a la senescencia inducida por oncogenes y conducir las células tumorales a la apoptosis será un punto central en la investigación traslacional del futuro. De hecho, la senescencia inducida por oncogenes proporciona una potencial explicación de las fases espontáneas de la estasis tumoral en donde se detiene el crecimiento del tumor, que se ha observado en algunos casos durante seguimiento clínico, y se ha identificado como un fenómeno relativamente frecuente en astrocitomas pilocíticos(12).

El xantoastrocitoma pleomórfico constituye una entidad desafiante porque el alto grado de pleomorfismo celular que presenta puede malinterpretarse como evidencia de malignidad. Sin embargo, aunque la mayoría de los xantoastrocitomas pleomórficos se comportan como otros tumores de grado II de la OMS, ocasionalmente los casos pueden sufrir una progresión maligna(13). Los criterios histológicos para la clasificación no están bien definidos. Aproximadamente el 60% de los xantoastrocitomas pleomórficos son causados por la activación de mutaciones BRAFV600E37, que son frecuentemente acompañadas de deleciones homocigóticas de CDKN2A y pérdida de CDKN2B(14). En modelos de ratón, la combinación de BrafV600E y pérdida de CDKN2A en células neurales progenitoras induce sinérgicamente gliomas(15).

SEGA es una lesión característica en pacientes con esclerosis tuberosa, una condición genética rara con herencia autosómica dominante, se caracteriza por la presencia de tumores en diferentes órganos, de carácter benigno (16). La inactivación de cualquiera de los genes 1 (TSC1) o TSC2, que codifican para las proteínas hamartina y tuberina, las cuales interactúan directamente entre sí y las mutaciones que afectan a cualquiera de estos genes, se traducen en la hiperactivación de la vía de la diana de rapamicina en mamíferos (mTOR) que da como resultado el fenotipo de esclerosis tuberosa(16). Estas mutaciones se ven

comúnmente en estos tumores e impulsan el crecimiento del tumor. En línea con este comportamiento, la pérdida de TSC1 en células madre neurales y progenitoras de ratón resulta en lesiones tipo SEGA en los ventrículos laterales. Es más, el tratamiento con el inhibidor de mTOR everolimus ha mostrado resultados alentadores en pacientes con esclerosis tuberosa que tienen SEGA(16).

2.4.2 Gliomas difusos de grado II y III de la OMS

Los gliomas difusos de grado II y III de la OMS son los más comunes en adultos jóvenes y se caracterizan por infiltración difusa del parénquima cerebral y una tendencia inherente a la recurrencia y progresión maligna. Aunque la clasificación histológica tradicionalmente separa los tumores en astrocíticos, oligodendrogiales y oligo-astrocíticos mixtos, estudios recientes de perfiles moleculares han revelado que hay realmente sólo dos subtipos. Estos se caracterizan por mutaciones en TP53 que a menudo se acompañan de una mutación característica del síndrome α -talasemia con retraso mental ligado al cromosoma X (ATRX), que indica un genotipo astrocítico o bien por co-delección de los brazos cromosómicos 1p y 19q asociados con mutaciones del promotor TERT que causa la reducción o eliminación de la función de la telomerasa permitiendo así que los telómeros sean cada vez más cortos a medida que las células se dividen. Estas alteraciones son características de un genotipo oligodendrogial (17). Esta clasificación molecular obvia la necesidad de un fenotipo combinado como la denominación de oligoastrocitoma(17). Los gliomas difusos de ambos genotipos portan mutaciones en IDH1 o con menos frecuencia, en IDH2 (REF 48,49). La mutación IDH probablemente representa la alteración iniciadora del tumor en la gran mayoría de gliomas difusos excepto en tumores raros que surgen en pacientes con una mutación germinal en TP53 y que luego secundariamente adquieren mutaciones de IDH, en particular la mutación rara IDH1R132C (18). Bajo condición fisiológica, tanto la IDH1 como la IDH2 catalizan la conversión de isocitrato en α -cetoglutarato, en el citoplasma y en la mitocondria respectivamente. La mutación de estas enzimas provoca que su sustrato cambie al propio α -cetoglutarato, convirtiéndolo en 2- hidroxiglutarato. Este producto, análogo estructural del α -cetoglutarato, inhibe competitivamente la actividad de enzimas

dependientes de α -cetoglutarato incluidas la histona-desmetilasas y la translocación diez-once (TET) de la familia de las 5-metilcitosina-hidroxilasas(19). Esta inhibición a su vez conduce a un aumento de la metilación de histonas e hipermetilación de múltiples islas CpG en el ADN, que es un marcador epigenético característico de gliomas con mutación IDH, y se ha denominado fenotipo metilador de isla CpG en glioma (g-CIMP)(20). Sin embargo, la mutación IDH por sí sola no es suficiente para causar el desarrollo del glioma. Por lo que las IDH-mutante en las células madre o progenitoras neurogliales probablemente necesiten adquirir otras mutaciones genéticas adicionales para transformarse en astrocitomas tales como mutaciones TP53 y ATRX, co-delección 1p/19q y/o mutaciones en el promotor TER. Los oligodendrogliomas codelecionados de 1p/ 19q frecuentemente portan mutaciones en el homólogo de Drosophila del gen capicua (CIC) en 19q13.2, mientras que una mutación de la proteína de unión en el gen (FUBP1) en 1p31.1 está restringida a un subconjunto más pequeño de casos(21). La Progresión maligna a glioblastoma de grado IV, que se limita principalmente a tumores con un genotipo astrocítico, implica la eliminación del locus CDKN2A-CDKN2B y otras alteraciones genómicas, como pérdidas del brazo largo de cromosoma 10(22). Por otra parte a través de análisis comparativos de 286 casos de glioma de bajo grado IDH-wildtype y IDH-mutante de un conjunto de datos TCGA, se reportó que los gliomas con la mutación IDH tienen una mayor expresión de genes supresores de tumores (NF1, PTEN y PIK3R1) y una expresión disminuida de oncogenes (AKT2, ARAF, ERBB2, FGFR3 y PDGFRB) y genes de progresión de glioma (FOXM1, IGFBP2 y WWTR1) en comparación con gliomas de tipo IDH salvaje. Además, cada uno de estos genes es pronóstico en los gliomas en general; sin embargo, dentro del grupo de mutantes IDH, ninguno permanece como pronóstico, excepto IGFBP2 (que codifica la proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina 2). A través de la validación en una cohorte independiente se demostró que los pacientes con baja expresión de IGFBP2 muestran una clara ventaja en la supervivencia general y libre de enfermedad, mientras que aquellos con alta expresión de IGFBP2 tienen una mediana de supervivencia peor que los pacientes con IDH de tipo salvaje. Estas observaciones son válidas en diferentes subtipos histológicos y moleculares de glioma de bajo

grado. Por lo tanto, se ha propuesto que una consecuencia biológica inesperada de las mutaciones de IDH en el glioma es mejorar la supervivencia del paciente y frenar la progresión del tumor (23). En general, los gliomas de grado II y III de la OMS son raros en niños y comúnmente carecen de mutaciones IDH así como Codelección 1p/19q en este grupo de edad. Duplicaciones en el gen de la mieloblastosis (MYB) se han sugerido como una característica prototípica tanto para el astrocitoma difuso como para glioma angiocéntrico en niños.

2.4.3 Glioblastoma (grado IV de la OMS)

Los glioblastomas de grado IV de la OMS son los gliomas más frecuentes y malignos que se manifiestan predominantemente en pacientes >50 años de edad. Sin embargo, los glioblastomas también pueden ocurrir en niños, adolescentes y adultos jóvenes, con una evidencia creciente de que los tumores en estos grupos de edad son genéticamente distintos de los pacientes de edad avanzada(2). Estudios de perfiles a gran escala sugieren que los glioblastomas comprenden al menos seis subgrupos de moléculas que se caracterizan por distintas mutaciones y perfiles de metilación del ADN. Éstos incluyen dos subgrupos de glioblastomas pediátricos caracterizados por mutaciones sin sentido en el gen H3F3A (que codifica histona H3.3) que afecta a H3F3A K27, particularmente en tumores pontinos y talámicos con mal pronóstico, o H3F3A G34, principalmente en lesiones en el hemisferio y asociados con hipometilación global del ADN. Un tercer subgrupo de glioblastoma se define por una mutación IDH asociada con g-CIMP y un perfil proneural de expresión de ARNm. Este subgrupo más comúnmente se manifiesta en adultos jóvenes, está relacionado con la mejora e incluye glioblastomas secundarios derivados por progresión de gliomas de grado II de la OMS con la mutación de IDH preexistente. Estos mutantes H3F3A y los subgrupos mutantes de IDH también suelen portar TP53 y mutaciones ATRX65. Un cuarto subgrupo de glioblastoma se define molecularmente por amplificación del gen del receptor del factor de crecimiento- α derivado de las plaquetas (PDGFRA) y es más frecuente en adolescentes y jóvenes adultos Este subgrupo se ha denominado como de clase "receptor tirosina quinasa I" (RTK I) y comparte el perfil proneural de expresión con tumores mutantes IDH(24).

La mayoría de los glioblastomas en pacientes >50 años corresponden a los dos restantes y epigenéticamente distintos subgrupos designados como clásicos (o tipo RTK II) y mesenquimales(2). Estas clases se caracterizan por distintos perfiles de expresión de ARNm (clásico versus mesenquimal). Además, la clase RTK II demuestra amplificación de EGFR con más frecuencia que otros subtipos de glioblastoma(24). En general, aproximadamente la mitad de los glioblastomas con amplificación de EGFR llevan un reordenamiento genómico caracterizado por eliminación de los exones 2–7, que codifican partes clave del dominio extracelular del receptor. Lo constitutivo, la variante III de EGFR activo (EGFRvIII) lleva un extracelular epítipo codificado por el sitio de fusión de los exones 1 y 8 que podrían servir como diana terapéutica específica para el tratamiento del tumor, por ejemplo, para inmunoterapia basada en péptidos. Otras alteraciones cromosómicas y genéticas que se detectan con frecuencia en glioblastomas adultos incluyen ganancias en el número de copias en el cromosoma 7, monosomía del cromosoma 10, fosfatasa y tensina mutaciones del gen supresor de tumores homólogo (PTEN), homocigoto eliminación de CDKN2A–CDKN2B locus y mutaciones del promotor TERT(25). Es más, la amplificación de ciertos protooncogenes, en particular, CDK4 y CDK6, los genes doble minuto murino 2 (MDM2) y MDM4 o el gen del receptor del factor (MET), que constituyen colectivamente, alteraciones genéticas en glioblastomas convergen en la activación aberrante de varias vías promotoras de tumores, incluida la MAPK y señalización de proteína quinasa B (también conocida como AKT) así como activación de TERT o mutación de ATRX(25).

Además, importantes vías supresoras de tumores están alteradas, en particular p53 y la regulación dependiente de la proteína 1 (RB1) de la apoptosis favoreciendo la progresión del ciclo celular. Además, el rápido crecimiento del tumor que conduce a la hipoxia tisular no sólo causa necrosis sino también regula al alza el factor 1 inducible por hipoxia (HIF1) y HIF2, que aumentan la producción del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), el factor clave que impulsa angiogénesis aberrante en glioblastoma. Otra característica importante de la patogenia del glioblastoma es la influencia del tumor en el sistema inmunitario del paciente,

incluyendo la supresión de un respuesta antitumoral eficaz, por ejemplo, mediante la regulación al alza de factor de crecimiento transformante- β (TGF β)(2).

En la figura 1 se esquematiza los mecanismos de progresión de los glioblastomas indicando las mutaciones en cada grado.

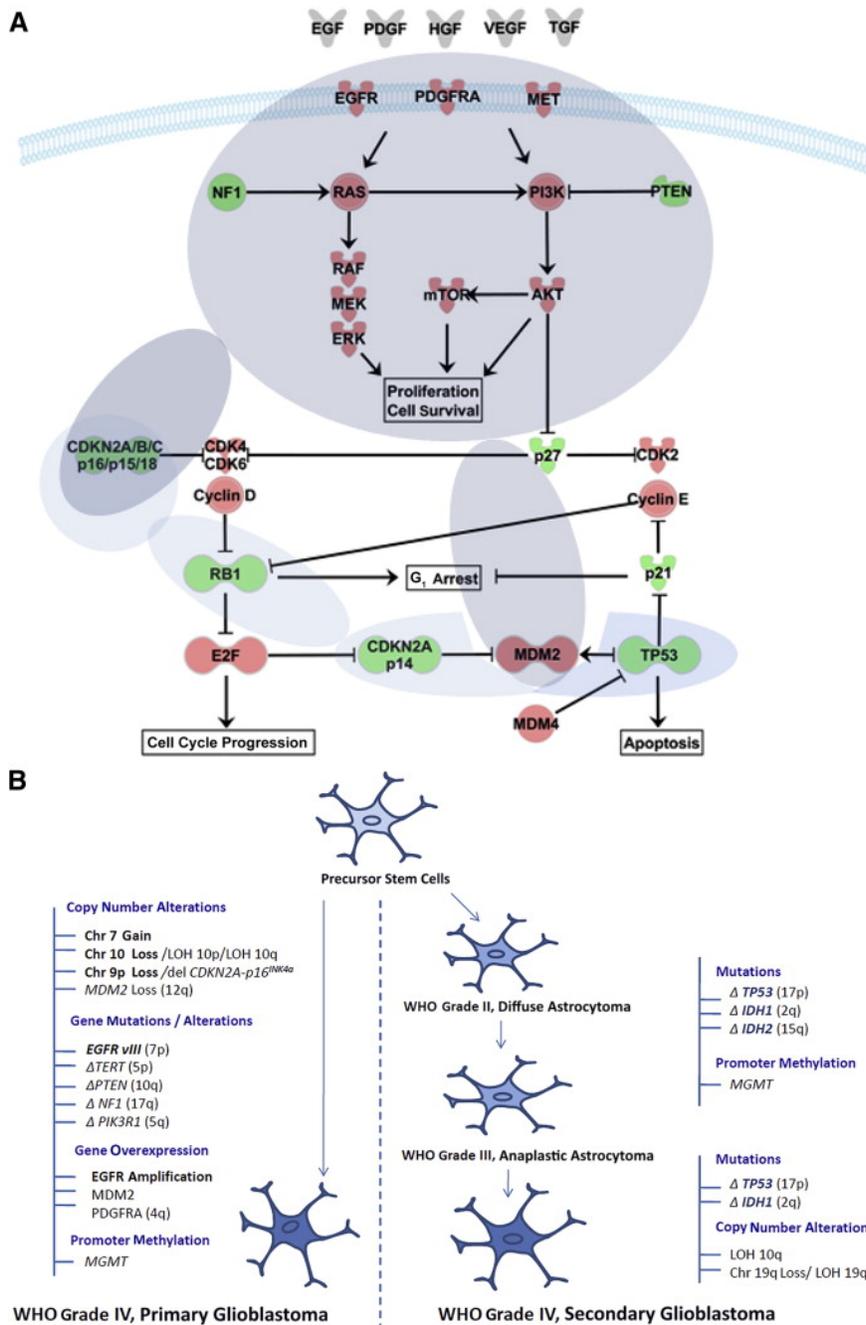


Figura 1 Progresión de los glioblastomas (26).

2.4.4 Gliomas pontinos intrínsecos difusos

Los gliomas pontinos intrínsecos difusos son en su mayoría gliomas astrocíticos, de alto grado incluidos los glioblastomas, que se desarrollan preferentemente en niños y se asocian con mal pronóstico. La gran mayoría lleva la mutación K27M en H3F3A o menos comúnmente, una mutación en el gen relacionado de la histona H3.1 (HIST1H3B), mientras que las mutaciones del receptor 1 de activina A (ACVR1) están presentes en aproximadamente el 20% de los pacientes(27). Además, las mutaciones en TP53 o el dependiente de magnesio/manganeso gen de la proteína fosfatasa 1D (PPM1D), así como ATRX y el gen de la proteína asociada al dominio de la muerte (DAXX), son frecuentes. Datos preclínicos recientes sugieren una potencial de la terapia epigenética en tumores mutantes H3F3A K27 que utilizan la inhibición específica del Dominio Jumonji que contiene la proteína 3 (JMJD3; también conocida como KDM6B), que funciona como una desmetilasa de trimetilados de lisina 27 en histona H3 (28).

2.4.5 Ependimomas

Los tumores de diferenciación ependimaria comprenden una variedad de entidades clinicopatológicas y, aunque hay grandes avances en la comprensión molecular de estos tumores(29) diferenciar el diagnóstico se basa principalmente en la morfología en práctica clínica en la actualidad.

2.5 Diagnóstico

Los ensayos de oncología clínica buscan activamente marcadores radiológicos sólidos de respuesta temprana a la terapia del cáncer para guiar de manera no invasiva planes de tratamiento de pacientes. Al medir la movilidad del agua que como se sabe es alterada por los constituyentes celulares de los tejidos las imágenes obtenidas de difusión por resonancia magnética (DWI) pueden proporcionar información sobre cambios en la densidad celular del tumor relacionados con la respuesta a la terapia. El crecimiento de un tumor viable conduce a un aumento en la densidad de las células y movilidad reducida del agua, mientras que la terapia eficaz disminuye la densidad celular y aumenta la movilidad del agua.

También se observa una mayor movilidad del agua independiente de la terapia cuando hay necrosis tisular. Las medidas de DWI se representan normalmente como mapas de difusión paramétricos cuantitativos del coeficiente de la difusión aparente (ADC) basado en un supuesto DWI monoexponencial con decaimiento de la señal a medida que aumenta la difusión relacionada a los cambios ocurridos a consecuencia de la terapia(29).

Los mapas ADC se pueden caracterizar cuantitativamente espacialmente por el método de mapa de difusión funcional (fDM) dentro de la clase general de mapeo de respuesta paramétrica (PRM). Estos enfoques hacen frente a la heterogeneidad del tumor para mostrar cambios significativos regionales de vóxeles (unidades cúbicas que componen un objeto tridimensional) sensibles/resistentes al tratamiento, al tiempo que proporcionan una medida de la respuesta cuantitativa global(29). Se ha demostrado que fDM permite una predicción más temprana del glioma a la respuesta a la terapia y predice de forma más precisa la supervivencia en relación con la métrica convencional de neuroimagen. Para proporcionar una alternativa robusta a las biopsias invasivas, el valor predictivo de este método prometedor debe estar vinculado a los cambios en las propiedades histopatológicas de los tumores(29).

El método fDM generalmente requiere un registro sólido de los volúmenes tumorales en los escaneos longitudinales, lo cual depende potencialmente de los parámetros específicos del algoritmo de registro y, por lo tanto, puede ser propenso a introducir errores de reproducibilidad adicionales debido a la variación en el flujo de trabajo de registro de imágenes (29). El método también se basa en la definición precisa de la región del tumor/volumen de interés (ROI/VOI) y en la coincidencia de vóxeles durante el crecimiento o reducción del tumor (29). El análisis fDM incluye el umbral para un cambio significativo, que puede ser inespecífico para el rango de ADC y la densidad del tumor. No obstante el valor predictivo prometedor demostrado de las métricas de fDM y su relación directa con las propiedades biofísicas de los volúmenes tumorales densos versus necróticos aún no ha sido claramente establecida (30). En principio, los cambios significativos de fDM pueden ocurrir en el

rango completo de valores de ADC (tanto para restricciones y difusión menos restringida).

Un enfoque alternativo es realizar un análisis de histograma de valores de ADC. En este enfoque se conserva la heterogeneidad intralesional aunque se pierde la identificación espacial directa de regiones sensibles/resistentes(29). Aun así, el enfoque de análisis de histograma tiene varios beneficios. En primer lugar, elimina la dependencia del rendimiento técnico de un registro de volumen de imagen, así como suposiciones de que las regiones de rápido crecimiento tumoral o de la contracción se han registrado adecuadamente. En segundo lugar, el histograma ADC inherentemente facilita la segmentación del tumor basado en densidad del tejido reflejada por la movilidad del agua. En tercer lugar, también permite la identificación directa de la alta movilidad natural del agua dentro del tejido del tumor necrótico quístico presente antes del inicio de tratamiento para distinguir potencialmente de la necrosis adicional resultante del tratamiento citotóxico(31).

En un estudio relativamente reciente se evaluó la predicción potencial de varias medidas de ADC basadas en histogramas y su correlación con fDM utilizando datos DWI cuantitativos de una cohorte de pacientes con glioma tratados con quimio-radiación(31). Se comparó la supervivencia predicha por fDM (de un estudio anterior) durante 3 semanas desde el inicio del tratamiento (tratamiento medio) con múltiples medidas basadas en histogramas utilizando el estimador de Kaplan-Meier para 80 pacientes con glioma, estratificados en respondedores y no respondedores según el valor de la mediana de los valores de ADC de la población. Los resultados mostraron que las medidas del histograma ADC reflejan la reducción en el volumen del tumor sólido (ADC 1.25×10^{-3} mm²/s) a consecuencia del tratamiento. La mediana de ADC de la población aumentó más de un 8% con respecto a la mediana de los valores pretratamiento. Demostró que tiene el mismo poder predictivo que la fDM de referencia (31).

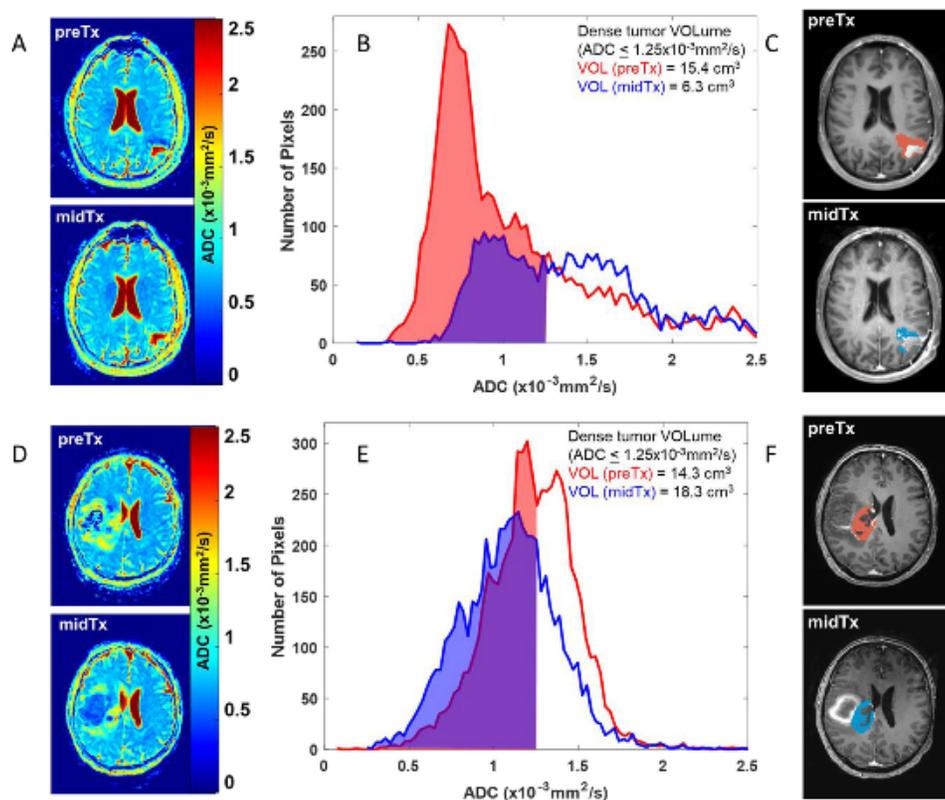


Figura 2. Efecto de tratamiento medido por las dos alternativas.(31)

En la figura 2 Las imágenes dispuestas verticalmente a la izquierda (A, D) muestran mapas ADC para puntos de tiempo de imágenes preTx y midTx de 2 pacientes con glioma que respondió favorablemente (A) y no respondió (D) a la quimiorradioterapia. La escala común para los mapas ADC se indican mediante la barra de colores. Los paneles centrales (B, E) ilustran los histogramas ADC de volumen tumoral correspondientes (preTx: rojo y midTx: azul) y volúmenes de vóxel tumoral (llenos) por debajo del umbral ADC de 1,25 ($10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$). Los volúmenes integrados correspondientes del tumor denso se enumeran en la leyenda. La ubicación espacial de los umbrales de los vóxeles del histograma se superponen en rojo y azul en un solo corte representativo de cada imagen preTx y midTx T1Gd del paciente a la derecha en (C, F), utilizado como referencia para la definición de ROI del tumor(31).

Por otra parte, algunos estudios han demostrado que la clasificación histopatológica de los gliomas difusos tiene una alta variación inter-observador y no se correlaciona bien con resultados clínicos(32). Sin embargo, los marcadores moleculares, particularmente el estado mutacional de la isocitrato deshidrogenasa (IDH) han demostrado ser marcadores pronósticos significativos y más robustos y como se explicó en este trabajo se han incorporado a la clasificación de gliomas en la última actualización de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2016 (5). La mutación IDH es un poderoso marcador pronóstico de mejor supervivencia en el glioma difuso principalmente en gliomas de bajo grado (grados II y III de la OMS), pero también en glioblastoma (grado IV de la OMS), aunque en menor frecuencia(5). La determinación preoperatoria y no invasiva de la subtipificación molecular es de gran valor en el manejo clínico de los pacientes con gliomas. Sin embargo, los estudios que correlacionan las características de la RM con estado de mutación IDH y supervivencia del paciente en gliomas difusos son escasos(33). Utilizando un biomarcador de imagen específico para el subtipo molecular no codeleciónado 1p/19q con mutación IDH en gliomas de bajo grado, Wang et al., demostraron que la ausencia de realce de contraste se asoció con una mayor supervivencia libre de progresión y general en pacientes con gliomas anaplásicos con mutación IDH1(34). La espectroscopia de RM pudo detectar la presencia de 2-hidroxiglutarato, un metabolito que se acumula en los gliomas con mutación IDH, pero no descubrió una diferencia en la supervivencia(34). Las estimaciones de volumen obtenidas por perfusión de RM también han proporcionado marcadores potenciales para la evaluación no invasiva (en sangre) del estado de IDH. El ADC se puede calcular a partir de DWI(33). En un estudio reciente se revisaron RM prequirúrgicas y mapas ADC de 131 pacientes con gliomas difusos así como datos moleculares y de supervivencia disponibles en The Cancer Genome Atlas (33). Las características de imágenes de RM, ADC se obtuvieron por ROI dentro del área de ADC más baja. Se evaluaron los valores relativos de ADC para predecir la mutación de isocitrato deshidrogenasa (IDH), estado de codeleción 1p/19q, promotor MGMT de metilación y supervivencia global. Se encontró que los gliomas con la mutación de tipo salvaje de IDH tendieron a exhibir realce, necrosis y edema; 50% área realzada (P .001);

ausencia de un área quística (p 0,013); y menor ADC relativo medio (mediana, 1,1 versus 1,6; P 0,001) que los gliomas con mutación IDH. Mediante un valor de corte de 1,08 para ADC relativo medio, los gliomas IDH mutantes e IDH de tipo salvaje con ADC relativo medio más bajo (1,08) tuvieron una supervivencia más pobre que aquellos con ADC relativo medio más alto (mediana de supervivencia, 24,2 meses; IC del 95 %, 0,0 -54,9 meses frente a 62,0 meses; P 0,003; y mediana tiempo de supervivencia, 10,4 meses; IC del 95 %, 4,4 -16,4 meses frente a 17,7 meses; IC 95%, 11,6 -23,7 meses; P .041, respectivamente, independientemente de la clasificación de la OMS(33). La mediana de supervivencia de aquellos con glioma con mutación IDH con ADC relativo medio bajo no fue significativamente diferente en aquellos con glioma de tipo salvaje IDH. Otras características de la RM no fueron predictores estadísticamente significativos de supervivencia. Estos resultados indican que el glioma de tipo salvaje IDH mostró valores de ADC más bajos, lo que también se correlacionó con una supervivencia deficiente tanto en IDH mutante como en IDH gliomas de tipo salvaje, independientemente del grado histológico. Un subgrupo con gliomas mutantes en IDH con un ADC más bajo tuvo una supervivencia pésima similar a la de aquellos con gliomas de tipo salvaje IDH(33).

2.6 Tratamientos y dianas terapéuticas

El estándar actual común de tratamiento médico consiste en resección segura máxima seguida de radiación de haz externo y temozolomida concomitante (TMZ), luego mantenimiento con quimioterapia. Para pacientes con GBM recién diagnosticado es solo de 12 a 18 meses. Los factores que influyen en el pronóstico incluyen la escala de estado de rendimiento de Karnofsky en el momento del diagnóstico, la histología y la presencia de marcadores moleculares. En general, los pacientes con un estado funcional más bajo al momento del diagnóstico así como aquellos que presentan tumores de mayor grado tienen peor pronóstico. Los tumores cerebrales se tratan mejor con un enfoque y equipo multidisciplinario incluyendo especialistas de neurocirugía, radiología, patología, oncología radioterápica y neurooncología. Los centros más exitosos son aquellos que enfatizan este enfoque multidisciplinario y que se centran en la investigación traslacional y la evaluación de

nuevas terapias a través del diseño e implementación de ensayos clínicos. Adicionalmente, la calidad de vida del paciente, así como la de los cuidadores debe ser un parte integral del enfoque multidisciplinario para el tratamiento de tumores cerebrales(35).

Los tres principios básicos del tratamiento de los gliomas de alto grado se han mantenido constantes durante las últimas 3 décadas: máxima resección quirúrgica, radioterapia de haz externo y quimioterapia. La terapia inicial consiste en la máxima resección quirúrgica segura. Múltiples análisis retrospectivos han apoyado la importancia de la resección total macroscópica del realce de contraste tumoral, observándose una supervivencia general más larga en pacientes con una mayor extensión de la resección(35).

Las nuevas técnicas intraoperatorias para mejorar la extensión de la resección incluyen el uso del marcador fluorescente ácido 5-aminolevulínico con cirugía bajo luz de filtro azul (36). Las células tumorales toman preferentemente este tinte fluorescente, mejorando la visualización del tumor usando luz filtrada para ayudar a la resección máxima. Se administra por vía oral, 2 a 3 h antes de la cirugía y alcanza fluorescencia máxima dentro de las células tumorales a las 6 h (37).La fluorescencia se correlaciona con el grado histológico del tumor y estructuras tales como vasos sanguíneos, tejido cerebral normal, y la duramadre no emite fluorescencia (37). Las limitaciones de esta técnica incluyen la captación por el plexo coroideo, y piamadre que forman márgenes tumorales ventriculares más complicados así como el fotoblanqueo con luz blanca(37).

2.6.1 Radioterapia

La radiación localizada fraccionada es un pilar de la terapia para todos los GBM. La dosis estándar de radiación, 60 Gy, suministrada en 30 a 33 fracciones de 1.8–2 gy aplicadas directamente al campo afectado, así como 1–3 cm de margen para tratar tumor infiltrante. En poblaciones de pacientes mayores con peor estado funcional, se pueden utilizar regímenes hipofraccionados (ej. 40 gy en 15 fracciones)(35). La definición de márgenes tumorales sigue siendo un desafío tanto para la cirugía como

para la radioterapia. El papel de las nuevas técnicas de imagen ha comenzado a definir mejor los tumores; sin embargo, su papel en la planificación quirúrgica y la radioterapia varía (35). Las imágenes ahora se están utilizando para caracterizar la biología del tumor cerebral, guiar la terapia, evaluar respuesta terapéutica, detectar el fracaso temprano del tratamiento, predecir resultados clínicos, y se puede utilizar para distinguir entre progresión tumoral y efectos del tratamiento (35).

2.6.2 Quimioterapia

Actualmente, el estándar de atención para el tratamiento de gliomas de alto grado incluye el uso de temozolamida un citotóxico oral alquilante de ADN. El uso de temozolomida con la radioterapia concomitante durante 6 meses demostró su efectividad en un gran estudio clínico de fase III (38). En este estudio se encontró que este abordaje terapéutico mejora la mediana de supervivencia general en comparación con la radiación sola (14,6 meses frente a 12,1 meses), con una doble aumento de la supervivencia a los 2 años del 10,4 al 26,1 % [4]. Un estudio complementario demostró que los pacientes con tumores con la metilación del promotor MGMT tuvieron un mejor pronóstico con mediana de supervivencia global a los 2 años del 46 %. (38). Posteriormente, el ensayo RTOG estratificó pacientes con glioma de bajo grado según el riesgo, clasificándolos de alto riesgo como pacientes con enfermedad residual o mayores de 40 años(39). Los pacientes de alto riesgo se asignaron al azar a radioterapia o radioterapia más quimioterapia que consistió en procarbazona, CCNU y vincristina (PCV)(39). Este estudio demostró un aumento en supervivencia en pacientes tratados con radioterapia más Quimioterapia PCV con un aumento de la mediana de supervivencia general de 7,8 a 13,3 años(39).

Todavía hay muchas limitaciones en la quimioterapia actual que se usa para el glioma. Una de ellas es que los medicamentos administrados sistémicamente típicamente no alcanzan altas concentraciones dentro del SNC y en el sitio del tumor. Además de que estos fármacos producen importantes efectos secundarios sistémicos como la mielosupresión. Por lo tanto, hay un interés en la investigación sobre nuevos sistemas de administración de fármacos para mejorar la distribución de los agentes directamente al tumor en el cerebro. Una de esas áreas de investigación

es el uso de nanopartículas para ayudar en la entrega de medicamentos. Las nanopartículas pueden estar compuestas por carbono, lípidos o unidades poliméricas y pueden “envasar” agentes antitumorales (40). Las mismas también se pueden diseñar para marcar células tumorales y por lo tanto minimizar el daño a las células sanas. El beneficio de esta tecnología es que puede entregar eficientemente terapéutica de manera específica y concentrada para células tumorales. Además, las nanopartículas pueden diseñarse para proporcionar terapias personalizadas basadas en las características moleculares del tumor de un paciente determinado (40). La administración de fármacos directamente al SNC es un método atractivo ya que sorteando el obstáculo de la barrera hematoencefálica y da como resultado una concentración localmente alta y sistémicamente baja de fármacos limitando las toxicidades sistémicas. La administración directa al SNC está influenciada por muchos factores, incluida la tasa de infusión, la tasa de difusión y gradiente que es influenciado por las propiedades del espacio terapéutico, tumoral e intersticial (35). Existen varios enfoques para la administración directa al SNC, incluida la inyección en el LCR o la cavidad del quiste con sistemas implantables de polímeros de liberación controlada en la cavidad quirúrgica y administración mejorada por convección basada en catéter(35).

2.6.3 Enfoque Molecular

Existe el interés de individualizar el tratamiento basado en las anomalías moleculares específicas de un tumor particular. Una línea de investigación presente y futura es la terapia génica intratumoral. Hay ensayos actuales que utilizan vector de replicación retroviral y plataformas de transferencia de genes para proporcionar transferencia de genes a células cancerosas para eliminar las células tumorales por medio de la activación del sistema inmunológico contra el tumor. El estudio realizado por Tocagen utiliza la inyección directa de retrovirus en el tumor para transducir el gen de la citosina desaminasa en células tumorales (NCT01985256)(41). Este fármaco luego metaboliza la flucitosina a su agente activo 5-fluorouracilo después de la administración sistémica de flucitosina. Los datos preclínicos y clínicos tempranos

sugieren que hay transducción viral en células cancerosas y actualmente se están realizando ensayos aleatorizados de fase II/III para evaluar la eficacia(41).

2.6.3.1 Blancos moleculares

Por otra parte, existen múltiples vías en las células de glioma que están desreguladas, incluyen el factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento transformante, vías antiangiogénicas, incluido el Factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), la vía PI3/AKT/mTOR, la vía RAS/MAPK, histona desacetilasa, señalización Notch, señalización hedgehog y la vía Rb que sirven como blancos terapéuticos (35). Actualmente se está investigando y ensayando el uso de anticuerpos monoclonales para bloquear los receptores y prevenir cascadas de señalización, enzimas inhibidores cascadas abajo de la unión del receptor del factor de crecimiento, o inhibidores de señalización. Estos enfoques terapéuticos incluyen terapia génica y estrategias para modular la transcripción de genes estimulada por los factores de crecimiento. Actualmente, las estrategias antiangiogénicas dirigidas a VEGF se están utilizando extensamente para el tratamiento del glioma. VEGF es un factor clave en la supervivencia de la vasculatura tumoral y el bloqueo de VEGF inhibe la neovascularización y conduce a la desintegración microvascular y endotelial recién formada así como a la apoptosis celular (35). Esto puede conducir a una administración de quimioterapia más eficaz (35). Su uso se fundamenta en varios ensayos clínicos que investigan el uso de Bevacizumab, que es un anticuerpo monoclonal humanizado contra VEGF. Estudios originales publicados en 2009 evaluaron Bevacizumab e Irinotecan en comparación con Bevacizumab sólo, para el tratamiento de GBM recurrente y mostró mayores tasas de respuesta objetiva y prolongación de supervivencia libre de progresión a los 6 meses (35). Esto condujo a la FDA a aprobar este medicamento como un agente terapéutico para recurrencia GBM en 2009. Sin embargo, estos tumores pueden desarrollar resistencia adaptativa. Uno de los mecanismos puede ser la regulación positiva de otras vías angiogénicas en el marco de la inhibición de VEGF que pueden ser estimuladas por el reclutamiento de células mieloides pro angiogénicas tales

como monocitos, macrófagos con sesgo M2, granulocitos y células T supresoras. Además, la terapia anti-VEGF puede conducir a una transición a un fenotipo tumoral más invasivo. Debido a la preocupación por el desarrollo de resistencia, los ensayos clínicos actuales se están diseñando para combinar Bevacizumab con segundos agentes para bloquear aún más la vías alternativas, como onartuzumab (MetMab), un anticuerpo monoclonal anti-Met humanizado que se dirige al MET R y está regulado al alza en las células de glioma, se sabe que es una vía crucial en muchas formas de cáncer (ensayo NCT01632228) (5,35). Una estrategia alternativa utiliza TRC 150 en combinación con Bevacizumab; esto se dirige a CD105 que se sobre expresa después de tratamiento con bevacizumab y es un mecanismo angiogénico de escape (ensayo NCT01564914).

Otro enfoque que se ha ensayado es el control del ciclo celular y vías de regulación de la apoptosis como la vía del retinoblastoma (pRB). En la mayoría de GBM de tipo salvaje IDH, el control del ciclo celular de la vía pRB se altera debido a la eliminación homocigota de CDKN2A/B, la amplificación de CDK4/6 y el cambio del gen RB1. Sin embargo, ha habido obstáculos desafiantes al tratar de aplicar la vía pRB como diana clínica, debido a la amplia existencia de esta vía en células normales. Además, el uso del inhibidor de CDK4/6 Palbociclib para GBM fue decepcionante en un ensayo de fase II (ensayo NCT01227434). Ribociclib como agente único también fue ineficaz (NCT02933736). Otro inhibidor denominado como SPH3643 recientemente descubierto en su capacidad de inhibir la vía de CDK4/6, no se ha probado en ensayos clínicos, pero su mejor permeabilidad puede indicar mayores beneficios clínicos que Palbpciclib. Otro fármaco es el TG02, un inhibidor de CDK múltiple que se dirige principalmente a CDK9 en lugar de CDK4/6, actualmente se está probando en ensayos clínicos para rGBM y GBM recién diagnosticado (ensayos NCT02942264, NCT03224104)(5).

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo general

Describir las características demográficas clínicas, radiológicas, histopatológicas, terapéuticas y de resultado de los casos de Tumores Gliales en sistema nervioso central de la población atendida en el Hospital de alta complejidad San Rafael de Tunja, centro de referencia del departamento de Boyacá, entre los años 2017 y 2021-I.

3.2 Objetivos específicos

- 1) Determinar qué variables están relacionadas con el desenlace de sobrevida y funcionalidad.
- 2) Comparar los resultados de las mediciones con datos de la literatura médica para identificar tendencias y datos comunes, para así proponer estrategias de seguimiento
- 3) Realizar una base de datos con las variables incluidas en el estudio con el objetivo de ampliar la información institucional para estudios y políticas futuras.

4. METODOLOGÍA

4.1 TIPO DE ESTUDIO

- Descriptivo tipo retrospectivo

4.2 POBLACIÓN OBJETIVO

- Población con patología oncológica glial del sistema nervioso central. Se incluirán todos los pacientes que cuenten con diagnóstico histopatológico y/o dentro del criterio CIE-10 de tumor glial manejado en el hospital San Rafael de Tunja en el periodo de 2017 a 2021 cuyos datos estén almacenados en los archivos de la institución.

4.3 CRITERIOS INCLUSIÓN

- Paciente con tumor glial de SNC tratado en el Hospital San Rafael de Tunja
- Que haya recibido diagnóstico y/o tratamiento quirúrgico definitivo para su respectiva patología en el Hospital San Rafael de Tunja.

4.4 CRITERIOS EXCLUSIÓN -

- Pacientes que no cuenten con confirmación histopatológica (o radiológica cuando la confirmación histopatológica no es pertinente o factible ej. tumores difusos de línea media del tallo) en el Hospital San Rafael de Tunja.
- Pacientes de los que no se disponga de la totalidad de la Historia Clínica.

4.5 RECOLECCIÓN DE DATOS

- La recolección de datos clínico patológicos se obtuvieron a partir del censo quirúrgico del servicio de Neurocirugía del Hospital San Rafael de Tunja, así como el filtro CIE-10 para tumores de sistema nervioso central clasificación WHO dentro del repositorio de patología del Hospital San Rafael de Tunja y de las historias clínicas determinadas en archivo físico y en el software de soporte que actualmente opera en la institución.

- La obtención de las variables imagenológicas se obtuvieron a partir de las imágenes almacenadas en el servicio principal de radiología de dicha institución.
- Para el cálculo de los valores del mapa ADC de las lesiones se estableció el punto con el valor más bajo así como el promedio empleando el corte de la circunferencia del mayor diámetro de la lesión en el T1 con gadolinio y que no incluyese áreas de hemorragia o necrosis vista en T2 eco gradiente/SWI.
- Se contó con aval del comité de ética del Hospital San Rafael de Tunja para la obtención, interpretación y publicación de los datos del presente estudio.

4.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un estudio descriptivo correlacional y se realizó un análisis de supervivencia utilizando el software libre RStudio versión 2022.07.2 576.

La clasificación las variables mencionadas en la tabla fueron de tipo cualitativo o cuantitativo y si eran de carácter nominal u ordinal en el primer escenario y el caso de las cuantitativas éstas últimas a su vez se definieron si tenían distribución normal con la prueba de Shapiro Wilky y su el grado de homogeneidad con las pruebas de Bartlett, Fligner y Levene.

Para la comparación de grupos independientes cuyas variables fueron de tipo cualitativo nominal y ordinal se empleó la prueba de Chi cuadrado, en el caso de que los grupos en la contaran con variables de distribución normal se realizó ANOVA de una vía y cuanto eran de distribución no normal se realizó la prueba de Kruskal Wallis. Para la correlación de variables tipo ADC se emplearon los coeficientes de Spearman o Kendall Tau.

Para las variables con significancia estadística (tipo de tumor y terapia oncológica) se estimó supervivencia mediante análisis de Kaplan Meier.

Se determinó como significancia estadística un valor p menor a 0.05.

4.6.1 VARIABLES

| Tabla de variables | | | |
|--------------------------------------|--|-----------------------|--|
| Nombre | Definición | Nivel de la variable | Medición |
| Edad actual | Tiempo de vida de una persona | Cuantitativa discreta | Años |
| Edad al diagnóstico | Tiempo de vida en el momento del diagnóstico | Cuantitativa discreta | Años |
| Año de Diagnóstico | Año dentro del periodo de recolección del estudio en el que se hizo la confirmación de la enfermedad | Cualitativa Ordinal | 0. 2017 1. 2018 2. 2019 3. 2020 4.2021 |
| Género | Sexo biológico del individuo | Cualitativa Nominal | 1. Masculino 2. Femenino |
| Escolaridad | Nivel de grado académico | Cualitativa Ordinal | 0. Ninguna 1. Primaria 2. Secundaria 3. Técnico 4. Universitaria |
| Tiempo de evolución de la enfermedad | Tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas relacionados con el tumor glial hasta el momento del estudio | Cuantitativa discreta | Meses |

| | | | |
|------------------------|---|---------------------|--|
| Estrato socioeconómico | Clasificación de los estratos de los inmuebles residenciales | Cualitativa Ordinal | 0. Sin estratificar 1. Uno 2. Dos 3. Tres 4. Cuatro 5. Cinco 6. Seis |
| Cefalea | Dolor en la región craneal como parte de los síntomas de presentación de la enfermedad | Cualitativa nominal | 0. No 1. Si |
| Emesis | Del acto de vomitar, presencia de expulsión de contenido del tubo digestivo a través de la boca como fenómeno reflejo. | Cualitativa nominal | 0.No 1.Si |
| Convulsión | Movimiento súbito, violento e irregular de una extremidad o del cuerpo, causado por la contracción involuntaria de los músculos, debida a una descarga anómala eléctrica de la región cortical encefálica no organizada, o evidencia electroencefalográfica de la misma cuando la | Cualitativa nominal | 0. No 1. Si |

| | | | |
|--------------------------------|--|---------------------|---|
| | manifestación semiológica no esté disponible | | |
| Fiebre | Temperatura corporal > 38.0°C | Cualitativa nominal | 0. No 1. Si |
| Deterioro Estado Conciencia | Condición clínica en la cual el individuo pierde el estado de alerta | Cualitativa nominal | 0. No 1. SI |
| Focalización | Condición Clínica en la cual el paciente presenta un déficit neurológico en algún componente del relato semiológico o al examen físico secundario a la presencia del tumor glial o secuelas de su intervención | Cualitativa nominal | 0. No 1. Si |
| Escala de Coma Glasgow ingreso | Escala neurológica establecida para determinar un puntaje entre 3 a 15 siendo el mejor escenario 15 puntos basado el nivel de conciencia así como variables motoras y verbales empleadas en múltiples escenarios de ingreso hospitalario de valoración neurológica propuesta por primera vez | Cualitativa Ordinal | 0. 15 1. 14 2. 13 3. 12 4. 11 5. 10 6. 9 7. 8 8. 7 9. 6 10. 5 11. 4 12. 3 |

| | | | |
|----------------------------------|--|---------------------|--|
| | en 1974 por el profesor Sir Graham Teasdale | | |
| Estabilidad Hemodinámica Ingreso | Condición al examen físico en donde se determinan adecuados signos vitales al ingreso (ej. no hipertensión/no bradicardia) | Cualitativa nominal | 0. No 1. Si |
| Lateralidad | Ubicación hemisférica de la Lesión | Cualitativa Nominal | 0. Derecha 1. Izquierda 2. Bilateral |
| Localización | Ubicación topográfica respecto al lóbulo o estructura neurológica comprometida por la lesión | Cualitativa Nominal | 0. Frontal 1. Temporal 2. Parietal 3. Occipital 4. Insular 5. Ganglio Basal 6. Tallo Cerebral 7. Cerebelo 8. Medula Espinal 9. Múltiple |
| Recaída | Aumento de los síntomas relacionados con el tumor glial que requiera consulta médica y que conduzca a modificación del tratamiento médico (cambio de dosis o | Cualitativa nominal | 0. No 1. Si 2. No determinable |

| | | | |
|---|---|---------------------|---|
| | introducción de una nueva medicación, o cirugía) | | |
| Recidiva | Presencia de nueva lesión tumoral glial con el antecedente previo de tratamiento de tumor glial | Cualitativa nominal | 0.No 1.Si 2.No determinable |
| Hospitalización | Estancia hospitalaria por síntomas relacionados con el tumor glial | Cualitativa nominal | 0. No 1. Si |
| Tratamiento quirúrgico | Resección a través de cirugía ofrecido al paciente para curación o control del tumor glial | Cualitativa nominal | 0.No 1.Si |
| Tratamiento Oncológico | Manejo quimioterapéutico y/o por radiación ofrecido al paciente para control del tumor glial | Cualitativa nominal | 0.No 1.SI |
| Tratamiento médico farmacológico empleado | Uso de medicamentos para el manejo terapéutico y/o de las complicaciones secundarias y específicas al tumor glial | Cualitativa nominal | 1 Quimioterapia 2. Radioterapia 3.Quimio y Radio 3. Esteroides 4. Anticonvulsivantes 5. Otros |
| Uso de medicamento oncológico completo | Uso de medicamentos oncológicos adyuvantes para el tratamiento del tumor glial dado de manera completa según el | Cualitativa nominal | 0. No 1. Si |

| | | | |
|----------------------------|--|---------------------|---|
| | régimen de tratamiento propuesto por patología en particular | | |
| Grado de Resección Tumoral | Porcentaje de Resección quirúrgica logrado al momento de llevar al paciente a intervención | Cualitativa nominal | <ol style="list-style-type: none"> 1. Total 2. Subtotal 3. Biopsia 4. Ninguna |
| Tipo de Tumor Glial | Dxco Histopatológico de los tumores gliales basado en la clasificación WHO 2016 (grado I al IV según subtipo) para tumores de sistema nervioso central | Cualitativa Nominal | <ul style="list-style-type: none"> -Astrocitoma difuso, IDH-mutante -Astrocitoma gemistocítico, IDH-mutante -Astrocitoma difuso, tipo salvaje IDH -Astrocitoma difuso, NOS -Astrocitoma anaplásico, IDH-mutante -Astrocitoma anaplásico, tipo salvaje IDH -Astrocitoma anaplásico, NOS -Glioblastoma, tipo salvaje IDH -Glioblastoma de células gigantes |

| | | | |
|--|--|--|--|
| | | | <ul style="list-style-type: none">-Gliosarcoma-Glioblastoma epitelioide-Glioblastoma, IDH-mutante-Glioblastoma, NOS-Glioma difuso de línea media, mutante H3 K27M-Oligodendrogliom a, IDH-mutante y 1p/19q-codelecio nado-Oligodendrogliom a, NOS-Oligodendrogliom a anaplásico, IDH-mutante y 1p/19q-codelecio nado-Oligodendrogliom a anaplásico, SAI-Oligoastrocitoma, NOS-Oligoastrocitoma anaplásico, NOS-Astrocitoma pilocítico-Astrocitoma pilomixioide |
|--|--|--|--|

| | | | |
|--|--|--|---|
| | | | <ul style="list-style-type: none">-Astrocitoma subependimario de células gigantes-Xantoastrocitoma pleomórfico-Xantoastrocitoma pleomórfico anaplásico-Subependimoma-Ependimoma mixopapilar- Ependimoma NOS-Ependimoma papilar-Ependimoma de células claras-Ependimoma tancítico-Ependimoma, fusión RELA positiva-Ependimoma anaplásico-Glioma cordoide del tercer ventrículo-Glioma angiocéntrico-Astroblastoma |
|--|--|--|---|

| | | | |
|---|---|------------------------------|---|
| <p>Volumen Tumoral -Diámetro mayor</p> | <p>Volumen dado en centímetros cúbicos (cc) del tumor glial definido por método radiológico y/o intraoperatorio// Diámetro mayor en milímetros (mm) en la representación de los cortes axiales /coronales/sagitales del tumor dada la neuroimagen analizada</p> | <p>Cuantitativa continua</p> | <p>0. Centímetros cúbicos (cc) 1. Milímetros (mm)</p> |
| <p>Número de Intervenciones</p> | <p>Cantidad de intervenciones quirúrgicas realizadas al paciente para manejo del tumor glial primario o de complicaciones</p> | <p>Cuantitativa discreta</p> | <p>1. Uno 2. Dos 3. Tres 4. Cuatro 5. Más de Cuatro</p> |
| <p>Escala RANKIN modificada (mRANKIN score)</p> | <p>Clasificación modificada de desenlaces neurológicos en función del grado de discapacidad neurológica que va desde 0 a 6 siendo el peor desenlace 6 (muerte) y 0 el mejor (funcionalidad total) creada por el Doctor John van Swieten</p> | <p>Cualitativa Ordinal</p> | <p>- 0. Ningún síntoma en absoluto -1. Sin discapacidad significativa a pesar de los síntomas; capaz de llevar a cabo todas las tareas y actividades habituales</p> |

| | | | |
|--|--|--|--|
| | | | <p>-2.Discapacidad leve; incapaz de realizar todas las actividades anteriores, pero capaz de ocuparse de sus propios asuntos sin ayuda</p> <p>-3.Discapacidad moderada; requiriendo algo de ayuda, pero capaz de caminar sin ayuda</p> <p>-4.Discapacidad moderadamente severa; incapaz de caminar y atender las necesidades corporales sin ayuda</p> <p>-5. Discapacidad severa; postrado en cama, incontinente y que requiere constante cuidado y atención de enfermería+5</p> <p>-6. Muerto</p> |
|--|--|--|--|

| | | | |
|-----------------------|---|-----------------------|-------|
| Tiempo de seguimiento | Duración del seguimiento | Cuantitativa continua | Días |
| ADC más bajo | Valor cuantitativo del parámetro de restricción en el mapa ADC de la resonancia en donde el ROI determine el valor más bajo | Cuantitativa continua | s/mm2 |
| ADC promedio | Valor cuantitativo del parámetro de restricción en el mapa ADC ponderado del ROI | Cuantitativa continua | s/mm2 |

4.6.2 Código Estadístico:

```
install.packages ("survival")
install.packages ("survminer")
install.packages ("prodlim")
install.packages ("pec")
install.packages ("WRS2")
install.packages ("pyschtools")
```

```
library (survival)
library(survminer)
library (prodlim)
library(pec)
library(WRS2)
library(pysch)
```

```
#KM ASTROCITOMA#
```

```
fit <- survfit(Surv(TIEMPO,MORTALIDAD) ~ TUMOR, data = ASTROCITOMA)
print(fit)
summary(fit)
summary(fit)$table
```

```
ggsurvplot(fit,
  pval = TRUE, conf.int = FALSE,
  risk.table = TRUE,
  risk.table.col = "strata",
  linetype = "strata",
  surv.median.line = "hv",
  ggtheme = theme_bw(),
  palette ="aaas")
```

```
Tabla_A <- xtabs(~ TUMOR + RADIOTERAPÍA, data = ASTROCITOMA)
```

```
fable(Tabla_A)
summary(Tabla_A)
kruskal.test(RADIOTERAPÍA ~ TUMOR, data = ASTROCITOMA)
View(Tabla_A)
```

```
Tabla_B <- xtabs(~ TUMOR + QUIMIOTERAPIA, data = ASTROCITOMA)
fable(Tabla_B)
summary(Tabla_B)
kruskal.test(QUIMIOTERAPIA ~ TUMOR, data = ASTROCITOMA)
View(Tabla_B)
```

```
Tabla_c <- xtabs(~ TUMOR + ASTROCITOMA$`GRADO RESECCIÓN TUMORAL`, data = ASTROCITOMA)
fable(Tabla_c)
summary(Tabla_c)
kruskal.test(ASTROCITOMA$`GRADO RESECCIÓN TUMORAL` ~ TUMOR, data = ASTROCITOMA)
View(Tabla_c)
```

```
Tabla_d <- xtabs(~ TUMOR + LATERALIDAD, data = ASTROCITOMA)
fable(Tabla_d)
summary(Tabla_d)
kruskal.test(LATERALIDAD ~ TUMOR, data = ASTROCITOMA)
View(Tabla_d)
```

```
Tabla_e <- xtabs(~ TUMOR + ASTROCITOMA$`COMPROMISO CUERPO CALLOSO`, data = ASTROCITOMA)
fable(Tabla_e)
summary(Tabla_e)
kruskal.test(ASTROCITOMA$`COMPROMISO CUERPO CALLOSO` ~ TUMOR, data = ASTROCITOMA)
View(Tabla_e)
```

```
Tabla_f <- xtabs(~ TUMOR + EPS, data = ASTROCITOMA)
fable(Tabla_f)
summary(Tabla_f)
kruskal.test(EPS ~ TUMOR, data = ASTROCITOMA)
View(Tabla_f)
```

```
Tabla_g <- xtabs(~ TUMOR + RESIDENCIA, data = ASTROCITOMA)
fable(Tabla_g)
summary(Tabla_g)
kruskal.test(RESIDENCIA ~ TUMOR, data = ASTROCITOMA)
View(Tabla_g)
```

```
Tabla_h <- xtabs(~ TUMOR + RECIDIVA, data = ASTROCITOMA)
fable(Tabla_h)
summary(Tabla_h)
kruskal.test(RECIDIVA ~ TUMOR, data = ASTROCITOMA)
View(Tabla_h)
```

```
Tabla_i <- xtabs(~ TUMOR + ASTROCITOMA$`NÚMERO DE INTERVENCIONES`, data = ASTROCITOMA)
fable(Tabla_i)
summary(Tabla_i)
kruskal.test(ASTROCITOMA$`NÚMERO DE INTERVENCIONES` ~ TUMOR, data = ASTROCITOMA)
View(Tabla_i)
```

```
Tabla_j <- xtabs(~ TUMOR + ASTROCITOMA$`ESCALA m RANKIN INGRESO`, data = ASTROCITOMA)
fable(Tabla_j)
summary(Tabla_j)
kruskal.test(ASTROCITOMA$`ESCALA m RANKIN INGRESO` ~ TUMOR, data = ASTROCITOMA)
View(Tabla_j)
```

```
#anova ADC MAS BAJO Astrocitoma#
```

```
summary(ASTROCITOMA, na.rm= TRUE)
describeBy(ASTROCITOMA$`ADC MAS BAJO`,ASTROCITOMA$TUMOR)
boxplot(ASTROCITOMA$`ADC MAS BAJO`~ ASTROCITOMA$TUMOR, col= "bisque")
by(ASTROCITOMA$`ADC MAS BAJO`,ASTROCITOMA$TUMOR,shapiro.test)
bartlett.test(ASTROCITOMA$`ADC MAS BAJO`,ASTROCITOMA$TUMOR)
leveneTest(ASTROCITOMA$`ADC MAS BAJO`,ASTROCITOMA$TUMOR)
fligner.test(ASTROCITOMA$`ADC MAS BAJO`,ASTROCITOMA$TUMOR)
summary(aov(ASTROCITOMA$`ADC MAS BAJO` ~TUMOR, data = ASTROCITOMA))
TukeyHSD(aov(ASTROCITOMA$`ADC MAS BAJO` ~TUMOR, data = ASTROCITOMA))
```

```
#anova ADC PROMEDIO Astrocitoma
summary(ASTROCITOMA, na.rm= TRUE)
describeBy(ASTROCITOMA$`ADC PROM`,ASTROCITOMA$TUMOR)
boxplot(ASTROCITOMA$`ADC PROM`~ ASTROCITOMA$TUMOR, col= "bisque")
by(ASTROCITOMA$`ADC PROM`,ASTROCITOMA$TUMOR,shapiro.test)
bartlett.test(ASTROCITOMA$`ADC PROM`,ASTROCITOMA$TUMOR)
leveneTest(ASTROCITOMA$`ADC PROM`,ASTROCITOMA$TUMOR)
fligner.test(ASTROCITOMA$`ADC PROM`,ASTROCITOMA$TUMOR)
summary(aov(ASTROCITOMA$`ADC PROM` ~TUMOR, data = ASTROCITOMA))
TukeyHSD(aov(ASTROCITOMA$`ADC PROM` ~TUMOR, data = ASTROCITOMA))
```

```
#anova VOL TOTAL Astrocitoma
```

```
summary(ASTROCITOMA, na.rm= TRUE)
describeBy(ASTROCITOMA$`-VOLUMEN TUMORAL - (EN CC)`,ASTROCITOMA$TUMOR)
boxplot(ASTROCITOMA$`-VOLUMEN TUMORAL - (EN CC)`~ ASTROCITOMA$TUMOR, col= "bisque")
by(ASTROCITOMA$`-VOLUMEN TUMORAL - (EN CC)`,ASTROCITOMA$TUMOR,shapiro.test)
bartlett.test(ASTROCITOMA$`-VOLUMEN TUMORAL - (EN CC)`,ASTROCITOMA$TUMOR)
leveneTest(ASTROCITOMA$`-VOLUMEN TUMORAL - (EN CC)`,ASTROCITOMA$TUMOR)
fligner.test(ASTROCITOMA$`-VOLUMEN TUMORAL - (EN CC)`,ASTROCITOMA$TUMOR)
summary(aov(ASTROCITOMA$`-VOLUMEN TUMORAL - (EN CC)` ~TUMOR, data = ASTROCITOMA))
TukeyHSD(aov(ASTROCITOMA$`-VOLUMEN TUMORAL - (EN CC)` ~TUMOR, data = ASTROCITOMA))
```

```
#KM SÓLO GLIOBLASTOMA#
```

```
fit <- survfit(Surv(TIEMPO,MORTALIDAD) ~ TUMOR, data = GLIOBLASTOMA)
print(fit)
summary(fit)
summary(fit)$table
```

```
ggsurvplot(fit,
  pval = TRUE, conf.int = FALSE,
  risk.table = TRUE,
  risk.table.col = "strata",
  linetype = "strata",
  surv.median.line = "hv",
  ggtheme = theme_bw(),
  palette = "aaas")
```

```
Tabla_A <- xtabs(~ TUMOR + RADIOTERAPÍA, data = GLIOBLASTOMA)
ftable(Tabla_A)
summary(Tabla_A)
kruskal.test(RADIOTERAPÍA ~ TUMOR, data = GLIOBLASTOMA)
View(Tabla_A)
```

```
Tabla_B <- xtabs(~ TUMOR + QUIMIOTERAPIA, data = GLIOBLASTOMA)
ftable(Tabla_B)
summary(Tabla_B)
kruskal.test(QUIMIOTERAPIA ~ TUMOR, data = GLIOBLASTOMA)
View(Tabla_B)
```

```

Tabla_c <- xtabs(~ TUMOR + GLIOBLASTOMA$`GRADO RESECCIÓN TUMORAL`, data = GLIOBLASTOMA)
fable(Tabla_c)
summary(Tabla_c)
kruskal.test(GLIOBLASTOMA$`GRADO RESECCIÓN TUMORAL` ~ TUMOR, data = GLIOBLASTOMA)
View(Tabla_c)

```

```

Tabla_d <- xtabs(~ TUMOR + LATERALIDAD, data = GLIOBLASTOMA)
fable(Tabla_d)
summary(Tabla_d)
kruskal.test(LATERALIDAD ~ TUMOR, data = GLIOBLASTOMA)
View(Tabla_d)

```

```

Tabla_e <- xtabs(~ TUMOR + GLIOBLASTOMA$`COMPROMISO CUERPO CALLOSO`, data =
GLIOBLASTOMA)
fable(Tabla_e)
summary(Tabla_e)
kruskal.test(GLIOBLASTOMA$`COMPROMISO CUERPO CALLOSO` ~ TUMOR, data = GLIOBLASTOMA)
View(Tabla_e)

```

```

Tabla_f <- xtabs(~ TUMOR + EPS, data = GLIOBLASTOMA)
fable(Tabla_f)
summary(Tabla_f)
kruskal.test(EPS ~ TUMOR, data = GLIOBLASTOMA)
View(Tabla_f)

```

```

Tabla_g <- xtabs(~ TUMOR + RESIDENCIA, data = GLIOBLASTOMA)
fable(Tabla_g)
summary(Tabla_g)
kruskal.test(RESIDENCIA ~ TUMOR, data = GLIOBLASTOMA)
View(Tabla_g)

```

```

Tabla_h <- xtabs(~ TUMOR + RECIDIVA, data = GLIOBLASTOMA)
fable(Tabla_h)
summary(Tabla_h)
kruskal.test(RECIDIVA ~ TUMOR, data = GLIOBLASTOMA)
View(Tabla_h)

```

```

Tabla_i <- xtabs(~ TUMOR + GLIOBLASTOMA$`NÚMERO DE INTERVENCIONES`, data = GLIOBLASTOMA)
fable(Tabla_i)
summary(Tabla_i)
kruskal.test(GLIOBLASTOMA$`NÚMERO DE INTERVENCIONES` ~ TUMOR, data = GLIOBLASTOMA)
View(Tabla_i)

```

```

Tabla_j <- xtabs(~ TUMOR + GLIOBLASTOMA$`ESCALA m RANKIN INGRESO`, data = GLIOBLASTOMA)
fable(Tabla_j)
summary(Tabla_j)
kruskal.test(GLIOBLASTOMA$`ESCALA m RANKIN INGRESO` ~ TUMOR, data = GLIOBLASTOMA)
View(Tabla_j)

```

```

#anova ADC MAS BAJO glioblastoma#
summary(GLIOBLASTOMA, na.rm= TRUE)
describeBy(GLIOBLASTOMA$`ADC MAS BAJO`,GLIOBLASTOMA$TUMOR)
boxplot(GLIOBLASTOMA$`ADC MAS BAJO`~ GLIOBLASTOMA$TUMOR, col= "bisque")
by(GLIOBLASTOMA$`ADC MAS BAJO`,GLIOBLASTOMA$TUMOR,shapiro.test)
bartlett.test(GLIOBLASTOMA$`ADC MAS BAJO`,GLIOBLASTOMA$TUMOR)
leveneTest(GLIOBLASTOMA$`ADC MAS BAJO`,GLIOBLASTOMA$TUMOR)
fligner.test(GLIOBLASTOMA$`ADC MAS BAJO`,GLIOBLASTOMA$TUMOR)
summary(aov(GLIOBLASTOMA$`ADC MAS BAJO` ~TUMOR, data = GLIOBLASTOMA))
TukeyHSD(aov(GLIOBLASTOMA$`ADC MAS BAJO` ~TUMOR, data = GLIOBLASTOMA))

```

```

#anova ADC PROMEDIO glioblastoma
summary(GLIOBLASTOMA, na.rm= TRUE)
describeBy(GLIOBLASTOMA$`ADC PROM`,GLIOBLASTOMA$TUMOR)
boxplot(GLIOBLASTOMA$`ADC PROM`~ GLIOBLASTOMA$TUMOR, col= "bisque")
by(GLIOBLASTOMA$`ADC PROM`,GLIOBLASTOMA$TUMOR,shapiro.test)
bartlett.test(GLIOBLASTOMA$`ADC PROM`,GLIOBLASTOMA$TUMOR)
leveneTest(GLIOBLASTOMA$`ADC PROM`,GLIOBLASTOMA$TUMOR)
fligner.test(GLIOBLASTOMA$`ADC PROM`,GLIOBLASTOMA$TUMOR)
summary(aov(GLIOBLASTOMA$`ADC PROM` ~TUMOR, data = GLIOBLASTOMA))
TukeyHSD(aov(GLIOBLASTOMA$`ADC PROM` ~TUMOR, data = GLIOBLASTOMA))

#anova VOL TOTAL glioblastoma

summary(GLIOBLASTOMA, na.rm= TRUE)
describeBy(GLIOBLASTOMA$`-VOLUMEN TUMORAL - (EN CC)`,GLIOBLASTOMA$TUMOR)
boxplot(GLIOBLASTOMA$`-VOLUMEN TUMORAL - (EN CC)`~ GLIOBLASTOMA$TUMOR, col= "bisque")
by(GLIOBLASTOMA$`-VOLUMEN TUMORAL - (EN CC)`,GLIOBLASTOMA$TUMOR,shapiro.test)
bartlett.test(GLIOBLASTOMA$`-VOLUMEN TUMORAL - (EN CC)`,GLIOBLASTOMA$TUMOR)
leveneTest(GLIOBLASTOMA$`-VOLUMEN TUMORAL - (EN CC)`,GLIOBLASTOMA$TUMOR)
fligner.test(GLIOBLASTOMA$`-VOLUMEN TUMORAL - (EN CC)`,GLIOBLASTOMA$TUMOR)
summary(aov(GLIOBLASTOMA$`-VOLUMEN TUMORAL - (EN CC)` ~TUMOR, data = GLIOBLASTOMA))
TukeyHSD(aov(GLIOBLASTOMA$`-VOLUMEN TUMORAL - (EN CC)` ~TUMOR, data = GLIOBLASTOMA))

##### ADC/VOL EN TUMORES POR SEPARADO con inmunohistoquímica/
#anova ADC MAS BAJO todos#
summary(KM_2_, na.rm= TRUE)
describeBy(KM_2_.$`ADC MAS BAJO`,KM_2_.$TUMOR)
boxplot(KM_2_.$`ADC MAS BAJO`~ KM_2_.$TUMOR,NA.RM=TRUE, col= "bisque")
by(KM_2_.$`ADC MAS BAJO`,KM_2_.$TUMOR,shapiro.test)
bartlett.test(KM_2_.$`ADC MAS BAJO`,KM_2_.$TUMOR)
leveneTest(KM_2_.$`ADC MAS BAJO`,KM_2_.$TUMOR)
fligner.test(KM_2_.$`ADC MAS BAJO`,KM_2_.$TUMOR)
summary(aov(KM_2_.$`ADC MAS BAJO` ~TUMOR, data = KM_2_))
TukeyHSD(aov(KM_2_.$`ADC MAS BAJO` ~TUMOR, data = KM_2_))

#anova VOL TUMORAL todos#
summary(KM_2_, na.rm= TRUE)
describeBy(KM_2_.$`-VOLUMEN TUMORAL - (EN CC)`,KM_2_.$TUMOR)
boxplot(KM_2_.$`-VOLUMEN TUMORAL - (EN CC)`~ KM_2_.$TUMOR, col= "bisque")
by(KM_2_.$`-VOLUMEN TUMORAL - (EN CC)`,KM_2_.$TUMOR,shapiro.test)
bartlett.test(KM_2_.$`-VOLUMEN TUMORAL - (EN CC)`,KM_2_.$TUMOR)
leveneTest(KM_2_.$`-VOLUMEN TUMORAL - (EN CC)`,KM_2_.$TUMOR)
fligner.test(KM_2_.$`-VOLUMEN TUMORAL - (EN CC)`,KM_2_.$TUMOR)
summary(aov(KM_2_.$`-VOLUMEN TUMORAL - (EN CC)` ~TUMOR, data = KM_2_))
TukeyHSD(aov(KM_2_.$`-VOLUMEN TUMORAL - (EN CC)` ~TUMOR, data = KM_2_))

#KM CON TODOS LOS TUMORES POR SEPARADO#

fit <- survfit(Surv(TIEMPO,MORTALIDAD) ~ TUMOR, data = KM_1_)
print(fit)
summary(fit)
summary(fit)$table

ggsurvplot(fit,
  pval = TRUE, conf.int = FALSE,
  risk.table = TRUE,
  risk.table.col = "strata",
  linetype = "strata",
  surv.median.line = "hv",

```

```

ggtheme = theme_bw(),
palette = "hue")

#anova ADC MAS BAJO tumores por separado#
summary(KM_2_, na.rm= TRUE)
describeBy(KM_2_,$`ADC MAS BAJO`,KM_2_,$TUMOR)
boxplot(KM_2_,$`ADC MAS BAJO`~ KM_2_,$TUMOR,NA.RM=TRUE, col= "bisque")
by(KM_2_,$`ADC MAS BAJO`,KM_2_,$TUMOR,shapiro.test)
bartlett.test(KM_2_,$`ADC MAS BAJO`,KM_2_,$TUMOR)
leveneTest(KM_2_,$`ADC MAS BAJO`,KM_2_,$TUMOR)
fligner.test(KM_2_,$`ADC MAS BAJO`,KM_2_,$TUMOR)
summary(aov(KM_2_,$`ADC MAS BAJO`~TUMOR, data = KM_2_))
TukeyHSD(aov(KM_2_,$`ADC MAS BAJO`~TUMOR, data = KM_2_))

#anova VOL TUMORAL tumores por separado#
summary(KM_2_, na.rm= TRUE)
describeBy(KM_2_,$`-VOLUMEN TUMORAL - (EN CC)`,KM_2_,$TUMOR)
boxplot(KM_2_,$`-VOLUMEN TUMORAL - (EN CC)`~ KM_2_,$TUMOR, col= "bisque")
by(KM_2_,$`-VOLUMEN TUMORAL - (EN CC)`,KM_2_,$TUMOR,shapiro.test)
bartlett.test(KM_2_,$`-VOLUMEN TUMORAL - (EN CC)`,KM_2_,$TUMOR)
leveneTest(KM_2_,$`-VOLUMEN TUMORAL - (EN CC)`,KM_2_,$TUMOR)
fligner.test(KM_2_,$`-VOLUMEN TUMORAL - (EN CC)`,KM_2_,$TUMOR)
summary(aov(KM_2_,$`-VOLUMEN TUMORAL - (EN CC)`~TUMOR, data = KM_2_))
TukeyHSD(aov(KM_2_,$`-VOLUMEN TUMORAL - (EN CC)`~TUMOR, data = KM_2_))

#KM CON TUMORES AGRUPADOS SIN INMUNOHISTOQUIMICA

fit <- survfit(Surv(TIEMPO,MORTALIDAD) ~ TUMOR, data = KM_FILTRANDO_IDH)
print(fit)
summary(fit)
summary(fit)$table

ggsurvplot(fit,
  pval = TRUE, conf.int = FALSE,
  risk.table = TRUE,
  risk.table.col = "strata",
  linetype = "strata",
  surv.median.line = "hv",
  ggtheme = theme_bw(),
  palette = "hue")

#KM POR GRADO TUMORAL#

fit <- survfit(Surv(TIEMPO,MORTALIDAD) ~ TUMOR, data = KM_WHO)
print(fit)
summary(fit)
summary(fit)$table

ggsurvplot(fit,
  pval = TRUE, conf.int = FALSE,
  risk.table = TRUE,
  risk.table.col = "strata",
  linetype = "strata",
  surv.median.line = "hv",
  ggtheme = theme_bw(),
  palette = "hue")

Tabla_A <- xtabs(~ TUMOR + RADIOTERAPÍA, data = KM_WHO)
ftable(Tabla_A)
summary(Tabla_A)
kruskal.test(RADIOTERAPÍA ~ TUMOR, data = KM_WHO)

```

```
View(Tabla_A)
```

```
Tabla_B <- xtabs(~ TUMOR + QUIMIOTERAPIA, data = KM_WHO)
fable(Tabla_B)
summary(Tabla_B)
kruskal.test(QUIMIOTERAPIA ~ TUMOR, data = KM_WHO)
View(Tabla_B)
```

```
Tabla_c <- xtabs(~ TUMOR + KM_WHO$RESECCION , data = KM_WHO)
fable(Tabla_c)
summary(Tabla_c)
kruskal.test(KM_WHO$RESECCION ~ TUMOR, data = KM_WHO)
View(Tabla_c)
```

```
Tabla_d <- xtabs(~ TUMOR + LATERALIDAD, data = KM_WHO)
fable(Tabla_d)
summary(Tabla_d)
kruskal.test(LATERALIDAD ~ TUMOR, data = KM_WHO)
View(Tabla_d)
```

```
Tabla_e <- xtabs(~ TUMOR + KM_WHO$`CUERPO CALLOSO`, data = KM_WHO)
fable(Tabla_e)
summary(Tabla_e)
kruskal.test(KM_WHO$`CUERPO CALLOSO` ~ TUMOR, data = KM_WHO)
View(Tabla_e)
```

```
Tabla_f <- xtabs(~ TUMOR + EPS, data = KM_WHO)
fable(Tabla_f)
summary(Tabla_f)
kruskal.test(EPS ~ TUMOR, data = KM_WHO)
View(Tabla_f)
```

```
Tabla_g <- xtabs(~ TUMOR + RESIDENCIA, data = KM_WHO)
fable(Tabla_g)
summary(Tabla_g)
kruskal.test(RESIDENCIA ~ TUMOR, data = KM_WHO)
View(Tabla_g)
```

```
Tabla_h <- xtabs(~ TUMOR + RECIDIVA, data = KM_WHO)
fable(Tabla_h)
summary(Tabla_h)
kruskal.test(RECIDIVA ~ TUMOR, data = KM_WHO)
View(Tabla_h)
```

```
Tabla_i <- xtabs(~ TUMOR + KM_WHO$INTERVENCIONES, data = KM_WHO)
fable(Tabla_i)
summary(Tabla_i)
kruskal.test(KM_WHO$INTERVENCIONES ~ TUMOR, data = KM_WHO)
View(Tabla_i)
```

```
Tabla_j <- xtabs(~ TUMOR + KM_WHO$`MRANKIN INGRESO`, data = KM_WHO)
fable(Tabla_j)
summary(Tabla_j)
kruskal.test(KM_WHO$`MRANKIN INGRESO` ~ TUMOR, data = KM_WHO)
View(Tabla_j)
```

```
Tabla_k <- xtabs(~ TUMOR + KM_WHO$INFECCION, data = KM_WHO)
fable(Tabla_k)
summary(Tabla_k)
kruskal.test(KM_WHO$INFECCION ~ TUMOR, data = KM_WHO)
```

```
#anova ADC MAS BAJO por WHO#
summary(KM_WHO, na.rm= TRUE)
describeBy(KM_WHO$`ADC BAJO`,KM_WHO$TUMOR)
boxplot(KM_WHO$`ADC BAJO`~ KM_WHO$TUMOR,NA.RM=TRUE, col= "bisque")
by(KM_WHO$`ADC BAJO`,KM_WHO$TUMOR,shapiro.test)
kruskal.test(KM_WHO$`ADC BAJO` ~TUMOR, data = KM_WHO)
bartlett.test(KM_WHO$`ADC BAJO`,KM_WHO$TUMOR)
leveneTest(KM_WHO$`ADC BAJO`,KM_WHO$TUMOR)
fligner.test(KM_WHO$`ADC BAJO`,KM_WHO$TUMOR)
summary(aov(KM_WHO$`ADC BAJO` ~TUMOR, data = KM_WHO))
TukeyHSD(aov(KM_WHO$`ADC BAJO` ~TUMOR, data = KM_WHO))
```

```
#anova ADC PROMEDIO Astrocitoma
summary(KM_WHO, na.rm= TRUE)
describeBy(KM_WHO$`ADC PROM`,KM_WHO$TUMOR)
boxplot(KM_WHO$`ADC PROM`~ KM_WHO$TUMOR, col= "bisque")
by(KM_WHO$`ADC PROM`,KM_WHO$TUMOR,shapiro.test)
bartlett.test(KM_WHO$`ADC PROM`,KM_WHO$TUMOR)
leveneTest(KM_WHO$`ADC PROM`,KM_WHO$TUMOR)
fligner.test(KM_WHO$`ADC PROM`,KM_WHO$TUMOR)
summary(aov(KM_WHO$`ADC PROM` ~TUMOR, data = KM_WHO))
TukeyHSD(aov(KM_WHO$`ADC PROM` ~TUMOR, data = KM_WHO))
```

```
#anova VOL TUMORAL por WHO#
summary(KM_WHO, na.rm= TRUE)
describeBy(KM_WHO$VOLUMEN,KM_WHO$TUMOR)
boxplot(KM_WHO$VOLUMEN ~ KM_WHO$TUMOR,NA.RM=TRUE, col= "bisque")
by(KM_WHO$VOLUMEN,KM_WHO$TUMOR,shapiro.test)
bartlett.test(KM_WHO$VOLUMEN,KM_WHO$TUMOR)
leveneTest(KM_WHO$VOLUMEN,KM_WHO$TUMOR)
fligner.test(KM_WHO$VOLUMEN,KM_WHO$TUMOR)
summary(aov(KM_WHO$VOLUMEN ~TUMOR, data = KM_WHO))
TukeyHSD(aov(KM_WHO$VOLUMEN ~TUMOR, data = KM_WHO))
kruskal.test(KM_WHO$VOLUMEN ~TUMOR, data = KM_WHO)
```

```
#KM POR GRADO RESECCIÓN#
```

```
fit <- survfit(Surv(TIEMPO,MORTALIDAD) ~ RESECCION, data = KM_WHO)
print(fit)
summary(fit)
summary(fit)$table
```

```
ggsurvplot(fit,
  pval = TRUE, conf.int = FALSE,
  risk.table = TRUE,
  risk.table.col = "strata",
  linetype = "strata",
  surv.median.line = "hv",
  ggtheme = theme_bw(),
  palette ="hue")
```

```
#KM POR EPS#
```

```
fit <- survfit(Surv(TIEMPO,MORTALIDAD) ~ EPS, data = KM_WHO)
print(fit)
summary(fit)
summary(fit)$table
```

```
ggsurvplot(fit,
```

```

    pval = TRUE, conf.int = FALSE,
    risk.table = TRUE,
    risk.table.col = "strata",
    linetype = "strata",
    surv.median.line = "hv",
    ggtheme = theme_bw(),
    palette = "hue")

#KM POR RESIDENCIA#

fit <- survfit(Surv(TIEMPO,MORTALIDAD) ~ RESIDENCIA, data = KM_WHO)
print(fit)
summary(fit)
summary(fit)$table

ggsurvplot(fit,
  pval = TRUE, conf.int = FALSE,
  risk.table = TRUE,
  risk.table.col = "strata",
  linetype = "strata",
  surv.median.line = "hv",
  ggtheme = theme_bw(),
  palette = "hue")

#KM POR TRATAMIENTO#

fit <- survfit(Surv(TIEMPO,MORTALIDAD) ~ TRATAMIENTO , data = KMVAR)
print(fit)
summary(fit)
summary(fit)$table

ggsurvplot(fit,
  pval = TRUE, conf.int = FALSE,
  risk.table = TRUE,
  risk.table.col = "strata",
  linetype = "strata",
  surv.median.line = "hv",
  ggtheme = theme_bw(),
  palette = "hue")

Tabla_1 <- xtabs(~ TUMOR + KMVAR$TRATAMIENTO, data = KMVAR)
ftable(Tabla_1)
summary(Tabla_1)
kruskal.test(KMVAR$TRATAMIENTO ~ TUMOR, data = KMVAR)

#KM POR TRATAMIENTO SÓLO GLIOMAS DE ALTO GRADO#

fit <- survfit(Surv(TIEMPO,MORTALIDAD) ~ TRATAMIENTO , data = KMVARALTO)
print(fit)
summary(fit)
summary(fit)$table

ggsurvplot(fit,
  pval = TRUE, conf.int = FALSE,
  risk.table = TRUE,
  risk.table.col = "strata",
  linetype = "strata",
  surv.median.line = "hv",
  ggtheme = theme_bw(),
  palette = "lancet")

```

```
#KM POR MRANKIN VS ONCO#
```

```
fit <- survfit(Surv(TIEMPO,MRANKIN) ~ONCO , data = KMONCO)
print(fit)
summary(fit)
summary(fit)$table
```

```
ggsurvplot(fit,
  pval = TRUE, conf.int = FALSE,
  risk.table = TRUE,
  risk.table.col = "strata",
  linetype = "strata",
  surv.median.line = "hv",
  ggtheme = theme_bw(),
  palette = "lancet")
```

```
#KM POR EDAD#
```

```
fit <- survfit(Surv(TIEMPO,MORTALIDAD) ~ SEXO , data = KMVAR)
print(fit)
summary(fit)
summary(fit)$table
```

```
ggsurvplot(fit,
  pval = TRUE, conf.int = FALSE,
  risk.table = TRUE,
  risk.table.col = "strata",
  linetype = "strata",
  surv.median.line = "hv",
  ggtheme = theme_bw(),
  palette = "hue")
```

5. RESULTADOS

Se realizó un análisis descriptivo de las características demográficas, clínicas, radiológicas, histopatológicas y terapéuticas de pacientes con tumores gliales del Sistema Nervioso Central para un total de 51 casos recolectados de pacientes con patología oncológica glial en el hospital de Tunja basado en los criterios de inclusión y exclusión que se usaron como filtro expuesto en la sección de metodología.

5.1 Frecuencia relativa de los aspectos demográficos

En la **tabla 1** se observa un predominio del sexo masculino. La mayoría de los pacientes pertenecían a estratos socioeconómicos bajos y presentaban bajo nivel de escolaridad o escolaridad incompleta. Estas características están acordes con el perfil de los pacientes que se atienden en este hospital.

| TABLA 1 Frecuencia relativa de los aspectos demográficos | |
|--|-------------------------|
| Categoría | SEXO (%) |
| Hombres | 58,82353 |
| Mujeres | 41,17647 |
| Categoría | ESCOLARIDAD (%) |
| Desconocida | 31,37255 |
| Primaria | 21,56863 |
| Secundaria | 29,41176 |
| Técnica | 9,803922 |
| Universitaria | 7,843137 |
| Categoría | ESTRATO SOCIO ECONÓMICO |
| 0 | 11,76471 % |
| 1 | 25,4902 % |
| 2 | 39,21569 % |
| 3 | 23,52941 % |

5.2 Frecuencias absolutas de la ubicación del tumor

En la **tabla 2** se observa las frecuencias absolutas de la ubicación del tumor predominando la lateralidad derecha y la ubicación frontal y multilobular

| TABLA 2 FRECUENCIAS ABSOLUTAS DE LA UBICACIÓN DEL TUMOR | | | |
|--|----|----------------|----|
| LATERALIDAD | | UBICACIÓN | |
| DERECHA | 27 | FRONTAL | 13 |
| IZQUIERDA | 20 | MULTILOBULAR | 13 |
| LÍNEA MEDIA | 3 | PARIETAL | 8 |
| BILATERAL | 1 | TEMPORAL | 7 |
| | | OCCIPITAL | 3 |
| | | CEREBELO | 2 |
| | | MÉDULA ESPINAL | 2 |
| | | MULTICÉNTRICO | 2 |
| | | MULTIFOCAL | 1 |

Aunque en este trabajo la muestra es pequeña para encontrar una relación entre la localización del tumor la severidad y la progresión del mismo, estudios han reportado evidencias de que la mayoría de los tumores crecen en las regiones de sustancia blanca periventricular adyacentes a la zona subventricular(42,43).

Además, también se ha demostrado que la edad del paciente, la lateralización izquierda-derecha y la localización temporal o frontal del tumor se correlacionaron significativamente con distintas firmas biológicas. Además, los fenotipos proneurales versus mesenquimales y, en consecuencia, la agresividad de los tumores, mostraron una distribución regional(43).

Sin embargo, la lateralización sigue siendo un tema desconcertante. Recientemente, en un análisis retrospectivo de 215 pacientes se demostró que existen diferencias en la supervivencia general (SG) de los pacientes en función de la ubicación de GBM que no se limitan a la elocuencia. La supervivencia global fue más corta en pacientes con tumores ubicados centralmente (cuerpo calloso y ganglios basales) y tumores en el polo del lóbulo temporal izquierdo, y más alta en pacientes con ubicación tumoral en el lóbulo temporal dorsomedial derecho y región de sustancia blanca que

involucra la circunvolución precentral anterior izquierda/dorsal. Área motora suplementaria/circunvolución precentral medial (44).

5.3 Frecuencia de signos / síntomas al ingreso

En la **tabla 3** se observan los signos clínicos de los pacientes en el momento de ser diagnosticados, en donde la cefalea fue el síntoma más frecuente. La focalización neurológica estuvo en el 56% aproximado de los casos y hasta el 56% de los pacientes presentaban alguna comorbilidad al momento de la consulta.

| TABLA 3 FRECUENCIA DE SIGNOS / SÍNTOMAS AL INGRESO | | |
|---|-------------|--------------|
| SIGNO/SÍNTOMA (n 51) | SI (%) | NO (%) |
| CEFALEA | 36 (70.58%) | 15 (29.41%) |
| ESTABILIDAD HEMODINÀMICA | 47 (92.15%) | 4 (7.84%) |
| EMESIS | 11 (21.56%) | 40 (78.43 %) |
| CONVULSIÓN | 18 (35.29%) | 33 (64.70) |
| FIEBRE | 1 (1.96%) | 50 (98.03%) |
| DETERIORO ESTADO CONCIENCIA | 5 (9.8%) | 46 (90.19%) |
| FOCALIZACIÓN | 29 (56.86%) | 22 (43.13%) |
| COMORBILIDAD | 29 (56.86%) | 22 (43.13%) |

De los síntomas observados destaca que una alta proporción reportó problemas de focalización. Casi ningún paciente presentó fiebre. Los avances en la resonancia magnética nuclear están ayudando a delinear la extensión del tumor.(45). Los síntomas como cefalea y emesis son comunes y han sido ampliamente reportados. También estos síntomas están asociados a los efectos secundarios de la quimioterapia(46).

5.4 Características de los tumores y los signos clínicos de los pacientes al inicio del tratamiento

En la **tabla 4** se muestra el análisis descriptivo de las características de los tumores y los signos clínicos de los pacientes al inicio del tratamiento acorde al tipo de tumor.

| TABLA 4 | | | | | | |
|-----------------------------------|---------------------------|----------------------------------|------------------------|---------------------|-----------------|------------------------|
| | VOLUMEN TUMORAL cc | DIÁMETRO MAYOR TUMORAL mm | mRANKIN INGRESO | ADC MÁS BAJO | ADC PROM | GLASGOW INGRESO |
| Astrocitoma anaplásico IDH | | | | | | |
| Número de casos | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 |
| Valor mínimo | 23,00 | 38,00 | 2,000 | 705,3 | 984,1 | 14,00 |
| Percentil 25 | 23,00 | 38,00 | 2,000 | 705,3 | 984,1 | 14,00 |
| Mediana | 50,00 | 55,00 | 2,000 | 856,4 | 1117 | 15,00 |
| Percentil 75 | 50,00 | 58,00 | 2,000 | 994,8 | 1372 | 15,00 |
| Valor máximo | 50,00 | 58,00 | 2,000 | 994,8 | 1372 | 15,00 |
| Media | 41,00 | 50,33 | 2,000 | 852,1 | 1158 | 14,67 |
| Desviación estándar | 15,59 | 10,79 | 0,0 | 144,8 | 197,1 | 0,5774 |
| Error estándar | 9,000 | 6,227 | 0,0 | 83,61 | 113,8 | 0,3333 |
| Límite inf. IC (95%) | 2,276 | 23,54 | 2,000 | 492,4 | 667,9 | 13,23 |
| Límite sup. IC (95%) | 79,72 | 77,13 | 2,000 | 1212 | 1647 | 16,10 |
| Astrocitoma Anaplásico NOS | | | | | | |
| Número de casos | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 |
| Valor mínimo | 24,00 | 42,00 | 0,0 | 1025 | 1120 | 14,00 |
| Percentil 25 | 24,00 | 42,00 | 0,0 | 1025 | 1120 | 14,00 |
| Mediana | 24,00 | 44,00 | 2,000 | 1104 | 1315 | 15,00 |
| Percentil 75 | 33,00 | 75,00 | 2,000 | 1395 | 1737 | 15,00 |
| Valor máximo | 33,00 | 75,00 | 2,000 | 1395 | 1737 | 15,00 |
| Media | 27,00 | 53,67 | 1,333 | 1175 | 1390 | 14,67 |
| Desviación estándar | 5,196 | 18,50 | 1,155 | 195,1 | 315,5 | 0,5774 |
| Error estándar | 3,000 | 10,68 | 0,6667 | 112,6 | 182,2 | 0,3333 |
| Límite inf. IC (95%) | 14,09 | 7,705 | -1,535 | 689,9 | 606,7 | 13,23 |
| Límite sup. IC (95%) | 39,91 | 99,63 | 4,202 | 1659 | 2174 | 16,10 |
| Astrocitoma difuso IDH | | | | | | |
| Número de casos | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| Valor mínimo | 1,700 | 19,00 | 1,000 | 511,7 | 598,2 | 15,00 |

| | | | | | | |
|-------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|-------------|--------------|
| Percentil 25 | 18,35 | 41,00 | 1,000 | 716,8 | 856,6 | 15,00 |
| Mediana | 88,00 | 66,00 | 1,000 | 1030 | 1365 | 15,00 |
| Percentil 75 | 105,0 | 75,00 | 2,000 | 1370 | 2101 | 15,00 |
| Valor máximo | 122,0 | 82,00 | 2,000 | 1653 | 2150 | 15,00 |
| Media | 66,94 | 59,60 | 1,400 | 1041 | 1456 | 15,00 |
| Desviación estándar | 47,95 | 23,84 | 0,5477 | 409,5 | 651,4 | 0,0 |
| Error estándar | 21,44 | 10,66 | 0,2449 | 183,1 | 291,3 | 0,0 |
| Límite inf. IC (95%) | 7,408 | 30,00 | 0,7199 | 532,1 | 647,3 | 15,00 |
| Límite sup. IC (95%) | 126,5 | 89,20 | 2,080 | 1549 | 2265 | 15,00 |
| Astrocitoma difuso NOS | | | | | | |
| Número de casos | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 |
| Valor mínimo | 1,700 | 19,00 | 1,000 | 511,7 | 598,2 | 15,00 |
| Percentil 25 | 10,03 | 30,00 | 1,000 | 614,3 | 727,4 | 15,00 |
| Mediana | 61,50 | 64,50 | 1,000 | 975,7 | 1584 | 15,00 |
| Percentil 75 | 88,00 | 78,00 | 1,750 | 1497 | 2125 | 15,00 |
| Valor máximo | 88,00 | 82,00 | 2,000 | 1653 | 2150 | 15,00 |
| Media | 53,18 | 57,50 | 1,250 | 1029 | 1479 | 15,00 |
| Desviación estándar | 42,45 | 26,99 | 0,5000 | 471,9 | 749,9 | 0,0 |
| Error estándar | 21,22 | 13,49 | 0,2500 | 235,9 | 375,0 | 0,0 |
| Límite inf. IC (95%) | -14,37 | 14,56 | 0,4544 | 278,1 | 285,6 | 15,00 |
| Límite sup. IC (95%) | 120,7 | 100,4 | 2,046 | 1780 | 2672 | 15,00 |
| Ganglioglioma | | | | | | |
| Número de casos | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| Valor mínimo | 26,00 | 21,00 | 1,000 | 742,8 | 1028 | 15,00 |
| Percentil 25 | 26,00 | 21,00 | 1,000 | 742,8 | 1028 | 15,00 |
| Mediana | 43,50 | 39,50 | 1,000 | 825,5 | 1060 | 15,00 |
| Percentil 75 | 61,00 | 58,00 | 1,000 | 908,3 | 1091 | 15,00 |
| Valor máximo | 61,00 | 58,00 | 1,000 | 908,3 | 1091 | 15,00 |
| Media | 43,50 | 39,50 | 1,000 | 825,5 | 1060 | 15,00 |
| Desviación estándar | 24,75 | 26,16 | 0,0 | 117,1 | 44,88 | 0,0 |
| Error estándar | 17,50 | 18,50 | 0,0 | 82,77 | 31,73 | 0,0 |
| Límite inf. IC (95%) | -178,9 | -195,6 | 1,000 | -226,2 | 656,5 | 15,00 |
| Límite sup. IC (95%) | 265,9 | 274,6 | 1,000 | 1877 | 1463 | 15,00 |
| Glioblastoma NOS | | | | | | |
| Número de casos | 19 | 19 | 19 | 17 | 17 | 19 |
| Valor mínimo | 17,00 | 38,00 | 0,0 | 483,0 | 606,6 | 5,000 |

| | | | | | | |
|---------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|-------------|--------------|
| Percentil 25 | 38,00 | 42,00 | 2,000 | 673,2 | 892,0 | 14,00 |
| Mediana | 48,00 | 50,00 | 2,000 | 850,9 | 1090 | 15,00 |
| Percentil 75 | 67,00 | 56,00 | 3,000 | 908,8 | 1227 | 15,00 |
| Valor máximo | 161,0 | 84,00 | 5,000 | 1276 | 1614 | 15,00 |
| Media | 54,26 | 51,37 | 2,211 | 829,8 | 1084 | 14,05 |
| Desviación estándar | 29,88 | 10,97 | 1,182 | 213,2 | 267,9 | 2,297 |
| Error estándar | 6,855 | 2,517 | 0,2712 | 51,70 | 64,98 | 0,5269 |
| Límite inf. IC(95%) | 39,86 | 46,08 | 1,641 | 720,2 | 946,1 | 12,95 |
| Límite sup. IC (95%) | 68,66 | 56,66 | 2,780 | 939,4 | 1222 | 15,16 |
| Glioblastoma IDH | | | | | | |
| Número de casos | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 |
| Valor mínimo | 3,000 | 20,00 | 0,0 | 694,2 | 1008 | 15,00 |
| Percentil 25 | 41,00 | 49,25 | 1,000 | 779,9 | 1076 | 15,00 |
| Mediana | 71,00 | 62,00 | 1,000 | 842,2 | 1157 | 15,00 |
| Percentil 75 | 81,00 | 67,75 | 2,000 | 1080 | 1429 | 15,00 |
| Valor máximo | 240,0 | 83,00 | 3,000 | 1114 | 1531 | 15,00 |
| Media | 79,88 | 58,13 | 1,375 | 901,0 | 1229 | 15,00 |
| Desviación estándar | 69,98 | 18,57 | 0,9161 | 163,5 | 190,6 | 0,0 |
| Error estándar | 24,74 | 6,567 | 0,3239 | 57,82 | 67,39 | 0,0 |
| Límite inf. IC(95%) | 21,37 | 42,60 | 0,6091 | 764,3 | 1070 | 15,00 |
| Límite sup. IC (95%) | 138,4 | 73,65 | 2,141 | 1038 | 1388 | 15,00 |
| Oligodendrioma NOS | | | | | | |
| Número de casos | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 |
| Valor mínimo | 18,00 | 40,00 | 1,000 | 788,6 | 1004 | 15 |
| Percentil 25 | 19,25 | 40,75 | 1,000 | 788,8 | 1005 | 15 |
| Mediana | 24,00 | 44,00 | 1,500 | 870,7 | 1159 | 15 |
| Percentil 75 | 25,75 | 47,25 | 3,500 | 1072 | 1720 | 15 |
| Valor máximo | 26,00 | 48,00 | 4,000 | 1112 | 1884 | 15 |
| Media | 23,00 | 44,00 | 2,000 | 910,5 | 1302 | 15 |
| Desviación estándar | 3,559 | 3,367 | 1,414 | 154,7 | 399,2 | 0.0 |
| Error estándar | 1,780 | 1,683 | 0,7071 | 77,37 | 199,6 | 0.0 |
| Límite inf. IC(95%) | 17,34 | 38,64 | -0,2503 | 664,3 | 666,4 | 15 |
| Límite sup. IC (95%) | 28,66 | 49,36 | 4,250 | 1157 | 19,37 | 15 |

El tumor más frecuente fue el Glioblastoma NOS. Los tumores difusos que presentan la mutación IDH independientemente si son astrocitomas o glioblastomas presentan un mayor volumen tumoral, presentando valores de mRankin al ingreso

apreciablemente menores. Sin embargo no hubo diferencias estadísticamente significativas. Tampoco se encontraron diferencias entre los tipos de tumores con respecto al Coeficiente de difusión aparente ADC (Figura 1) (Kruskal-Wallis test: $p=0,5592$).

5.5 Comparación de valores de coeficiente de difusión aparente (ADC promedio) entre los diferentes tipos de tumores

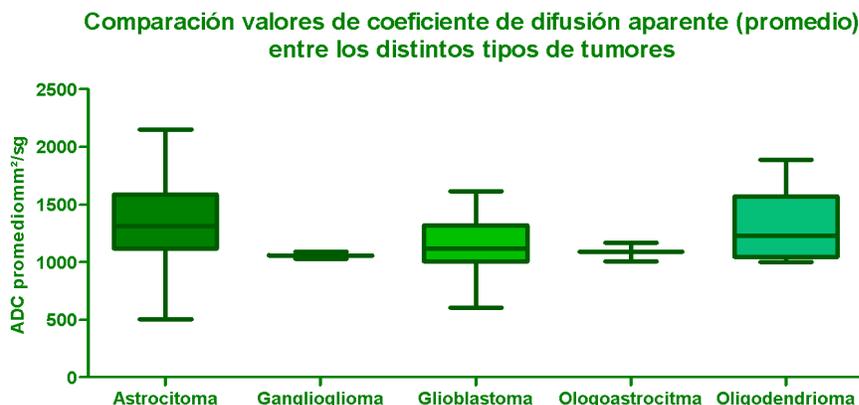


Figura 3. Comparación de valores de coeficiente de difusión aparente (ADC promedio) entre los diferentes tipos de tumores ($p=0,5592$).

Sin embargo, los glioblastomas muestran valores menores que los astrocitomas. Esta tendencia se ve particularmente en el promedio del valor más bajo. Es decir, tumores más agresivos tienden a tener valores de ADC menores. Es posible que esta tendencia no se vea estadísticamente porque el número de casos es muy pequeño por lo que la recomendación sería programar un estudio multicéntrico para trabajar en conjunto las características de estos tumores en pacientes provenientes de distintos centros.

En la literatura estudios con muestras poblacionales más amplias si han demostrado una relación entre la severidad del tumor, sus características de celularidad y el ADC(47–49). En uno de estos estudios se analizaron retrospectivamente los datos clínicos de estudios de resonancia magnética de 12 pacientes con Glioblastoma de células gigantes y 21 pacientes con Glioblastoma clásico. Se utilizaron pruebas t de muestras independientes para comparar el coeficiente de difusión aparente mínimo

(ADC_{min}) y los coeficientes de difusión aparente normalizados (nADC) de los 2 tipos de tumores encontrándose diferencias significativas en los valores de estos parámetros acorde con el tipo de tumor(47).

5.6 Comportamiento de la enfermedad según el tipo de tumor

En la **tabla 5** se observan las frecuencias relativas del número de recaídas, recidivas, necesidad de hospitalización, cirugía y de alguna terapia o tratamiento durante la enfermedad.

| TABLA 5 COMPORTAMIENTO DE LA ENFERMEDAD SEGÚN EL TIPO DE TUMOR | | | | | |
|---|---------|----------|-----------------|---------|---------|
| <i>Frecuencias relativas</i> | RECAÍDA | RECIDIVA | HOSPITALIZACIÓN | CIRUGÍA | TERAPIA |
| ASTROCITOMA ANAPLÁSICO IDH | | | | | |
| No | 0 | 0 | 0 | 0 | 66,67 |
| Sí | 100 | 100 | 100 | 100 | 33,33 |
| ASTROCITOMA ANAPLÁSICO NOS | | | | | |
| No | 33,33 | 0 | 0 | 0 | 66,67 |
| Sí | 66,67 | 100 | 100 | 100 | 33,33 |
| ASTROCITOMA DIFUSO IDH | | | | | |
| No | 100 | 75 | 0 | 0 | 25 |
| Sí | 0 | 25 | 100 | 100 | 75 |
| ASTROCITOMA DIFUSO NOS | | | | | |
| No | 100 | 50 | 0 | 0 | 0 |
| Sí | 0 | 50 | 100 | 100 | 100 |
| GANGLIOGLIOMA | | | | | |
| No | 50 | 50 | 0 | 0 | 0 |
| Sí | 50 | 50 | 100 | 100 | 100 |
| GLIOBLASTOMA NOS | | | | | |
| No | 55,56 | 44,4 | 0 | 0 | 77,78 |
| Sí | 44,44 | 55,56 | 100 | 100 | 22,22 |
| GLIOBLASTOMA IDH MUTANTE | | | | | |
| No | 33,33 | 33,33 | 0 | 0 | 66,67 |
| Sí | 66,67 | 66,67 | 100 | 100 | 33,33 |
| OLIGOASTROCITOMA, NOS | | | | | |
| No | 50 | 33,3 | 0 | 0 | 33,33 |
| Sí | 50 | 66,67 | 100 | 100 | 66,67 |

Todos los pacientes fueron hospitalizados y requirieron cirugía. Sin embargo dependiendo del tipo de tumor hubo diferencias en cuanto al criterio de recibir o no algún tipo de tratamiento (o si lo habían recibido previo a la cirugía). Con excepción de lo observado para el astrocitoma anaplásico NOS, los pacientes con astrocitoma presentan una mayor tasa de recaída, aunque esta diferencia no es significativa comparada con los que sufren de glioblastomas. Este efecto posiblemente se debe a que la sobrevida es más larga en los pacientes con astrocitoma (50) dando oportunidad a mayores recaídas. En cambio no hubo diferencias con respecto a las recidivas.

5.7 Frecuencia relativa de terapia recibida acorde al tipo de tumor

En la **tabla 6** se observa que todos los pacientes recibieron independientemente del tipo de tumor esteroides y anticonvulsivos. La elección de uso de quimioterapia o radioterapia (combinada o no) difirió acorde con el tipo de tumor como era de esperarse para casos como el ganglioglioma (WHO I), pero es necesario recalcar que en tumores de alto grado como el Astrocitoma anaplásico y el Glioblastoma sólo entre el 22 al 33% de los pacientes recibieron tratamiento coadyuvante, esto debido según la revisión de los casos a limitaciones para acceso a las terapias en el departamento (requiriendo en muchas ocasiones recibirlos en Bogotá) .

| TABLA 6 FRECUENCIA RELATIVA DE TERAPIA RECIBIDA ACORDE AL TIPO DE TUMOR | | | | | |
|--|----------------|---------------------|-------------------|------------------|------------------|
| Frecuencias relativas | ESTEROIDES (%) | ANTICONVULSIVOS (%) | QUIMIOTERAPIA (%) | RADIOTERAPIA (%) | T ONCOLÓGICO (%) |
| ASTROCITOMA ANAPLÁSICO IDH | | | | | |
| No | 0 | 0 | 66,667 | 66,67 | 66,67 |
| Sí | 100 | 100 | 33,33 | 33,33 | 33,33 |
| ASTROCITOMA ANAPLÁSICO NOS | | | | | |
| No | 0 | 0 | 100 | 66,667 | 100 |
| Sí | 100 | 100 | 0 | 33,33 | 0 |
| ASTROCITOMA DIFUSO IDH MUTADO | | | | | |
| No | 0 | 0 | 50 | 50 | 50 |
| Sí | 100 | 100 | 50 | 50 | 50 |
| ASTROCITOMA DIFUSO NOS | | | | | |
| No | 0 | 25 | 50 | 0 | 50 |
| Sí | 100 | 75 | 50 | 100 | 50 |

| | | | | | |
|--------------------------------|-----|-----|-------|-------|-------|
| GANGLIOGLIOMA | | | | | |
| No | 0 | 0 | 100 | 100 | 100 |
| Sí | 100 | 100 | 0 | 0 | 0 |
| GLIOBLASTOMA NOS | | | | | |
| NO | 0 | 0 | 77,78 | 77,78 | 77,78 |
| Si | 100 | 100 | 22,22 | 22,22 | 22,22 |
| GLIOBLASTOMA IDH MUTADO | | | | | |
| No | 0 | 0 | 66,67 | 66,67 | 66,67 |
| Sí | 100 | 100 | 33,33 | 33,3 | 33,33 |
| OLIGOASTROCITOMA NOS | | | | | |
| No | 0 | 0 | 50 | 33,33 | 50 |
| Sí | 100 | 100 | 50 | 66,7 | 50 |

5.8 Relación entre los valores de ADC promedio e indicadores de progresión de la enfermedad

Para relacionar los valores de ADC con distintos indicadores de progresión de la enfermedad se aplicó un análisis no paramétrico bivariado debido a que las variables a relacionar corresponden a valores ordinales. Se aplicaron dos pruebas diferentes: el Test de Spearman y el Test de Kendall.

Tabla 7. Correlación ADC promedio con el tiempo de evolución

| | | | ADC PROM | TIEMPO |
|------------------|---|---------------------------|----------|--------|
| Tau_b de Kendall | ADC PROMEDIO | Coficiente de correlación | 1,000 | 0,199 |
| | | Sig. (bilateral) | . | 0,071 |
| | | N | 48 | 48 |
| | TIEMPO EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD (MESES) | Coficiente de correlación | 0,199 | 1,000 |
| | | Sig. (bilateral) | 0,071 | . |
| | | N | 48 | 48 |
| Rho de Spearman | ADC PROM | Coficiente de correlación | 1,000 | 0,262 |
| | | Sig. (bilateral) | . | 0,072 |
| | | N | 48 | 48 |
| | TIEMPO EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD (MESES) | Coficiente de correlación | 0,262 | 1,000 |
| | | Sig. (bilateral) | 0,072 | . |
| | | N | 48 | 48 |

Tabla 8. Correlación ADC promedio con el número de recaídas

| | | | ADC PROM | RECAÍDA |
|------------------|----------|----------------------------|----------|---------|
| Tau_b de Kendall | ADC PROM | Coeficiente de correlación | 1,000 | -0,045 |
| | | Sig. (bilateral) | . | 0,698 |
| | | N | 48 | 48 |
| | RECAÍDA | Coeficiente de correlación | -0,045 | 1,000 |
| | | Sig. (bilateral) | 0,698 | . |
| | | N | 48 | 48 |
| Rho de Spearman | ADC PROM | Coeficiente de correlación | 1,000 | -0,058 |
| | | Sig. (bilateral) | . | 0,693 |
| | | N | 48 | 48 |
| | RECAÍDA | Coeficiente de correlación | -0,058 | 1,000 |
| | | Sig. (bilateral) | 0,693 | . |
| | | N | 48 | 48 |

Tabla 9. Correlación ADC promedio con el número de recidivas

| | | | ADC PROM | RECIDIVA |
|------------------|----------|----------------------------|----------|----------|
| Tau_b de Kendall | ADC PROM | Coeficiente de correlación | 1,000 | 0,056 |
| | | Sig. (bilateral) | . | 0,628 |
| | | N | 48 | 48 |
| | RECIDIVA | Coeficiente de correlación | 0,056 | 1,000 |
| | | Sig. (bilateral) | 0,628 | . |
| | | N | 48 | 48 |
| Rho de Spearman | ADC PROM | Coeficiente de correlación | 1,000 | 0,058 |
| | | Sig. (bilateral) | . | 0,695 |
| | | N | 48 | 48 |
| | RECIDIVA | Coeficiente de correlación | 0,058 | 1,000 |
| | | Sig. (bilateral) | 0,695 | . |
| | | N | 48 | 48 |

A pesar de que en otros estudios se ha demostrado que el ADC promedio es un buen indicador de la evolución de la enfermedad (51–53), en este estudio no se

encontraron correlaciones significativas del tiempo de evolución de la enfermedad ni con el número de recaídas o recidivas en la población total independientemente del tipo de tumor. Estos resultados se explican por la heterogeneidad de los tumores desde el punto de vista radiológico e histológico entre estos pacientes y porque la muestra poblacional es muy pequeña. Por lo que no se puede concluir que el ADC no influye en el progreso de la enfermedad en este grupo de pacientes.

En otro estudio reciente similar realizado en un centro de salud de Austria, en donde se evaluaron de forma retrospectiva 34 pacientes adultos tratados entre 2000 y 2019 y con una edad ≥ 18 años, se recopilaron y analizaron datos clínicos, incluidas las características iniciales, el curso clínico de la enfermedad, las terapias aplicadas, el resultado y los hallazgos neurorradiológicos y neuropatológicos. El coeficiente de difusión aparente (ADC) del tumor, la volumetría de las lesiones realizadas con contraste y sin realce de contraste se determinaron en análisis de imágenes por resonancia magnética realizadas en el momento del diagnóstico(52). Se encontró que la mediana de edad al diagnóstico fue de 38,5 años. “La progresión del tumor se produjo en 26/34 (76,5%) pacientes después de una mediana de seguimiento de 19 meses), la mediana de supervivencia general (SG) y supervivencia libre de progresión fue de 24,1 meses y 14,5 meses respectivamente”(52). El deterioro funcional del paciente, el índice de masa corporal elevado en el momento del diagnóstico se asociaron con un menor tiempo de sobrevida libre de enfermedad y sobrevida general ($p < 0,05$). Los valores de ADC por debajo de la mediana se asociaron significativamente con una sobrevida general más corta (14,9 frente a 44,2 meses, $p = 0,018$) (52). Indicando que el ADC es un buen indicador de progresión de la enfermedad.

Por otra parte el valor mínimo de ADC, también se ha reportado como un biomarcador de imagen predictivo/pronóstico en pacientes con glioblastoma recurrente tratados con bevacizumab(54).

Tabla 10. Correlación ADC Promedio con el mRANKIN al ingreso

| | | | ADC PROM | ESCALA m RANKIN INGRESO |
|------------------|-------------------------|-----------------------------|----------------|-------------------------|
| Tau_b de Kendall | ADC PROM | Coefficiente de correlación | 1,000 | -0,249* |
| | | Sig. (bilateral) | . | 0,029 |
| | | N | 46 | 46 |
| | ESCALA m RANKIN INGRESO | Coefficiente de correlación | -0,249* | 1,000 |
| | | Sig. (bilateral) | 0,029 | . |
| | | N | 46 | 49 |
| Rho de Spearman | ADC PROM | Coefficiente de correlación | 1,000 | -0,324* |
| | | Sig. (bilateral) | . | 0,028 |
| | | N | 46 | 46 |
| | ESCALA m RANKIN INGRESO | Coefficiente de correlación | -0,324* | 1,000 |
| | | Sig. (bilateral) | 0,028 | . |
| | | N | 46 | 49 |

Se encontró una asociación significativa ($p < 0.05$) pero de baja correlación (Tau-Rho) entre el ADC promedio y los valores de la escala mRankin en el momento del diagnóstico, en donde a menor valor ADC mayor puntaje en el mRANKIN. Estos resultados indican que el ADC es un buen predictor del estado funcional del paciente.

Tabla 11. Correlación ADC PROMEDIO con el mRANKIN del último seguimiento

| | | | ADC PROM | ESCALA m RANKIN ÚLTIMO SEGUIMIENTO |
|------------------|------------------------------------|-----------------------------|----------|------------------------------------|
| Tau_b de Kendall | ADC PROM | Coefficiente de correlación | 1,000 | -0,076 |
| | | Sig. (bilateral) | . | 0,482 |
| | | N | 48 | 48 |
| | ESCALA m RANKIN ÚLTIMO SEGUIMIENTO | Coefficiente de correlación | -0,076 | 1,000 |
| | | Sig. (bilateral) | 0,482 | . |
| | | N | 48 | 48 |

| | | | | |
|-----------------|------------------------------------|-----------------------------|--------|--------|
| Rho de Spearman | ADC PROM | Coefficiente de correlación | 1,000 | -0,114 |
| | | Sig. (bilateral) | . | 0,439 |
| | | N | 48 | 48 |
| | ESCALA m RANKIN ÚLTIMO SEGUIMIENTO | Coefficiente de correlación | -0,114 | 1,000 |
| | | Sig. (bilateral) | 0,439 | . |
| | | N | 48 | 48 |

Sin embargo no se encontró ninguna correlación entre el ADC promedio y el mRankin último del paciente por lo que parece estar mejor relacionado con el deterioro funcional del paciente al ingreso más que con la progresión del deterioro durante el tiempo de seguimiento. Nuevamente estas diferencias en estas correlaciones pueden deberse al tamaño de la muestra.

Tabla 12. Correlación ADC PROMEDIO con el escenario final mRANKIN ≤ 2

| | | | ADC PROM | mRANKIN ≤ 2 |
|------------------|------------------|-----------------------------|----------|------------------|
| Tau_b de Kendall | ADC PROM | Coefficiente de correlación | 1,000 | 0,237 |
| | | Sig. (bilateral) | . | 0,054 |
| | | N | 46 | 46 |
| | mRANKIN ≤ 2 | Coefficiente de correlación | 0,237 | 1,000 |
| | | Sig. (bilateral) | 0,054 | . |
| | | N | 46 | 49 |
| Rho de Spearman | ADC PROM | Coefficiente de correlación | 1,000 | 0,287 |
| | | Sig. (bilateral) | . | 0,053 |
| | | N | 46 | 46 |
| | mRANKIN ≤ 2 | Coefficiente de correlación | 0,287 | 1,000 |
| | | Sig. (bilateral) | 0,053 | . |
| | | N | 46 | 49 |

En este escenario tampoco se encontró correlación entre el ADC promedio respecto a si el paciente se encontraba al final del seguimiento dentro del subgrupo mRANKIN ≤ 2 (de desenlace favorable) o no, sin embargo acá llama la atención que los valores P están cercanos al límite de significancia (0.05) por lo que nuevamente puede deberse a limitaciones por el tamaño muestral, esto en conjunto con los estudios

previamente referenciados indicarían que el el valor ADC inicial de la lesión podría ser un predictor de funcionalidad.

Tabla 13. Correlación ADC promedio con el tiempo de seguimiento en días

| | | | ADC PROM | TIEMPO DÍAS |
|------------------|------------------------------|-----------------------------|----------|-------------|
| Tau_b de Kendall | ADC PROM | Coefficiente de correlación | 1,000 | 0,183 |
| | | Sig. (bilateral) | . | 0,067 |
| | | N | 48 | 48 |
| | TIEMPO DE SEGUIMIENTO (DÍAS) | Coefficiente de correlación | 0,183 | 1,000 |
| | | Sig. (bilateral) | 0,067 | . |
| | | N | 48 | 48 |
| Rho de Spearman | ADC PROM | Coefficiente de correlación | 1,000 | 0,244 |
| | | Sig. (bilateral) | . | 0,095 |
| | | N | 48 | 48 |
| | TIEMPO DE SEGUIMIENTO (DÍAS) | Coefficiente de correlación | 0,244 | 1,000 |
| | | Sig. (bilateral) | 0,095 | . |
| | | N | 48 | 48 |

Tabla 14. Correlación ADC promedio con mortalidad

| | | | ADC PROM | MORTALIDAD |
|------------------|-------------|-----------------------------|----------|------------|
| Tau_b de Kendall | ADC PROM | Coefficiente de correlación | 1,000 | 0,081 |
| | | Sig. (bilateral) | . | 0,503 |
| | | N | 48 | 48 |
| | MORTALIDA D | Coefficiente de correlación | 0,081 | 1,000 |
| | | Sig. (bilateral) | 0,503 | . |
| | | N | 48 | 48 |
| Rho de Spearman | ADC PROM | Coefficiente de correlación | 1,000 | 0,098 |
| | | Sig. (bilateral) | . | 0,509 |
| | | N | 48 | 48 |
| | MORTALIDA D | Coefficiente de correlación | 0,098 | 1,000 |
| | | Sig. (bilateral) | 0,509 | . |
| | | N | 48 | 48 |

Al igual que en la tabla 12, Tampoco se encontró correlación significativa con la mortalidad ni con el tiempo de seguimiento en días (entendiéndose como tiempo de

supervivencia) respecto al ADC promedio. La estrategia de obtención del ADC promedio se basó en el estudio realizado en la facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia para tumores de fosa posterior (44).

Las limitaciones de ADC promedio así como en cualquier análisis estadístico se basa en la idiosincrasia del tumor observado y la dispersión de la desviación media que cada uno puede tener en dicho valor, llevando a subestimar posibles nidos tumorales de mayor malignidad que impliquen comportamiento tumoral.

Se ha visto en otro tipo de neoplasias, que el uso del ADC de menor valor (siendo representativo de la porción del tumor con mayor índice de malignidad) (55) puede predecir escenario de supervivencia, lo por cual se decidió realizar análisis de correlación con ésta variable.

Tabla 15. Correlaciones entre el ADC más bajo y diferentes indicadores de progresión de la enfermedad análisis utilizando la prueba de Kendall

| | | | ADC MÁS BAJO | RECAÍDA | RECIDIVA | ESCALA m RANKIN ÚLTIMO SEGUIMIENTO | TIEMPO EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD (MESES) | TIEMPO DE SEGUIMIENTO (DÍAS) | MORTALIDAD |
|-------------------------|--------------|----------------------------|--------------|----------------|----------------|------------------------------------|---|------------------------------|------------|
| <i>Tau_b de Kendall</i> | ADC MÁS BAJO | Coeficiente de correlación | 1,000 | 0,018 | 0,031 | -0,020 | 0,171 | 0,199* | 0,174 |
| | | Sig. (bilateral) | | 0,877 | 0,786 | 0,853 | 0,120 | 0,046 | 0,149 |
| | | N | 48 | 48 | 48 | 48 | 48 | 48 | 48 |
| | RECAÍDA | Coeficiente de correlación | 0,018 | 1,000 | 0,809** | 0,355** | 0,035 | 0,291* | 0,158 |
| | | Sig. (bilateral) | 0,877 | | 0,000 | 0,004 | 0,785 | 0,011 | 0,256 |
| | | N | 48 | 48 | 48 | 48 | 48 | 48 | 48 |
| | RECIDIVA | Coeficiente de correlación | 0,031 | 0,809** | 1,000 | ,283* | -0,008 | 0,237* | 0,212 |
| | | Sig. (bilateral) | 0,786 | 0,000 | | 0,023 | 0,950 | 0,039 | 0,128 |
| | | N | 48 | 48 | 48 | 48 | 48 | 48 | 48 |

Tabla 16. Correlaciones entre el ADC más bajo y diferentes indicadores de progresión de la enfermedad análisis utilizando la prueba de Spearman

| | | | ADC MAS BAJO | RECAÍDA | RECIDIVA | ESCALA m RANKIN ÚLTIMO SEGUIMIENTO | TIEMPO EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD (MESES) | TIEMPO DE SEGUIMIENTO (DÍAS) | MORTALIDAD |
|-----------------|--------------|---------------------------|--------------|----------------|----------------|------------------------------------|---|------------------------------|------------|
| Rho de Spearman | ADC MÁS BAJO | Coficiente de correlación | 1,000 | 0,004 | 0,025 | -0,043 | 0,219 | 0,310* | 0,210 |
| | | Sig. (bilateral) | | 0,981 | 0,864 | 0,771 | 0,134 | 0,032 | 0,151 |
| | | N | 48 | 48 | 48 | 48 | 48 | 48 | 48 |
| | RECAÍDA | Coficiente de correlación | 0,004 | 1,000 | 0,831** | 0,406** | 0,033 | 0,362* | 0,166 |
| | | Sig. (bilateral) | 0,981 | | 0,000 | 0,004 | 0,826 | 0,012 | 0,260 |
| | | N | 48 | 48 | 48 | 48 | 48 | 48 | 48 |
| | RECIDIVA | Coficiente de correlación | 0,025 | 0,831** | 1,000 | 0,329* | -0,016 | 0,294* | 0,222 |
| | | Sig. (bilateral) | 0,864 | 0,000 | | 0,022 | 0,913 | 0,042 | 0,129 |
| | N | 48 | 48 | 48 | 48 | 48 | 48 | 48 | |

A diferencia de lo encontrado para los valores de ADC promedio los valores de ADC mínimo mostraron asociaciones estadísticamente significativas con el tiempo de seguimiento. Se encontró que mientras más alto es este valor mayor es el lapso de seguimiento que indicaría el tiempo de sobrevida general de los pacientes (no obstante no hubo correlación con la variable de mortalidad que podría explicarse por el fenómeno de censura dado el método de recolección de datos en el estudio).

La correlación se realizó con pacientes que presentaban distintos tipos de tumores (incluyendo astrocitomas, gangliogliomas y glioblastomas). Es decir que independiente de la clasificación del tumor a menor celularidad (Mayor ADC mínimo) mayor será el tiempo de sobrevida. Estos resultados coinciden con otros trabajos reportados en la literatura en donde se ha demostrado que el ADC mínimo es un buen marcador de pronóstico de la sobrevida(52,54).

Si la muestra poblacional hubiese sido mayor, la correlación hubiera posiblemente sido también más elevada. No obstante se pudo confirmar la utilidad de ADC mínimo como indicador de sobrevida.

Por otra parte, hubo una buena correlación significativa entre las recaídas y el mRankin y entre las recidivas y el mRankin. A medida que el paciente recae y deja de responder al tratamiento, la funcionalidad decae, posiblemente con mayor amplitud en las etapas finales de la enfermedad.

5.9 Análisis de Supervivencia

Tabla 17. Mortalidad global

Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

| Estimación | Desv. Error | Media | | Estimación | Desv. Error | Mediana | |
|------------|-------------|-----------------|-----------------|------------|-------------|-----------------|-----------------|
| | | Límite inferior | Límite superior | | | Límite inferior | Límite superior |
| 933,738 | 134,354 | 670,403 | 1197,073 | 662,000 | 196,900 | 276,076 | 1047,924 |

a. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.

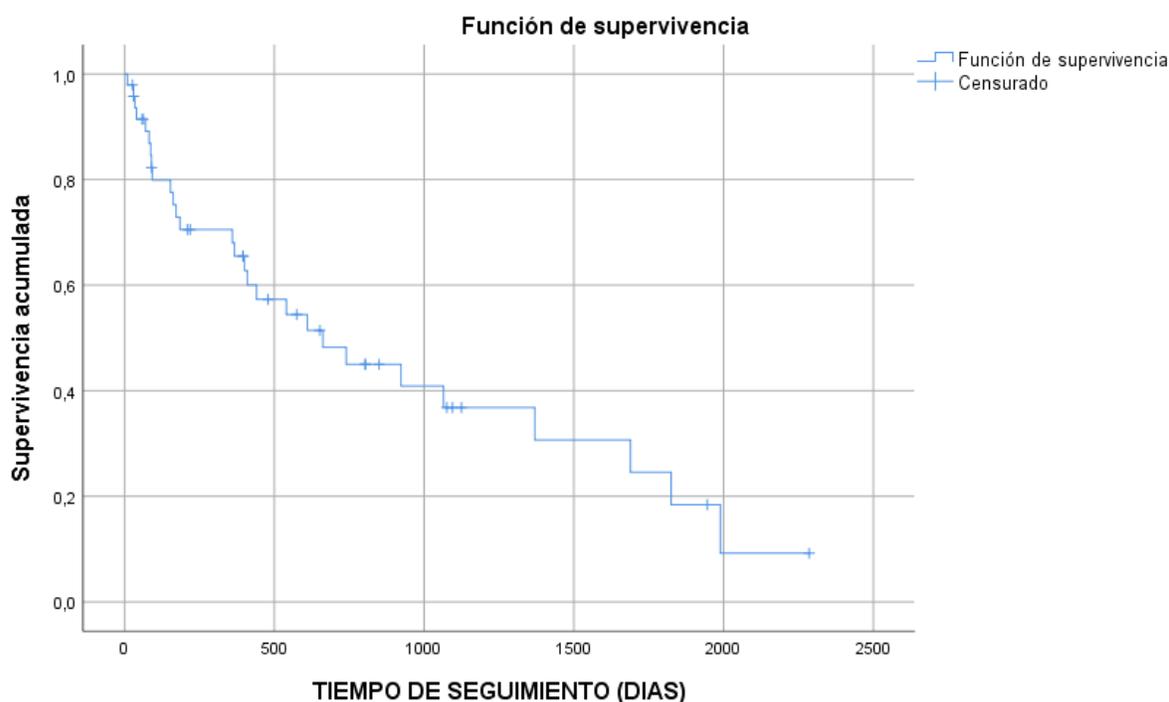


Figura 4. Supervivencia global pacientes manejados con patología oncológica glial en el Hospital San Rafael de Tunja

El análisis de Kaplan Meier para la estimación de la supervivencia en este grupo indica que la mediana cuyo valor corresponde al primer tiempo con una proporción de supervivencia (probabilidad acumulada de supervivencia) igual o inferior a 0,5 es de 662 días. Es decir, más allá de 662 días el 50% del grupo no habrá sobrevivido.



Figura 5. Supervivencia por grado Tumoral en pacientes manejados con patología oncológica glial en el Hospital San Rafael de Tunja

Se propuso subdividir el análisis de supervivencia para discriminación de resultados y fenómenos de asociación. Como era de esperarse se encontró que a mayor grado de malignidad existe una menor tasa de supervivencia, donde el 50% de los pacientes con WHO IV (mayor grado de malignidad) fallecieron durante los primeros 250 días de manejo de su enfermedad y casi el 90% de los mismo habían fallecido antes de los 1000 días, comparando con los otros grados se documentan una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.0001$). Con una supervivencia media global de los grado IV de 505,18 días SD +/- 169,3 y de los tumores grado III de 1862,3 días +/- 668,7.

En el subgrupo tipo WHO I se presentó una muerte en el caso de un paciente con ganglioglioma a nivel cerebeloso que cursó con infección de sitio operatorio como

desencadenante de su fallecimiento, durante el seguimiento no se presentaron decesos en el subgrupo WHO II.

En la prueba de Kruskal Wallis no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre dichos subgrupos y el haber recibido o no tratamiento para radioterapia (chi-squared = 7.2176, df = 3, p-value = 0.06528) o quimioterapia (chi-squared = 4.5783, df = 3, p-value = 0.2054), por el grado de resección tumoral (chi-squared = 3.029, df = 3, p-value = 0.3872), lateralidad (chi-squared = 2.4031, df = 3, p-value = 0.4931), compromiso de cuerpo calloso (chi-squared = 4.6891, df = 3, p-value = 0.196), aseguradora (chi-squared = 0.78081, df = 3, p-value = 0.8541), lugar de procedencia (chi-squared = 0.92821, df = 3, p-value = 0.8186), recidiva (chi-squared = 4.5543, df = 3, p-value = 0.2075), ni tampoco en el puntaje de mRANKIN de ingreso (chi-squared = 2.5349, df = 3, p-value = 0.469).

Se encontró diferencia estadísticamente significativa en la tasa de reintervenciones (promedio = 2) en pacientes con grado IV en la clasificación OMS (chi-squared = 10.659, df = 3, p-value = 0.01372), comparado con el resto de los otros grados histológicos de menor malignidad, no se encontraron diferencias en la tasa de recidiva como previamente se había descrito así como tampoco en la tasa de infecciones postoperatorias (chi-squared = 6.3484, df = 3, p-value = 0.09584). No hay datos que orienten en el análisis multiparamétrico posibles factores de asociación que indiquen la mayor tendencia de reintervenciones en el grupo WHO IV.

Empleando el test de ANOVA con discriminación de cada subgrupo con la prueba TUKEYHSD (rSTUDIO) no se documentaron diferencias en los valores de ADC promedio ($p = 0.508$) o ADC de menor valor ($p = 0.44$) ni tampoco en el tamaño del tumor ($p = 0.947$) entre los grados histológicos de la OMS.

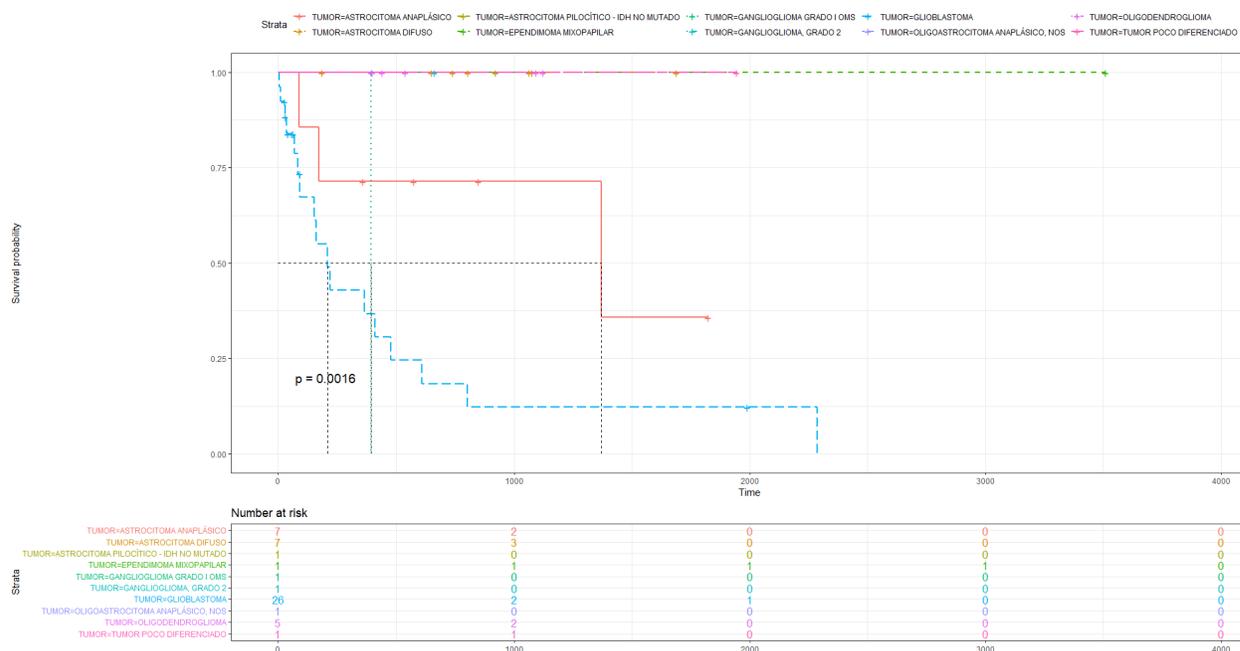


Figura 6. Supervivencia subdividiendo WHO I y WHO II por subtipo histológico en pacientes manejados con patología oncológica glial en el Hospital San Rafael de Tunja

Se comprueba lo visto en la anterior figura subdividiendo los casos de bajo grado por subtipo histológico, documentándose que el caso de deceso del grupo WHO I corresponde al paciente con ganglioglioma cerebeloso, el resto de los pacientes con clasificación histológica para subgrupos WHO I y WHO II estaban vivos hasta su última fecha de seguimiento.

Por otro lado en la gráfica al subdividir por clasificación histológica se evidencia la representación de menor supervivencia para los pacientes de glioblastoma respecto a los de astrocitoma anaplásico y dicha diferencia fue significativamente significativa ($p= 0.00016$). Y la función de proyección respecto a la figura 5 es idéntica, probablemente dado que el caso del oligoastrocitoma anaplásico presentó un fenómeno de censura en su seguimiento.

Dada la necesidad de evaluar si además del subtipo histológico, el patrón de inmunohistoquímica glial implicaba alguna diferencia en la supervivencia de dichos pacientes, se procede a discriminar por la presencia o no la mutación IDH en este grupo de pacientes.

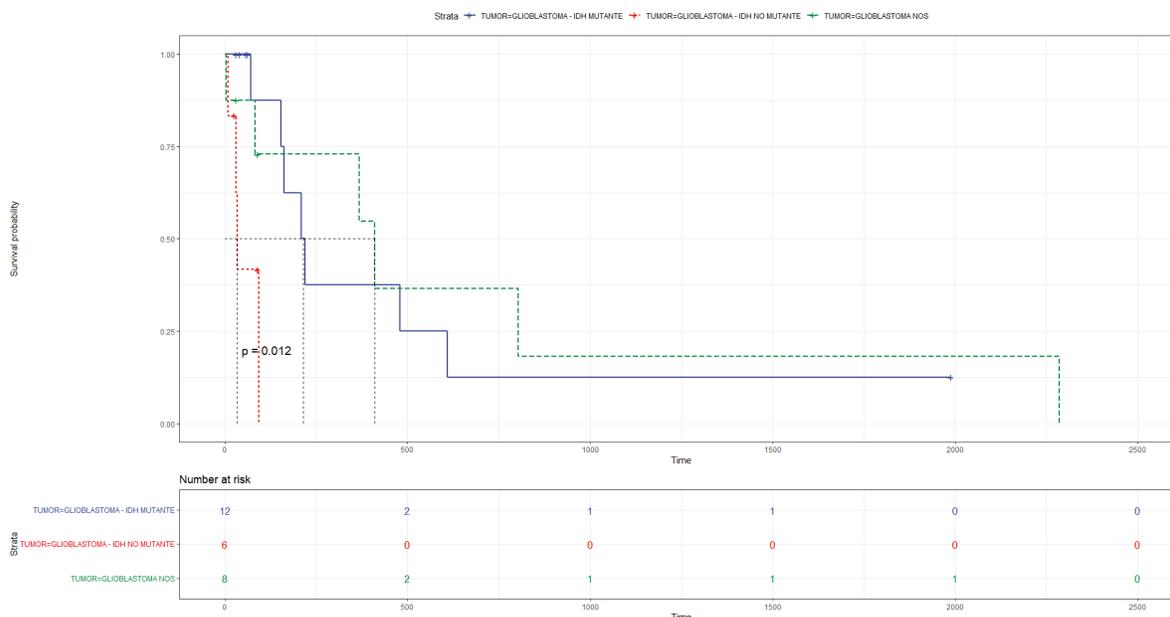


Figura 7. Supervivencia de los pacientes con glioblastoma según la presencia de la mutación IDH en el Hospital San Rafael de Tunja

Y efectivamente se documenta menor tasa de supervivencia en pacientes con clasificación histológica de Glioblastoma en donde no estaba la mutación IDH comparando con los que sí tenía y el grupo NOS (sin estudio de inmunohistoquímica) siendo ésta diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.012$). No existieron diferencias entre el grupo de IDH mutado vs grupo NOS probablemente debido a que en el grupo NOS prevalezca la presencia mutada de dicho gen.

La media de supervivencia de un paciente con un glioblastoma iDH mutante fue de 214,5 días(IC 95 +/- 162), el de un paciente con un glioblastoma IDH no mutado fue de 34 días (IC 95 +/- 30) y aquellos que no tuvieron clasificación por inmunohistoquímica de 410 días (IC 95 +/- 82).

En la prueba de Kruskal Wallis no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre dichos subgrupos y el haber recibido o no tratamiento para radioterapia o quimioterapia (chisq = 2.7625, df = 2, p-value = 0.2513), por el grado de resección tumoral (chi-squared = 4.2039, df = 2, p-value = 0.1222), lateralidad (chi-squared = 0.97177, df = 2, p-value = 0.6152), compromiso de cuerpo caloso

(chi-squared = 1.0119, df = 2, p-value = 0.6029), aseguradora (chi-squared = 4.473, df = 2, p-value = 0.1068), lugar de procedencia (chi-squared = 0.70707, df = 2, p-value = 0.7022), número de intervenciones (chi-squared = 3.603, df = 2, p-value = 0.1651), ni tampoco en el puntaje de mRANKIN de ingreso (chi-squared = 1.0168, df = 2, p-value = 0.6015).

Se encontró diferencia estadísticamente significativa en la tasa de recidiva siendo más frecuente en pacientes con glioblastoma tipo IDH mutado (chi-squared = 6.7285, df = 2, p-value = 0.03459), esto es posiblemente se explica dada una mayor tasa de supervivencia de base en este tipo de tumores lo que permite una mayor incidencia de dicho fenómeno comparado con variantes como el glioblastoma IDH no mutado.

Empleando el test de ANOVA con discriminación de cada subgrupo con la prueba TUKEYHSD (rSTUDIO) no se documentaron diferencias en los valores de ADC promedio ($p = 0.151$) o ADC de menor valor ($p = 0.0872$) ni tampoco en el tamaño del tumor ($p = 0.609$) entre los subtipos de glioblastoma.

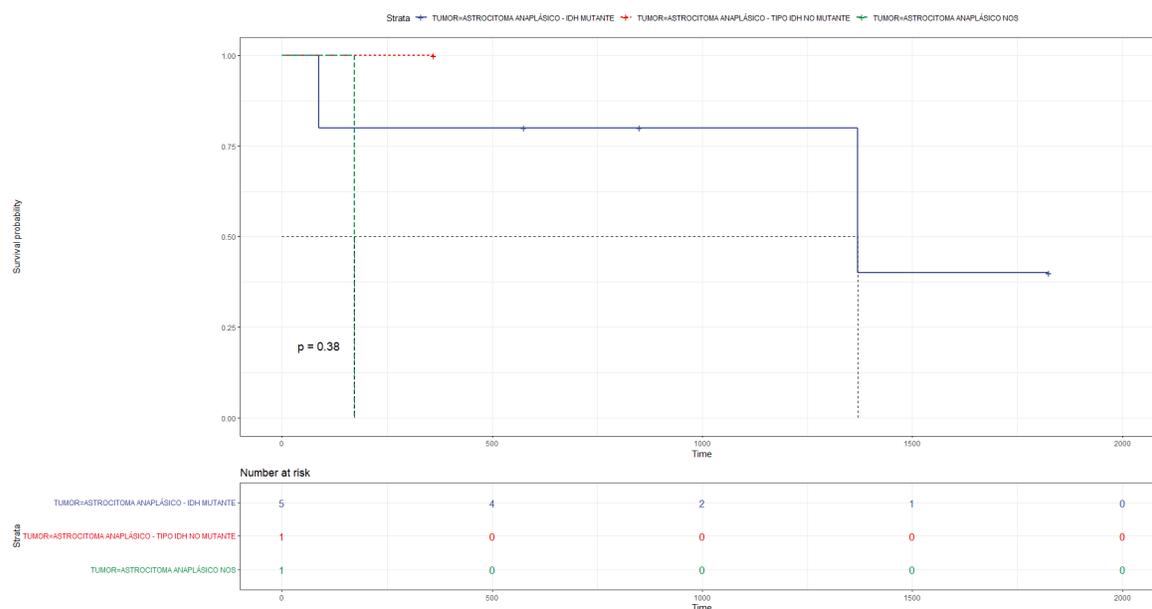


Figura 8. Supervivencia de los pacientes con astrocitoma anaplásico según la presencia de la mutación IDH en el Hospital San Rafael de Tunja

En el subgrupo de pacientes con clasificación histológica de Astrocitoma anaplásico no se encontró diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.38$) dada en la baja representación de la muestra de los subtipos IDH no mutado.

La media de supervivencia de un paciente con un astrocitoma anaplásico IDH mutante fue de 1370 días, el paciente con el diagnóstico de astrocitoma anaplásico IDH no mutado tuvo un seguimiento total de 360 días (dado no posibilidad de seguimiento adicional se definió como caso de censura en el análisis de Kaplan Meier) y el otro caso que no tuvo clasificación por inmunohistoquímica falleció a los 172 días del seguimiento.

En la prueba de Kruskal Wallis no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre dichos subgrupos y el haber recibido o no tratamiento para radioterapia (chi-squared = 1.8, df = 2, p-value = 0.4066), por el grado de resección tumoral (chi-squared = 3.6, df = 2, p-value = 0.1653), lateralidad (chi-squared = 1.8, df = 2, p-value = 0.4066), compromiso de cuerpo caloso (chi-squared = 1.8, df = 2, p-value = 0.4066), aseguradora (chi-squared = 3.0522, df = 2, p-value = 0.2174), lugar de procedencia (chi-squared = 1.8, df = 2, p-value = 0.4066), número de intervenciones (chi-squared = 3.603, df = 2, p-value = 0.1651), recidiva (chi-squared = 0.88, df = 2, p-value = 0.644), número de intervenciones (chi-squared = 0.18667, df = 2, p-value = 0.9109), ni tampoco en el puntaje de m RANKIN de ingreso (chi-squared = 0.18261, df = 2, p-value = 0.9127).

Se encontró diferencia estadísticamente significativa respecto a la quimioterapia, en donde ninguno de los pacientes con astrocitoma anaplásico IDH mutado recibió quimioterapia dentro del manejo coadyuvante (chi-squared = 6, df = 2, p-value = 0.04979). La inferencia del impacto sobre la curva de supervivencia se ve limitada por la falta de varianza en los otros subgrupos analizados. Así como tampoco el test de ANOVA.

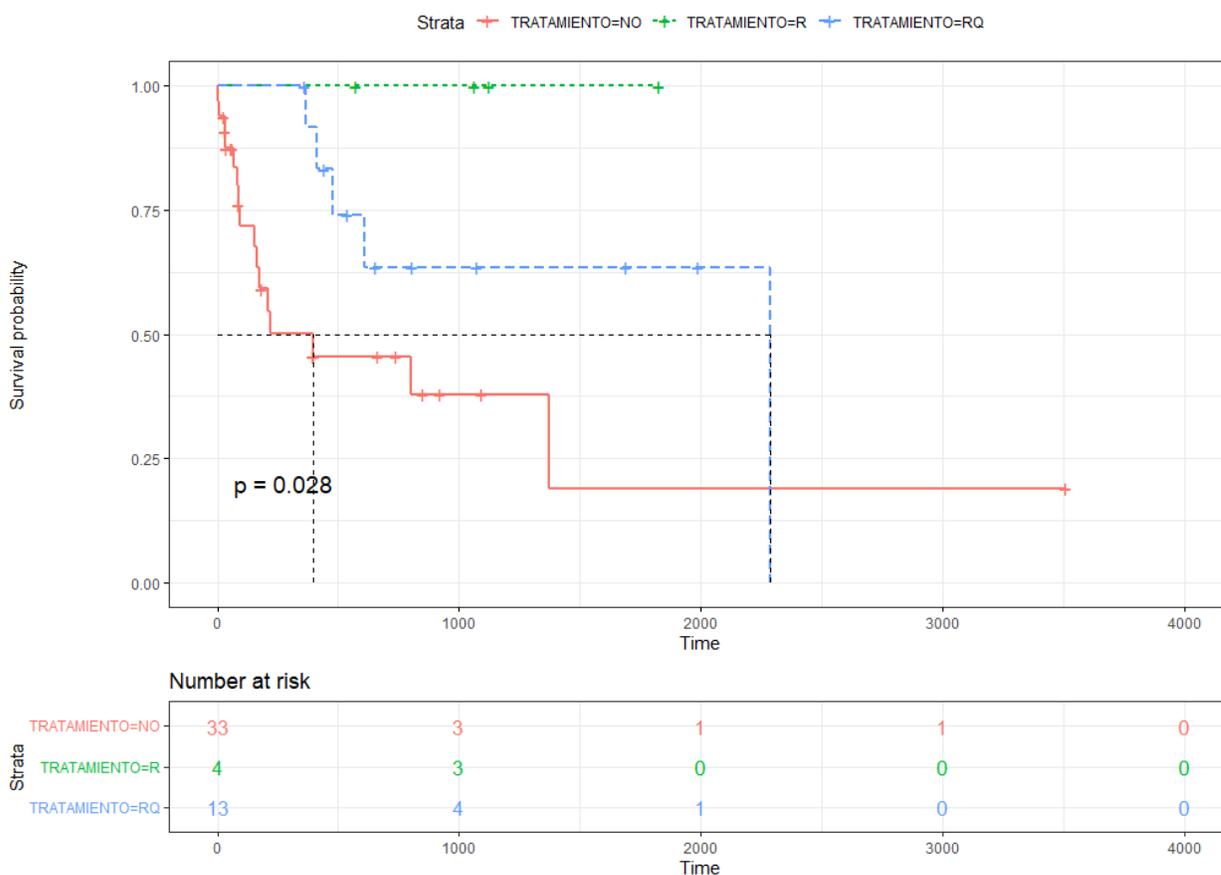


Figura 9. Supervivencia de los pacientes tratados quirúrgicamente en Hospital San Rafael de Tunja según la presencia de tratamiento coadyuvante (quimioterapia y/o radioterapia) o no.

Se identificó en el análisis de supervivencia de Kaplan Meier como predictor la presencia de tratamiento coadyuvante en el manejo de la patología oncológica glial con una mayor mortalidad en el grupo de pacientes que no tuvieron acceso a manejo coadyuvante, dado que el 50% de los pacientes habían fallecido a los 219 días de seguimiento comparado con una sobrevida del 91.7% de los pacientes que recibieron tanto quimioterapia como radioterapia en el tratamiento coadyuvante para ese mismo periodo de seguimiento (media sobrevida 1625.081 días SD +/- 266.7 días) independiente de la clasificación histológica o molecular ($p = 0.028$).

| GRADO TUMOR | TRATAMIENTO COADYUVANTE | | |
|-------------|-------------------------|--------------|--------------|
| | NINGUNO | RADIOTERAPIA | RAD + QUIMIO |
| WHO I | 3 (100%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| WHO II | 5 (38,56) | 2 (15,38%) | 6 (46,15%) |
| WHO III | 5 (62,5%) | 2 (25%) | 1 (12,5%) |
| WHO IV | 20 (76,92%) | 0 (0%) | 6 (23,7%) |

Tabla 18. Frecuencias absolutas y relativas de pacientes con patología oncológica glial por grado de clasificación OMS que recibieron tratamiento oncológico adyuvante (RAD: radioterapia, QUIMIO: Quimioterapia, WHO: Siglas organización mundial de la salud en inglés)

Dado que lo usual es el manejo de terapia oncológica en pacientes con gliomas de alto grado (reconociendo que el inicio del mismo en pacientes con gliomas de segundo grado es factible según diversos criterios clínicos y moleculares) (56), y que en éste caso se conoce la mayor sobrevida de los pacientes de bajo grado por lo que puede estar afectando la interpretación del impacto real en pacientes con alto grado, se decide realizar un nuevo análisis de supervivencia incluyendo únicamente los pacientes con tumores de alto grado según la presencia o no de terapia coadyuvante.

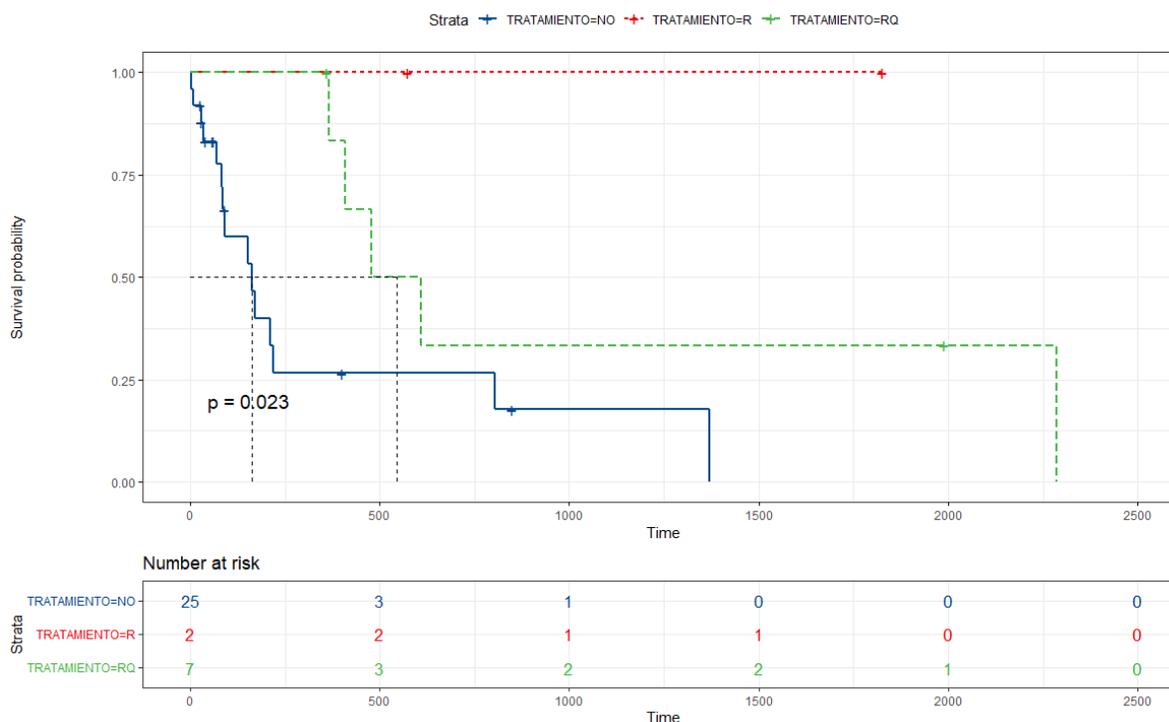


Figura 10. Supervivencia en casos con glioma de alto grado según la presencia de tratamiento coadyuvante (quimioterapia y/o radioterapia) o no.

Aún quitando el factor de confusión de los gliomas de bajo grado se puede observar que el no recibir ningún tratamiento oncológico adicional al manejo quirúrgico implica una menor supervivencia siendo significativamente ésta diferencia ($p= 0.023$), los dos casos que recibieron únicamente radioterapia fueron pacientes con astrocitoma anaplásico con IDH mutado, como se comprobó en la figura 8 y respecto a lo reportado en la literatura por sí mismos implican mejor pronóstico.

Es necesario resaltar que respecto a la tabla 18 sólo el 23,7% de los pacientes con grado IV tumoral y el 37, 5% con grado III tumoral recibieron terapia oncológica en el presente estudio, sumado a que para la fecha no se cuenta con una red pública oncológica departamental, demuestra una clara barrera de acceso a dicha terapia en los pacientes con patología glial en Boyacá y podría explicar la diferencia en el resultado de supervivencia de dichos pacientes .

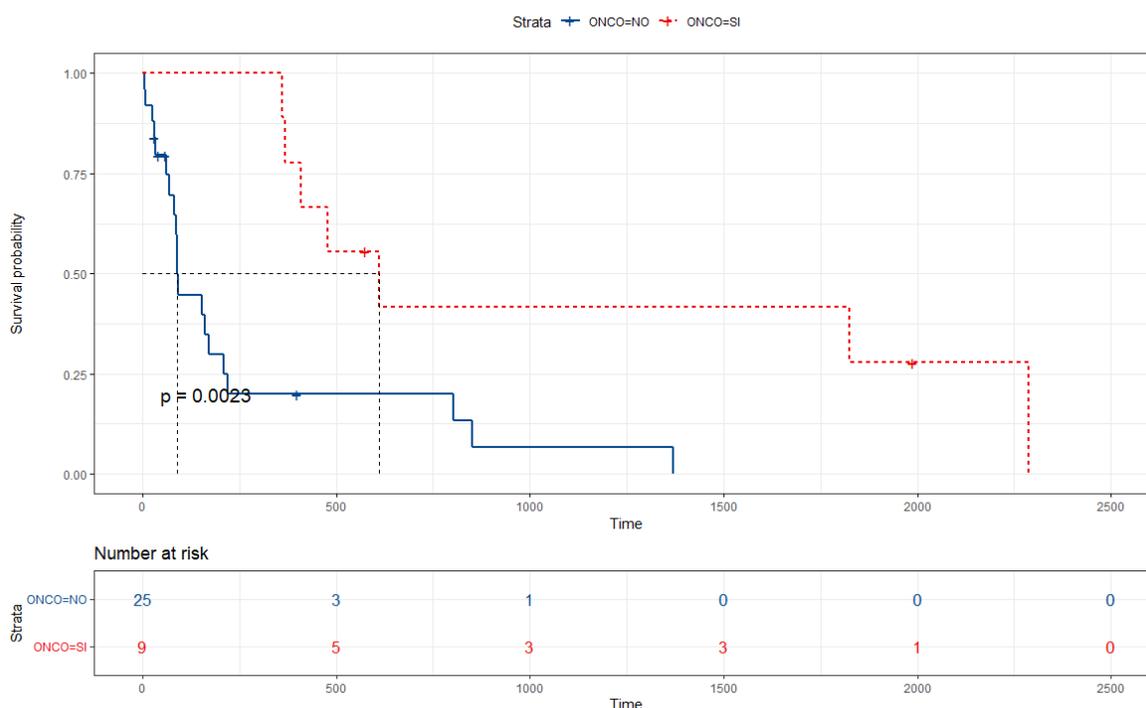


Figura 11. Grado funcionalidad (mRANKIN \leq 2) en casos con glioma de alto grado según la presencia de tratamiento coadyuvante (quimioterapia y/o radioterapia) o no.

Finalmente, se evaluó en la figura 11 el impacto que tenía el tratamiento oncológico sobre el grado de funcionalidad en los pacientes en gliomas de alto grado, comparando aquellos que sólo recibieron cirugía (grupo ONCO=NO) vs aquellos que tuvieron tanto cirugía como manejo oncológico como quimio y/o radioterapia adicional (grupo ONCO=SI).

Se encontró una mejor calidad de su desempeño funcional (y por ende en calidad de vida) en aquellos pacientes que recibieron tanto tratamiento quirúrgico como oncológico, logrando mantenerse durante un mayor intervalo de tiempo en un puntaje de mRANKIN ≤ 2 (media: 1152.7500 días SD +/- 293.6083 vs media: 278.7939 días SD +/- 86.3166, $p=0.023$). Evidenciando el importante impacto no sólo en la supervivencia sino en parámetros funcionales en éste tipo de pacientes cuya patología oncológica se considera usualmente no de carácter curativo.

6. DISCUSIÓN

De todas las variables analizadas en el presente estudio, las que tuvieron correlación con los desenlaces propuestos fueron el valor de ADC en resonancia magnética, el tipo de tumor (por grado de malignidad y por presencia o no de la mutación IDH) y la presencia de tratamiento oncológico.

El valor de ADC puede ser un predictor de funcionalidad basado en su correlación con el puntaje mRANKIN en los pacientes con tumores gliales independiente de su clasificación histológica.

Se encontró que a un valor ADC más bajo (indicativo del área del tumor con mayor celularidad y por ende malignidad) hay menor tiempo de supervivencia y mayor número de recaídas tumorales.

No se pudo establecer punto de corte discriminación del puntaje de ADC para predecir tipo de tumor, esto posiblemente se deba a la naturaleza del estudio (de carácter descriptivo) limitado por el tamaño muestral por los subtipos de tumores gliales.

Este estudio en su formulación inicial se estableció con los criterios de clasificación OMS 2016 para tumores del sistema nervioso central, en el transcurso del mismo se presentó una nueva clasificación (año 2021), dadas las lecturas de patología con la previa clasificación, se decidió conservar la interpretación previa, se propuso como ejercicio el análisis molecular por el estadio del gen IDH, conociéndose con la nueva clasificación que los glioblastomas con IDH mutado en la nueva clasificación se denominan astrocitomas grado IV, en términos prácticos no cambia esto la interpretación de supervivencia y se propuso por lo anterior analizar por grado de malignidad histológica.

Existe una correlación indirecta entre el grado de malignidad con la tasa de supervivencia, comparado con la literatura se encuentra un menor porcentaje en todos

subtipos de glioblastoma (sobrevida glioblastoma IDH no mutado 0% a los 2 años vs 12%, supervivencia IDH mutado del 14% a los 2 años vs 49%), en el caso de los gliomas de III grado una supervivencia media de 1862,3 días +/- 668,7 similar a lo reportado en la literatura (56).

No se registraron decesos en los pacientes con gliomas de II grado en el presente estudio (de recolección de 5 años), esto es concordante con la expectativa de supervivencia reportada en la literatura para este subgrupo de paciente de una media entre 7 a 10 años para astrocitomas y entre 10 a 15 años o más en pacientes con oligodendrogliomas (56).

Si bien éste estudio presenta como limitación su carácter observacional para la inferencia de causalidad, dado que actualmente Boyacá carece de una red pública de oncología, una posible explicación al actual fenómeno de mayor tasa de mortalidad puede deberse a que sólo la quinta parte aproximadamente (23,7%) de los pacientes con glioma grado IV manejados en la institución de referencia del departamento de Boyacá tuvieron acceso a terapia oncológica, Siendo una posible barrera de inequidad al acceso a los servicios de salud,

No solamente el empleo de la terapia oncológica adyuvante (radioterapia y/o quimioterapia) tuvo un impacto positivo en la supervivencia, sino que estuvo asociado a una mayor funcionalidad (medida por mRANKIN) comparándose con el grupo de pacientes que no tuvieron acceso a este tipo de tratamiento adicional.

Se recomienda con lo evidenciado en el presente estudio desarrollar políticas públicas departamentales que conlleven a la formación de un servicio de oncología propio del departamento y que se articule de manera multidisciplinaria con el resto de la cadena del tratamiento de los pacientes con gliomas en el departamento.

Sólo contamos con un caso de astrocitoma anaplásico IDH no mutado lo que limitó el análisis de supervivencia respecto al IDH mutado, así mismo no se contó para los pacientes con oligodendrogliomas la caracterización FISH para determinar la codeleción 1p19q, esto puede implicar que con la nueva clasificación de la OMS tengan que ser renombrados en otro subtipo de tumor (ej astrocitoma).

7. CONCLUSIONES

1. El valor ADC puede llegar a ser un predictor de supervivencia y funcionalidad.
2. En glioblastomas la ausencia de mutación IDH está asociada a una menor esperanza de vida.
3. El tratamiento oncológico está relacionado con mayor supervivencia y funcionalidad.
4. Se requiere prioritariamente una red pública de manejo oncológico en Boyacá

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Schwartzbaum JA, Fisher JL, Aldape KD, Wrensch M. Epidemiology and molecular pathology of glioma [Internet]. Vol. 2, Nature Clinical Practice Neurology. 2006 [cited 2022 Nov 9]. p. 494–503. Available from: <https://www.nature.com/articles/ncpneuro0289>
2. Weller M, Wick W, Aldape K. Glioma. Nat Rev Dis [Internet]. 2015 [cited 2022 Nov 9];1:1–18. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrdp201517>
3. González-Aguilar A, Hernández AH, Peiro-Osuna P, Gutiérrez-Aceves A, Reyes-Moreno I. Biomarcadores moleculares implicados en la nueva clasificación de la Organización Mundial de la Salud en gliomas. Neurol Neurocir y Psiquiatr [Internet]. 2018 [cited 2022 Nov 9];46(1):4–13. Available from: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=79423>
4. Wen PY, Packer RJ. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: Clinical implications [Internet]. Vol. 23, Neuro-Oncology. 2021 [cited 2022 Nov 9]. p. 1215–7. Available from: <https://academic.oup.com/neuro-oncology/article-abstract/23/8/1231/631121>
5. Yang K, Wu Z, Zhang H, Zhang N, Wu W, Wang Z, et al. Glioma targeted therapy: insight into future of molecular approaches. Mol Cancer. 2022 Dec 1;21(1).
6. Pellerino A, Caccese M, Padovan M, Cerretti G, Lombardi G. Epidemiology, risk factors, and prognostic factors of gliomas. Clin Transl Imaging. 2022 Oct 1.
7. Francis SS, Ostrom QT, Cote DJ, Smith TR, Claus E, Barnholtz-Sloan JS. The Epidemiology of Central Nervous System Tumors [Internet]. Vol. 36, Hematology/Oncology Clinics of North America. 2022 [cited 2022 Nov 10]. p. 23–42. Available from: [https://www.hemonc.theclinics.com/article/S0889-8588\(21\)00115-5/abstract](https://www.hemonc.theclinics.com/article/S0889-8588(21)00115-5/abstract)
8. Morgan LL. The epidemiology of glioma in adults: A “state of the science” review [Internet]. Vol. 17, Neuro-Oncology. 2015 [cited 2022 Nov 9]. p. 623–6. Available from: <https://academic.oup.com/neuro-oncology/article-abstract/16/7/896/1927249>

9. Jones D, Hutter B, Jäger N, Korshunov A, ... MK-N, 2013 U. Recurrent somatic alterations of FGFR1 and NTRK2 in pilocytic astrocytoma. *Nat Genet* [Internet]. 2013 [cited 2022 Nov 17];45(8):927–32. Available from: <https://www.nature.com/articles/ng.2682>
10. Gronych J, Korshunov A, Bageritz J, Milde T, Jugold M, Hambardzumyan D, et al. An activated mutant BRAF kinase domain is sufficient to induce pilocytic astrocytoma in mice. *J Clin Invest* [Internet]. 2011 [cited 2022 Nov 17];121(4):1344–8. Available from: <https://www.jci.org/articles/view/44656>
11. Schreck KC, Grossman SA, Pratilas CA. BRAF mutations and the utility of RAF and MEK inhibitors in primary brain tumors [Internet]. Vol. 11, *Cancers*. 2019 [cited 2022 Nov 17]. Available from: <https://www.mdpi.com/523400>
12. Buhl JL, Selt F, Hielscher T, Guiho R, Ecker J, Sahm F, et al. The Senescence-associated Secretory Phenotype Mediates Oncogene-induced Senescence in Pediatric Pilocytic Astrocytoma. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2019 [cited 2022 Nov 17];25(6):1851–66. Available from: <https://aacrjournals.org/clincancerres/article-abstract/25/6/1851/82502>
13. Schindler G, Capper D, Meyer J, Janzarik W, Omran H, Herold-Mende C, et al. Analysis of BRAF V600E mutation in 1,320 nervous system tumors reveals high mutation frequencies in pleomorphic xanthoastrocytoma, ganglioglioma and extra-cerebellar pilocytic astrocytoma. *Acta Neuropathol* [Internet]. 2011 Mar [cited 2022 Nov 17];121(3):397–405. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00401-011-0802-6>
14. Koelsche C, Sahm F, Wöhrer A, Jeibmann A, Schittenhelm J, Kohlhof P, et al. BRAF-mutated pleomorphic xanthoastrocytoma is associated with temporal location, reticulin fiber deposition and CD34 expression. *Brain Pathol*. 2014;24(3):221–9.
15. Robinson JP, Vanbrocklin MW, Guilbeault AR, Signorelli DL, Brandner S, Holmen SL. Activated BRAF induces gliomas in mice when combined with Ink4a/Arf loss or Akt activation. *Oncogene* [Internet]. 2010 [cited 2022 Nov 17];29(3):335–44. Available from: <https://www.nature.com/articles/onc2009333>
16. Bakhtiary H, Barzegar M, Shiva S, Poorshiri B, Hajalioghli P, Herizchi Ghadim H. The Effect of Everolimus on Subependymal Giant Cell Astrocytoma (SEGA) in Children with Tuberous Sclerosis Complex. *Iran J Child Neurol* [Internet]. 2021 [cited 2022 Nov 17];15(4):15–25. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8570625/>

17. Sahm F, Reuss D, Koelsche C, Capper D, Schittenhelm J, Heim S, et al. Farewell to oligoastrocytoma: in situ molecular genetics favor classification as either oligodendroglioma or astrocytoma. *Acta Neuropathol* [Internet]. 2014 Oct 1 [cited 2022 Nov 17];128(4):551–9. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00401-014-1326-7>
18. Watanabe T, Vital A, Nobusawa S, Kleihues P, Ohgaki H. Selective acquisition of IDH1 R132C mutations in astrocytomas associated with Li-Fraumeni syndrome. *Acta Neuropathol* [Internet]. 2009 [cited 2022 Nov 17];117(6):653–6. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00401-009-0528-x>
19. Reitman ZJ, Yan H. Isocitrate dehydrogenase 1 and 2 mutations in cancer: Alterations at a crossroads of cellular metabolism [Internet]. Vol. 102, *Journal of the National Cancer Institute*. 2010 [cited 2022 Nov 17]. p. 932–41. Available from: <https://academic.oup.com/jnci/article-abstract/102/13/932/870923>
20. Sierra Benítez EM, León Pérez MQ, Laud Rodríguez L, Carrillo Comas AL, Pérez Ortiz L, Rodríguez Ramos E. Gliomas malignos: biología molecular y detalles oncogénicos. *Rev medica electron* [Internet]. 2018 [cited 2022 Nov 17];40(4):1100–11. Available from: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=83248>
21. Sahm F, Koelsche C, Meyer J, Pusch S, Lindenberg K, Mueller W, et al. CIC and FUBP1 mutations in oligodendrogliomas, oligoastrocytomas and astrocytomas. *Acta Neuropathol*. 2012 Jun;123(6):853–60.
22. Ohgaki H, Dessen P, Jourde B. Genetic pathways to glioblastoma: a population-based study. *Cancer Res* [Internet]. 2004 [cited 2022 Nov 17];64(19):6892–9. Available from: <https://aacrjournals.org/cancerres/article-abstract/64/19/6892/511738>
23. Huang LE, Cohen AL, Colman H, Jensen RL, Fults DW, Couldwell WT. IGF2BP2 expression predicts IDH-mutant glioma patient survival. *Oncotarget* [Internet]. 2017 [cited 2022 Nov 17];8(1):191–202. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5352106/>
24. Sturm D, Witt H, Hovestadt V, Khuong-Quang DA, Jones DTW, Konermann C, et al. Hotspot Mutations in H3F3A and IDH1 Define Distinct Epigenetic and Biological Subgroups of Glioblastoma. *Cancer Cell* [Internet]. 2012 [cited 2022 Nov 17];22(4):425–37. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1535610812003649>

25. Appin CL, Brat DJ. Molecular pathways in gliomagenesis and their relevance to neuropathologic diagnosis [Internet]. Vol. 22, *Advances in Anatomic Pathology*. 2015 [cited 2022 Nov 17]. p. 50–8. Available from: https://journals.lww.com/anatomicpathology/fulltext/2015/01000/Molecular_Pathways_in_Gliomagenesis_and_Their.3.aspx
26. Crespo I, Vital AL, Gonzalez-Tablas M, Patino MDC, Otero A, Lopes MC, et al. Molecular and Genomic Alterations in Glioblastoma Multiforme. *Am J Pathol*. 2015 Jul 1;185(7):1820–33.
27. Buczkowicz P, Hoeman C, Rakopoulos P, ..., Pajovic S. Genomic analysis of diffuse intrinsic pontine gliomas identifies three molecular subgroups and recurrent activating ACVR1 mutations. *Nat Genet* [Internet]. 2014 [cited 2022 Nov 17];46(5):451–6. Available from: <https://www.nature.com/articles/ng.2936>
28. Hashizume R, Andor N, Ihara Y, Lerner R. Pharmacologic inhibition of histone demethylation as a therapy for pediatric brainstem glioma. *Nat Med* [Internet]. 2014 [cited 2022 Nov 17];20(12):1394–6. Available from: <https://www.nature.com/articles/nm.3716>
29. García Figueiras R, Padhani AR, Vilanova JC, Goh V, Villalba Martín YC. Imagen funcional tumoral. Parte 1. *Radiologia* [Internet]. 2010 [cited 2022 Nov 23];52(2):115–25. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0033833810000494>
30. Brynolfsson P, Nilsson D, Henriksson R, Hauksson J, Karlsson M, Garpebring A, et al. ADC texture—an imaging biomarker for high-grade glioma? *Wiley Online Libr* [Internet]. 2014 Oct 1 [cited 2022 Nov 23];41(10). Available from: <https://aapm.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1118/1.4894812>
31. Chenevert TL, Malyarenko DI, Galbán CJ, Gomez-Hassan DM, Sundgren PC, Tsien CI, et al. Comparison of Voxel-Wise and Histogram Analyses of Glioma ADC Maps for Prediction of Early Therapeutic Change. *Tomogr (Ann Arbor, Mich)* [Internet]. 2019 [cited 2022 Nov 23];5(1):7–14. Available from: <https://www.mdpi.com/987256>
32. Van Den Bent MJ. Interobserver variation of the histopathological diagnosis in clinical trials on glioma: A clinician's perspective. *Acta Neuropathol*. 2010 Sep;120(3):297–304.
33. Wu CC, Jain R, Radmanesh A, Poisson LM, Guo WY, Zagzag D, et al. Predicting genotype and survival in glioma using standard clinical MR imaging

- apparent diffusion coefficient images: A pilot study from the cancer genome atlas. *Am J Neuroradiol* [Internet]. 2018 [cited 2022 Nov 23];39(10):1814–20. Available from: <http://www.ajnr.org/content/39/10/1814.abstract>
34. Wang YY, Wang K, Li SW, Wang JF, Ma J, Jiang T, et al. Patterns of tumor contrast enhancement predict the prognosis of anaplastic gliomas with IDH1 mutation. *Am J Neuroradiol* [Internet]. 2015 [cited 2022 Nov 23];36(11):2023–9. Available from: <http://www.ajnr.org/content/36/11/2023.short>
 35. Bush NAO, Chang SM, Berger MS. Current and future strategies for treatment of glioma. Vol. 40, *Neurosurgical Review*. Springer Verlag; 2017.
 36. Barone DG, Lawrie TA, Hart MG. Image guided surgery for the resection of brain tumours. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jan 28;2014(1).
 37. Leroy HA, Vermandel M, Lejeune JP, Mordon S, Reyns N. Fluorescence guided resection and glioblastoma in 2015: A review. *Lasers Surg Med*. 2015 Jul 1;47(5):441–51.
 38. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJB, et al. Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma. *N Engl J Med*. 2005 Mar 10;352(10):987–96.
 39. Van Den Bent MJ, Brandes AA, Taphoorn MJB, Kros JM, Kouwenhoven MCM, Delattre JY, et al. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma: Long-term follow-up of EORTC brain tumor group study 26951. *J Clin Oncol* [Internet]. 2013 [cited 2022 Nov 23];31(3):344–50. Available from: https://www.academia.edu/download/70440691/Adjuvant_Procarbazine_Lomustine_and_Vinc20210928-13739-1moobfh.pdf
 40. Wait SD, Prabhu RS, Burri SH, Atkins TG, Asher AL. Polymeric drug delivery for the treatment of glioblastoma [Internet]. Vol. 17, *Neuro-Oncology*. 2015 [cited 2022 Nov 23]. p. ii9–23. Available from: https://academic.oup.com/neuro-oncology/article-abstract/17/suppl_2/ii9/1073974
 41. Collins SA, Shah AH, Ostertag D, Kasahara N, Jolly DJ. Clinical development of retroviral replicating vector Toca 511 for gene therapy of cancer [Internet]. Vol. 21, *Expert Opinion on Biological Therapy*. Taylor and Francis Ltd.; 2021 [cited 2022 Nov 23]. p. 1199–214. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14712598.2021.1902982>

42. Ellingson BM, Lai A, Harris RJ, Selfridge JM, Yong WH, Das K, et al. Probabilistic radiographic atlas of glioblastoma phenotypes. *Am Soc Neuroradiol* [Internet]. 2013 Mar [cited 2022 Dec 15];34(3):533–40. Available from: <http://www.ajnr.org/content/34/3/533.short>
43. De Luca C, Virtuoso A, Papa M, Certo F, Barbagallo GMV, Altieri R. Regional Development of Glioblastoma: The Anatomical Conundrum of Cancer Biology and Its Surgical Implication. *Cells* 2022, Vol 11, Page 1349 [Internet]. 2022 Apr 15 [cited 2022 Dec 15];11(8):1349. Available from: <https://www.mdpi.com/2073-4409/11/8/1349/htm>
44. Al-Holou WN, Hodges TR, Everson RG, Freeman J, Zhou S, Suki D, et al. Perilesional Resection of Glioblastoma Is Independently Associated with Improved Outcomes. *Neurosurgery*. 2020 Jan 1;86(1):112–21.
45. Shofty B, Constantini S, Bokstein F, Ram Z, Ben-Sira L, Freedman S, et al. Optic pathway gliomas in adults. *Neurosurgery* [Internet]. 2014 [cited 2022 Dec 15];74(3):273–9. Available from: <https://academic.oup.com/neurosurgery/article-abstract/74/3/273/2447594>
46. Ha H, Lim JH. Managing Side Effects of Cytotoxic Chemotherapy in Patients With High Grade Gliomas. *Brain Tumor Res Treat* [Internet]. 2022 [cited 2022 Dec 15];10(3):158. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9353159/>
47. Xue C, Zhang B, Deng J, Liu X, Li S, Zhou J. Differentiating Giant Cell Glioblastoma from Classic Glioblastoma With Diffusion-Weighted Imaging. *World Neurosurg*. 2021 Feb 1;146:e473–8.
48. Han Y, Yan LF, Wang X Bin, Sun YZ, Zhang X, Liu ZC, et al. Structural and advanced imaging in predicting MGMT promoter methylation of primary glioblastoma: A region of interest based analysis. *BMC Cancer* [Internet]. 2018 [cited 2022 Dec 15];18(1). Available from: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-018-4114-2>
49. Wang X, Chen XZ, Shi L, Dai JP. Glioma grading and IDH1 mutational status: assessment by intravoxel incoherent motion MRI. *Clin Radiol* [Internet]. 2019 [cited 2022 Dec 15];74(8):651.e7-651.e14. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009926019301643>
50. Chaulagain D, Smolanka V, Smolanka A. Diagnosis and Management of Astrocytoma: a literature review. *Int Neurol J* [Internet]. 2022 [cited 2022 Dec

- 15];18:2022. Available from: <https://dspace.uzhnu.edu.ua/jspui/handle/lib/44453>
51. Durand-Muñoz C, Flores-Alvarez E, Moreno-Jimenez S, Roldan-Valadez E. Preoperative apparent diffusion coefficient values and tumour region volumes as prognostic biomarkers in glioblastoma: correlation and progression-free survival analyses. *Insights Imaging*. 2019 Dec 1;10(1).
 52. Leibetseder A, Leitner J, Mair MJ, Meckel S, Hainfellner JA, Aichholzer M, et al. Prognostic factors in adult brainstem glioma: a tertiary care center analysis and review of the literature. *J Neurol* [Internet]. 2022 [cited 2022 Dec 15];269(3):1574–90. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00415-021-10725-0>
 53. Kondo M, Uchiyama Y. Apparent diffusion coefficient histogram analysis for prediction of prognosis in glioblastoma. *J Neuroradiol*. 2018 Jul 1;45(4):236–41.
 54. Kurokawa R, Baba A, Kurokawa M, Capizzano A, Hassan O, Johnson T, et al. Pretreatment ADC Histogram Analysis as a Prognostic Imaging Biomarker for Patients with Recurrent Glioblastoma Treated with Bevacizumab: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Neuroradiol* [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2022 Dec 15];43(2):202–6. Available from: <http://www.ajnr.org/content/43/2/202>
 55. López-Cadena, A. F., Moreno-Gómez, L. Ángela, & Guerrero-Gómez, D. A. (2021). Valores del coeficiente de difusión aparente en el diagnóstico diferencial de los tumores de la fosa posterior en población pediátrica de Colombia. *Revista De La Facultad De Medicina*, 70(1), e90537. <https://doi.org/10.15446/revfacmed.v70n1.90537>.
 56. R. Stupp, M. Brada, M.J. van den Bent, J.-C. Tonn, G. Pentheroudakis on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. High-grade glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, CNS malignancies, volume 25, supplement 3, 93-101, september 01, 2014. DOI:<https://doi.org/10.1093/annonc/mdu050>.