



Universitat Autònoma de Barcelona

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

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

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

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA



FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA

TESIS DOCTORAL

**Efectos de los corticoides en el perfil metabólico, en la evolución
y el pronóstico de los pacientes con glioblastoma**

Yislenz Yaderliz Narvárez Martínez

Barcelona, 2018

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA



FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA

TESIS DOCTORAL

**Efectos de los corticoides en el perfil metabólico, en la evolución
y el pronóstico de los pacientes con glioblastoma**

Yislenz Yaderliz Narváez Martínez

Directoras: Sonia Del Barco Berrón y Carme Balañá Quintero

Tutor: Evarist Feliu

Barcelona, 2018



Dña. SONIA DEL BARCO BERRÓN, PROFESORA ASOCIADA DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE GIRONA

CERTIFICA QUE

El proyecto de tesis doctoral realizado bajo mi dirección por Doña Yislenz Yaderliz Narváez Martínez, titulado “Efectos de los corticoides en el perfil metabólico, la evolución y el pronóstico de los pacientes con glioblastoma”, reúne los requisitos científicos y formales suficientes para ser presentado y defendido ante el Tribunal correspondiente y así optar al grado de Doctor por la Universidad Autónoma de Barcelona.

Y para que conste a todos los efectos, firmo la siguiente certificación en Girona a cuatro de mayo de 2018.

A handwritten signature in blue ink, consisting of several loops and a long horizontal stroke extending to the right.

Fdo: Sonia del Barco Berrón
Profesora Asociada de la Universidad de Girona
Unidad de cáncer de mama y SNC
Instituto Catalán de Oncología (Girona)



**Universitat Autònoma
de Barcelona**

Dña. CARMEN BALAÑÀ QUINTERO, PROFESORA ASOCIADA DEL
DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE
BARCELONA

CERTIFICA QUE

El proyecto de tesis doctoral realizado bajo mi dirección por Doña Yislenz Yaderliz Narváez Martínez, titulado “Efectos de los corticoides en el perfil metabólico, la evolución y el pronóstico de los pacientes con glioblastoma”, reúne los requisitos científicos y formales suficientes para ser presentado y defendido ante el Tribunal correspondiente y así optar al grado de Doctor por la Universidad Autónoma de Barcelona.

Y para que conste a todos los efectos, firmo la siguiente certificación en Badalona a dos de mayo de 2018.

Fdo: Carmen Balañà Quintero
Profesora Asociada UAB
Coordinadora de Investigación del Servicio de Oncología Médica.
Instituto Catalán de Oncología (Badalona)



**Universitat Autònoma
de Barcelona**

D. EVARIST FELIU, CATEDRÁTICO DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA

CERTIFICA QUE

El proyecto de tesis doctoral realizado bajo mi tutoría por Doña Yislenz Yaderliz Narváez Martínez, titulado “Efectos de los corticoides en el perfil metabólico, la evolución y el pronóstico de los pacientes con glioblastoma”, reúne los requisitos científicos y formales suficientes para ser presentado y defendido ante el Tribunal correspondiente y así optar al grado de Doctor por la Universidad Autónoma de Barcelona.

Y para que conste, firmo la siguiente certificación en Badalona a cuatro de mayo de 2018.

Fdo Evarist Feliu Frasnado
Profesor Catedrático de la UAB

**A mi madre María Nelly
A mi esposo Marc
A mi tío Ernesto**

AGRADECIMIENTOS

Quiero dedicar un especial agradecimiento a mis directoras de tesis, Dra. Sonia Del Barco Berrón y Dra. Carme Balañá Quintero, por su paciencia y dedicación. A Sonia por su cercanía y darme la oportunidad de aprender de ella tanto a nivel laboral como a nivel personal. A Carme por apoyarnos en este proyecto y aportarnos su amplia experiencia en el campo de la neuro-oncología.

Al Dr. Evarist Feliu, mi tutor de tesis, por compartir su tiempo y sabiduría de tantos años, para que esta tesis se pudiera realizar.

A María Buxó, estadística del IDIGIB, por su inestimable ayuda y soporte en el desarrollo estadístico de esta tesis.

Al equipo de Neurocirugía del Hospital Universitario de Girona Dr. Josep Trueta: Agradecerles su inestimable apoyo durante estos años en la tarea de inclusión de pacientes en el estudio y al seguimiento de los mismos durante mis periodos de ausencia del hospital por mi rotatorio obligatorio durante la residencia.

Al Instituto de Diagnóstico por la Imagen (IDI) Girona. En especial al Dr. Josep Puig, a Gerard Blasco, a los residentes de radiología, en especial a Alfredo Gimeno. Gracias por sumar el trabajo de su unidad de investigación a nuestro trabajo.

Al Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta. Quisiera agradecer en especial a la Dra. Gemma Mateu el haber compartido su experiencia y haber colaborado en el manejo de las muestras de los tumores, así como su especial interés en la realización de estudios moleculares. El apoyo e interés que ha demostrado han sido de inestimable ayuda para desarrollar este proyecto.

Al Dr. Jordi Gich, neuropsicólogo del Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta y a sus estudiantes del máster en Neuropsicología de la Universidad de Girona, por su valiosa aportación en la exploración neurológica inicial de los pacientes con glioblastoma.

Mención especial merece la Dra. Roser García-Armengol, quien me animó e impulsó a realizar esta tesis. Con su ejemplo me enseñó que si una persona tiene fuerza de voluntad y dedicación, puede lograr lo que se proponga.

Gracias a mi madre, quien me ha apoyado durante estos años y me ha enseñado que no hay mejor recompensa que el trabajo bien hecho. A mi tío Ernesto, por su apoyo incondicional en todos mis proyectos académicos. Y a mi esposo, también médico, que con su ejemplo diario me anima a querer ser cada día mejor médico, y a que mi principal objetivo sea el bienestar de mis pacientes.

Y sobre todo quiero agradecer a los pacientes y sus familias, que con su colaboración y paciencia han contribuido a la realización de esta tesis y han hecho de mí, una mejor profesional.

ABREVIATURAS

2D	2 dimensiones
5-ALA	Ácido 5-aminolevulínico, 5-aminolevulinic acid
AA	Astrocitoma Anaplásico
ADC	Coefficiente de difusión aparente, Apparent Diffusion Coefficient
ADN	Ácido Desoxirribonucleico
ARM	Angiografía por Resonancia Magnética
ATP	Adenosina Trifosfato, Adenosine Triphosphate
ATRX	Alfa-Talasemia con retraso mental ligado al X, Alpha-thalassemia X-linked intellectual disability
BCL-2	Proteína 2 de la Leucemia/Linfoma de Células B, B-Cell lymphoma 2
BHE	Barrera Hemato-Encefálica
BTIC	Células Inicadoras de Tumor Cerebral, Brain Tumor Initiators Cells
CDKN2A	Inhibidor Dependiente de la Ciclina-Cinasa Subunidad Alfa, Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor 2 Alpha
CPT-11	Irinotecan
CTT	Lista de Ensayos de Tratamiento del Colesterol, Cholesterol Treatment Trialist
DM	Diabetes Mellitus
DSC	Susceptibilidad Dinámica de Contraste, Dynamic Susceptibility-Weighted Contrast-Enhance
DTI	Secuencias de Imagen por Difusión de Tensores, Diffusion Tension Imaging
DWI	Imágenes Ponderadas de Difusión, Diffuse Weighted Imaging
EANO	Asociación Europea de Neuro-Oncología, European Association of Neuro-Oncology
ECOG	Grupo Cooperador Occidental de Oncología, Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico, Epidermal Growth Factor Receptor
EORTC	Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer, European Organisation for Research and Treatment of Cancer

EPOC	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
FDA	Agencia de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos, Food and Drug Administration
FDG	Fluorodesoxiglucosa, Fluorodeoxyglucose
FLAIR	Secuencia de Recuperación Inversa del Fluido Atenuado, Fluid Attenuated Inversion Recovery
GBM	Glioblastoma
GBMP	Glioblastoma Primario
GBMS	Glioblastoma Secundario
GERQ	Grado de Extensión de la Resección Quirúrgica
GLUT 3	Transportador de Glucosa Tipo 3, Glucose Transporter Type 3
GLUT 4	Transportador de Glucosa Tipo 4, Glucose Transporter Type 4
Gy	Greys
HbA	Hemoglobina glicosilada
HBPM	Heparina de Bajo Peso Molecular
HDL	Lipoproteína de alta densidad, High Density Lipoprotein
HTA	Hipertensión Arterial
IARC	Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer, International Agency of Research on Cancer
IDH	Isocitrato Deshidrogenasa, Isocitrate Dehydrogenase
IGF	Factor de Crecimiento Insulinoide, Insulin Growth Factor
IGF-1R	Receptor del Factor de Crecimiento Insulinoide Tipo 1, Insulin Growth Factor-1 Receptor
IL	Interleucina, Interleukin
ILE	Intervalo Libre de Enfermedad
IMC	Índice de Masa Corporal
IR	Receptor de Insulina, Insulin Receptor
kHz	Kilohercios
KPS	Escala de Karnofsky
LCR	Líquido Cefalorraquídeo
LDL	Lipoproteína de baja densidad, Low Density Lipoprotein
MAPK	Proteína Cinasa Activada por Mitógenos, Mitogen-activated protein kinase

MET	¹¹ C-Metionina
MGMT	O ⁶ -Metilguanina-ADN-Metiltransferasa, O ⁶ -Methylguanine-DNA-Methyltransferase.
MMSE	Prueba Mini del Estado Mental, Mini Mental State Examination
MMP	Metaloproteinasas, Metalloproteinases
MPK-1	Fosfatasa 1- Cinasa MAPK, MAPK Phosphatase 1
MS-MLPA	Amplificación Múltiple Ligando Dependiente de la Metilación-Específica, Methylation-Specific Multiplex Ligation-Dependent Amplification.
NAA	N-Acetil-Aspartato, N-Acetyl-Aspartate
NANO	Evaluación Neurológica en Neuro-Oncología, Neurological Assessment in Neuro-Oncology
NCIC	Instituto Nacional de Cáncer de Canadá, National Cancer Institute of Canada
NF1	Neurofibrina 1
NOS	Óxido Nítrico Sintetasa, Nitric Oxide Synthase
NPS	Escala de Evaluación Neurológica, Neurological Performance Scale
OA	Oligodendroglioma Anaplásico
OMS	Organización Mundial de la Salud
P53	Proteína de Supresión Tumoral 53
PCR	Reacción en Cadena de la Polimerasa, Polymerase Chain Reaction
PDGFRA	Receptor Alfa del Factor de Crecimiento Derivado de las Plaquetas, Platelet-Derived Growth Factor Alpha
PDK	Piruvato Deshidrogenasa Cinasa, Piruvate Dehydrogenase
PET	Tomografía por Emisión de Positrones, Positron Emission Tomography
PI3K	Fosfatidil Inositol 3-Cinasa, Phosphatidylinositol-3-OH Kinasa
PKM 2	Piruvato Cinasa M2, Pyruvate Kinase M2
PNET	Tumor Neuroectodérmico Primitivo, Primitive Neuroectodermal Tumor
PPAR α	Receptor Activado de Proliferación de los Peroxisomas Alfa, Receptor Peroxisoma Proliferator-Activated α
PSQ	Pirosecuenciación, Pyrosequencing
PTEN	Homólogo de Fosfatasa y Tensina, Phosphatase and Tensin Homolog
QT	Quimioterapia

RANO	Evaluación de la Respuesta en Neuro-Oncología, Response Assessment in Neuro-Oncology
RB	Retinoblastoma
rCBV	Volumen Sanguíneo Cerebral relativo, relative Cerebral Blood Volumen
RM	Resonancia Magnética
RMi	Resonancia Magnética Intraoperatoria
RNL	<i>Ratio</i> Neutrófilos-Linfocitos
RPA	Análisis de División Recurrente, Recursive Partitioning Analysis
RT	Radioterapia
RTK	Receptor de la Tirosina Kinasa, Receptor of Tirosin Kinasa
SG	Supervivencia Global
SNC	Sistema Nervioso Central
SREBP1	Proteína de Unión al Elemento Regulador de Esteroles 1, Sterol Regulatory Element-Binding Protein 1
WI	Imágenes Ponderadas, Weighted Imaging
TAC	Tomografía Axial Computarizada
TAM	Macrófagos o Monocitos Asociados al Tumor, Tumor-Associated Macrophages or Monocytes
TCE	Traumatismo Cráneo-Encefálico
TCGA	Atlas del Genoma del Cáncer, The Cancer Genoma Atlas
TEP	Trombo-Embolismo Pulmonar
TMZ	Temozolamida
TP53	Gen de la Proteína de Supresión Tumoral 53
TTFIELDS	Campos Eléctricos Alternantes para el Tratamiento Tumoral, Tumor-Treating Fields
TV	Trombosis Venosa
VEGF	Factor de Crecimiento Endotelial Vascular, Vascular Endothelial Growth Factor
VLDL	Lipoproteína de muy baja densidad, Very Low Density Lipoprotein

ÍNDICE

ABREVIATURAS	i
ÍNDICE	v
Resumen	xii
Abstract.....	xv
1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1 Glioblastoma: definición e incidencia	2
1.2 Histología	3
1.3 Contexto histórico	5
1.4 Biología molecular	6
1.5 Etiopatogenia.....	9
1.6 Metástasis.....	10
1.7 Características clínico – radiológicas	11
1.7.1 Clínica	11
1.7.2 Radiología.....	12
1.7.2.1 Pseudoprogresión.....	16
1.7.2.2 Radionecrosis	17
1.8 Tratamiento actual del glioblastoma	18
1.8.1 Cirugía	18
1.8.2 Radioterapia	20
1.8.3 Quimioterapia y terapia biológica.....	21
1.8.3.1 Nitrosoureas	21

1.8.3.2 Temozolamida	21
1.8.3.3 Antiangiogénicos	22
1.8.4 Tratamiento de la recurrencia.....	24
1.8.4.2 Tratamientos emergentes.....	25
1.8.5 Evaluación de la respuesta al tratamiento	26
1.9 Factores pronósticos.....	27
1.10 Corticoides y glioblastoma	29
1.10.1 Corticoides	29
1.10.2 Efecto de los corticoides en el tratamiento del glioblastoma	32
1.11 Metabolismo cerebral en el glioblastoma	34
2. HIPÓTESIS.....	36
3. OBJETIVOS.....	38
3.1 Objetivo principal:	39
3.2 Objetivos específicos:.....	39
4. MATERIAL Y MÉTODOS	40
4.1 Diseño y Población de estudio	41
4.2 Criterios de inclusión/exclusión del estudio	41
4.2.1 Criterios de inclusión.....	41
4.2.2 Criterios de exclusión	42
4.3 Variables	42
4.3.1 Variables dependientes.....	42
4.3.2 Variables explicativas	43
4.4 Protocolo de seguimiento.....	45
4.4.1 Valoración al diagnóstico	45
4.4.2 Seguimiento	45

4.5 Análisis estadístico	48
4.6 Consideraciones éticas.....	50
5. RESULTADOS	52
5.1 Características de la población global.....	53
5.1.1 Características de los pacientes incluidos (Población ITT)	55
5.1.2 Clínica al diagnóstico	57
5.1.3 Localización tumoral	58
5.1.4 Perfil metabólico al diagnóstico	58
5.1.5 <i>Ratio</i> neutrófilos – linfocitos	59
5.1.6 Valoración neurológica y funcional al diagnóstico	59
5.1.7 Tratamiento con corticoides	60
5.1.8 Tratamiento antimicobial	60
5.1.9 Tratamiento quirúrgico	61
5.1.10 Esquema de tratamiento oncológico	61
5.1.11 Estudios moleculares	62
5.2 Seguimiento	63
5.2.1 Perfil metabólico	63
5.2.1.1 Índice de masa corporal	63
5.2.1.2 Perfil glicémico	64
5.2.1.3 Perfil lipídico	65
5.2.2 Perfil metabólico y supervivencia	67
5.2.2.1 Perfil metabólico basal e intervalo libre de enfermedad	68
5.2.2.2 Perfil metabólico basal y supervivencia global	70
5.2.3 <i>Ratio</i> neutrófilos – linfocitos	72
5.2.4 Tratamiento quirúrgico y corticoides	73

5.2.5 Otros factores pronósticos en el glioblastoma.....	76
5.2.5.1 Factores pronósticos e intervalo libre de enfermedad.....	76
5.2.5.2 Factores pronósticos y supervivencia global	80
6. DISCUSIÓN	85
6.1 Incidencia y epidemiología	86
6.2 Perfil metabólico.....	87
6.2.1 Perfil glicémico	87
6.2.2. Perfil lipídico.....	94
6.2.3 Índice de masa corporal	97
6.3 Tratamiento quirúrgico y dexametasona.....	99
6.3.1 La localización tumoral y la planificación quirúrgica	99
6.3.2 Resección quirúrgica	101
6.3.3 ¿Cuándo iniciar la concomitancia?	104
6.4 Otros factores pronósticos en glioblastoma	105
6.4.1 La edad como factor pronóstico en glioblastoma	105
6.4.2 El género como factor pronóstico en glioblastoma	107
6.4.3 Estudios moleculares como factores pronósticos en glioblastoma	108
6.4.4 Crisis comiciales como factor pronóstico en glioblastoma	110
6.4.5 Evaluación del estado funcional y neurológico como factor pronóstico en glioblastoma.....	112
6.4.6 <i>Ratio</i> Neutrófilos – Linfocitos como factor pronóstico en glioblastoma.....	113
6.5 Limitaciones	115
6.6 Fortalezas.....	115
7. CONCLUSIONES.....	116
8. FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN	118
9. BIBLIOGRAFÍA.....	120

10. ANEXOS.....	144
10.1 Análisis estadísticos no incluidos en el informe final.....	145
10.2 Test Minimental de Folstein	147
10.3 Escala de evaluación neurológica (Neurological performance scale)	148
10.4 Escala de Karnofsky (KPS)	149
10.5 Otras escalas mencionadas pero no utilizadas	150
10.6 Criterios RANO (Response Assessment on Neuro-Oncology)	151
10.7 Escala NANO (Neurological Assessment on Neuro-Oncology)	153
10.8 Consentimiento informado.....	155
10.9 Hoja de dosis diaria de dexametasona y actividad física	157

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Corte histológico con hematoxilina y eosina de un glioblastoma	4
Figura 2. Resonancia magnética cerebral con cortes axiales de un glioblastoma	14
Figura 3. Resonancia magnética cerebral secuencia por difusión de tensores	15
Figura 4. Colocación de los campos eléctricos alternantes	25
Figura 5. Esquema de seguimiento de los pacientes en estudio	46
Figura 6. Curvas de supervivencia global de la población general	53
Figura 7. Diagrama CONSORT	55
Figura 8. Sintomatología al diagnóstico	57
Figura 9. MGMT* estratificado por edad y género	62
Figura 10. Índice de masa corporal media basal vs. progresión	64
Figura 11. Perfil glicémico basal vs. progresión	65
Figura 12. Perfil lipídico basal vs. progresión	66
Figura 13. Curva de supervivencia para el ILE* y para la SG*	68
Figura 14. Curva de supervivencia para el ILE* según la presencia de episodios de hiperglicemia	69
Figura 15. Curva de SG* según la presencia de episodios de hiperglicemia.....	71
Figura 16. Tratamiento quirúrgico vs. Lateralidad y vs. Edad	73
Figura 17. Tratamiento quirúrgico vs. Dosis de dexametasona durante la concomitancia	74
Figura 18. Tratamiento quirúrgico vs. Dosis total de dexametasona durante el ILE*	75
Figura 19. Curva de supervivencia para el ILE* según género	76
Figura 20. Curva de supervivencia para el ILE* según la metilación de MGMT*	77
Figura 21. Curva de supervivencia para el ILE* según la RNL* al final de la concomitancia	79
Figura 22. Curva de SG* según el promotor de la MGMT*	82

* Remitir a abreviaturas.

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Protocolo de seguimiento	47
Tabla 2. Características de los pacientes incluidos	56
Tabla 3. Perfil metabólico al diagnóstico	59
Tabla 4. Regresión lineal múltiple del perfil metabólico.....	67
Tabla 5. Modelo univariante de Cox para el ILE* del perfil metabólico	70
Tabla 6. Modelo univariante de Cox para la SG* del perfil metabólico	72
Tabla 7. Modelo Univariante de Cox para el ILE* de los factores pronósticos en glioblastoma	80
Tabla 8. Modelo Univariado de la SG de los factores pronósticos en glioblastoma	84
Tabla 9. Modelo Univariado y Multivariado de Cox para el ILE*	145
Tabla 10. Modelo Univariado y Multivariado de Cox para la SG*	146

* Remitir a abreviaturas.

Resumen

Introducción

El Glioblastoma (GBM) es el tumor maligno primario del Sistema Nervioso Central (SNC) más frecuente. La incidencia oscila entre 3 – 4 x 100.000 habitantes/año. Presenta dos picos de incidencia, pero es más frecuente en la séptima década de la vida. La supervivencia media es 6 a 16 meses. Uno de sus principales factores pronósticos es el estado de metilación del promotor de la enzima O⁶-metilguanina-DNA-transferasa (MGMT). En el manejo habitual del GBM se incluye el uso de corticoides al diagnóstico y a lo largo de la enfermedad como tratamiento sintomático.

Objetivo

Establecer si los corticoides producen modificaciones en el perfil metabólico de los pacientes diagnosticados de GBM de nuestro centro e influyen en su pronóstico.

Metodología

Estudio piloto observacional prospectivo. Se incluyeron pacientes diagnosticados de GBM “*de novo*” entre noviembre de 2013 y junio de 2016 con edad comprendida 18-75 años. Todos eran residentes en la provincia de Girona y debían hacer radioterapia/quimioterapia concomitante en nuestro centro.

Principales variables dependientes: el intervalo libre de enfermedad (ILE), la supervivencia global (SG) y el perfil metabólico (índice de masa corporal (IMC), hemoglobina glicosilada (HbA), insulina, factor de crecimiento insulinoide 1 (IGF-1), colesterol y triglicéridos).

Para el análisis de los cambios en el perfil metabólico se realizó un modelo de regresión lineal múltiple. Los análisis de supervivencia, tanto para el ILE como para la SG, se realizaron mediante las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier (Log-Rank test) y mediante el modelo univariante de Cox, con sus respectivos intervalos de confianza al 95% (IC al 95%).

Resultados

Durante el periodo de estudio fueron diagnosticados 75 casos de GBM. 32 pacientes fueron incluidos para seguimiento.

El ILE fue de 8,0 meses (IC al 95%: 4,5 – 11,4) y la SG fue de 18,8 meses (IC al 95%: 15,2 – 22,4).

La dosis media de dexametasona durante la concomitancia fue de 2,3 mg/día. La dosis total media de dexametasona desde fin de quimio/radioterapia hasta la progresión fue de 337,1 mg. La dosis de dexametasona durante la concomitancia $>1,5$ mg/día (ILE: HR: 1,0; IC al 95%: 0,5 – 2,3; $p=0,9$. SG: HR: 1,6; IC al 95%: 0,6 – 3,9; $p=0,3$) ó >4 mg/día (ILE: HR: 0,8; IC al 95%: 0,3 – 2,0; $p=0,6$. SG: HR: 1,2; IC al 95%: 0,4 – 3,3; $p=0,8$) no fue factor pronóstico para la supervivencia en nuestra muestra.

El uso de corticoides no influyó en la evolución del perfil glicémico medido por HbA, glicemia, insulina e IGF-1. El colesterol presentó un aumento promedio de 20,5 mg/dL desde el diagnóstico hasta la progresión (IC al 95%: 1,3 – 39,8; $p=0,04$). El tratamiento con dosis totales de dexametasona durante el ILE >250 mg, aumentaron las cifras de colesterol total en 45 mg/dL (IC al 95%: 9,9 – 80,8; $p=0,01$).

Los pacientes con resecciones quirúrgicas $\leq 67\%$ requirieron una dosis acumulada de dexametasona >250 mg ($p=0,02$) durante el ILE. El grado de extensión de resección quirúrgica (GERQ) no fue factor pronóstico (ILE: HR: 2,0; IC al 95%: 0,8 – 4,6; $p=0,12$. SG: HR: 0,9; IC al 95%: 0,4 – 2,4; $p=0,8$)

Las mujeres tuvieron un ILE mayor que los hombres (HR: 0,38; $p=0,036$). Los pacientes con una *ratio* neutrófilos-linfocitos (RNL) >4 al final de la concomitancia tuvieron un mejor ILE (HR: 0,22; $p=0,009$). La metilación del promotor del gen de la enzima MGMT fue un factor de buen pronóstico tanto para el ILE y la SG (ILE: HR: 0,11 $p<0,001$; SG: HR: 0,15 $p=0,001$).

Conclusiones

- La dosis media de dexametasona durante la concomitancia recibida por los pacientes de nuestra serie fue de 2,3 mg/día y la dosis total acumulada durante el ILE fue de 337,1 mg. Independientemente de las dosis de corticoides recibidas durante la concomitancia o tras ella y hasta la progresión no se objetivaron cambios en el perfil glicémico de los pacientes.

- Una dosis total >250 mg de dexametasona desde la cirugía hasta la progresión se asoció a un aumento del colesterol total en 45 mg/dL, sin que esto constituya un factor pronóstico.
- Los pacientes con resecciones tumorales ≤67% requirieron mayores dosis de dexametasona desde la concomitancia hasta la recidiva tumoral. Sin embargo, la resección quirúrgica no fue un factor pronóstico.
- Ser mujer, presentar una RNL >4 y tener MGMT metilado fueron factores pronósticos favorables para el ILE. Para la SG solamente tener MGMT metilado fue un factor de buen pronóstico.

Abstract

Introduction

Glioblastoma (GBM) is the most common type of primary malignant tumor of the Central Nervous System (CNS). The Incidence ranges 3 – 4 x 100.000 inhabitants/year. The tumor presents two incidence peaks, but it is more frequent in the seventh decade of life. The mean survival is 6 to 16 months. One of its main prognostic factors is the methylation status of the promoter of the enzyme o⁶-methylguanine-DNA transferase (MGMT). The usual management of GBM includes the use of corticosteroids at diagnosis and throughout the disease as a symptomatic treatment.

Objective

To establish if corticosteroids produce changes in the metabolic profile of patients diagnosed with GBM in our center and influence their prognosis.

Methods

Prospective observational pilot study. We included patients diagnosed with GBM "de novo" between November 2013 and June 2016 with an age of 18 – 75 years. All were residents in the province of Girona and had to do concomitant radiotherapy / chemotherapy in our center.

Main dependent variables: progression free survival (PFS), overall survival (OS) and metabolic profile (body mass index (BMI), glycosylated hemoglobin (HbA), insulin, insulin-like growth factor 1 (IGF-1) , cholesterol and triglycerides).

For the analysis of the changes in the metabolic profile, a multiple linear regression model was performed. Survival analyzes, for both PFS and OS, were performed using the Kaplan-Meier survival curves (Log-Rank test) and the Cox univariate model, with their respective confidence intervals at 95% (CI 95%).

Results

During the study period, 75 cases of GBM were diagnosed. 32 patients were included for follow-up. PFS was 8.0 months (95% CI: 4.5 – 11.4) and OS was 18.8 months (95% CI: 15.2 – 22.4).

The average dose of dexamethasone during concomitance was 2.3 mg/day. The mean total dose of dexamethasone from the end of chemo/radiotherapy until progression was 337.1 mg. The dose of dexamethasone during concomitance >1.5 mg/day (PFS: HR: 1.0, 95% CI: 0.5 – 2.3, $p= 0.9$, OS: HR: 1.6; 95% CI: 0.6 – 3.9, $p= 0.3$) or >4 mg/day (PFS: HR: 0.8, 95% CI: 0.3 – 2.0, $p= 0.6$, OS: HR: 1.2, 95% CI: 0.4 – 3.3, $p= 0.8$) was not a prognostic factor for survival in our sample.

The use of corticosteroids did not influence the evolution of the glycemic profile measured by HbA, glycemia, insulin and IGF-1. Cholesterol showed an average increase of 20.5 mg/dL from diagnosis to progression (95% CI: 1.3 – 39.8, $p= 0.04$). Treatment with total doses of dexamethasone during the PFS >250 mg increased total cholesterol levels by 45 mg/dL (95% CI: 9.9 – 80.8, $p= 0.01$).

Patients with surgical resections $\leq 67\%$ required cumulative doses of dexamethasone >250 mg ($p= 0.02$) during PFS. The surgical extent of resection (EOR) was not a prognostic factor (PFS: HR: 2.0; 95% CI: 0.8 – 4.6; $p= 0.12$. OS: HR: 0.9; 95% CI: 0.4 – 2.4; $p= 0.8$).

Women had a PFS greater than men (HR: 0.38, $p= 0.036$). Patients with a neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) >4 at the end of the concomitance had a better PFS (HR: 0.22, $p= 0.009$). Methylation of the gene promoter of the MGMT enzyme was a good prognostic factor for both PFS and OS (PFS: HR: 0.11 $p= <0.001$, OS: HR: 0.15 $p= 0.001$).

Conclusions

- The mean dose of dexamethasone during the concomitance received by the patients in our series was 2.3 mg/day and the cumulative dose during the PFS was 337.1 mg. Regardless of the doses of corticosteroids received during or after concomitance and until progression, no changes were observed in the glycemic profile of the patients.

- A total dose >250 mg of dexamethasone from surgery to progression was associated with an increase in total cholesterol by 45 mg/dL, without it being a prognostic factor.
- Patients with tumor resections $\leq 67\%$ required higher doses of dexamethasone from concomitance to tumor recurrence. Nevertheless, the surgical resection was not a prognostic factor.
- Being woman, presenting a NLR >4 and having methylated MGMT were favorable prognostic factors for the PFS. For the OS only having methylated MGMT was a factor of good prognosis.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Glioblastoma: definición e incidencia

Los gliomas son tumores derivados de las células gliales (astrocitos u oligodendrocitos). Representan el 2% de todos los tumores. Histológicamente, los gliomas más frecuentes son: el astrocitoma (60-70%), el oligodendroglioma (10-30%) y el ependimoma (<10%) (1).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), los gliomas se pueden dividir en 4 grados según su agresividad. El **grado I** son lesiones con baja tasa de proliferación y la resección quirúrgica completa suele ser curativa; su principal representante es el astrocitoma pilocítico (2,3). El **grado II**, o bajo grado, son lesiones infiltrativas con tendencia a recurrir, presentan atipia celular pero sin anaplasia ni actividad mitótica. Su principal representante es el astrocitoma difuso de bajo grado. Este tumor puede progresar a lesiones de alto grado. Las lesiones de alto grado, son el **grado III** y el **grado IV**. Las lesiones **grado III** están representadas por lesiones que muestran atipia celular acompañada de anaplasia y actividad mitótica; sus principales representantes son el astrocitoma anaplásico (AA) y el oligodendroglioma anaplásico (OA). El **grado IV**, son lesiones que además presentan proliferación microvascular y/o necrosis; el glioblastoma (GBM) es su único representante (2–5).

De los distintos tumores gliales mencionados, el GBM es el más frecuente (45-50%) (6–8). A su vez, es el segundo tumor cerebral primario más frecuente (15%), después del meningioma (8). Es de destacar su elevada agresividad, con una supervivencia a 5 años menor del 5% (9).

En la infancia, los gliomas son los tumores del Sistema Nervioso Central (SNC) más comunes, constituyendo un 53% de los tumores en niños entre los 0-14 años, y un 37% en los adolescentes entre 15-19 años. A diferencia de lo que ocurre en la edad adulta, el GBM en la infancia no es el tumor glial predominante, sino que constituye el 3% de todos los tumores cerebrales reportados en personas de 0-19 años, con una incidencia mayor en niños que en niñas (10,11).

La incidencia publicada por la OMS para Europa y Norte América es de 3 - 4 x 100.000 habitantes/año; sin embargo, en países como la República de Corea del Sur, la incidencia reportada es 0,59 x 100.000 habitantes/año (3,5,9,12).

Se estima que el tiempo medio de progresión de un AA (grado III) a GBM es de 2 años y la evolución de un astrocitoma de bajo grado (grado II) a GBM es de 5 años (13). Además, algunos estudios sugieren que en mujeres, la progresión de una lesión de bajo grado a GBM es más rápida (13). Resulta interesante mencionar que, en la población mayor de 70 años, no existen diferencias en cuanto a supervivencia entre el AA y el GBM (14).

El GBM puede ser primario (“*de novo*”) (90-95%), o ser secundario a un glioma de grado II o III (5-10%) aunque histopatológicamente son indistinguibles. Clínicamente el glioblastoma primario (GBMP) aparece en pacientes mayores con una edad media de 62 años, es más frecuente en hombres (*ratio* 1,4:1), suele ser de localización supratentorial. El GBMP tiene una supervivencia media de 6,3 meses vs. 16,8 meses del glioblastoma secundario (GBMS). Éste aparece antes, a los 45 años; también es más frecuente en varones (*ratio* 1,12:1), se localiza especialmente en los lóbulos frontales y tiene más altas tasas de metilación del promotor O⁶-metilguanina-DNA metiltransferasa (MGMT). Una de las principales diferencias entre el GBMP y el GBMS es la presencia/ausencia de mutación en el gen de la *isocitrato deshidrogenasa 1 y 2 (IDH 1 e IDH 2)*. Así, este gen se encuentra no mutado (*wild-type*) en la gran mayoría de GBMPs (90-95%), mientras que sí está mutado en las formas secundarias (70-80%). Por lo tanto, la presencia de mutación en este gen se asocia al GBMS y a un mejor pronóstico (1,3,4,15,16).

1.2 Histología

El GBM es un tumor infiltrante que presenta márgenes mal delimitados; macroscópica e histológicamente es muy heterogéneo (15), con astrocitos pleomórficos que contienen una atipia nuclear muy evidente, un elevado índice mitótico y proliferación microvascular y/o necrosis, los cuales son imprescindibles para realizar el diagnóstico (1,5,15) (**Figura 1A**). Esta abundante proliferación vascular (neoangiogénesis) favorece su rápido crecimiento (17), con expansión e infiltración del parénquima cerebral normal periférico. Es bien conocido que la proliferación microvascular y la necrosis son factores de mal pronóstico en diversos tumores (17,18).

La necrosis histológicamente se observa como unos coágulos amarillos o blancos. A nivel microscópico, se observan en diferentes estados de degeneración, acompañadas

de vasos sanguíneos dilatados y necróticos. Otra forma de necrosis, es la forma en empalizada (5) (**Figura 1B**).

La forma de necrosis en empalizada está constituida por células gliales múltiples: pequeñas, irregulares y densamente empaquetadas. Estas células están asociadas al rápido crecimiento tumoral del GBM y son secundarias a: a) oclusión vascular, posiblemente secundaria a trombosis vascular intratumoral, b) la hipoxia alrededor de las zonas de oclusión vascular, c) crecimiento celular hacia la periferia alejándose de las áreas de hipoxia, creando un movimiento periférico en forma de onda (en empalizada), d) muerte de las células no migradas, creando las áreas centrales de necrosis, e) secreción de factores proangiogénicos como el factor de crecimiento endotelial (VEGF) y la interleucina 8 (IL-8) por parte de las células en empalizada hipoxémicas, f) una hiperrespuesta angiogénica en las regiones periféricas y g) crecimiento tumoral hacia las regiones de neovascularización (5,18).

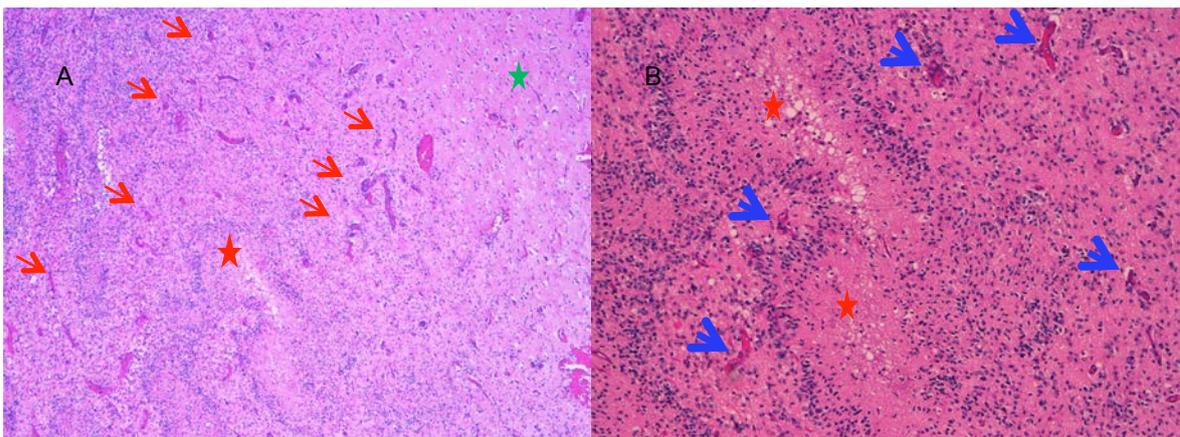


Figura 1. Corte histológico con hematoxilina y eosina de un glioblastoma

En la figura 1A: Se observa un aumento de la celularidad glial, con áreas con necrosis (estrellas rojas) y proliferación microvascular (flechas rojas). En el extremo superior derecho se observa parénquima cerebral más o menos preservado (estrella verde). En la figura 1B: A mayor aumento se observa mejor la necrosis en empalizada (estrella roja) acompañada de atipia celular y de proliferación microvascular. Fuente: Dra. Gemma Mateu, Hospital Universitari de Girona, Dr. Josep Trueta.

La neovascularización en los gliomas es señal de malignización. Esta neoangiogénesis se regula por la secreción de VEGF en respuesta a la hipoxia y a la degradación y remodelación de la matriz extracelular por el tumor. Los vasos sanguíneos neoformados son desorganizados y presentan alteraciones del recubrimiento de los pericitos y de la membrana basal. Estas anomalías de la pared vascular conllevan una permeabilidad aumentada, ocasionando una pérdida de la función de la barrera hematoencefálica (BHE) (1).

Según la última clasificación de la OMS publicada en el 2016 (5) las variantes histológicas de GBMP incluyen:

- El *GBM de célula gigante*: Contiene numerosas células gigantes multinucleadas, las cuales ocasionalmente pueden tener una red abundante de reticulina. Usualmente son lesiones circunscritas, con un mejor pronóstico que el GBM convencional
- El *gliosarcoma*: presenta células con diferenciación glial y mesenquimal. Afecta principalmente a los adultos. Se asocia principalmente al GBM pero también se puede asociar a ependimomas y a oligodendrogliomas. Puede surgir *de novo* o en una fase post-tratamiento del GBM. Ocasionalmente diseminan sistémicamente o al cráneo.
- El *GBM epitelioide*: es un astrocitoma difuso de alto grado, con células epitelioides empaquetadas y algunas células rabdoideas, las cuales presentan actividad mitótica, proliferación microvascular y necrosis. Es más frecuente en niños y adultos jóvenes. Se localiza preferentemente en el cerebelo y en el diencefalo; la mitad de los casos presentan mutación en el oncogén *B-RAF (BRAF) V600E*.

1.3 Contexto histórico

En 1835, Rudolf Virchow describe la presencia de tejido glial en el cerebro, y en 1846, realiza la descripción de los primeros gliomas (19). En 1911, Ludwig Pick y Max Bielschowsky desarrollaron una de las primeras clasificaciones de los gliomas (19). En 1926, Harvey Cushing y Percival Bailey publicaron una clasificación de los gliomas que tenía en cuenta su comportamiento biológico y por tanto, permitía determinar un pronóstico (19). En ese momento de la historia, los tumores gliales eran conocidos como oligodendrogliomas.

En 1935, Arthur R. Elvigde estandarizó el término de *Glioblastoma Multiforme* en los tumores que cumplían con las siguientes características: células muy pleomórficas, presencia de áreas de necrosis, con proliferación del endotelio vascular y figuras de mitosis (20). No obstante, el término de *Glioblastoma Multiforme* ya había sido utilizado por Fran B. Mallory en 1914 y promovido por P. Bayley y H. Cushing dentro del mundo de la neuropatología quirúrgica (21).

AR. Elvigde también sugirió que estos tumores presentaban lesiones satélites que podían estar involucradas en la diseminación del tumor en el tejido cerebral (20), pero el

GBM no era considerado de origen glial, sino que provenían de otra categoría embrional conocida como tumores neuroepiteliales pobremente diferenciados (22).

En 1940, Hans-Joachim Scherer publicó sus investigaciones sobre los astrocitomas cerebrales. Fue el primero en postular la existencia de dos tipos de GBM en función de su evolución: el GBMP o *de novo*, en el cual no era posible determinar una lesión precursora y el GBMS que evolucionaba de una lesión de bajo grado o de un AA, y eran los que presentaban un curso clínico más prolongado (22). Otro aspecto que señaló HJ. Scherer fue que la necrosis era más marcada en el GBMP y casi ausente en el GBMS (4).

En 1948, James Watson Kernohan y colaboradores (cols.) (23), en un intento de simplificar la clasificación histopatológica de H. Cushing y P. Bayley, propone una nueva clasificación de los gliomas. En ella dividía los gliomas en cuatro grados y rechazaba los términos de astroblastomas, GBMs, y espongioblastomas polares (24). Pero, casi desde su publicación, esta clasificación tuvo muchas críticas, obligando a la búsqueda de una mejor clasificación de los gliomas.

En 1979, la OMS todavía catalogaba al GBM en una categoría diferente a la de los gliomas. En la década de los 80, tuvieron lugar dos sucesos clave que permitieron una mejor comprensión de estos tumores: primero, la introducción de la inmunohistoquímica y, posteriormente, el trabajo colaborativo entre investigadores del Hospital de Santa Anna, en Francia, y la Clínica Mayo, en Estados Unidos. Este trabajo de colaboración culminó con la publicación en 1988 de la nueva clasificación conocida como St. Anne-Mayo, en la que el GBM fue incluido dentro de la clasificación de los gliomas (4,22,24). Esta es la clasificación que se utiliza actualmente, y cuya última versión revisada ha sido publicada en el 2016 por la OMS, donde se incluyen datos publicados en la última década sobre los marcadores moleculares (5).

1.4 Biología molecular

El GBMP y el GBMS, a pesar de ser indistinguibles histológicamente, tienen diferentes perfiles genéticos y epigenéticos. Esta hipótesis se sustenta en las siguientes diferencias: a) el secundario casi siempre comparte mutaciones con los oligodendrogliomas en los genes *IDH 1* e *IDH 2*, a diferencia del primario; b) el GBMP y el

GBMS se presentan en diferentes grupos de edad; c) se presentan en diferentes localizaciones cerebrales y d) tienen diferente pronóstico (4).

Esta teoría también se sustenta en los hallazgos que soportan el doble origen de las células de GBM: un origen puede ser el astrocito post-mitótico, que se desdiferencia en una célula inmadura y otra ruta alternativa es la secundaria a una transformación de un precursor glial de las células madre, las cuales suelen ser CD133⁺ (25).

El GBM fue el primer tumor en ser estudiado por la Red de Investigación del Atlas del Genoma del Cáncer (The Cancer Genome Atlas, TCGA), encontrando alteraciones recurrentes. Estas alteraciones incluyeron: 1) desregulación de la señalización del factor de crecimiento a través de la amplificación y activación mutacional de los genes *del receptor de la tirosina cinasa (RTK)*, 2) activación de la vía del fosfatidil inositol 3-cinasa (PI3K) y 3) inactivación de las vías de supresión tumoral del P53 y del retinoblastoma (RB), requiriéndose alteraciones en las tres vías para la patogénesis del GBM (26).

El GBMP suele expresar amplificaciones en el gen del *receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)*, mutación en el gen de la *fosfatasa y tensina homóloga (PTEN)* y pérdida completa del cromosoma 10; mientras que el GBMS y los gliomas de bajo grado suelen expresar mutaciones en el gen *de supresión tumoral TP53*, el cual también se asocia a alteraciones en el gen de la proteína *alfa talasemia/síndrome de retardo mental asociado al cromosoma X (ATRX)* y mutaciones en los genes de *IDH 1* o *IDH 2*. Todo esto sugiere una firma genética y diferentes vías de evolución en estos dos grupos tumorales (4,27).

Acorde con los hallazgos del TCGA, a nivel molecular destacan 4 subtipos en el GBM: el clásico, el mesenquimal, el neural y el proneural (15,28). El subtipo más prevalente es el **subtipo clásico**, con su distintiva alteración en *EGRF*, la delección homocigótica focal del inhibidor dependiente de la ciclina-cinasa subunidad alfa (CDKN2A) y la ausencia de alteraciones en *TP53*. El **subtipo mesenquimal** es similar al subtipo clásico, pero presenta frecuentemente delecciones homocigóticas focales en el gen de la *neurofibromina 1 (NF1)* y se ha descrito como el subtipo más agresivo. El patrón de expresión del **subtipo neural** descrito inicialmente podría tratarse de una contaminación del tumor con tejido no maligno circundante. El **subtipo proneural** expresa amplificaciones y distintas mutaciones en el receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFRA) y mutaciones puntuales en *IDH 1* e *IDH 2* (3,4,15,28–31). Según el tipo molecular, autores como Holmes y cols.(32), no han encontrado diferencias en la supervivencia global (SG) del GBM.

La enzima **O⁶-metilguanina-DNA-transferasa** (MGMT) es capaz de reparar el DNA metilado de la célula tumoral en DNA no metilado evitando la apoptosis celular. Los fármacos alquilantes como la temozolamida (TMZ), las nitrosoureas, las tetracinas y la procarbazona, alquilan el DNA tumoral en la posición O⁶-metilguanina. La enzima MGMT revierte esta alquilación, configurando resistencia tumoral al tratamiento con estos agentes. La metilación de esta enzima conlleva a su inactivación y, por ende, a una mejor respuesta al tratamiento (33).

Es posible cuantificar el estado de metilación del promotor de la MGMT en otros tumores como el melanoma, el cáncer de pulmón, el cáncer de mama y el linfoma, en los cuales también se usan los alquilantes como tratamiento (34). En niños, la metilación del promotor de la MGMT es menos frecuente (10-50%) que en el GBM de adultos, por lo que la tasa de respuesta a tratamientos con agentes alquilantes es inferior en este grupo poblacional (10).

Existen diferentes técnicas para establecer el estado del promotor del gen de la MGMT, entre ellos, la pirosecuenciación (PSQ), la reacción en cadena de la polimerasa metilación-específica (PCR) y la amplificación múltiple ligando dependiente de la metilación-específica (MS-MLPA). La PCR es la mejor prueba para ser utilizada de rutina (10).

Las mutaciones en *IDH 1* e *IDH 2* se producen en un estadio temprano de la génesis del glioma de bajo grado. Incluso se presenta antes que la mutación en el *TP53* y en el *ATRX* (4). Un estudio realizado por Altieri y cols. (35), encontró que a mayor edad, hay mayor tendencia a presentar un *IDH* mutado en los gliomas de alto grado localizados en la región temporal. Otra mutación presente en los gliomas de origen oligodendroglioma es la codelección 1p/19q (4).

En niños no se ha descrito la mutación de la *IDH* y, por lo tanto, los **GBM pediátricos** son primarios. Existe la hipótesis de que los GBM pediátricos se producen por diferentes mecanismos que en adultos. En la infancia son más agresivos y responden peor al tratamiento (10,36).

También se ha relacionado la localización tumoral con ciertos patrones moleculares en los gliomas de alto grado (Grado III y IV). Se ha descrito que la localización tumoral en el lóbulo frontal se relaciona con un *IDH* mutado, mientras que la localización temporal se relaciona con el *IDH* no mutado. La localización parietal se

relaciona con un MGMT metilado y, por el contrario, la localización insular se relaciona con un MGMT no metilado. No se han encontrado diferencias según la lateralidad (35).

La **hipoxia tisular**, secundaria al crecimiento tumoral, activa el sistema de la coagulación, lo que causa trombosis intravascular, aumentando la hipoxia, lo cual conlleva a **necrosis tumoral** y a una proliferación endotelial reactiva. Ésta proliferación microvascular es inducida por el VEGF-A, éste se expresa más en el GBMP vs. el secundario (4,13,37,38). Todo esto, convierte a VEGF-A en una potencial diana terapéutica del GBM (38).

1.5 Etiopatogenia

Diversos **síndromes de cáncer hereditario** se han asociado con un riesgo aumentado de presentar un glioma; sin embargo, sólo representan una pequeña proporción (3). La **neurofibromatosis tipo 1** se asocia con el desarrollo de astrocitomas y gliomas del nervio óptico; el **síndrome de Lynch** y el **síndrome de Li-Fraumeni** se asocian con el desarrollo del GBM (3,4); la **infección por el Citomegalovirus**, se ha descrito relacionada con la gliomagénesis (25). También se han descritos casos aislados de GBM en pacientes con esclerosis tuberosa, síndrome de Turcot, síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo IIA (39–42).

Se ha encontrado una relación entre las **mujeres postmenopáusicas** y el GBM, sugiriendo alguna implicación hormonal en el proceso(39).

También se ha asociado la **altura** como factor de riesgo para el desarrollo de GBM (39). Un estudio británico realizado en mujeres, describió que, a mayor altura, mayor riesgo de presentar un glioma (43). Helseth y cols. en 1989 (44), encontraron que en hombres la altura estaba estadísticamente relacionada con el riesgo de presentar un GBM y, en mujeres, se relacionaba con el riesgo de desarrollar otros gliomas (astrocitomas, oligodendrogliomas y ependimomas); sin embargo, en el 2016, Wiedmann y cols. (45), publicaron que la altura era factor de riesgo para desarrollar un GBM tanto en hombres como en mujeres.

Seliger y cols. (46), realizaron un estudio poblacional caso-control, en pacientes con gliomas y estudiaron la posible asociación con la diabetes mellitus DM. El

antecedente de una DM de larga evolución se relacionaba de forma inversa con el riesgo de desarrollar un glioma, en especial GBM. No encontraron relación con el tipo de tratamiento recibido para la DM. Los autores proponen como posible causa protectora los bajos niveles de andrógenos en la fases avanzadas de la DM, en la que además habría un hipoinsulinismo y una disminución de los niveles de IGF-1.

También está descrito que los pacientes con **enfermedades alérgicas** como el asma, la rinitis alérgica, la dermatitis atópica y las alergias alimentarias, tienen un riesgo disminuido de presentar un glioma (3,40–42).

La **radiación ionizante** a dosis elevadas también se ha relacionado con el desarrollo de gliomas (3,41,42). Así mismo, se ha intentado relacionar el uso de teléfonos móviles con el aumento de la incidencia de los gliomas pero, la evidencia publicada hasta la actualidad no ha sido concluyente; de tal manera que la agencia internacional para la investigación en cáncer (IARC) ha clasificado los campos de radiofrecuencia como posibles carcinógenos (3).

Sustancias químicas, como los **pesticidas**, los compuestos policíclicos aromáticos y los solventes, son considerados como posibles sustancias peligrosas. Incluso algunos sostienen que las personas que trabajan en la recolección de basura y en la industria petroquímica pueden ser considerados como de alto riesgo de presentar un glioma, convirtiendo al GBM en una posible **enfermedad ocupacional**, pero la evidencia actual es no concluyente (39,47).

1.6 Metástasis

La ausencia de sistema linfático, la elevada densidad dural de la venas intracraneales y la ausencia de estroma que pueda nutrir las células del GBM fuera del SNC son mecanismos intrínsecos que evitarían la diseminación metastásica fuera del SNC (48).

La única vía de **diseminación fuera del SNC**, a parte de la postquirúrgica es la vía hematogena (48,49). El subtipo mesenquimal del GBM es el único con capacidad para diseminar fuera del SNC.

Hasta en un 20% de las autopsias se observa que el GBM ha diseminado a las meninges y a la médula espinal a través del líquido cefalorraquídeo (LCR) (50). En cambio, las metástasis de GBM fuera del SNC son excepcionales (0,4-2%) y condicionan un mal pronóstico (48,50). En el estudio realizado por Jimshelishvili y cols. en 2014, se describieron metástasis de GBM en pacientes que habían recibido trasplante de órganos que provenían de pacientes previamente diagnosticados de GBM (51).

Las localizaciones metastásicas (0,4-2%) descritas han sido pulmón y pleura (60%), ganglios linfáticos (51%), hueso (31%) e hígado (22%) (50). Otras menos frecuentes son: tejido subcutáneo, riñón, glándula mamaria, diafragma, mediastino, parótida, pericardio, glándula suprarrenal, y bazo (48). Un meta-análisis realizado por Lun y cols. (48), en el que se analizaban metástasis de GBM descritas en la literatura desde 1928, encontró que las metástasis eran más frecuentes en pacientes jóvenes; dado que el GBMS era más frecuente en pacientes jóvenes se sugiere que las metástasis se podían haber originado de gliomas de bajo grado no tratados.

1.7 Características clínico – radiológicas

1.7.1 Clínica

En los estudios poblacionales, el tiempo medio transcurrido entre la aparición del primer síntoma y el diagnóstico de GBM suele ser inferior a tres meses (4). Las manifestaciones clínicas pueden ser muy heterogéneas dependiendo de la localización tumoral e incluyen: estado confusional, pérdida de memoria, cambio de personalidad, déficit motor y sensitivo, entre otros; en caso de hipertensión intracraneal: cefalea, náuseas y vómitos (1,42,52).

La **cefalea** está presente en el 50% de los pacientes en el momento del diagnóstico. No existe un patrón específico, aunque suele ser unilateral y progresiva en intensidad. La aparición brusca en una persona mayor de 50 años, debe hacer sospechar el origen maligno de la misma (42).

Las **crisis comiciales** están presentes en el 50% de los pacientes con GBM (42,53–55). Suelen ser crisis parciales que, en ocasiones, se pueden generalizar. En al

menos 2/3 de los pacientes con GBM, la recurrencia o empeoramiento de las crisis tras un tratamiento suele ser signo de progresión tumoral (53).

Los tumores que se localizan en el córtex cerebral, sobre todo en los lóbulos frontal, temporal y parietal se asocian con mayor frecuencia a la presencia de crisis comiciales, a diferencia de los tumores que se localizan a nivel infratentorial (55).

La aparición de crisis comiciales como síntoma de debut, se asocia a un buen pronóstico en pacientes con gliomas de bajo o alto grado (53,55). En estos últimos, las crisis pueden estar asociadas a la necrosis o a los restos de hemosiderina propias del tumor (55). Los gliomas de bajo grado *IDH* mutados son los que con mayor frecuencia presentan crisis comiciales como síntoma inicial (53). En un 77% de los casos la epilepsia se controla con la exéresis quirúrgica (53,55). El adecuado control de las crisis en los pacientes con tumores cerebrales es una parte vital de su tratamiento, dado que la ausencia de control, aumenta la morbilidad de estos pacientes (55).

1.7.2 Radiología

Radiológicamente, el GBM se suele presentar como una gran masa heterogénea e irregular, con forma circular o de anillo con realce de contraste en la periferia y un área central de necrosis (14,56). Se localiza habitualmente a nivel supratentorial (hemisferios cerebrales) en el centro semioval y, de ahí, se puede extender a los lóbulos adyacentes, al hemisferio opuesto a través del cuerpo caloso (patrón en alas de mariposa) o al tronco encefálico. Suele presentar edema peri-tumoral subyacente (1,5,56).

Otras patologías como: el absceso cerebral, el ictus subagudo, las metástasis solitarias, la esclerosis múltiple y otras enfermedades inflamatorias, pueden simular un glioma en la neuroimagen, lo que obliga a complementar el estudio inicial con una historia clínica detallada (42).

La **localización** del GBM a nivel infratentorial, tanto en el tronco encefálico como en el cerebelo, es infrecuente y suele ser típico de niños. Otras localizaciones inusuales son la región pineal y la médula espinal (8,11,57,58).

El GBM suele ser un lesión **solitaria**, pero hasta en un 20% de los casos pueden ser **multifocal**, el cual se compone de áreas de captación de contraste conectadas por áreas de sustancia blanca con alteración de señal. Esta alteración de señal se explica por

la diseminación microscópica del tumor. También existe el GBM **multicéntrico**, en el cual las áreas captantes de contraste no se encuentran conectadas entre sí (58,59).

En la **tomografía axial computarizada** (TAC), se observa una lesión heterogénea, de bordes irregulares; puede ser iso o hiperdensa con un centro hipodenso (necrosis) (58,59).

La **resonancia magnética** (RM), es la prueba diagnóstica más utilizada. En la actualidad, muchos neurocirujanos utilizan la RM de alta resolución con cortes entre 0,5 a 1,2 milímetros para la planificación quirúrgica (60). La RM ofrece diferentes secuencias que permiten valorar desde diferentes perspectivas la localización tumoral y su relación con el tejido cerebral subyacente (60).

En la secuencia T1 imagen ponderada (WI) se observa una lesión iso o hipointensa a nivel de la sustancia blanca, con un área central heterogénea (hemorragia o necrosis). En el T1WI post-contraste, se observa un área irregular de captación de contraste que envuelve un área hipointensa (necrosis) (**Figura 2**). El área de captación de contraste, se debe a la disrupción de la BHE (60).

En las secuencias T2WI o en la secuencia de recuperación inversa del fluido atenuado (FLAIR), se observa una lesión hiperintensa rodeada de edema vasogénico, con ocasionales vacíos de señal (1,58,59,61). Al comparar, las muestras de autopsias cerebrales, con las imágenes obtenidas de las secuencias T2WI/FLAIR, se ha encontrado que las áreas de edema peritumoral se corresponden con áreas de infiltración tumoral (60).

La **espectroscopia** es una secuencia de RM en la que se puede medir la concentración de diferentes metabolitos a nivel del tejido cerebral. En el GBM, es típico el patrón con aumento de colina, lactato y lípidos y disminución de N-acetil-aspartato (NAA) y mioinositol (1,59,61). La proporción colina/NAA puede ayudar a realizar el diagnóstico diferencial entre la necrosis y recurrencia (61). La espectroscopia puede detectar la 2-hidroxi-glutarato que se asocia con *IDH* mutado (61).

La **perfusión** es una secuencia en RM que se utiliza para estimar las características hemodinámicas de las diferentes lesiones cerebrales. La técnica de perfusión más utilizada en el GBM es la susceptibilidad dinámica de contraste (DSC): Se observa un volumen cerebral sanguíneo relativo (rCBV) aumentado en comparación con el cerebro sano o con gliomas de bajo grado (61). Algunos trabajos afirman que las secuencias DSC pueden discernir, hasta en un 90%, la progresión de la

pseudoprogresión y, además, puede ser útil para diferenciar la recurrencia tumoral de la radionecrosis (61).

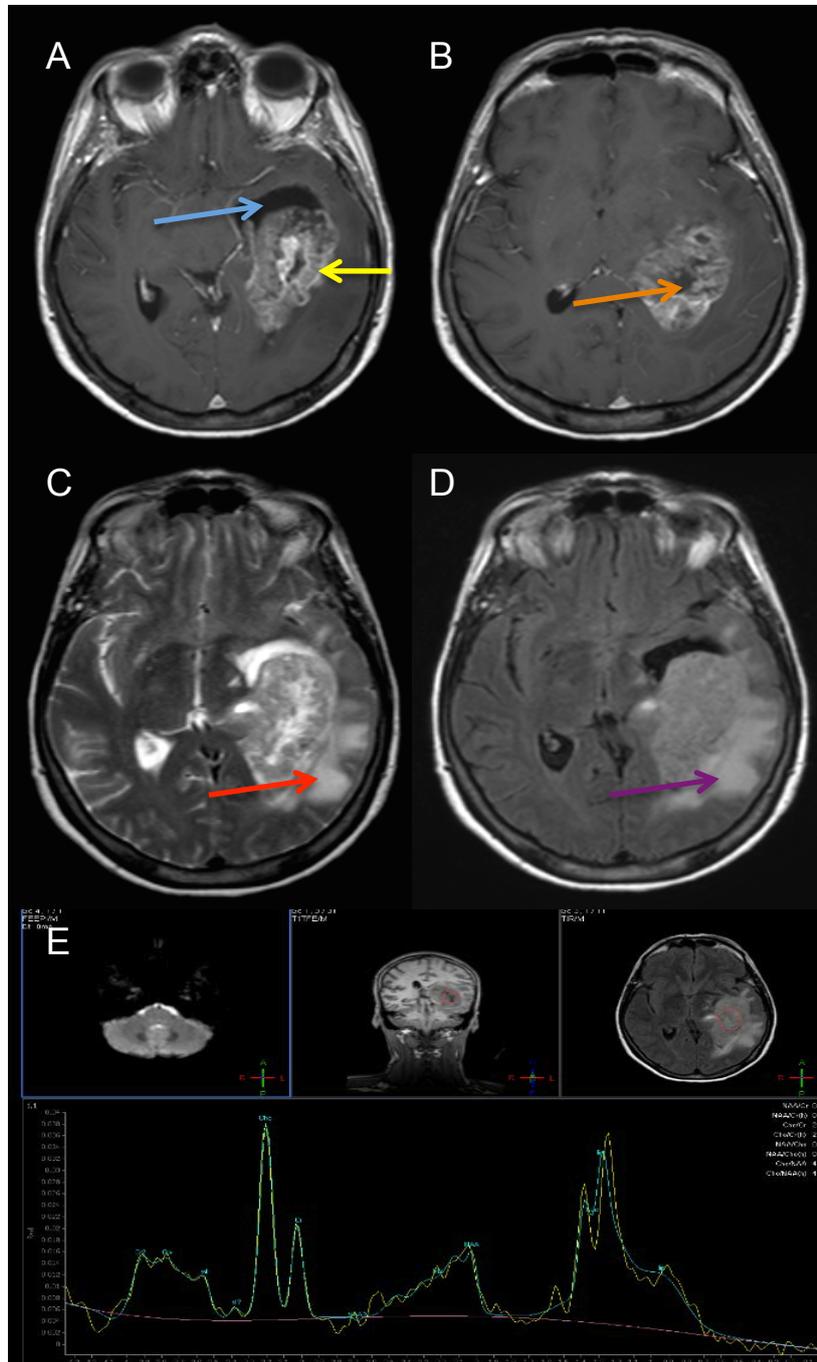


Figura 2. Resonancia magnética cerebral con cortes axiales de un glioblastoma

Las figuras A y B muestran cortes axiales del tumor en secuencias T1WI post-contraste a diferentes niveles: la flecha azul señala un área quística, la flecha amarilla el área captante de contraste, muy irregular, y la flecha naranja señala un área central de necrosis. La figura C es una secuencia T2WI, se observa una lesión hiperintensa muy heterogénea, la flecha roja señala un área de infiltración tumoral no captante de contraste, al igual que la flecha violeta en la figura D que se corresponde a secuencia FLAIR. La figura E, muestra una imagen de espectroscopia, el área en el recuadro rojo, es donde se mide la concentración de los metabolitos celulares. Las imágenes corresponden a RMs de pacientes incluidos en el estudio.

Las **secuencias de difusión** (DWI), se basan en la medición de la difusión del agua en el tejido cerebral. La DWI puede ayudar en el diagnóstico diferencial entre los gliomas de bajo y alto grado. El coeficiente de difusión aparente (ADC), que se mide a partir de las secuencias DWI, está en relación con la celularidad tumoral. Una disminución en el ADC, se correlaciona con progresión de la enfermedad (58,61).

Las **secuencias de imagen por difusión de tensores** (DTI), genera imágenes de los tractos de sustancia blanca (Tractografía) (**Figura 3**). Estos, se pueden utilizar en la planificación de la resección quirúrgica pero, de momento y, debido a la falta de estudios que validen su aplicación intraquirófono, se deben usar con mucha precaución, dado que sólo permiten intuir la relación de los tractos con el tumor (60,62,63). La DTI es muy limitada en la visualización de los tractos de sustancia blanca en las áreas de edema peritumoral. Mediante la tractografía es posible la visualización de la vía piramidal, los tractos sensitivos y las radiaciones ópticas (62,64). Convencionalmente, en los mapas de color de la fracción anisotrópica, las vías transversas se observan de color rojo; las vías cráneo caudales de color azul y las vías anteroposteriores se observan de color verde (62).

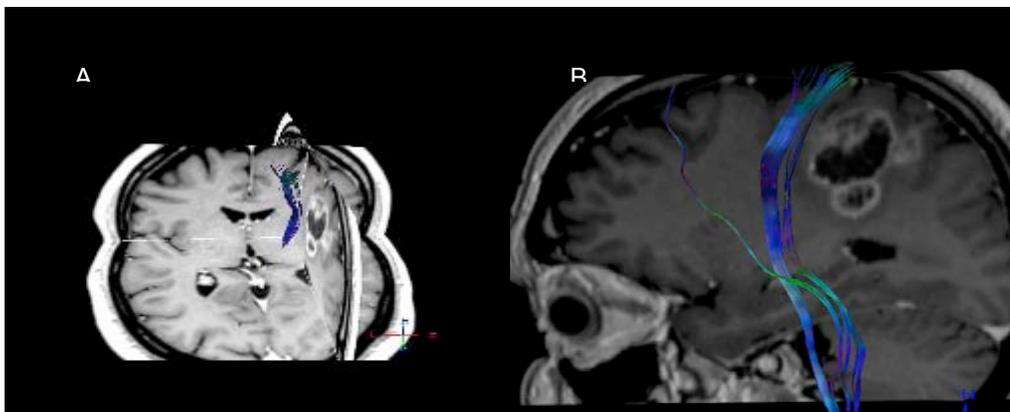


Figura 3. Resonancia magnética cerebral secuencia por difusión de tensores

Tractografía de la vía piramidal izquierda (Tracto cráneo caudal). Glioblastoma parietal izquierdo. A: en color azul-lila se observa la vía piramidal izquierda en RM en 3D. B: Se observa la misma vía piramidal en secuencia sagital, se puede ver como la vía piramidal está por delante de la lesión tumoral. Las imágenes corresponden a la tractografía de un paciente incluido en el estudio.

La **RM funcional** (RMf) se utiliza en la evaluación de tumores localizados en áreas elocuentes o muy próximas a estas, permitiendo estimar, sobretudo, las áreas del lenguaje tanto a nivel cortical como subcortical (60,64).

En personas mayores de 65 años, se ha observado que algunos gliomas de bajo grado, pueden presentar realce de contraste en la RM cerebral (65). Los gliomas de alto grado son tumores infiltrativos, en los cuales no siempre se observa una disrupción de la BHE y está área que no realza contraste se puede medir en las secuencias T2WI y en el FLAIR (66).

Secundaria a la cirugía y también a la radioterapia (RT), se pueden producir lesiones micro-isquémicas que pueden causar disrupción de la BHE. Por lo que se recomienda realizar la RM de control postquirúrgico entre las primeras 48-72 horas post-cirugía para evitar confusiones con el edema no tumoral (67).

Un mayor grado de vascularización del GBM, medido a través de la angiografía de alta resolución con medio de contraste por RM (ARM), se asocia a una menor supervivencia (17).

La **tomografía por emisión de positrones** (PET) utiliza radiotrazadores como la fluorodesoxiglucosa (FDG) y la ¹¹C-Metionina (Met). Estas sustancias tienen un metabolismo aumentado en la zona tumoral, lo que permite delimitar las zonas de aplasia de las zonas de cerebro sano (1,61,68). Las imágenes obtenidas por medio del PET, se pueden utilizar en la planificación de la resección quirúrgica en combinación con las imágenes de RM (68,69). Sin embargo, no es muy útil para la valoración de respuesta tumoral (61).

1.7.2.1 Pseudoprogresión

La Pseudoprogresión es un fenómeno radiológico en el que se observa un aumento del área captante de contraste respecto a la última RM de control postratamiento, seguida de una estabilización o reducción de la misma sin haber añadido ningún tratamiento. Se presenta hasta en un 30% de los GBM tratados con RT y TMZ (67,70–72). Este fenómeno se debe a la interrupción temporal de la síntesis de mielina secundaria al efecto de la RT sobre los oligodendrocitos (73). El proceso exacto mediante el cual se genera la pseudoprogresión está aún en estudio (73). Se sugiere que la presencia de este evento puede estar asociado con mejores supervivencias, posiblemente como consecuencia de una respuesta inflamatoria activa contra el tumor (67).

Se presenta más frecuentemente en los tres primeros meses después del tratamiento concomitante de RT/quimioterapia (QT), pero se puede presentar desde las primeras semanas del tratamiento hasta pasado 6 meses (67,70,73). También se ha descrito que, hasta en un 90% de los GBM MGMT metilado pueden presentar pseudoprogresión (71,72). Además, se ha reportado que el valor del rCBV medido a través de las secuencias DSC, en los pacientes con MGMT no metilado, puede predecir la aparición de pseudoprogresión (74).

1.7.2.2 Radionecrosis

La radionecrosis es una reacción local grave a la RT que se presenta con alteración de la BHE, edema y efecto masa, imitando una progresión de la enfermedad (70,72). Los oligodendrocitos, las células endoteliales y las células precursoras neurales son las más sensibles a los efectos de la radiación. Estudios histológicos sitúan la radionecrosis en la sustancia blanca, asociada a calcificaciones, depósitos de fibrina, hialinización vascular y adelgazamiento vascular. Este proceso culmina en un proceso inflamatorio crónico con estrés oxidativo que inhibe el proceso de neurogénesis (73).

En RM, la radionecrosis se puede observar con un flujo sanguíneo cerebral bajo (75). Se ha descrito una incidencia aproximada del 6% en los pacientes que reciben RT (76). La aparición de la misma puede ocurrir en los primeros tres meses hasta pasados tres años de la RT y, puede estar asociada a: dosis >50 Greys (Gy), volúmenes fraccionales altos (>2,5 Gy/día) y al tratamiento combinado con QT (72,73,76).

La pseudoprogresión y la radionecrosis son fenómenos que están relacionados con la respuesta antitumoral a la RT/QT y a la recuperación de la inmunidad del paciente (70,77). A pesar de los avances en radiología, la determinación de la progresión de la enfermedad, continua siendo difícil, dada la complejidad para diferenciar la pseudoprogresión de la radionecrosis y de la verdadera progresión (70).

1.8 Tratamiento actual del glioblastoma

1.8.1 Cirugía

Se define como resección quirúrgica completa, la resección completa del área captante de contraste en la secuencia T1WI post-contraste medido con RM. Según la literatura, la resección quirúrgica completa se puede conseguir hasta en un 40% de los GBM (78).

El grado de extensión de la resección quirúrgica (GERQ) es un factor pronóstico en neuro-oncología, sobretodo en el GBM (79–82). Hoy en día es difícil conseguir una resección quirúrgica completa del GBM, dada su tendencia a la infiltración del parénquima cerebral (10,78).

Las limitaciones en la resección quirúrgica se basan en la dificultad para identificar el tumor residual intra-operatoriamente y la proximidad del tumor a áreas elocuentes (por ejemplo, localizaciones a nivel del lóbulo parietal izquierdo), lo que puede ser causa de secuelas motoras y del lenguaje o resecciones quirúrgicas más limitadas para tratar de evitar estas secuelas (79,82–84). Por lo que, en las últimas dos décadas, se han desarrollado sistemas de ayuda intraoperatoria tanto para la determinación de volúmenes residuales tumorales (79), como para la localización de áreas elocuentes como el mapeo cortical y el mapeo del lenguaje (83).

La resección quirúrgica se planifica en función de las imágenes obtenidas por RM. En algunos centros, la resección quirúrgica se realiza sin la asistencia de sistemas de imagen, mientras que en otros se utilizan sistemas como la neuronavegación, la RM intraoperatoria (RMi), la ecografía, la fluorescencia y el ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) (precursor bioquímico de la hemoglobina) (79,85).

La **RMi** proporciona, en tiempo real, información sobre el GERQ, ayuda a la maximización de la misma, pero su bajo campo magnético limita sus resultados. Requiere el uso de medio de contraste. Otras limitaciones son su elevado coste y el tiempo adicional de cirugía necesario para la obtención de las imágenes. Aunque actualmente muchos estudios avalen el empleo de RMi, sus limitaciones hacen necesario valorar su costo-efectividad (64,79,85,86).

El **sistema de neuronavegación** comporta la fusión de imágenes de RM, obtenidas previamente a la cirugía, con la posición “real” del tumor en el quirófano mediante la asistencia de unos infrarrojos que reconocen la localización de los instrumentos del neuronavegador en el quirófano. Es el sistema más extendido en los quirófanos de neurocirugía a nivel mundial. Su principal limitación es el fenómeno de desplazamiento cerebral intraoperatorio; el cual consiste en el desplazamiento de la masa encefálica, respecto de las imágenes de RM obtenidas prequirúrgicamente, secundaria a la pérdida de LCR durante la cirugía (79,86).

La **ecografía intraoperatoria** se puede obtener en 2 o 3 dimensiones, ayuda en la obtención de imágenes en tiempo real y tiene un bajo costo en comparación con otros sistemas; su principal desventaja es que es operador-dependiente. Se puede adaptar a sistemas de neuronavegación. Aún faltan estudios que evalúen el impacto que tiene en el GERQ (64,79,86,87).

Intraoperatoriamente es difícil diferenciar el tejido tumoral del sano. El empleo del **5-ALA** ayuda durante la cirugía a la visualización del GBM, mediante la adaptación de un filtro especial al microscopio quirúrgico. Los residuos porfirínicos fluorescentes que se acumulan en el tejido tumoral permiten visualizar el área tumoral, incrementando así el GERQ tumoral. Se ha visto que su uso incrementa el intervalo libre de enfermedad (ILE) a los 6 meses (86). Su principal limitación es la variabilidad en la intensidad de la fluorescencia que también disminuye con el tiempo (64,79).

Otras técnicas que ayudan a visualizar el tumor es el uso de **fluoresceína** la cual, al extravasarse, permite observar los vasos permeables de las áreas captantes de contraste. Su aplicación también requiere de un filtro especial adaptado al microscopio quirúrgico (85).

La **estimulación intraoperatoria cortical y subcortical**, ayuda en la identificación intraoperatoria de las áreas motoras y del lenguaje. Estas técnicas son más conocidas como mapeo cortical y mapeo del lenguaje. Se suelen realizar, sobretodo, cuando el tumor se sitúa en el área elocuente o muy cerca de ella. Hoy en día, además, permite la identificación de las áreas subcorticales y asociativas. Esta técnica consiste en la estimulación directa de un área cortical. Cuando se trata de un área motora se observará movimiento en el área del cuerpo correspondiente. Cuando se trata del área del lenguaje a la estimulación se observará bloqueo del lenguaje, afasia, acalculia o anomia. Se debe tener cuidado con la posible aparición de crisis comiciales secundarias a sobre-estimulación del córtex (64).

1.8.2 Radioterapia

Previo al desarrollo de las pruebas de imagen en neuro-oncología, el tratamiento de los tumores malignos, era la RT holocraneal. El desarrollo de la TAC y de la RM, ha permitido focalizar la RT al tumor, al área circundante, al sitio quirúrgico y/o los restos tumorales. Esto ha permitido desarrollar lo que hoy se conoce como esquema estándar de RT. Éste consiste en administrar 54 – 60 Gy en 30 fracciones (1,8 – 2 Gy/día) (88). El volumen de RT usualmente incluye la región de realce de contraste en la secuencia T1WI y 2 – 3 cm de margen en las zonas donde se observan alteraciones en las secuencias T2WI y FLAIR(14). En los niños >3 años se pueden usar dosis de 54 Gy (10).

En 2004 Roa y cols. (89), propusieron un esquema de RT abreviado que consistía en administrar 40 Gy en 15 fracciones durante tres semanas en pacientes >60 años y con un KPS >50. Actualmente, esta pauta se conoce como *esquema Roa* o esquema hipofraccionado. También se utiliza este esquema en aquellos pacientes <65 años con un KPS <70 (90). Un estudio realizado por Marina y cols. (91), encontró que los pacientes con un KPS <50 también se beneficiaban de tratamiento quirúrgico seguido de RT.

Los **efectos adversos** de la RT se pueden clasificar en agudos (durante el tratamiento), subagudos (hasta 3 meses después de la RT) y tardíos (pasados 3 – 6 meses de la RT) (90). Entre los síntomas relacionados con la encefalopatía aguda por RT se encuentra: la cefalea, la somnolencia, la fiebre, los vómitos y el empeoramiento del déficit neurológico (90). Estos síntomas pueden estar en relación a la disrupción de la BHE. En los síntomas subagudos predomina la somnolencia, aunque también se puede observar los trastornos cognitivos como la afectación de la memoria a corto plazo y la atención (90). Las complicaciones tardías son impredecibles e idiosincrásicas y son secundarias a la radionecrosis producida por el daño vascular y a la desmielinización (67,75). La complicación tardía más importante de la RT es la leucoencefalopatía (90).

Actualmente también se discute el tiempo prudencial de espera entre la cirugía y el inicio de la RT. Las recomendaciones más recientes sitúan el inicio de la RT entre las semanas 4ª y 5ª después de la cirugía (92,93). Autores como Pirzkall y cols., realizaron un estudio en el que evaluaron el recrecimiento tumoral durante el periodo de espera entre la cirugía y la RT. Encontraron que, en aquellos pacientes en los que se observa un recrecimiento tumoral la SG era menor (92). Otros estudios, recomiendan no iniciar la RT más allá de las 6 semanas (93,94). El periodo entre la cirugía y el inicio de la RT se debe, en parte, a la necesidad de reoxigenación tisular cerebral después de la agresión

quirúrgica y, que se ha encontrado que el tejido tumoral puede ser radioresistente por el edema y la hipoxia secundaria a la cirugía (95–97).

1.8.3 Quimioterapia y terapia biológica

1.8.3.1 Nitrosoureas

Las nitrosoureas (carmustina, lomustina, nimustina y procarbazona) fueron los primeros quimioterápicos en utilizarse en el tratamiento de los tumores cerebrales, dada su alta liposolubilidad que les permitía atravesar la BHE, pero no demostraron beneficio en el tratamiento de los gliomas de alto grado como primera línea. Sin embargo, son los tratamientos preferidos como segunda línea incluyendo la fotemustina. La lomustina se encuentra en estudio en combinación con otros medicamentos, como tratamiento en la recurrencia con resultados prometedores (70,90,98–100).

La fotemustina es una nitrosurea de última generación; se ha estudiado principalmente en Francia e Italia. Los primeros ensayos clínicos, encontraron un beneficio en el ILE y en la SG cuando se adicionaba a los tres meses de terminada la adyuvancia con TMZ; pero, la poca muestra de estos estudios hace necesario la confirmación de estos resultados (70).

1.8.3.2 Temozolamida

La TMZ es un agente alquilante metilador del DNA induciendo la apoptosis celular. Como ventaja es un fármaco oral y se utiliza como tratamiento de primera línea en el GBM (101). Produce toxicidad hematológica, sobre todo está descrita la plaquetopenia lo que obliga al control hematológico de los pacientes previo a su administración (102).

La metilación del promotor de la MGMT es un factor predictivo de respuesta a la TMZ y, en los pacientes con MGMT metilado se obtiene mayor beneficio al dar el fármaco de forma concomitante con RT (34). Sin embargo, la ausencia de alternativas terapéuticas y un discreto beneficio del tratamiento descrito en los pacientes con el

promotor no metilado, conlleva que la determinación del estado del gen no sea útil para discriminar a los pacientes y decidir un tratamiento diferente.

El actual tratamiento estándar del GBM consiste en una resección quirúrgica lo más extensa posible, procurando no generar nuevos déficit neurológicos; posteriormente se administra RT local fraccionada a dosis de 2 Gy/día durante 6 semanas, llegando a una dosis total de 60 Gy. Concomitantemente a la RT, se administra a diario TMZ a dosis de 75 mg/m²/día desde el primer día de la RT hasta el último de la misma sin sobrepasar 49 días, como tratamiento radiosensibilizante. Posteriormente, tras 4 semanas de descanso, se realizan 6 ciclos adyuvantes de TMZ a dosis de 150-200 mg/m²/día durante 5 días/28 días, en lo que hoy se conoce como *esquema Stupp* (101). Siendo este esquema, el único que hasta la actualidad ha demostrado mejorar la supervivencia de los pacientes con GBM (90,101,103).

El esquema Stupp se evaluó en pacientes de 18 – 65 años (101). En pacientes >65 años hay diferentes estudios, en los que se compara el tratamiento con TMZ sólo vs. RT sólo, encontrando una eficacia similar (104,105). El uso de TMZ, en aquellos pacientes con MGMT metilado, ha demostrado mejoría de la SG, pero la toxicidad hematológica también se aumentó en este grupo de edad, relacionada con dosis altas (65,104,105).

A pesar de que el esquema Stupp también se usa en pacientes pediátricos, no ha mejorado la SG en este grupo de edad. La ausencia de otros tratamientos que demuestren eficacia superior y un perfil de toxicidad aceptable, apoyan su uso (10).

Gilbert y cols., realizaron un estudio donde pretendían establecer si un esquema de 6 ciclos adicionales de TMZ tras el esquema Stupp, podría mejorar la respuesta, pero, el estudio no demostró beneficio ni en el ILE ni en la SG (102). A pesar de esto, en el 2014, Balañá y cols. encontraron que en España, el 80,5% de los neuro-oncólogos trataban con más de 6 ciclos de TMZ a los pacientes con GBM a pesar de la falta de evidencia de un beneficio claro en la SG (106). En la actualidad el Grupo Español de Investigación en Neuro Oncología (GEINO) está llevando a cabo un estudio que compara 6 vs.12 ciclos adyuvantes (GEINO-1401) (107).

1.8.3.3 Antiangiogénicos

El tratamiento con antiangiogénicos, como los inhibidores del VEGF (bevacizumab) o inhibidores del receptor del VEGF (cediranib), pueden producir una normalización de la permeabilidad de los vasos tumorales anormales, lo cual les confiere un efecto antiinflamatorio. Este efecto antiedema puede disminuir los requerimientos de corticoides que muchas veces se usan para paliar los síntomas derivados tras la RT (108–110). Esta normalización de la permeabilidad se traduce en la imagen de RM en una disminución del área de captación de contraste, lo que puede inducir al error de interpretar como una reducción del volumen tumoral en respuesta al tratamiento y que algunos autores han llamado *pseudorespuesta* (66,109,110).

El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humano que actúa como inhibidor del VEGF-A; se administra a 10 mg/kg i.v (intravenoso) cada 2 semanas. En 2009 fue aprobado por la FDA como tratamiento en la recurrencia del GBM (37,70). Algunos estudios sugieren que dosis menores de 3,6 mg/kg/semana también mejora la SG en comparación con dosis $\geq 3,6$ mg/kg/semana(38). Actualmente en Europa está aprobado para el tratamiento del cáncer colorectal, de ovario, de mama, renal y pulmonar pero, ante la falta de estudios que mejoren la SG, no en GBM (98).

Gilbert y cols., realizaron un estudio para valorar la eficacia de bevacizumab en combinación con el tratamiento estándar en pacientes con diagnóstico *de novo* de GBM; no se encontró un beneficio en la SG y, aunque hubo un aumento en el ILE, éste fue muy bajo. También encontraron un aumento en el deterioro neurocognitivo y disminución de la calidad de vida de los pacientes tratados con bevacizumab (37). Por el contrario, Chinot y cols., en el estudio AVAglio, encontraron que la adición de bevacizumab al tratamiento estándar de RT y TMZ mejoraba el ILE así como la calidad de vida de estos pacientes (111). De otro lado, Sandmann y cols., encontraron un beneficio estadísticamente significativo en la SG en aquellos pacientes con GBM subtipo proneural del estudio AVAglio (112).

Este hecho se puede explicar, en parte, porque la progresión de la enfermedad en estos estudios se evaluó en secuencias de contraste sin tener en cuenta el T2/FLAIR con RM y, dado que los estudios están realizados en base a los criterios de McDonald que sólo miden el área captante de contraste, puede simular una *pseudorespuesta* (113–116).

1.8.4 Tratamiento de la recurrencia

Cirugía

La re-intervención quirúrgica, en la progresión de la enfermedad, se suele recomendar en un 20-30% de los pacientes. Se consideran tributarios de re-intervención si cumplen todas las siguientes características: haber transcurrido más de 6 meses de la primera cirugía, <70 años, lesiones circunscritas, volúmenes tumorales <50 cm³, un índice de Karnofsky (KPS) ≥80 y que no se localice en una área cerebral crítica o elocuente (14,70).

En pacientes con GBM recurrente, también se ha encontrado que el GERQ a la recurrencia >80%, la edad y el KPS a la recurrencia, el tratamiento con quimioterapia (QT) posterior a la cirugía y un MGMT metilado también eran factores pronósticos de una mejor SG (117–119).

Radioterapia

La re-radiación es todavía controvertida. Tiene un riesgo de toxicidad asociado al volumen irradiado, y al tiempo desde la primera RT (75). Se suele recomendar de forma paliativa en pacientes que cumplen todas las siguientes características: progresión de la enfermedad más de 6 meses después de la cirugía, con un KPS >60, un volumen tumoral <40 cm³. Se suelen administrar entre 30 – 36 Gy, sin sobrepasar 100 Gy recibidos en total (70,75). Los regímenes más habituales son 35 Gy en 10 fracciones y 24 – 36 Gy en 4 – 6 fracciones (75). En niños también se puede emplear para mejorar los síntomas, pero no ha demostrado mejorar la SG (10).

Quimioterapia

En la práctica clínica, actualmente se utilizan 3 estrategias de tratamiento a la recurrencia o progresión de la enfermedad: a) tratamiento con nitrosureas, b) temozolamida y c) bevacizumab sólo o en combinación con irinotecan (CPT-11, un inhibidor de la topoisomerasa I) o lomustina (70,98,99,120–122).

Otros medicamentos estudiados han sido enzastaurina, cedaranib, aflibercept (ligando del VEGF) y celingitide (inhibidor del receptor de la integrina $\alpha\beta3$ y $\alpha\beta5$), pero hasta el momento ninguno ha logrado mejorar la SG (14,37,70,123).

1.8.4.2 Tratamientos emergentes

Los campos eléctricos alternantes para el tratamiento tumoral (*TTFields* de sus siglas en inglés) es una terapia emergente que presenta una toxicidad general menor que la QT (124). El *TTFields* consiste en un dispositivo que se coloca en la cabeza, previamente rasurada (**Figura 4**). Este dispositivo crea campos eléctricos en el área tumoral a una frecuencia de 200 kilohercios (kHz), con una intensidad de 1-3 voltios/cm, de izquierda a derecha y anterior a posterior, unas 20 horas al día. Tiene como objetivo bloquear la mitosis celular en la metafase. La planificación del tratamiento es individualizada, dado que depende de las imágenes de RM del paciente (125,126).

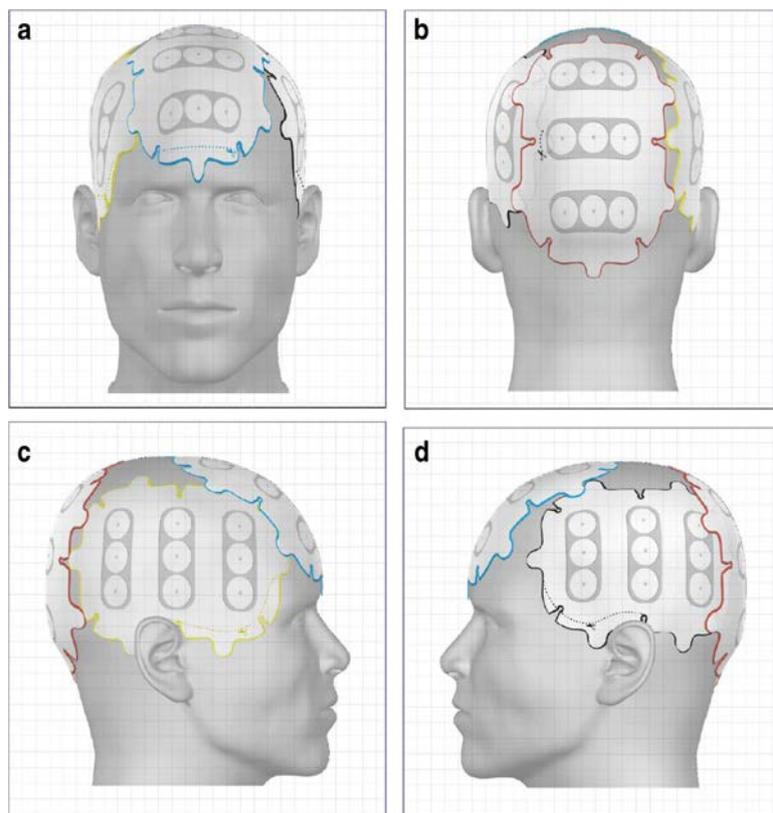


Figura 4. Colocación de los campos eléctricos alternantes

Colocación de la matriz de transductores sobre el cuero cabelludo. Las matrices son colocadas de forma ortogonal, de anterior a posterior (A,B) y de derecha a izquierda (C,D). Estas matrices se conectan a un generador que a su vez puede ser conectado a un pila portable o a la corriente eléctrica. Fuente: Swanson KD. Curr Neurol Neurosci Rep. 2016;16(1):8.

Estudios recientes, han demostrado que su uso durante la adyuvancia con TMZ hasta la segunda progresión radiológica o el deterioro clínico del paciente y, hasta un máximo de 24 meses, mejora el ILE y la SG (127,128). En la actualidad está aprobado por la FDA para su uso en Estados Unidos en adyuvancia (129).

Entre los efectos secundarios más frecuentes se ha descrito la toxicidad dermatológica como: dermatitis, infección cutánea por lesiones térmicas y mecánicas, algunas de ellas requiriendo tratamiento sistémico. También se ha asociado a dehiscencia de herida postquirúrgica (129,130). Stupp y cols. (127), describen un aumento en la incidencia de cefalea, ansiedad, insomnio y confusión al inicio del tratamiento, sin que ello obligará a la suspensión del mismo.

Actualmente se considera que, dado su alto precio, el tratamiento con TTFields no es costo/efectivo y que una regulación estricta por parte de las agencias sanitarias podría permitir que este tratamiento fuera más asequible a los pacientes. Actualmente, el coste de este tratamiento oscila alrededor de los 21000 euros mensuales (131).

1.8.5 Evaluación de la respuesta al tratamiento

Para evaluar la respuesta al tratamiento y la progresión o recurrencia de la enfermedad, la RM sigue siendo clave (70). Este control radiológico se suele realizar cada 2-3 meses. La imagen de la RM es insuficiente para distinguir entre pseudoprogresión o radionecrosis y una verdadera progresión. Actualmente la evaluación de la respuesta al tratamiento se basa en una evaluación clínica y radiológica que ha evolucionado a lo largo de los años (70).

Antes de 1990, la respuesta al tratamiento del GBM, se medía con TAC bajo los criterios de Levin y de la OMS. En 1990 se propusieron los criterios de McDonald, los cuales fueron utilizados hasta el 2010 (132,133). Estos criterios incluían la medición en 2 dimensiones (2D) del área de realce de contraste tumoral medido mediante RM, el estado neurológico del paciente y el uso de corticoides; pero dada las limitaciones de estos criterios para descartar la pseudoprogresión, en 2010 el grupo de trabajo de evaluación de la respuesta en neuro-oncología, propuso unos nuevos criterios conocidos como los criterios RANO de sus siglas en inglés: *Response Assessment in Neuro-Oncology* (66).

Estos criterios aún están a la espera de validación y, desde el 2010 algunos autores han sugerido cambios para una mejor interpretación de los estudios clínicos (133,134). Como respuesta, ha surgido la escala NANO (Neurological Assessment in Neuro-Oncology) que, en conjunto con los criterios RANO, quiere mejorar de forma objetiva la evaluación de la respuesta al tratamiento de los pacientes con GBM (135).

Se ha comparado la inclusión de las secuencias T2WI/FLAIR en la medición de la progresión, como se sugiere en los criterios RANO; hallando una diferencia de 1,8 meses en los ILE en comparación con los criterios de McDonald, permitiendo la detección temprana de la progresión en un 35% de los pacientes (136).

Chinot y cols., proponen la realización de una RM de control a los 28 días de terminar la RT, como medida inicial para evaluar la pseudoprogresión (133). Recientemente, Ellingson y cols. (134), propusieron la introducción de unos cambios en los criterios RANO como: 1) realizar una prueba de imagen al terminar la concomitancia como punto de referencia para posteriores controles radiológicos como ya hicieran otros autores (72,145) y 2) definir como medida de respuesta al tratamiento el área medible de realce de contraste, excluyendo los cambios en las secuencias T2WI/FLAIR. Sin embargo, existen publicaciones previas que demuestran que los cambios en el T2WI/FLAIR se producen antes que los cambios en el área captante de contraste (136).

1.9 Factores pronósticos

Para el estudio de las posibles variables de buen pronóstico en el GBM, se decidió utilizar el análisis de división recurrente (*the Recursive Partitioning Analysis*, RPA), el cual fue diseñado para clasificar a los pacientes participantes en los estudios donde se utilizaba la RT, poderlos dividir en grupos homogéneos y así obtener datos fiables y equiparables (103). Este análisis, antes de la era del esquema Stupp, tenía más valor pronóstico que cualquier tratamiento adyuvante. Al aplicarlo a pacientes con GBM se tuvieron en cuenta las siguientes modificaciones (103):

- RPA Clase III: GBM, <50 años y puntaje 0 en la escala ECOG.
- RPA Clase IV: GBM, <50 años, puntaje de 1-2 de la escala ECOG ó ≥ 50 años con resección quirúrgica completa o parcial y un test minimal (MMSE) ≥ 27 .
- RPA Clase V: GBM, ≥ 50 años, MMSE <27 y biopsia cerebral.

Al analizar los resultados del estudio EORTC26981/22981-NCIC CE3 (Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer, EORTC de sus siglas en inglés y el Instituto Nacional de Cáncer de Canadá, NCIC) (101) que utilizó el análisis RPA, se encontró que el esquema Stupp de tratamiento tenía un efecto beneficioso estadísticamente significativo en aquellos pacientes de los grupos III y IV.

En 2008, Gorlia y cols., analizaron la base de datos del ensayo EORTC26981/22981-NCIC CE3 (101) para evaluar factores pronósticos en la supervivencia de los pacientes con GBM. Establecieron que, además del tratamiento de RT/QT concomitantes como factores de buen pronóstico, también se asociaban: la edad <50 años, un resultado del MMSE entre 27-30 puntos, la resección quirúrgica macroscópicamente completa y la ausencia de tratamiento con corticoides a la aleatorización. Estos factores conferirían una mejor supervivencia en los pacientes con GBM (137), determinando que estas variables podrían ayudar en la elegibilidad de los pacientes para participar en futuros ensayos clínicos de esta enfermedad.

En el nomograma establecido por Gorlia y cols. en 2008 (137), una edad <50 años era más favorable para la SG en pacientes con GBM. En 2012, nuevamente Gorlia y cols. (138), realizaron un análisis de los pacientes incluidos en diferentes estudios desde 1999 hasta el 2010, encontrando que es el estado neurológico del paciente y no la edad, es lo que confiere un mal pronóstico a la enfermedad.

En 2016, Gittleman y cols. (139), realizan un nuevo nomograma, encontrando que a mayor edad menor SG. Además describen que el sexo masculino, el MGMT no metilado y una resección quirúrgica subtotal del tumor, son factores pronósticos de menor SG. Este nomograma se puede consultar en la siguiente dirección electrónica: <http://cancer4.case.edu/rCalculator/rCalculator.html>

Otros estudios no han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre el grupo menor y mayor de 50 años (140). Pero estudios recientes se han centrado más en analizar los resultados en pacientes mayores de 65-70 años dado que, clásicamente, se había considerado que los pacientes de esta edad tenían peor tolerancia a las resecciones quirúrgicas agresivas y mayor riesgo de toxicidad por citostáticos. Estos estudios han demostrado que, en este grupo de edad, se pueden obtener buenos resultados en la SG en el grupo de resección quirúrgica amplia vs. biopsia (14,65). La baja supervivencia puede explicarse por comorbilidades asociadas en este grupo de edad como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), el estado neurológico y general del paciente y tamaños tumorales >4 cm (141).

Buckner y cols., en su publicación del 2003 (142), exponen que un MMSE ≤ 26 previo al tratamiento, condicionaba un peor pronóstico en los pacientes con GBM, corroborándose estos resultados en los análisis realizados por Gorlia y cols. (137). Similares resultados fueron encontrados en pacientes con gliomas de bajo grado (143).

Según algunos autores, el tratamiento con corticoides al estudio basal, en pacientes que recibieron tratamiento con RT o RT/TMZ, representa un factor de mal pronóstico (137,138). Sin embargo, el uso de corticoides en el estudio basal podría ayudar a identificar aquellos pacientes que tenían una grave clínica secundaria al tumor, o unas extensiones tumorales más amplias que los convertían en candidatos a biopsia solamente (137).

Otros factores que ayudan a una mejor SG de los pacientes con GBM son: tamaño tumoral < 42 mm, lesión única, localización en el lóbulo frontal, GERQ $> 70\%$ con volumen residual $< 5\text{cm}^3$, mutaciones en *IDH 1* o *2* y el estado general del paciente al inicio del tratamiento (15,29,80,103,138,144).

Más reciente, como factor pronóstico, se ha relacionado la *Ratio* Neutrófilos-Linfocitos (RNL). Ha demostrado ser un factor de mal pronóstico en el cáncer de colon, próstata y vejiga (145,146). Algunos estudios sugieren que un RNL previo al tratamiento > 4 representa un factor de mal pronóstico en pacientes con GBM, lo cual expone la teoría de que la inmunidad propia de cada paciente tiene un importante papel en la génesis del cáncer (145–147). De otro lado, otros autores, sugieren que la RNL debería ser evaluada en contexto junto con otros marcadores inflamatorios, dado que otros procesos inflamatorios podrían alterar esta *ratio* en pacientes con GBM (148).

1.10 Corticoides y glioblastoma

1.10.1 Corticoides

Los corticoides son sintetizados a partir del colesterol en la glándula suprarrenal y se dividen en glucocorticoides y mineralocorticoides. Tienen efecto a nivel del metabolismo, balance hidroelectrolítico, respuesta inflamatoria y respuesta al estrés (149). El glucocorticoide natural más conocido es el cortisol (150).

Gracias al potente efecto anti-inflamatorio de los corticoides, son ampliamente utilizados para el manejo de diferentes procesos médicos. Por ejemplo: enfermedades autoinmunes (como Artritis Reumatoide), náuseas y vómitos inducidos por procesos tumorales e inmunosupresión en pacientes con trasplantes de órganos(151,152).

También son bien conocidos los posibles riesgos de su uso crónico: pueden generar interacciones medicamentosas, aumentar el riesgo de infecciones por microorganismos oportunistas como la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, trombosis, miopatía, úlcera péptica, sangrado gastrointestinal, cataratas, manía, psicosis, depresión, y síndrome de Cushing (14,150,151,153–157).

Como efecto metabólico, pueden exacerbar las hiperglicemias en pacientes diabéticos o el desarrollo de diabetes secundaria a su uso (151,152,158). La *odds ratio* de presentar diabetes secundaria al tratamiento con corticoides es de 1,36 a 2,31 según diferentes estudios (151). Un meta-análisis desarrollado por Liu y cols., encontró que alrededor de un 32% de los pacientes tratados con corticoides presentaron hiperglicemias y un 18% desarrollaron DM secundaria (152). También se han asociado al sobrepeso y la obesidad, a su vez factores de riesgo de hiperglicemia secundaria (158).

La hiperglicemia inducida por corticoides se define como una glicemia >200 mg/dl, a cualquier momento del día, en un paciente sin antecedente previo de DM y que esté en tratamiento o haya sido tratado con corticoides (151). Una hemoglobina glicosilada (HbA) >6,5% puede ser un parámetro de laboratorio a utilizar en el estudio de esta entidad en pacientes con tratamiento con corticoides más allá de 2 meses (151). Autores como Rowbottom y cols. (159), recomiendan la monitorización de la glicemia de forma protocolaria en pacientes en tratamiento con QT y corticoides.

La presencia de hiperglicemia está mediada por un aumento de la resistencia a la insulina, un aumento en la producción de glucosa y la secreción de insulina por parte de las células β del páncreas (151). En condiciones fisiológicas, ante la presencia de glucosa, la insulina suprime la producción endógena de glucosa. Los corticoides inducen un aumento de la gluconeogénesis en el hígado sobretodo a nivel postprandial y antagonizan los efectos de la insulina (151).

También se ha sugerido que, con altas dosis de corticoides se inhibe la producción de insulina por parte de las células β del páncreas. En contraparte, otros estudios no han observado ese efecto en personas saludables, en las cuales, la exposición a períodos prolongados de tratamiento con corticoides induce

hiperinsulinemia. Sin embargo, todos estos estudios no son concluyentes, dado que muchos pacientes en tratamiento con corticoides, presentan de base, un proceso inflamatorio (151).

Los corticoides no sólo tienen efecto a nivel hepático, también actúan a nivel del tejido muscular y del tejido adiposo (151). Durante la respuesta al estrés, estas sustancias activan la degradación de las proteínas musculares, a la vez que inhiben la síntesis de las mismas a nivel musculo-esquelético, siendo esta la vía por la que producen la atrofia muscular (151,160). Además, también inhiben el consumo de glucosa a nivel muscular mediante la inhibición del transportador de glucosa tipo 4 (GLUT 4) (151). En pacientes que requieren tratamiento por largos periodos de tiempo, es recomendable la realización de terapia física de forma regular (150).

A nivel del tejido adiposo, los corticoides incrementan la lipólisis, lo que conlleva a un aumento en plasma de ácidos grasos. Estos ácidos se acumulan en las células musculares, reduciendo el consumo de glucosa al inhibir el efecto de la insulina a nivel muscular (151).

El tratamiento crónico, puede producir/acelerar la osteoporosis. Se produce secundariamente a la inducción de apoptosis en los osteoblastos y los osteocitos, además de la reducción en la diferenciación dependiente de citoquinas de los osteoblastos. Se recomienda la administración de suplementos de calcio y vitamina D en pacientes con corticoides de forma crónica (150).

Los corticoides también potencian el efecto hormonal del glucagón y la epinefrina que aumentan la gluconeogénesis. El receptor activado de la proliferación de peroxisomas alfa (PPAR α) y el Sistema Nervioso Autónomo, a través del nervio vago, también se encuentran involucrados en la gluconeogénesis inducida por corticoides (151).

Las concentraciones de glucosa en pacientes con tratamiento corticoideo dependerán del tipo de corticoide utilizado, las dosis administradas y el horario de administración. Por ejemplo, la administración matinal de prednisona o metilprednisolona, que son corticoides de acción intermedia, producirá picos de hiperglicemia en la tarde o en la noche; mientras que la administración matinal de dexametasona, un corticoide de acción prolongada, inducirá hiperglicemia durante todo el día (151).

1.10.2 Efecto de los corticoides en el tratamiento del glioblastoma

El corticoide más utilizado en los tumores cerebrales es la dexametasona (30,110,150). Es un derivado sintético de la familia de los glucocorticoides (16,149,161), sin casi efecto mineralocorticoide, por lo que no produce alteraciones electrolíticas (149). Tiene una vida media de >48 horas y sus dosis recomendadas oscilan entre 2-24 mg/día (149).

Casi el 99% de los pacientes con GBM reciben dexametasona prequirúrgicamente como anti-edema peritumoral (16,149,162,163), dado su efecto rápido sobre los síntomas como la cefalea secundaria a la hipertensión intracraneal (10,30,110,149).

Se ha estudiado que, con dosis totales acumulativas de dexametasona >400 mg o dosis >16 mg/día, los pacientes refieren alguno de estos síntomas: aumento del apetito, fatiga, depresión o síndrome de Cushing (156,164).

Vecht y cols. (165), estudiaron la dosis necesaria para el control de síntomas secundarios a edema cerebral causado por metástasis cerebrales: 4 mg/día conseguían el mismo control sintomático que 16 mg/día con menos efectos secundarios. A partir de estos hallazgos, se ha recomendado el uso de dexametasona a dosis bajas, por periodos cortos de tiempo y según las necesidades del paciente y no por protocolo.

Es muy poco conocida la forma en la que la dexametasona mejora los síntomas secundarios del edema cerebral, pero se cree que este efecto es consecuencia de reducir el contenido de agua peritumoral y la presión a nivel local que de forma secundaria incrementa la perfusión en el cerebro edematoso (161).

En las guías de la Asociación Europea de Neuro-Oncología (EANO) se establecen las siguientes recomendaciones sobre el uso de corticoides: reducir la dosis de corticoides una vez realizada la cirugía; en los pacientes con resecciones amplias a los que se les inicie RT, administrar la dosis mínima posible de corticoides, si el paciente lo tolera; en los pacientes con biopsia cerebral mantener los corticoides sólo la primera semana de RT con dosis de dexametasona <8 mg/día (14).

Los corticoides pueden inducir hiperglicemia por alteración en el transporte de la glucosa (163) y esto, a su vez, se ha asociado a mayor deterioro cognitivo en pacientes con patología no tumoral como ictus, traumatismo cráneo encefálico (TCE) y lesiones medulares entre otras (163,166). En animales y humanos con gliomas que presentan

glicemias elevadas, el crecimiento tumoral es más rápido y el pronóstico es peor (162,163). Chaichana y cols. (167), describieron que la hiperglicemia en pacientes con gliomas de bajo grado era un factor de riesgo para una rápida malignización del tumor y una baja supervivencia de estos pacientes.

La dexametasona tiene un efecto negativo sobre el sistema inmune de los pacientes, sobre todo en aquellos en tratamiento con agentes citostáticos como la TMZ (124,155). Este corticoide protege a las células del GBM de la apoptosis celular inducida por la TMZ, debido a la inhibición de la caspasa y BCL-2 (proteína 2 de la leucemia/linfoma de células B) (108). Grossman encontró que los pacientes tratados con RT/QT concomitante y corticoides tenían un descenso en el recuento de linfocitos CD4 y esto se relacionó con una peor SG (154).

En general, las células son más radiosensibles cuando están en la fase G2/M del ciclo celular y más radiorresistentes G1. Estudios en modelos animales, sugieren que la dexametasona puede disminuir el efecto terapéutico de la RT al interferir en los genes reguladores del ciclo celular (10,110).

Algunos investigadores encontraron que, la dexametasona altera la expresión de algunos genes reflejando la exposición del paciente al medicamento como si fuera una firma genética. Estos genes involucrados en la patogénesis del GBM, se convertirían en un factor de mal pronóstico (30,110). Por otra parte, parece que CPT-11 puede bloquear los efectos oncogénicos de la dexametasona, aunque son datos que deben validarse (30).

En niños con GBM, la dexametasona es el medicamento más utilizado, tanto preoperatoriamente como postoperatoriamente para el manejo del edema; desaconsejando su uso crónico (10). En ellos se está investigando el uso de acetato de cortirelin, un derivado sintético del factor de liberación de la corticotropina humana, como fármaco antiedema similar a los corticoides pero sin sus efectos secundarios (10).

Se han publicado casos de GBM que radiológicamente desaparecían tras dosis altas de dexametasona (>16 mg/día) similar a lo que ocurre en los linfomas cerebrales. La característica principal de estos casos es que eran multicéntricos, afectaban principalmente al cuerpo calloso, pero reaparecían entre 1 – 4 semanas tras disminuir la dosis del corticoide, produciendo una rápida progresión de la enfermedad. Este comportamiento se puede explicar, en parte, por la mejoría de la permeabilidad de la BHE (168–171).

1.11 Metabolismo cerebral en el glioblastoma

En condiciones fisiológicas, la glucosa es la principal fuente de energía necesaria para casi todas las funciones cerebrales (162,172). Otra fuente es la glutamina, un aminoácido que participa en el proceso de neurotransmisión y que estimula la glicolisis en el citoplasma (36,173). Cuando el ciclo de Krebs se altera, como consecuencia de la hipoxia tumoral, el tumor accede a la glutamina, que a su vez favorecen la progresión tumoral debido a la liberación de factores proinflamatorios y proangiogénicos (162). Ambas sustancias son por tanto el sustrato energético tumoral (162).

Una de las razones por las cuales las células tumorales sobreviven, es el cambio que realizan para la obtención de energía: cambian la fosforilación oxidativa por una glicolisis anaeróbica, efecto conocido como efecto Warburg, aumentando el consumo de glucosa. Casi todos los tumores sobre expresan genes para la glicolisis anaeróbica independiente de su origen celular (173). En el caso del GBM, se ha encontrado que existe un aumento triplicado de la glicolisis anaeróbica (36,174–177). Ese cambio hacia la glicolisis anaeróbica, facilita la adaptación de la célula tumoral a condiciones fluctuantes de oxígeno, que suele ocurrir con las alteraciones vasculares (36). Este cambio se consigue gracias a la expresión de (36,174):

- Mutación de *IDH 1*: favorece la hipermetilación del DNA y la represión de la diferenciación celular.
- Hexocinasa 2: importante en la estabilización del fenotipo glicolítico de los GBM.
- Piruvato cinasa 2 (PKM 2): esta isoforma se encuentra sobre expresada en las células tumorales del GBM.
- Piruvato deshidrogenasa cinasa (PDK): importante inhibidor de la fosforilación oxidativa.

In vitro, se ha visto que las células de GBM sufren apoptosis si no tienen glucosa (176). De hecho, en condiciones de hipoglucemia, las células iniciadoras de tumor cerebral (BTIC) realizan la adaptación metabólica aumentando la expresión del transportador de glucosa tipo 3 (GLUT3), el cual tiene una alta afinidad por la glucosa (174) para permitir la supervivencia celular. Por el contrario, los gliomas de bajo grado y los GBMSs presentan bajos niveles de GLUT3 (174). En ausencia de glucosa, se incrementa el metabolismo de ácidos grasos; el estrés oxidativo generado por la

fosforilación oxidativa de la pared mitocondrial es lo que genera la apoptosis celular (176).

Estudios recientes (162,172) sugieren que el tratamiento con RT y QT podría acelerar el metabolismo energético del tumor y, por tanto, su recurrencia. Ambos inducen necrosis e inflamación, produciendo un aumento de glutamato, que es utilizado por los astrocitos como fuente de glutamina (162). Las células gliales tumorales también son capaces de secretar glutamato que forma parte de la citotoxicidad neuronal y la expansión tumoral (162). La radiación induce una disminución de la activación de la adenosina trifosfato cinasa (ATP) que conduce a la glicolisis en el glioma, esto, a su vez, genera resistencia a la QT (162).

2. HIPÓTESIS

El GBM es el tumor primario maligno más frecuente del SNC. Tiene una supervivencia media de 16 meses con el tratamiento estándar (esquema Stupp) en el mejor de los casos (joven, resección completa y tumores MGMT metilados), a pesar de los avances en el tratamiento.

El manejo sintomático de estos tumores incluye el uso de corticoides tanto al diagnóstico como a lo largo de la enfermedad. El tratamiento con corticoides en pacientes con GBM induce alteraciones en el perfil metabólico que empeoran el pronóstico de la enfermedad.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo principal:

Establecer si los corticoides producen modificaciones en el perfil metabólico de los pacientes diagnosticados de GBM de nuestro centro e influyen en su pronóstico.

3.2 Objetivos específicos:

1. Establecer la dosis media de corticoides que reciben los pacientes con GBM de nuestra serie, estimando si estas dosis producen variaciones en el perfil glicémico de los pacientes con GBM y, valorar su papel como factor pronóstico en esta enfermedad.
2. Cuantificar las variaciones en el perfil lipídico y el IMC de los pacientes de nuestra serie y evaluar su relación con las dosis de corticoides y evaluar su papel como factor pronóstico en esta enfermedad.
3. Evaluar si existe relación entre el uso de corticoides y el grado de extensión de resección quirúrgica (GERQ) en pacientes con GBM y evaluar su papel como factor pronóstico.
4. Confirmar en nuestra serie los factores pronósticos descritos en la literatura para la supervivencia en el GBM.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 Diseño y Población de estudio

Se diseñó un estudio piloto (178) prospectivo observacional, en el que se incluyeron pacientes diagnosticados *de novo* de GBM y tratados en el Hospital Universitari de Girona, Dr. Josep Trueta, entre el 1 de noviembre de 2013 y el 30 de junio de 2016. Los pacientes fueron seguidos hasta el 31 de julio de 2017.

La población a estudio comprendió todos los habitantes de la provincia de Girona, empadronados y residentes en la misma, mayores de 18 años, cuyo hospital de referencia tras el diagnóstico de un tumor cerebral fuera el Hospital Universitari de Girona, Dr. Josep Trueta, en el período de 1/11/2013- 30/6/2016.

La recogida de datos durante el seguimiento de los pacientes se hizo a través de los registros médicos de los servicios de oncología médica y de neurocirugía del Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta (programa informático: Sistemas, Aplicaciones y Productos para el proceso de datos (SAP) 7.30).

La información sobre el registro poblacional de la provincia de Girona, se obtuvo a través del padrón anual del Instituto Nacional de Estadística (INE)

4.2 Criterios de inclusión/exclusión del estudio

4.2.1 Criterios de inclusión

- Pacientes entre 18 - 75 años
- Confirmación histológica de GBM en el Hospital Universitari de Girona, Josep Trueta
- Pacientes que reciban esquema de tratamiento Stupp o Roa:
 - Función hematológica renal y hepática según los siguientes criterios:
 - Conteo absoluto de neutrófilos $\geq 1.500/\mu\text{L}$
 - Plaquetas $\geq 100.000/\mu\text{L}$
 - Hemoglobina $\geq 9\text{g/dL}$
 - Bilirrubina ≤ 1.5 veces el límite superior normal

- Niveles de aspartato aminotransferasa (AST), alanino aminotransferasa (ALT) y fosfatasa alcalina ≤ 1.5 veces el límite superior normal
- Creatinina ≤ 1.5 veces el límite superior normal o, depuración de creatinina ≥ 50 ml/minuto
- Ausencia de cualquier problema psicológico, familiar, social o geográfico que pueda impedir el cumplimiento del protocolo de estudio o del calendario de seguimiento
- Pacientes candidatos de seguimiento clínico, con disposición para realizar las visitas del estudio, exámenes de sangre según protocolo del estudio y el tratamiento indicado por oncología

4.2.2 Criterios de exclusión

- Antecedentes de otros tumores malignos primarios no controlados u otras patologías (como enfermedades degenerativas o autoinmunes) que obligaran a tratamiento con corticoides de forma crónica
- Pacientes no tratados desde el diagnóstico de GBM en nuestro centro
- Pacientes que no puedan ser seguidos en nuestro centro
- Insuficiencia renal grave < 30 ml/minuto
- Pacientes que requieran tratamiento supletorio con oxígeno domiciliario
- Antecedentes de insuficiencia hepática (infecciones virales, alcoholismo o cirrosis)
- Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)
- Imposibilidad para cumplir con el protocolo del estudio

4.3 Variables

4.3.1 Variables dependientes

- Supervivencia global (SG): tiempo en meses desde la fecha de la primera intervención quirúrgica/biopsia hasta la fecha de defunción.

- Intervalo libre de enfermedad (ILE): tiempo en meses desde la fecha de la resección quirúrgica/biopsia hasta la fecha de la progresión.
- Índice de masa corporal (IMC) (peso (Kg) / estatura (metros) al cuadrado) agrupada según: normal 19.0 – 24.9, sobrepeso de 25.0 – 29.9 y obesidad ≥ 30.0 . Esta variable se recogió tras el diagnóstico y cuando se documenta la progresión.
- Hemoglobina glicosilada (HbA). Se recogió tras el diagnóstico y posteriormente cada 3 meses hasta la progresión. Para los análisis de supervivencia se categorizó como: normal $\leq 5.7\%$ y alterada $> 5.7\%$ (179).
- Factor de crecimiento insulinoide 1 (IGF-1) en sangre: Esta variable se recogió tras el diagnóstico y cada 3 meses hasta la progresión. Para los análisis de supervivencia se categorizó según la mediana en < 154 ng/mL y ≥ 154 ng/mL.
- Insulina en sangre (valor de referencia normal 2,0 a 14,0 mcUI/mL): Esta variable se recogió tras el diagnóstico y cada 3 meses hasta la progresión. Para los análisis de supervivencia se categorizó según la mediana en $< 11,2$ mcUI/mL y $\geq 11,2$ mcUI/mL.
- Glucosa en sangre (glicemia) en ayunas: Esta variable se recogió tras el diagnóstico de la enfermedad y cada 3 meses hasta la progresión. Para los análisis de supervivencia se categorizó en ≤ 113.5 mg/dL y > 113.5 mg/dL, según referencias de la literatura (180).
- Colesterol total en sangre: Esta variable se recogió tras el diagnóstico y cada 3 meses hasta la progresión. Para los análisis de supervivencia se categorizó en ≤ 200 mg/dL y > 200 mg/dL, según referencias de la literatura (181).
- Triglicéridos en sangre: Esta variable se recogió tras el diagnóstico y cada 3 meses hasta la progresión. Para los análisis de supervivencia se categorizó en ≤ 150 mg/dL y > 150 mg/dL, según referencias de la literatura (181).
- Hiperglicemia: Se definió como un episodio de glicemia en ayunas ≥ 126 mg/dL desde el inicio de la concomitancia hasta la progresión (179).

4.3.2 Variables explicativas

- Edad: Para los análisis de supervivencia se categorizó en ≤ 65 años y > 65 años.
- Género.
- Localización tumoral: frontal, parietal, temporal, occipital, multifocal.
- Lateralidad tumoral: derecha o izquierda.
- Afectación del cuerpo calloso: sí/no.

- Clínica al diagnóstico: según cefalea/focalidad neurológica o crisis comiciales.
- El KPS: para los análisis de supervivencia se agrupó de la siguiente manera:
 - 90-100%
 - 70-80%
 - ≤60%
- La escala de estado neurológico (*Neurological performance scale*): Para los análisis de supervivencia está variable se agrupó en 2 categorías: asintomático/levemente sintomático y en moderada/gravemente sintomático.
- El Test Minimental de Folstein (*Minimal state examination MMSE*): Para los análisis de supervivencia se agrupó en normal (27-30 puntos) y anormal (≤26 puntos).
- GERQ (medida a través de la comparación entre la RM prequirúrgica y la postquirúrgica del área captante de contraste en el T1WI- post-contraste en dos dimensiones mediante el programa informático OLEA SPHERE® 3.0) se clasificó en porcentajes de resección según la clasificación VASARI (182): 0-5%, 6-33%, 34-67%, 68-95% y 96-100%. Para los análisis de su relación con las dosis de dexametasona y los análisis de supervivencia se agrupó en ≤67% y >67%.
- Estado de metilación del promotor del gen de la MGMT, mediante PCR realizado en el Hospital Universitario German Trias i Pujol y en el Hospital Universitario de Bellvitge: metilado y no metilado.
- Estado del gen *IDH 1*: Mutado y no mutado. Se realizó mediante inmunohistoquímica en el Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta.
- Tratamiento con dexametasona: Para los análisis de supervivencia está variable se estudió en 2 tiempos diferentes:
 - Dosis durante concomitancia: Está variable se analizó de forma separada según la siguiente nomenclatura:
 - Dexametasona 1,5: ≤1,5 mg/día y >1,5 mg/día.
 - Dexametasona 4,0: ≤4 mg/día y >4 mg/día.
 - Dosis total de dexametasona desde la concomitancia hasta la progresión (Dexa. total) según la mediana: ≤250 mg y >250 mg.
- *Ratio* neutrófilos-linfocitos (RNL): Se recogió al diagnóstico de la enfermedad, al inicio de la concomitancia y al final de la misma. Para los análisis de supervivencia se agrupó en ≤4 y >4 según referencias de la literatura (145).
- Tratamiento con anticonvulsivantes: sí/no y fármaco.
- Tiempo entre la cirugía/biopsia y el inicio de la concomitancia: Para los análisis de supervivencia se categorizó en ≤42 y >42 días.

4.4 Protocolo de seguimiento

4.4.1 Valoración al diagnóstico

Una vez se establecía que el paciente cumplía criterios de inclusión se le ofrecía participar en el estudio explicándole las implicaciones que tendría para el/la paciente. Posteriormente el/la paciente firmaba el consentimiento informado.

Después, se revisaba retrospectivamente en la historia clínica del paciente, los datos basales pertinentes sobre su ingreso hospitalario tales como: fecha de ingreso, clínica al diagnóstico, estado neurológico al diagnóstico, resultado del MMSE, si había recibido tratamiento con corticoides y dosis inicial, tratamiento anticomicial, hemograma basal, glicemia basal, RM prequirúrgica, localización tumoral, tipo de cirugía y RM postquirúrgica.

Antes del alta hospitalaria, se realizaba una analítica de sangre en ayunas en la que se evaluaba la HbA, colesterol, triglicéridos, insulina e IGF-1. Todos estos datos tanto clínicos, radiológicos y analíticos al diagnóstico, se consideran datos/variables basales.

4.4.2 Seguimiento

El primer control clínico sin analítica, se realizaba justo el día que iniciaba la concomitancia. El siguiente control al final de la misma; posteriormente controles cada 4 semanas hasta la semana 30, fecha en la que finalizaba el tratamiento adyuvante (**Figura 5**). En caso de que el paciente no presentara progresión durante este periodo, se continuaban controles cada 3 meses hasta la progresión de la enfermedad. En cada control se interrogó al paciente y familia, el grado de actividad física, tratamiento y dosis de corticoides recibido desde el anterior control. Además se valoraba el estado funcional y neurológico (MMSE, KPS y NPS), tratamiento con anticomiciales y el resultado de la última RM cerebral. La progresión de la enfermedad, se evaluó bajo los criterios RANO (ver anexos).

La HbA, glicemia, colesterol total, triglicéridos, insulina, IGF-1 y hemograma en ayunas se evaluó al final de la concomitancia y posteriormente cada 3 meses (excepto

hemograma), mientras el paciente se encontraba en seguimiento. Se realizó control analítico trimestral, dado que la hemoglobina glicosilada es un marcador del promedio de glicemia en los últimos 3 meses y, en parte, debido a que la vida media del eritrocito oscila entre 90-120 días (183).

En el momento de la progresión, se tomó como última analítica la realizada al paciente lo más cercana a la fecha de progresión, hasta 2 meses previos a la misma como máximo.

Posterior a la progresión, a los pacientes, se les realizaba un control analítico cada 3 meses, si las condiciones clínicas del paciente lo permitían.

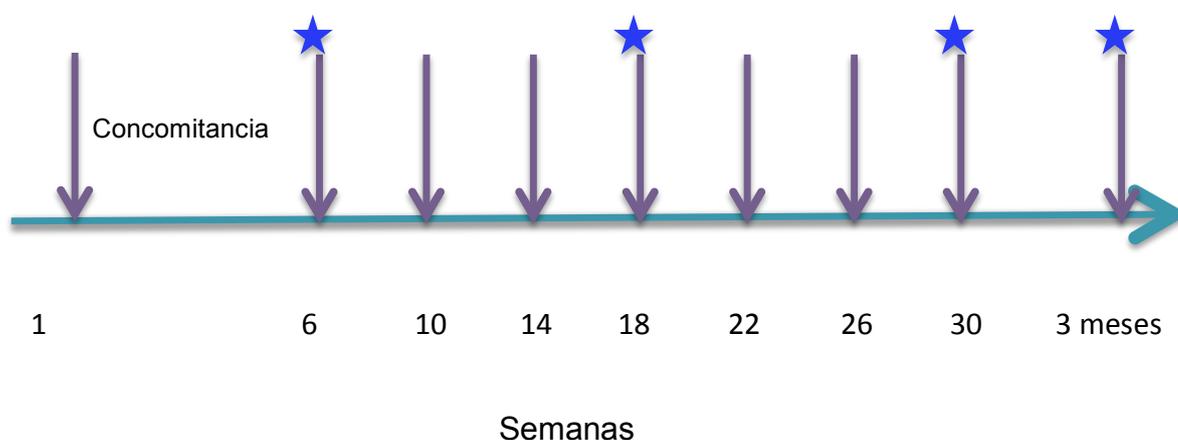


Figura 5. Esquema de seguimiento de los pacientes en estudio

Se indica la realización de controles según el protocolo del estudio: las flechas (lila) indican los controles clínicos (examen físico y neurológico) y el tratamiento con corticoides. Las estrellas (azules) indican el control analítico y el control radiológico.

En nuestro centro a los pacientes con tumores cerebrales se les realiza al diagnóstico una valoración neuropsicológica completa. Intentamos hacer un seguimiento neuropsicológico de los pacientes incluidos en el estudio. No conseguimos nuestro propósito dado que, a pesar de que los pacientes que se encontraban aptos desde el punto de vista neurológico para realizar los test, experimentaban un deterioro anímico al ser conscientes de la pérdida de habilidades; de forma conjunta con el neuropsicólogo de nuestro centro, se decidió suspender el seguimiento de esta valoración.

En la **Tabla 1** se resume el protocolo de seguimiento de los pacientes incluidos en el estudio.

Tabla 1. Protocolo de seguimiento

Actividad	Al diagnóstico	Adyuvancia	Seguimiento	Progresión
Género	X			
Edad	X		X	
Localización tumoral	X		X	
Cirugía (fecha)	X			
Grado de Resección	X			
Fecha primera RM	X			
Índice de masa corporal (IMC)	X			X
Glicemia	X		X	X
Hemoglobina glicosilada	X		X	X
Insulina en suero	X		X	X
Factor de crecimiento insulinoide 1 (IGF-1)	X		X	X
Colesterol	X		X	X
Triglicéridos	X		X	X
Tratamiento con dexametasona	X	X	X	X
Dosis inicial de tratamiento con dexametasona	X	X		
Dosis actual de tratamiento con dexametasona		X	X	X
MMSE	X	X	X	X
KPS	X	X	X	X
NPS	X	X	X	X
RM cerebral	X		X	X
Evidencia de progresión RM	X		X	X
Tratamiento con Temozolamida	X	X	X	X
Tratamiento de Radioterapia	X	X		
Gy totales recibidos	X	X		
Otros quimioterápicos				X
Anticomociales	X	X	X	X
Actividad física	X	X	X	X

4.5 Análisis estadístico

Se realizó una descripción de las características demográficas de los pacientes incluidos en el estudio. Las variables categóricas se resumieron mediante la frecuencia absoluta y relativa expresada en porcentaje. Las variables numéricas mediante los estadísticos de tendencia central (media o mediana) y de dispersión (rango). La normalidad de los datos se comprobó mediante el test Kolmogorov-Smirnov.

Se calculó la incidencia de GBM diagnosticados en nuestro centro entre el 1 de enero de 2013 al 31 de diciembre de 2016. Se calculó la SG de todos los pacientes diagnosticados de GBM durante el tiempo de inclusión y se comparó con la SG de los pacientes incluidos en el estudio.

Objetivo 1: Se cuantificó la dosis total de dexametasona recibida por cada paciente desde el inicio de la concomitancia hasta la progresión de la enfermedad. Se compararon las medias de las siguientes determinaciones: HbA, glicemia, insulina e IGF-1 entre el momento basal y en la progresión. Se utilizó el test estadístico “t” de Student para datos apareados si las variables seguían una distribución normal y con el test estadístico de Wilcoxon en caso contrario; el objetivo era comparar los cambios de estas variables durante el ILE.

Se construyó un modelo de regresión lineal múltiple, para evaluar los cambios en las variables HbA, glicemia, insulina e IGF-1 durante el ILE en función de la dosis total de dexametasona recibida durante el seguimiento (Dexa. Total) y la progresión.

El ILE y la SG entre los distintos grupos de las variables basales categorizadas (glicemia, HbA, Insulina, IGF-1 e hiperglicemia) se compararon mediante el análisis de Kaplan-Meier (Log-rank test). Se llevó a cabo un análisis de regresión de Cox para determinar si estas variables eran factores pronósticos para el ILE y la SG. Los resultados se expresaron en *Hazard Ratio* (HR) y su correspondiente intervalo de confianza al 95% (IC al 95%) (184,185).

Objetivo 2: Se compararon las medias basales, del colesterol total, de los triglicéridos y del IMC con las medias a la progresión mediante el test estadístico “t” de Student para datos apareados si las variables seguían una distribución normal y, el test estadístico de Wilcoxon en caso contrario.

De la misma forma que en el objetivo 1, se construyó un modelo de regresión lineal múltiple, para evaluar los cambios en las variables colesterol total, triglicéridos e IMC durante el ILE en función de la dosis total de dexametasona recibida durante el seguimiento (Dexa. Total) y la progresión.

Igual que en el objetivo 1, se comparó el ILE y la SG entre los distintos grupos de las variables basales categorizadas (Colesterol basal, triglicéridos basales, IMC basal) mediante el análisis de Kaplan-Meier (Log-rank test). Se llevó a cabo un análisis de regresión de Cox para determinar si estas variables eran factores pronósticos para el ILE y la SG. Los resultados se expresaron en *Hazard Ratio* (HR) y su correspondiente intervalo de confianza al 95% (IC al 95%).

Objetivo 3: Se comparó la variable GERQ categorizada con las variables: dexametasona 1,5; dexametasona 4; DEXA.Total, edad, lateralidad y afectación del cuerpo calloso, mediante el test estadístico de Chi-cuadrado o el test estadístico Exacto de Fisher.

El ILE y la SG entre los 2 grupos de la variable GERQ y de la variable tiempo desde la cirugía al inicio de la concomitancia (categorizadas), se compararon mediante el análisis de Kaplan-Meier (Log-rank test). Se llevó a cabo un análisis de regresión de Cox para determinar si estas variables se asociaban como factores pronósticos del ILE y la SG. Los resultados se expresaron en *Hazard Ratio* (HR) y su correspondiente intervalo de confianza al 95% (IC al 95%).

Objetivo 4: El ILE y la SG se compararon mediante el análisis de Kaplan-Meier (Log-rank test) con las variables (categorizadas) sexo, edad, clínica inicial, tratamiento con dexametasona durante la concomitancia, dexametasona total acumulada, MGMT, *IDH*, RNL basal, el KPS, NPS, MMSE, DM y dislipemia. Se llevó a cabo un análisis de regresión de Cox para determinar si estas variables se asociaban de forma individual como factor pronóstico del ILE y la SG. Los resultados se expresaron en *Hazard Ratio* (HR) y su correspondiente intervalo de confianza al 95% (IC al 95%).

Se decidió incluir en el modelo multivariante de Cox, las variables que de forma univariante presentaban una asociación con el ILE o la SG y aquellas que aunque no fueron significativas, presentaron un p-valor <0,20. Finalmente, también se incluyeron aquellas variables descritas en la literatura como variables pronósticas del GBM (Edad y MMSE).

Todos los resultados se consideraron estadísticamente significativos con un valor de $p < 0,05$. El análisis estadístico de los datos se realizó con el paquete estadístico IBM SPSS versión 21 y StataC 13 y el software libre R (versión 3.4.3).

4.6 Consideraciones éticas

El protocolo de investigación fue realizado de acuerdo a los principios éticos y de derechos humanos de la investigación médica que involucra a personas, el cual ha sido resumido por la Asociación Médica Mundial en la Declaración de Helsinki, y en su última revisión de octubre de 2013 (Fortaleza, Brasil).

Antes de iniciar el estudio, este protocolo de investigación fue presentado al comité de ética (CEIC) del Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta, para su aprobación.

De cada paciente participante en el estudio se obtuvo el consentimiento escrito (Anexo 10.6). Los pacientes participantes en el estudio, obtuvieron toda la información relacionada con el propósito del estudio, los potenciales beneficios y riesgos y la posibilidad de obtener información sobre la evolución del estudio si así lo deseaban. Toda la información fue explicada por parte del investigador a los pacientes. La información médica no fue revisada sin el previo consentimiento firmado por parte del paciente.

Este protocolo fue desarrollado en concordancia con las guías de Buenas Prácticas Clínicas y siguieron la ley regulatoria establecida, como se describe a continuación:

- Declaración de Helsinki de Principios Éticos para la Investigación Clínica en la que participan seres humanos. Última actualización en octubre de 2013.
- Ley de protección de datos española: “Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal”, con el fin de proteger la confidencialidad del paciente.
- Ley española: “Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica” sobre investigación biomédica.

La datos de los pacientes ha sido archivada y mantenida de forma confidencial en un sistema seguro accesible por parte del investigador. Cada dato ha sido tratado de forma anónima.

Los participantes tienen el derecho de acceder, modificar u oponerse o eliminar sus datos personales consignados en los archivos; así como podían retirarse del estudio en cualquier momento.

5. RESULTADOS

5.1 Características de la población global

Desde el 1 de noviembre de 2013 al 30 de junio de 2016, 32 meses en total, fueron diagnosticados 75 casos de GBM en el HU de Girona Dr. Josep Trueta, 48 hombres y 27 mujeres (*ratio* hombre:mujer 1,8:1). La media de edad fue 61,9 (rango: 31 – 90 años). El estudio tuvo un seguimiento de 45 meses desde la inclusión del primer paciente.

Los 75 pacientes tuvieron una mediana de SG de 10 meses (IC 95%: 6,4 – 14,1 meses). Al estratificar por edad, los pacientes ≤ 65 años (46 casos) tuvieron una mediana de SG de 11,9 meses (IC 95%: 6,8 – 16,7 meses) y en los >65 años (29 casos) la SG mediana fue de 6,4 meses (IC 95%: 2,2 – 12,1 meses); **p= 0,13 (Figura 6)**.

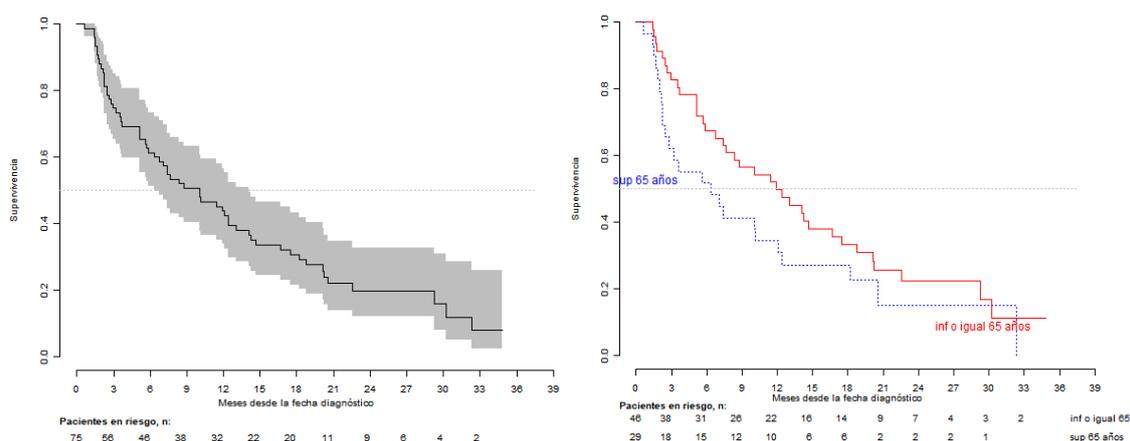


Figura 6. Curvas de supervivencia global de la población general

Se incluyen todos los casos de GBM diagnosticados en el Hospital Universitari de Girona, Dr. Josep Trueta, durante el periodo de inclusión de pacientes. A la izquierda se observa la curva de SG bruta y a la derecha la curva de SG estratificada por edad.

Tomando datos censales del Instituto Nacional de Estadística (INE), para la población de Girona de 2013 a 2016, tuvimos una **incidencia acumulada** de GBM de 3,7 x 100.000 habitantes/año (IC al 95%: 2,3 – 5,0 x 100.000 hab/año).

De los 75 casos de GBM diagnosticados durante el período de inclusión de pacientes, 5 pacientes (6,7%) habían tenido un tumor sólido como antecedente. Se excluyeron 2 casos por tener enfermedad no controlada y precisar corticoides de forma crónica. De los 3 casos restantes, dos casos tenían enfermedad tumoral controlada:

- En un caso se trataba de un adenocarcinoma ductal de mama diagnosticado hacía 5 años y en tratamiento con tamoxifeno.
- El otro paciente refería haber sido intervenido 10 años antes de una neoplasia tiroidal. No se pudo confirmar por no disponer de informes; el paciente recibía tratamiento sustitutivo con levotiroxina.

El quinto caso era un paciente con un carcinoma papilar de tiroides estadio I (pT1b pN0 M0) sincrónico que fue intervenido tras el fin de la adyuvancia con TMZ. Al final de nuestro estudio no había progresado de su GBM y la patología tiroidea estaba controlada.

Proceso de inclusión/exclusión de pacientes

De los 75 casos diagnosticados, en 9 casos (12% del total) el diagnóstico se realizó por imagen (RM) dado el mal estado general de los pacientes se descartó el tratamiento quirúrgico/biopsia para obtener tejido y confirmación histológica. 7 pacientes (9,3%) eran mayores de 75 años; 2 (2,7%) fueron trasladados a otras provincias tras confirmarse el diagnóstico. Como ya se mencionó anteriormente, 2 pacientes (2,7%) fueron excluidos por presentar otros tumores malignos con enfermedad no controlada.

Finalmente, 55 casos (73,3%) cumplían criterios de inclusión, pero solamente el 58,2% (32 casos) fueron incluidos para seguimiento. Estos 32 casos son considerados población con intención de tratar (*ITT*). La **Figura 7**. Explica el proceso de inclusión/exclusión de pacientes en el estudio.

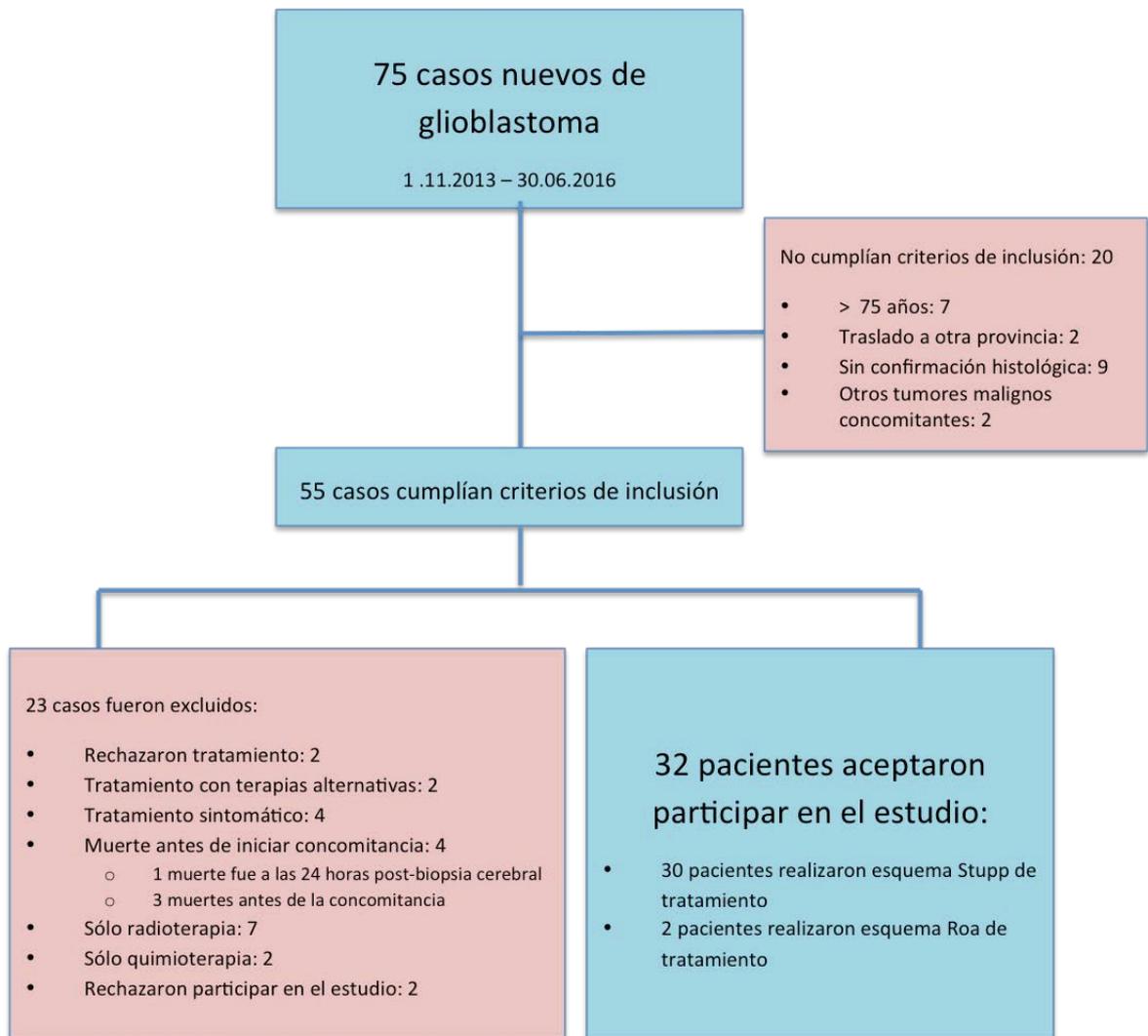


Figura 7. Diagrama CONSORT(186)

5.1.1 Características de los pacientes incluidos (Población ITT)

En la **Tabla 2.** se resumen las características de los pacientes. 7 (21,9%) eran >65 años.

De los pacientes incluidos en el estudio, 6 (18,8%) tenían antecedentes de diabetes mellitus tipo 2 (DM). Sólo uno de ellos presentaba un mal control glicémico antes del diagnóstico de GBM. En cuanto al tratamiento que recibían: 1 sólo tratamiento dietético; 3 precisaban metformina; 2 tomaban dos antidiabéticos orales: 1 metformina y repaglinida y el último metformina y glimepirida.

Tabla 2. Características de los pacientes incluidos

Edad	Media	59,7 años
	Rango	47 – 72 años
Género	Hombre	21 (65,6%)
	Mujer	11 (34,4%)
Clínica inicial	Crisis comiciales	11 (34,4%)
	Cefalea	10 (31,3%)
	Focalidad neurológica	11 (34,4%)
Localización tumoral	Frontal	9 (28,1%)
	Parietal	5 (15,6%)
	Temporal	12 (37,5%)
	Occipital	2 (6,3%)
	Multicéntrico	4 (12,5%)
Grado de extensión de resección quirúrgica (GERQ)	≤ 5%	1 (3,1%)
	6-33%	8 (25,0%)
	34-67%	11 (31,3%)
	68-95%	9 (28,1%)
	96-100%	1 (3,1%)
	Biopsia	1 (3,1%)
	No cuantificado	1 (3,1%)
Escala de estado neurológico (NPS)	0= Asintomático	4 (12,5%)
	1= Síntomas leves	15 (46,9%)
	2= Síntomas moderados	12 (37,5%)
	3= Síntomas graves	1 (3,1%)
Índice de Karnofsky (KPS)	90-100	22 (68,7%)
	70-80	8 (25,1%)
	≤60%	2 (6,2%)
Minimental (MMSE)	30-27	17 (53,1%)
	≤26	15 (46,9%)
MGMT	Metilado	14 (43,8%)
	No Metilado	17 (53,1%)
	Desconocido	1 (3,1%)
IDH 1	No Mutado	28 (87,5%)
	Mutado	0 (0%)
	Desconocido	4 (12,5%)

MGMT: Estado del promotor del gen MGMT; IDH: Isocitrato deshidrogenasa 1; de: Desviación estándar.

Seis pacientes (18,8%) tenían antecedentes de dislipemia al diagnóstico del GBM. Un paciente estaba en manejo dietético y los 5 restantes se trataban con estatinas. Ningún paciente tenía antecedentes de hipertrigliceridemia al diagnóstico del tumor cerebral. El 50% de los pacientes con dislipemia también presentaban DM.

Un paciente (3,1%) presentó una elevación de todo su perfil metabólico (glicemia, colesterol y triglicéridos) durante la adyuvancia con TMZ que fue controlado por su médico de cabecera mediante tratamiento dietético. No presentó nuevos episodios

durante el resto del estudio. Otros 2 pacientes (6,2%) presentaron un debut diabético durante la concomitancia por lo que en la adyuvancia requirieron manejo con insulina para el adecuado control de las cifras de glicemia.

Durante el seguimiento, 5 pacientes (15,6%) presentaron tromboembolismo pulmonar (TEP); se inició anticoagulación con heparina de bajo peso molecular (HBPM). En un caso, al suspender el tratamiento con HBPM se presentó un nuevo episodio de TEP que obligó a tratamiento permanente con anticoagulantes. En nuestra serie, el TEP no fue causa de fallecimiento en ninguno de los casos. De estos 5 pacientes, 3 tenían sobrepeso (IMC: 25-29,9 kg/m²) y 2 obesidad (IMC: ≥30 kg/m²) y un paciente era exfumador.

5.1.2 Clínica al diagnóstico

La clínica de debut (**Figura 8**) fue cefalea en un 31,3%, crisis comiciales (34,4%) y focalidad neurológica (34,4). Entre los diferentes tipos de focalidad neurológica encontramos: afasia, desorientación, hemianopsia, alexia, hemiparesia, hemihipoestesia y dismetría.

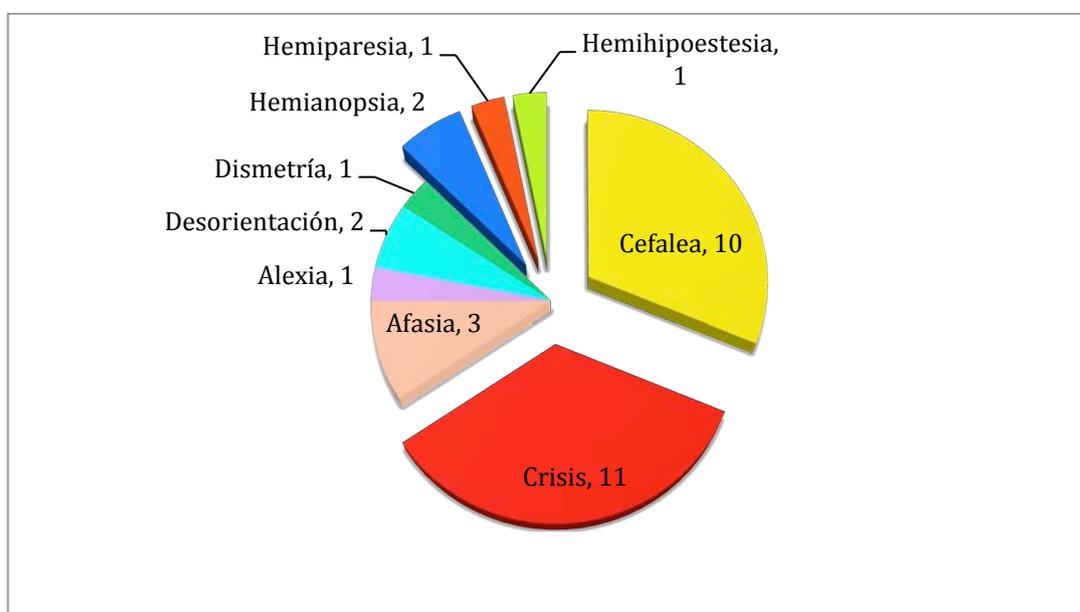


Figura 8. Sintomatología al diagnóstico

5.1.3 Localización tumoral

18 casos (56,2%) se localizaron en el hemisferio derecho de los cuales: 6 fueron en el lóbulo frontal, 3 en el parietal, 7 en el temporal y 2 en el occipital. En el hemisferio izquierdo se presentaron 10 casos (31,3%) con la siguiente distribución: en el lóbulo frontal 3, en el parietal 2 y 5 en el temporal. Hubo 4 casos (12,5%) de GBM multicéntrico. De los 32 casos, 6 (18,8%) tenían afectación del cuerpo calloso.

5.1.4 Perfil metabólico al diagnóstico

Al analizar la variable IMC, encontramos que sólo 6 pacientes (18,8%) tenían un IMC dentro del rango normal (IMC: 19 – 24,9 kg/m²), 13 (40,6%) tenían sobrepeso (IMC: 25 – 29,9 kg/m²) y 13 (40,6%) obesidad (IMC: ≥30 kg/m²). El IMC medio de la muestra fue 28,5 kg/m² (rango: 19,7 – 41,2 kg/m²).

Al diagnóstico 17 pacientes (53,1%) tenían cifras de HbA ≤5,7% con una media de 5,91% (rango: 4,9 – 9,7%). Con respecto a la glicemia, 17 pacientes (53,1%) tenían valores de glicemia dentro de la normalidad; la media fue de 122,0 mg/dL (rango: 76 – 236 mg/dL).

Obtuvimos muestras de insulinemia en 29 pacientes (90,6%); en 22 de ellos (75,9%) las cifras eran <14 mcUI/mL. La media de este valor fue de 13,3 mcUI/mL (rango: 3,5 – 60,5 mcUI/dL). También se obtuvieron valores de IGF-1 en 28 pacientes (87,5%), de los cuales, 25 pacientes (89,3%) tenían valores <238 ng/mL, media de 176,0 ng/dL (rango: 31 – 348 ng/mL).

En 29 pacientes (90,6%) se encontraron cifras de colesterol total <250 mg/dL, con una media de 198,6 mg/dL (rango: 134 – 274 mg/dL) y en 31 pacientes (96,9%) se encontró unos triglicéridos <200 mg/dL, con un valor medio: 116,8 mg/dL (rango: 41 – 225 mg/dL).

En la **Tabla 3**. se resumen los datos del perfil metabólico al diagnóstico de la enfermedad.

Tabla 3. Perfil metabólico al diagnóstico

Variables	N	Media	de
Índice de Masa Corporal (IMC)	32	28,5 Kg/m ²	4,4
Glicemia	32	122,0 mg/dL	32,6 mg/dL
HbA	32	5,91%	0,9
Triglicéridos	32	116,8 mg/dL	48,5 mg/dL
Colesterol	32	198,6 mg/dL	31,5 mg/dL
Insulina	29	13,3 mcUI/mL	10,2 mcUI/mL
IGF-1	28	176,0 ng/mL	67,8 ng/mL

HbA: Hemoglobina glicosilada, IGF-1: Factor de crecimiento insulinoide 1, N: Número de casos, de: Desviación estándar.

5.1.5 *Ratio neutrófilos – linfocitos*

Al diagnóstico, la RNL media fue de 5,4 (rango: 1,3 – 21,1), con una mediana de 3,8.

5.1.6 *Valoración neurológica y funcional al diagnóstico*

Previamente a la cirugía/biopsia, utilizando la escala de rendimiento neurológico, 4 pacientes (12,5%) no presentaban déficit neurológico, 15 (46,9%) presentaban un déficit leve, 12 (37,5%) moderado y uno (3,1%) presentaba un déficit grave. Este último paciente, posterior a la cirugía, se recuperó y pasó a déficit moderado por lo que se pudo realizar un correcto seguimiento. Al agrupar las variables en: asintomático/levemente sintomático encontramos 19 casos (59,4%) y 13 casos (40,6%) eran moderadamente/gravemente sintomáticos.

Según el KPS al diagnóstico de la enfermedad: 2 pacientes (6,2%) presentaban un estado funcional ≤60%; 8 (25,1%) entre 70-80% y 22 (68,7%) entre 90-100%.

En cuanto a la valoración neurológica con el MMSE: 17 pacientes (53,2%) desarrollaron una prueba dentro de límites normales, considerada como 27-30 puntos.

5.1.7 Tratamiento con corticoides

Al diagnóstico, el 100% de los pacientes (32 casos) recibieron tratamiento con dexametasona como parte del tratamiento estándar. En 31 casos (96,9%) la dosis inicial de tratamiento fue de 12 mg/día y sólo en un caso (3,1%) la dosis inicial fue de 16 mg/día. Posterior al tratamiento quirúrgico, a todos los pacientes se les intentaba desescalar la dosis. Al inicio de la concomitancia, 7 pacientes (21,8%) no recibían corticoides y sólo un paciente (3,1%) no recibió corticoides desde el inicio de la concomitancia hasta la recurrencia.

5.1.8 Tratamiento anticonvulsivo

Al diagnóstico de la enfermedad, 24 pacientes (75,0%) recibieron tratamiento con levetiracetam en monoterapia y 2 (6,2%) con levetiracetam y ácido valpróico; aunque, sólo 11 pacientes (34,8%) presentaron crisis comiciales.

Al inicio de la concomitancia, 24 pacientes (75,0%), persistían con tratamiento anticonvulsivo y, de los pacientes que tenían biterapia, uno requirió la adición de un tercer fármaco (lacosamida) para el efectivo control de sus crisis.

Al final de la concomitancia, el paciente que continuaba con tratamiento combinado con levetiracetam y ácido valpróico pudo retirar el ácido valpróico y continuó sólo tratamiento con levetiracetam. El paciente que llevaba triple terapia, al mes de terminar la concomitancia le fueron retirados dos fármacos (ácido valpróico y lacosamida) y siguió con levetiracetam en monoterapia.

Al final de la concomitancia, excepto los 2 pacientes antes mencionados, aquellos pacientes que presentaron crisis comiciales al diagnóstico continuaron tratamiento con levetiracetam, al resto les fue suspendido a la semana de la cirugía.

5.1.9 Tratamiento quirúrgico

En 2 casos (6,2%) no se pudo cuantificar el grado de extensión de la resección quirúrgica (GERQ) al no realizarse RM postquirúrgica: en un caso, porque sólo se realizó biopsia cerebral y en el otro, porque el paciente era claustrofóbico. En los 30 casos (93,8%) restantes se cuantificó el GERQ: 1 caso (3,3%) tuvo una resección tumoral del área captante de contraste del 96-100%, 8 (26,7%) del 65-95%, 11 (36,7%) del 34-67%, 8 (26,7%) del 6-33% y 2 (6,6%) <5%.

El tiempo medio entre la cirugía y el inicio de la concomitancia fue de 47,5 días (rango: 26 – 205 días) y una mediana de 46 días. Cabe destacar que la paciente que tuvo el período más largo entre la cirugía y el inicio de la concomitancia fue debido a que presentó un empiema cerebral precisando tratamiento quirúrgico y antibioterapia que retrasó el tratamiento.

Para analizar el ILE y la SG según el intervalo de tiempo entre la cirugía y la concomitancia se excluyeron los 2 pacientes que tuvieron periodos mayores de 100 días (14.2 semanas) y que fueron considerados valores extremos y excepcionales, que excedían el tiempo habitual entre la cirugía y el inicio de la concomitancia.

5.1.10 Esquema de tratamiento oncológico

El tratamiento de cada paciente fue discutido en el comité de neuro-oncología, formado por dos neurocirujanos, 2 miembros del servicio de radioterapia, 1 oncólogo médico, 1 patólogo, 3 miembros de la unidad de neuro-radiología y un neurólogo.

De los 32 pacientes incluidos en el estudio, 30 (93,8%) realizaron esquema Stupp de tratamiento y 2 (6,2%) esquema Roa de RT con TMZ concomitante. En todos los pacientes fue posible iniciar la adyuvancia con TMZ, pero, sólo 14 pacientes (43,8%) completaron los 6 ciclos de la misma.

Los motivos por los que se hizo esquema Roa (45 Gy) fueron: uno caso (3,1%) presentaba lesiones en los dos hemisferios y era un tumor multicéntrico extenso; el otro caso (3,1%) por un deterioro franco neurológico durante la RT que obligó a acortar su

duración aunque posteriormente se recuperó y fue posible completar los 6 ciclos de TMZ adyuvante. Esta última paciente tenía 62 años y un MGMT metilado.

5.1.11 Estudios moleculares

Se realizó el estudio del estado de metilación del promotor de la MGMT en 31 pacientes (96,9%); 14 (43,8%) tenían MGMT metilado y 17 (53,1%) MGMT no metilado (**Figuras 9**). Sólo a un paciente >65 años no se le pudo realizar el estudio por escasez de muestra histológica.

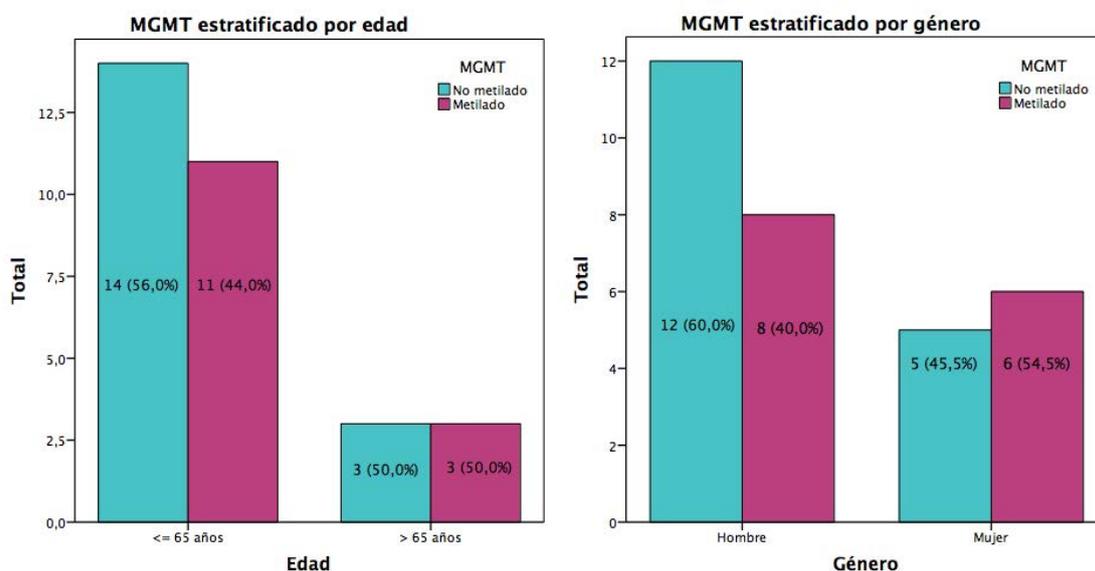


Figura 9. MGMT estratificado por edad y género

El estudio molecular de *IDH 1* se realizó en 28 pacientes (87,5%) y, en todos ellos el *IDH* fue no mutado. En los restantes 4 pacientes (12,5%) no se pudo establecer el estado de *IDH 1* por falta de muestra.

5.2 Seguimiento

De todos los pacientes incluidos en el estudio se pudo realizar, tras finalizar la concomitancia, al menos 3 controles posteriores.

Una paciente incluida en el estudio era originaria de Honduras y regresó a su país al progresar la enfermedad. En ella no fue posible determinar la SG. No hubo otros casos perdidos en el seguimiento durante el periodo de estudio.

En 5 pacientes (15,6%) se observó pseudoprogresión radiológica y sólo 2 de estos pacientes tenían MGMT metilado. Los pacientes que realizaron esquema Roa no presentaron pseudoprogresión.

5.2.1 Perfil metabólico

Durante el seguimiento, un paciente presentó una elevación aguda y puntual de la glicemia, colesterol y triglicéridos que se pudo controlar con tratamiento dietético. Otro paciente debutó con dislipemia precisando tratamiento farmacológico. Dos pacientes que recibieron dexametasona durante la adyuvancia, presentaron un debut diabético requiriendo insulina subcutánea.

En las **Tabla 4.** se resumen los resultados del modelo de regresión lineal múltiple para el perfil metabólico.

5.2.1.1 Índice de masa corporal

El IMC medio a la progresión fue de 29,1 kg/m² (rango: 19,0 – 40,2 kg/m²). Al comparar con el IMC basal, encontramos un aumento de 0,5 kg/m², no estadísticamente significativo (**Figura 10**) ($p= 0,2$; IC al 95%: -0,3 – 1,3). Al analizar, si el cambio en el IMC a la progresión pudiera tener alguna relación con las dosis de dexametasona recibidas a lo largo del ILE y con la progresión mediante regresión lineal múltiple, tampoco encontramos diferencias significativas ($p= 0,3$; IC al 95%: -0,7 – 2,3).

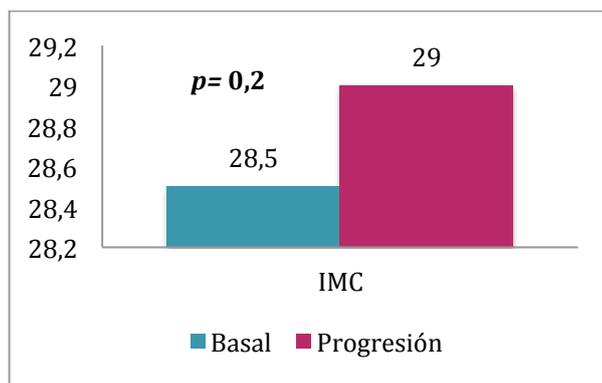


Figura 10. Índice de masa corporal media basal vs. progresión

Se utilizó el test estadístico "t" de Student para datos apareados

5.2.1.2 Perfil glicémico

Al inicio y durante la concomitancia, 25 pacientes (78,1%) precisaban dexametasona. De los restantes 7 pacientes (21,9%) sólo 1 (3,1%) no requirió corticoides durante todo el ILE. Durante el seguimiento, 6 pacientes (18,8%) presentaron al menos 1 episodio de hiperglicemia (glicemia en ayunas ≥ 126 mg/dL).

La dosis media/día de dexametasona durante la concomitancia fue de 2,3 mg/día (rango: 0 – 8,3 mg/día) y la mediana 1,4 mg/día. La dexametasona total media durante el ILE fue de 337,1 mg (rango: 0 – 2648 mg) y la mediana 250 mg.

Se realizó la cuantificación de la HbA a la progresión en 29 pacientes (90,6%) obteniendo un valor medio de 5,93%, (rango: 4,6 – 9,5%). Al comparar con la HbA basal, la diferencia fue de 0,02% ($p = 0,8$). Al analizar si el cambio en los valores de HbA a la progresión pudieran tener alguna relación con las dosis de dexametasona recibidas a lo largo del ILE y con la progresión mediante regresión lineal múltiple, tampoco encontramos diferencias significativas ($p = 0,3$).

Se obtuvieron valores de glicemia a la progresión en 27 pacientes (84,4%), con un valor medio de 109,2 mg/dL (rango: 71,0 – 308 mg/dL). La glicemia a la progresión respecto a la glicemia basal presentó una disminución media de 12,8 mg/dL ($p = 0,01$). No hubo relación entre los valores de glicemia a la progresión con las dosis de dexametasona recibidas a lo largo del seguimiento (regresión lineal múltiple, $p = 0,8$).

La insulina a la progresión se obtuvo en 26 pacientes (81,2%), con una media de 11,7 mcUI/mL (rango: 2,8 – 29,4 mcUI/mL) y una mediana de 11,2 mcUI/mL. La insulina a

la progresión presentó una disminución no significativa de 1,6 mcUI/mL respecto a la basal ($p= 0,8$). Los valores de insulina no estuvieron relacionados con las dosis de dexametasona recibidas a lo largo del seguimiento ($p= 0,3$).

La media de IGF-1 a la progresión en 24 pacientes (75,0%) fue 166,3 ng/mL (rango: 85,5 – 297,8 ng/mL). Al comparar con la IGF-1 basal, encontramos una disminución en la media de 9,7 ng/mL ($p= 0,7$). Tampoco se encontró relación entre el valor de IGF-1 y la dosis de dexametasona recibida a lo largo del proceso ($p= 0,8$).

En la **Figura 11**. se muestra de forma resumida la comparativa de las variables del perfil glicémico basal vs. progresión.

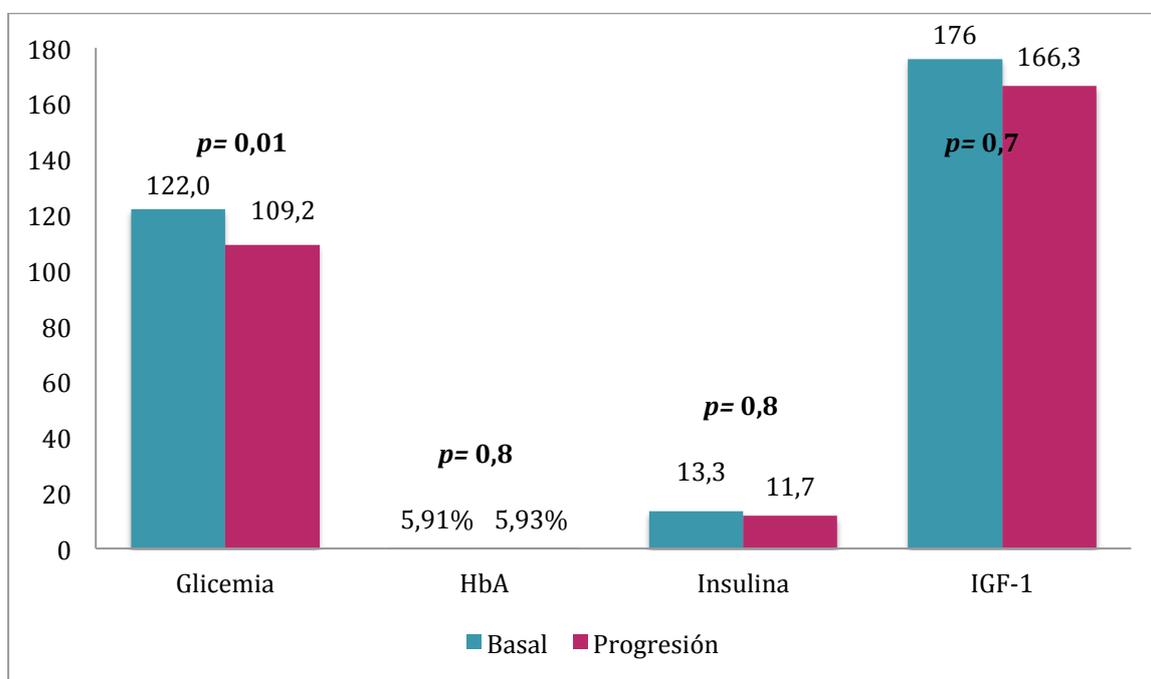


Figura 11. Perfil glicémico basal vs. progresión

Se utilizó el test estadístico de Wilcoxon para las 4 variables

5.2.1.3 Perfil lipídico

Se obtuvieron valores de colesterol a la progresión en 30 pacientes (93,8%). El colesterol total medio a la progresión fue 219,6 mg/dL (rango: 131,0 – 342,0 mg/dL). Al comparar con el colesterol basal, encontramos un aumento en la media de colesterol total de 20,5 mg/dL, este aumento fue estadísticamente significativo ($p= 0,04$; IC al 95%: 1,3 –

39,8) (Figura 12). Al analizar si el cambio en los valores de colesterol total, pudieran tener alguna relación con las dosis de dexametasona recibidas a lo largo del ILE y con la progresión mediante regresión lineal múltiple, se encontró que dosis >250 mg de dexametasona se correlacionaba con un incremento en las cifras de colesterol total en 45,3 mg/dL ($p= 0,01$; IC al 95%: 9,9 – 80,8) (Tabla 4).

También obtuvimos el valor medio de triglicéridos a la progresión en 30 pacientes (93,8%) que fue 130,5 mg/dL (rangos: 42,0-368,0 mg/dL). Al comparar con los triglicéridos basales hubo un incremento 13,7 mg/dL no estadísticamente significativo ($p= 0,2$) (Figura 12). Al analizar si el cambio en los valores de los triglicéridos, pudieran tener alguna relación con las dosis de dexametasona recibidas a lo largo del ILE y con la progresión mediante regresión lineal múltiple tampoco encontramos diferencias significativas ($p= 0,4$) (Tabla 4).

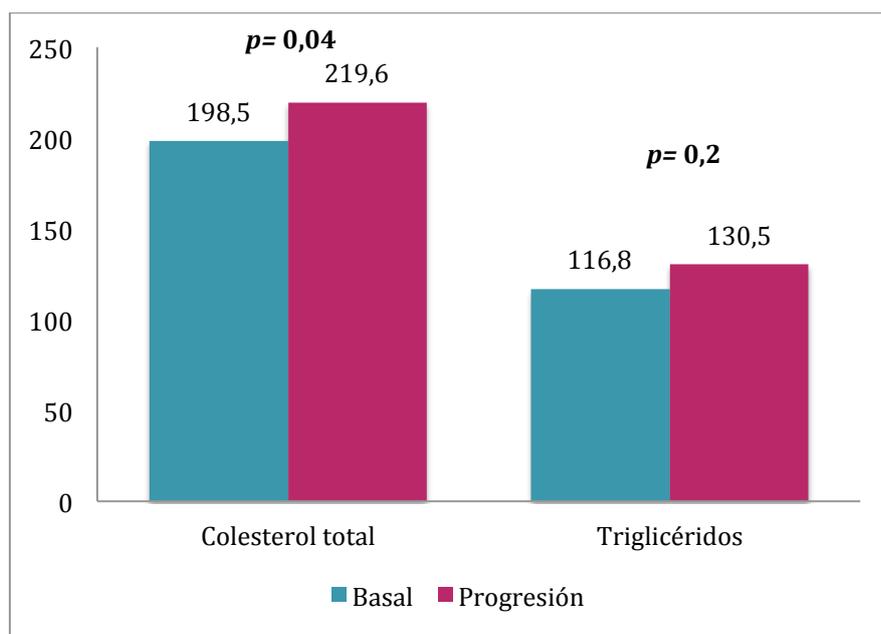


Figura 12. Perfil lipídico basal vs. progresión

Se utilizó el test estadístico "t" de Student para datos apareados para el colesterol total y el test estadístico de Wilcoxon para los triglicéridos

Tabla 4. Regresión lineal múltiple del perfil metabólico

		Coefficiente	IC al 95%		p-valor*
Dif_IMC	Dexametasona > 250	0,8	-0,7	2,3	0,3
	Progresión_si	-0,8	-2,9	1,3	0,45
Dif_HbA	Dexametasona > 250	0,4	-0,3	1	0,29
	Progresión_si	0,3	-0,6	1,2	0,47
Dif_Glicemia	Dexametasona > 250	5,5	-38,8	49,8	0,8
	Progresión_si	13,2	-43,8	70,2	0,64
Dif_Insulina	Dexametasona > 250	-10,4	-30	9,1	0,28
	Progresión_si	3,7	-20,3	27,8	0,75
Dif_IGF-1	Dexametasona > 250	9,1	-50,5	68,7	0,75
	Progresión_si	-42,3	-113,4	28,8	0,23
Dif_Colesterol	Dexametasona > 250	45,3	9,9	80,8	0,014
	Progresión_si	26	-21,6	73,6	0,27
Dif_TAG	Dexametasona > 250	18,2	-26,4	62,8	0,41
	Progresión_si	-38,6	-97,6	20,4	0,19

Dif= diferencia entre el valor a la progresión y el valor basal, IMC: índice de masa corporal, IGF-1: Factor de crecimiento insulinoide 1, TAG: Triglicéridos, IC: Intervalo de confianza, *significancia estadística= $\leq 0,05$.

5.2.2 Perfil metabólico y supervivencia

De los 32 pacientes incluidos en el estudio, 27 (84,4%) progresaron durante el seguimiento. La mediana del ILE fue de 8 meses (IC al 95%: 4,5 – 11,4 meses). De estos 27 pacientes que progresaron, 23 (80,8%) habían fallecido al cierre del estudio. La SG mediana fue de 18,8 meses (IC al 95%: 15,2 – 22,4 meses). Todos los pacientes tuvieron como causa principal de fallecimiento la progresión de la enfermedad (**Figura 13**). De los 7 pacientes >65 años, 6 habían progresado al cierre del estudio y, 3 de ellos habían fallecido.

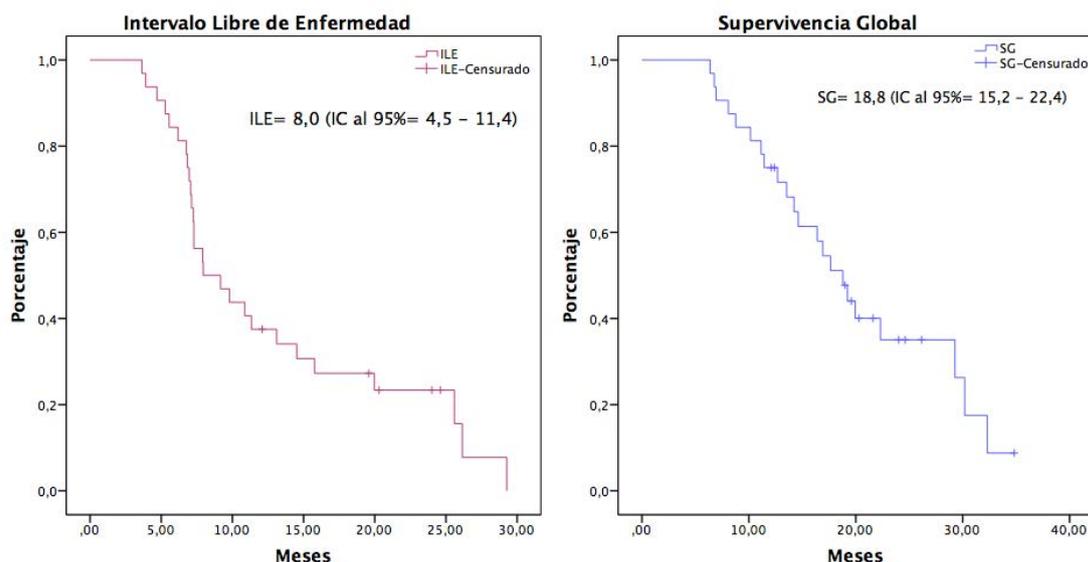


Figura 13. Curva de supervivencia en meses para el ILE y para la SG

5.2.2.1 Perfil metabólico basal e intervalo libre de enfermedad

Los datos del perfil metabólico se resumen en las **Tablas 5.** para el ILE y en la **Tabla 6.** para la SG.

Índice de masa corporal

La mediana del ILE de los pacientes con normopeso fue de 25,6 meses (IC al 95%: 0 – 54,1 meses), con sobrepeso de 7,1 meses (IC al 95%: 6,8 – 7,4 meses) y con obesidad de 10,9 meses (IC al 95%: 8,3 – 13,4 meses). La HR para los pacientes con sobrepeso fue de 3,0 (IC al 95%: 0,8 – 11,7; $p= 0,11$) y para los pacientes con obesidad fue de 1,8 (IC al 95%: 0,5 – 6,6; $p= 0,39$).

Perfil glicémico

Los pacientes con glicemia basal $\leq 113,5$ mg/dL presentaron una ILE mediana de 11,3 meses (IC al 95%: 2,7 – 20,0 meses); aquellos con glicemia basal $> 113,5$ mg/dL, una mediana de 7,9 meses (IC al 95%: 6,8 – 9,0 meses) con un HR= 1,6 (IC al 95%: 0,3 – 3,7; $p= 0,22$).

En cuanto a la HbA basal: si tenían cifras $\leq 5,7\%$ su ILE mediana fue de 9,8 meses (IC al 95%: 5,8 – 13,7 meses); con cifras de HbA basal $>5,7\%$, de 7,1 meses (IC al 95%: 6,6 – 7,7 meses), con un HR= 1,4 (IC al 95%: 0,6 – 3,1; $p= 0,38$).

La mediana del ILE de los pacientes con insulina basal $\leq 11,2$ mcUI/mL fue de 7,3 meses (IC al 95%: 7,1 – 7,5 meses) y la de aquellos con cifras $>11,2$ mcUI/mL de 10,9 meses (IC al 95%: 2,9 – 18,9 meses), con un HR= 0,7 (IC al 95%: 0,3 – 1,6; $p= 0,37$).

El IGF-1 basal ≤ 154 ng/mL tuvo una ILE mediana de 11,3 meses (IC al 95%: 7,5 – 15,1 meses) y una IGF-1 basal >154 ng/mL de 7,3 meses (IC al 95%: 5,7 – 8,8 meses), con un HR= 1,0 (IC al 95%: 0,4 – 2,4; $p= 0,97$).

Los pacientes que no presentaron episodios de hiperglicemia durante todo el proceso desde la cirugía a la progresión, tuvieron una mediana de ILE de 13,1 meses (IC al 95%: 7,7 – 18,5 meses) y aquellos que presentaron al menos un episodio, su mediana fue de 7,1 meses (IC al 95%: 6,5 – 7,8 meses) con un HR= 3,7 (IC al 95%: 1,3 – 10,8; $p= 0,016$) (Figura 14).

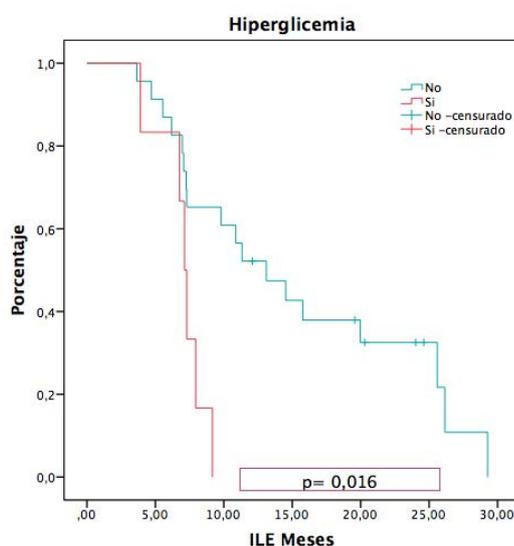


Figura 14. Curva de supervivencia para el ILE según la presencia de episodios de hiperglicemia

Perfil lipídico

La mediana del ILE para el colesterol total basal <200 mg/dL fue de 7,9 meses (IC al 95%: 4,0 – 11,8 meses) y ≥ 200 mg/dL fue de 8,0 meses (IC al 95%: 3,8 – 12,5 meses) con una HR= 1,0 (IC al 95%: 0,4 – 2,2; $p= 0,94$).

Los pacientes con triglicéridos basales <150 mg/dL tuvieron una ILE mediana de 9,8 meses (IC al 95%: 5,0 – 14,6 meses), y aquellos con cifras ≥150 mg/dL de 7,3 meses (IC al 95%: 3,4 – 11,2 meses), con una HR= 1,4 (IC al 95%: 0,5 – 3,6; **p= 0,55**).

Tabla 5. Modelo univariante de Cox para el ILE del perfil metabólico

	Mediana (Meses)	IC al 95%		Hazard Ratio (HR)	IC al 95%		p-valor*	
		Inferior	Superior		Inferior	Superior		
IMC	Normopeso	25,6	0	54,1	1			
	Sobrepeso	7,1	6,8	7,4	3,0	0,8	11,7	0,11
	Obesidad	10,9	8,3	13,4	1,8	0,5	6,6	0,39
Glicemia	≤ 113,5 mg/dL	11,3	2,7	20	1			
	> 113,5 mg/dL	7,9	6,8	9	1,6	0,7	3,7	0,22
HbA	≤ 5,7%	9,8	5,8	13,7	1			
	> 5,7%	7,1	6,6	7,7	1,4	0,6	3,1	0,38
Insulina	≤11,2 mcUI/mL	7,3	7,1	7,5	1			
	>11,2 mcUI/ML	10,9	2,9	18,9	0,7	0,3	1,6	0,37
IGF-1	≤154 ng/mL	11,3	7,5	15,1	1			
	>154 ng/mL	7,3	5,7	8,8	1,0	0,4	2,4	0,97
Colesterol total	< 200 mg/dL	7,9	4,0	11,8	1			
	≥200 mg/dL	8	3,8	12,5	1,0	0,4	2,2	0,94
Triglicéridos	<150 mg/dL	9,8	5,0	14,6	1			
	≥150 mg/dL	7,3	3,4	11,2	1,4	0,5	3,6	0,55

IMC: Índice de masa corporal; HbA: Hemoglobina glicosilada; IGF-1: Factor de crecimiento insulinoide, IC: Intervalo de confianza, *significancia estadística= ≤0,05.

5.2.2.2 Perfil metabólico basal y supervivencia global

Índice de masa corporal

La SG mediana de los pacientes con normopeso fue de 29,3 meses (IC al 95%: 17,0 – 41,6 meses), con sobrepeso de 11,1 meses (IC al 95%: 8,8 – 13,5 meses) y con obesidad de 19,2 meses (IC al 95%: 15,9 – 22,5 meses). La HR para los pacientes con sobrepeso fue 4,1 (IC al 95%: 0,95 – 17,8 **p= 0,058**), y con obesidad de 2,1 (IC al 95%: 0,6 – 8,5; **p= 0,26**).

Perfil glicémico

La SG mediana de la glicemia basal $\leq 113,5$ mg/dL fue de 19,9 meses (IC al 95%: 14,5 – 25,4 meses) y $>113,5$ mg/dL fue de 17,6 meses (IC al 95%: 9,8 – 25,4 meses), con una HR= 1,8 (IC al 95%: 0,7 – 4,3; $p= 0,20$).

La HbA basal $\leq 5,7\%$ obtuvo una SG mediana de 16,9 meses (IC al 95%: 12,6 – 21,3 meses) y $>5,7\%$ de 22,3 meses (IC al 95%: 8,4 – 36,2 meses), con una HR: 0,8 (IC al 95%= 0,4 – 2,0; $p= 0,68$).

Los pacientes con insulina basal $\leq 11,2$ mcUI/mL tuvieron una SG mediana de 16,9 meses (IC al 95%: 11,4 – 22,1 meses) y aquellos con insulina basal $>11,2$ mcUI/mL de 19,9 meses (IC al 95%: 15,3 – 24,6 meses), con una HR= 0,6 (IC al 95%: 0,2 – 1,4; $p= 0,22$).

Pacientes con IGF-1 ≤ 154 ng/mL presentaron una SG mediana de 19,9 meses (IC al 95%: 11,0 – 28,9 meses) y con IGF-1 >154 ng/mL de 14,2 meses (IC al 95%: 8,6 – 19,9 meses) con una HR= 1,6 (IC al 95%: 0,6 – 4,0; $p= 0,34$).

Los pacientes que no presentaron episodios de hiperglicemia durante el ILE tuvieron una SG mediana de 22,3 meses (IC al 95%: 12,9 – 31,7 meses) mientras que, aquellos que presentaron al menos 1 episodio su SG mediana fue de 8,8 meses (IC al 95%: 6,3 – 11,2 meses), con una HR= 8,4 (IC al 95%: 2,6 – 27,1; $p= <0,001$) (Figura 15).

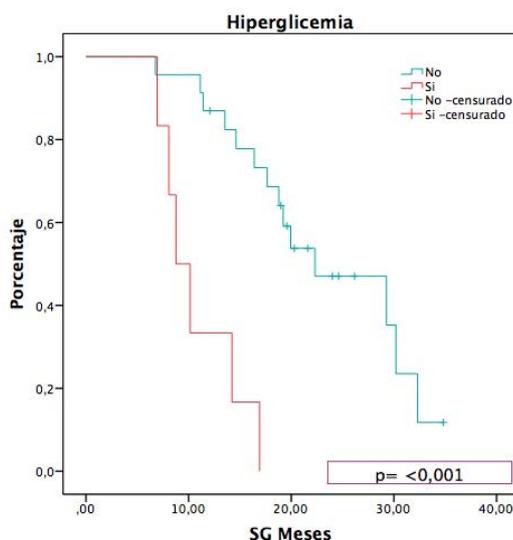


Figura 15. Curva de SG según la presencia de episodios de hiperglicemia

Perfil lipídico

Los pacientes con un colesterol total basal <200 mg/dL tuvieron una SG mediana de 19,2 meses (IC al 95%: 12,6 – 25,8 meses) y aquellos con cifras \geq 200 mg/dL de 17,6 meses (IC al 95%: 13,6 – 21,7 meses), con una HR= 1,2 (IC al 95%: 0,5 – 2,8; **p= 0,73**).

La SG mediana de los triglicéridos basales <150 mg/dL fue de 18,8 meses (IC al 95%: 13,7 – 23,8 meses) y la de los triglicéridos basales \geq 150 mg/dL fue de 10,2 meses (IC al 95%: 0 – 23,0 meses), con un HR= 1,6 (IC al 95%: 0,5 – 4,9; **p= 0,42**).

Tabla 6. Modelo univariante de Cox para la SG del perfil metabólico

		Mediana (Meses)	IC al 95%		Hazard Ratio (HR)	IC al 95%		p-valor*
			Inferior	Superior		Inferior	Superior	
IMC	Normopeso	29,3	17,0	41,6	1			
	Sobrepeso	11,1	8,8	13,5	4,1	0,95	17,8	0,058
	Obesidad	19,2	15,9	22,5	2,2	0,6	8,5	0,26
Glicemia	\leq 113,5 mg/dL	19,9	14,5	25,4	1			
	> 113,5 mg/dL	17,6	9,8	25,4	1,8	0,7	4,3	0,2
HbA	\leq 5,7%	16,9	12,6	21,3	1			
	> 5,7%	22,3	8,4	36,2	0,8	0,4	2,0	0,68
Insulina	\leq 11,2 mcUI/mL	16,9	11,4	22,1	1			
	>11,2 mcUI/ML	19,9	15,3	24,6	0,6	0,2	1,4	0,22
IGF-1	\leq 154 ng/mL	19,9	11,0	28,9	1			
	>154 ng/mL	14,2	8,6	19,9	1,6	0,6	4,0	0,34
Colesterol Total	< 200 mg/dL	19,2	12,6	25,8	1			
	\geq 200 mg/dL	17,6	13,6	21,7	1,2	0,5	2,8	0,73
TAG	<150 mg/dL	18,8	13,7	23,8	1			
	\geq 150 mg/dL	10,2	0	23	1,6	0,5	4,9	0,42

HbA: Hemoglobina glicosilada; TAG: Triglicéridos, IGF-1: Factor de crecimiento insulinoide, , IC: Intervalo de confianza, *significancia estadística= \leq 0,05.

5.2.3 Ratio neutrófilos – linfocitos

Al inicio de la concomitancia, la RNL media fue de 2,6 (rango: 0,7 – 12,1) con una mediana de 2,0. Al finalizar la concomitancia, la media fue de 3,8 (rango 1,0 -10,8) con una mediana de 3,1.

5.2.4 Tratamiento quirúrgico y corticoides

Para los análisis de comparación entre el GERQ y el tratamiento con dexametasona, se excluyeron los 2 pacientes en quienes no se obtuvo RM postquirúrgica inicial. Sólo un paciente en nuestra serie tuvo una re-intervención quirúrgica a la recurrencia de la enfermedad.

Se comparó el GERQ con la lateralidad, encontrando que, en aquellos con lesiones localizadas en el hemisferio derecho hubo una tendencia a resecciones quirúrgicas mayores del 67% ($p= 0,049$) (Figura 16). La afectación del cuerpo calloso por el tumor no influyó en el grado de resección quirúrgica ($p= 0,3$).

En cuanto a la edad, no se encontraron diferencias en el GERQ entre los pacientes ≤ 65 años y los >65 años ($p= 0,2$) (Figura 16).

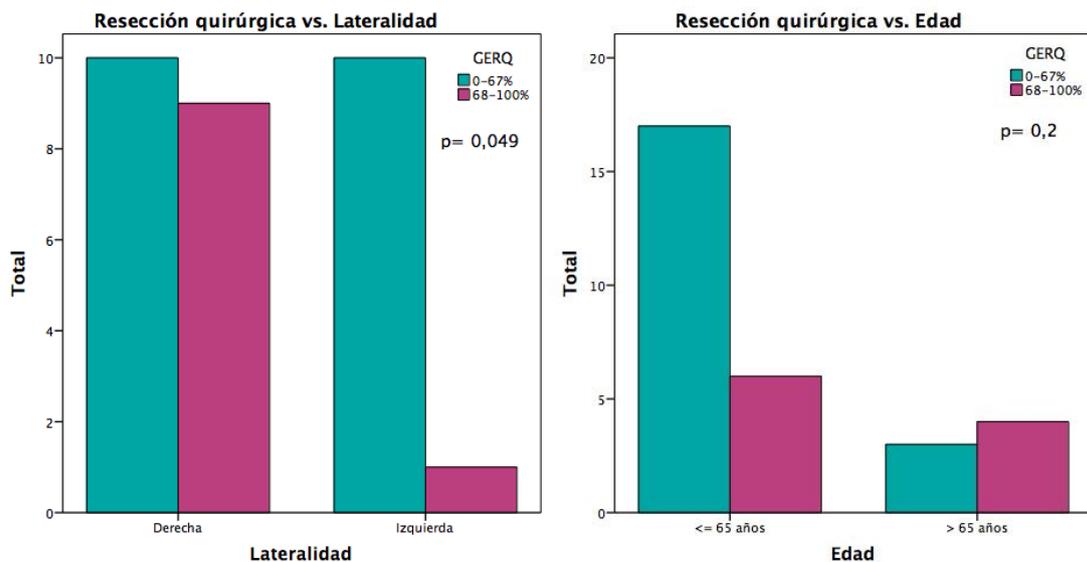


Figura 16. Tratamiento quirúrgico vs. Lateralidad y vs. Edad

Se utilizó el test estadístico Chi-cuadrado para comparar el GERQ con la lateralidad. Se utilizó el test estadístico Exacto de Fisher para comparar el GERQ con la edad.

Tratamiento quirúrgico y dosis de dexametasona

Al comparar el GERQ con la dosis media de dexametasona recibida durante la concomitancia categorizada en ≤ 1.5 mg y >1.5 mg, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas ($p= 0,44$) (Figura 20).

Posteriormente se comparó el GERQ con la dosis media de dexametasona recibida durante la concomitancia categorizada en ≤ 4.0 mg y >4.0 mg, sin encontrarse cambios estadísticamente significativos ($p= 0,07$) (Figura 17).

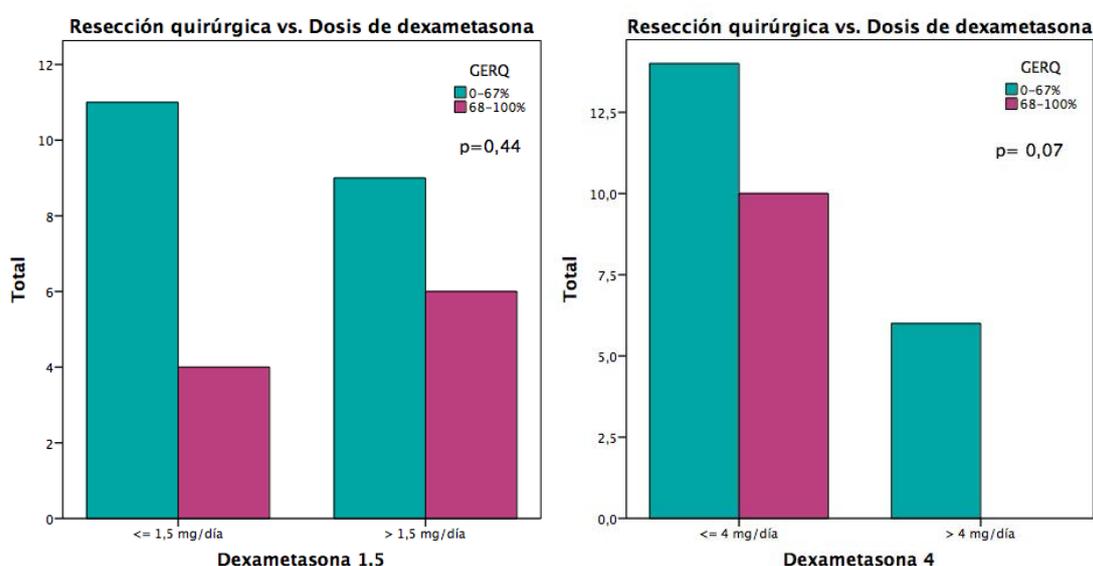


Figura 17. Tratamiento quirúrgico vs. Dosis de dexametasona durante la concomitancia

Se utilizó el test estadístico Chi-cuadrado para comparar el GERQ con la dexametasona 1.5 mg/día. Se utilizó el test estadístico Exacto de Fisher para comparar el GERQ con la dexametasona 4 mg/día.

También comparamos el GERQ con la dosis total de dexametasona acumulada recibida desde el inicio de la concomitancia hasta la progresión, encontrando que los pacientes con resecciones quirúrgicas $\leq 67\%$, requirieron dosis de dexametasona acumulada >250 mg de forma significativa ($p= 0,02$) (Figura 18).

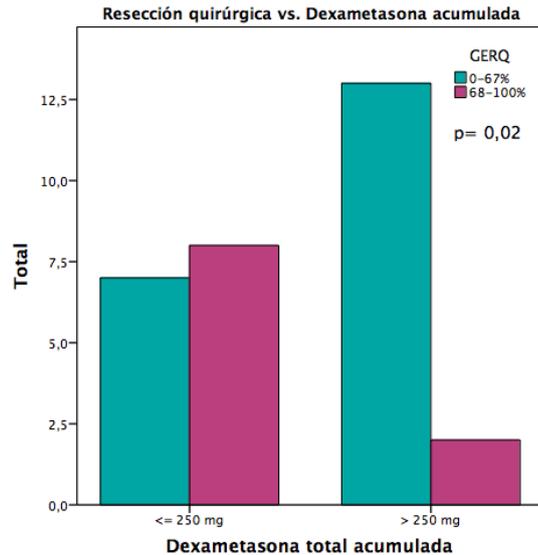


Figura 18. Tratamiento quirúrgico vs. Dosis total de dexametasona durante el ILE
Se utilizó el test estadístico Chi-cuadrado para comparar el GERQ con la dexametasona total acumulada

Tratamiento quirúrgico y supervivencia

Los pacientes con un GERQ $\leq 67\%$ tuvieron un ILE mediana de 9,8 meses (IC al 95%: 5,0 – 14,5 meses) y aquellos con GERQ $> 67\%$ la ILE mediana fue de 7,3 meses (IC al 95%: 5,6 – 9,0 meses), con un HR= 2,0 (IC al 95%: 0,8 – 4,6; **$p= 0,12$**).

La SG mediana del GERQ $\leq 67\%$ fue de 19,8 meses (IC al 95%: 12,4 – 25,1 meses), y del GERQ $> 67\%$ de 17,6 meses (IC al 95%: 8,6 – 26,7 meses), con un HR= 0,9 (IC al 95%=0,4 – 2,4; **$p= 0,84$**).

Tiempo de la cirugía a la concomitancia y supervivencia

En cuanto al tiempo desde la cirugía hasta el inicio de la concomitancia, la mediana del ILE en los pacientes con ≤ 42 días fue de 9,8 meses (IC al 95%: 0 – 20,9 meses), y en aquellos con > 42 días, fue de 7,3 meses (IC al 95%: 6,4 – 8,2 meses), con una HR= 1,46 (IC al 95%: 0,63 – 3,36; **$p= 0,37$**).

Los pacientes con un tiempo desde la cirugía hasta el inicio de la concomitancia ≤ 42 días, tuvieron una SG mediana de 18,8 meses (IC al 95%: 7,9 – 29,7 meses), y aquellos con > 42 días, de 17,6 meses (IC al 95%: 12,2 – 23,1 meses), con una HR= 1,28 (IC al 95%: 0,51 – 3,16; **$p= 0,59$**).

5.2.5 Otros factores pronósticos en el glioblastoma

Se realizó la comparación univariada del ILE y la SG según edad (≤ 65 y >65 años), género, metilación de la MGMT, tratamiento con dexametasona durante la concomitancia, dosis acumulada de dexametasona durante el ILE, KPS, NPS, RNL basal y la RNL al final de la concomitancia y el antecedente de DM y de dislipemia por separado.

5.2.5.1 Factores pronósticos e intervalo libre de enfermedad

Los pacientes >65 años tuvieron una ILE mediana de 8,0 meses (IC al 95%: 6,3 – 9,6 meses) y los ≤ 65 años de 9,2 meses (IC al 95%: 5,1 – 13,2 meses), con una HR= 1,1 (IC al 95%: 0,4 – 2,7; $p= 0,91$).

Los hombres tuvieron una ILE mediana de 7,3 meses (IC al 95%: 7,0 – 7,6 meses) y las mujeres de 17,5 meses (IC al 95%: 8,7 – 22,8 meses), con una HR= 0,4 (IC al 95%: 0,2 – 0,97; $p= 0,036$) (Figura 19).

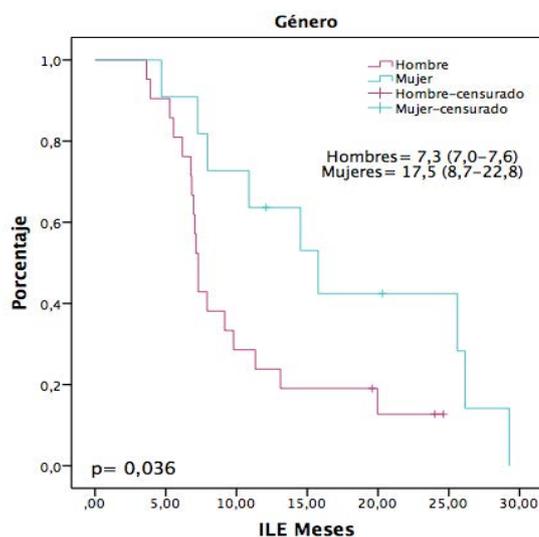


Figura 19. Curva de supervivencia para el ILE según género

En cuanto a la clínica inicial, los pacientes con cefalea/focalidad neurológica tuvieron una mediana de ILE de 10,9 meses (IC al 95%: 1,4 – 20,4 meses), y aquellos con crisis comiciales una mediana de ILE de 7,3 meses (IC al 95%: 5,0 – 9,6 meses), la HR= 1,79 (IC al 95%: 0,78 – 4,11; $p= 0,17$).

Presentar un MMSE ≥ 27 comportó una mediana de ILE de 7,9 meses (IC al 95%: 5,4 – 10,5 meses) y un MMSE < 27 de 9,8 meses (IC al 95%: 2,8 – 16,7 meses), la HR= 0,8 (IC al 95%: 0,4 – 1,7; $p= 0,56$).

La mediana de ILE de los pacientes con un KPS 90-100% fue de 7,9 meses (IC al 95%: 5,0 – 10,8 meses), KPS 70-80% de 8,0 meses (IC al 95%: 0 – 23,0 meses) y con KPS $\leq 60\%$ fue de 3,6 meses (IC al 95%: no estimable). La HR para el KPS de 70-80% fue de 0,5 (IC al 95%= 0,2 – 1,5; $p= 0,23$) y para el KPS $\leq 60\%$ fue de 1,4 (IC al 95%= 0,3 – 6,0; $p= 0,68$).

Tener un NPS asintomático/levemente sintomático comportó una mediana de ILE de 7,3 meses (IC al 95%: 6,2 meses – 8,4 meses) y un NPS moderado/gravemente sintomático de 14,5 meses (IC al 95%: 5,3 meses – 23,7 meses), con una HR= 0,6 (IC al 95%: 0,3 – 1,5; $p= 0,3$).

El MGMT no metilado obtuvo una mediana de ILE de 7,3 meses (IC al 95%: 6,8 – 7,7 meses) y, cuando estaba metilado la mediana de ILE fue de 25,6 meses (IC al 95%: 13,2 – 38,0 meses) con una HR= 0,1 (IC al 95%: 0,03 – 0,4; $p= <0,001$) (Figura 20).

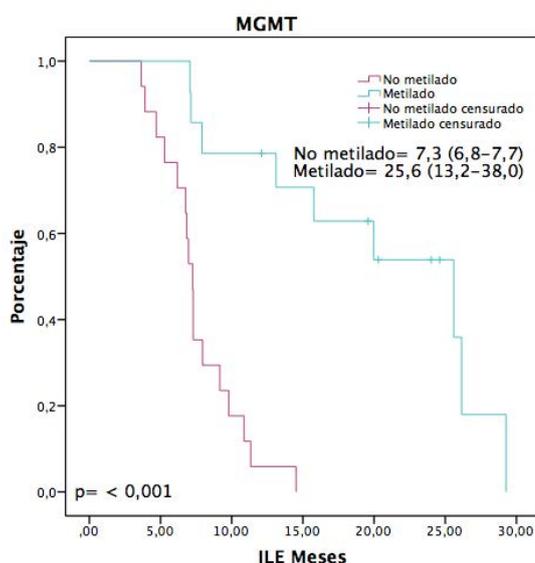


Figura 20. Curva de supervivencia para el ILE según la metilación de MGMT

Recibir tratamiento con dexametasona durante la concomitancia ≤ 1.5 mg/día comportó una mediana de ILE de 7,3 meses (IC al 95%: 6,2 – 8,4 meses) y dosis >1.5 mg/día una mediana de ILE de 9,2 meses (IC al 95%: 3,4 – 14,9 meses), la HR= 1,0 (IC al 95%: 0,5 – 2,3; **p= 0,92**).

Los pacientes que recibieron tratamiento con dexametasona durante la concomitancia ≤ 4.0 mg/día tuvieron una mediana de ILE de 7,9 meses (IC al 95%: 4,7 – 11,2 meses) y aquellos con dosis >4.0 mg/día tuvieron una mediana de ILE de 9,2 meses (IC al 95%: 6,0 – 12,3 meses), con una HR= 0,8 (IC al 95%: 0,3 – 2,0; **p= 0,59**).

El tratamiento con dexametasona total acumulada ≤ 250 mg durante todo el ILE, implicó una mediana de ILE de 7,9 meses (IC al 95%: 3,0 – 12,8 meses) y >250 mg una mediana de 8,0 meses (IC al 95%: 4,3 – 11,6 meses), con una HR= 1,1 (IC al 95%: 0,5 – 2,4; **p= 0,86**).

Tener una RNL basal ≤ 4 comportó una mediana de ILE de 7,3 meses (IC al 95%: 2,1 – 12,5 meses) y una RNL >4 una mediana de ILE de 8,0 meses (IC al 95%: 5,7 meses – 10,2 meses), con una HR= 1,06 (IC al 95%: 0,48 – 2,35; **p= 0,89**).

Los pacientes con una RNL al final de la concomitancia ≤ 4 tuvieron una mediana de ILE de 7,3 meses (IC al 95%: 6,4 – 8,2 meses) y los pacientes con una RNL al final de la concomitancia >4 tuvieron una mediana de ILE de 25,6 meses (IC al 95%: 14,7 – 36,4 meses), con una HR= 0,2 (IC95%: 0,1 – 0,7; **p= 0,009**) (**Figura 21**).

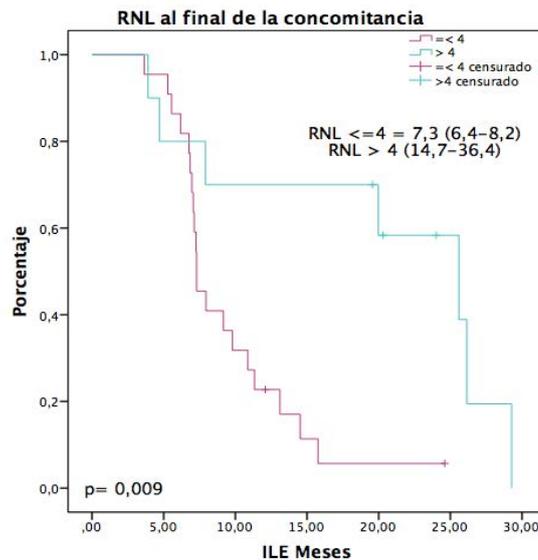


Figura 21. Curva de supervivencia para el ILE según la RNL al final de la concomitancia

La ausencia de antecedente de DM implicó una mediana de ILE de 9,8 meses (IC al 95%: 5,5 – 14,1 meses), mientras que tener DM tuvo una mediana de ILE de 7,1 meses (IC al 95%: 6,8 – 7,4 meses), con una HR= 1,5 (IC al 95%: 0,6 – 4,2; **p= 0,40**).

Los pacientes sin antecedente de dislipidemia tuvieron una mediana de ILE de 7,9 meses (IC al 95%: 6,0 – 9,8 meses), y aquellos con antecedentes de dislipemia tuvieron una mediana de ILE de 13,1 meses (IC al 95%: 1,7 – 24,5 meses), con una HR= 0,5 (IC al 95%: 0,2 – 1,5; **p=0,22**).

En la **Tabla 7**. se resumen los resultados del modelo univariante de todas las variables incluidas para el ILE. Quisimos realizar un modelo multivariante con aquellas variables con un **p** valor <0,20 pero, dado los pocos casos incluidos en nuestro estudio, no fue posible construir un modelo fiable.

Tabla 7. Modelo Univariante de Cox para el ILE de los factores pronósticos en glioblastoma

ILE	Mediana (Meses)	IC al 95%		Hazard Ratio (HR)	IC al 95%		p-valor*
		Inferior	Superior		Inferior	Superior	
Edad	≤ 65 años	9,2	5,1	13,2	1		0,9
	> 65 años	8,0	6,3	9,6	1,1	0,4 2,7	
Sexo	Hombre	7,3	7,0	7,6	1		0,042
	Mujer	17,5	8,7	22,8	0,4	0,2 0,97	
Clínica de debut	Cefalea/Focalidad	10,9	1,4	20,4	1		0,17
	Crisis comiciales	7,3	5,0	9,6	1,8	0,8 4,1	
MMSE	27-30	7,9	5,4	10,5	1		0,56
	< 27	9,8	2,8	16,7	0,8	0,4 1,7	
KPS	90-100%	7,9	5,0	10,8	1		0,23
	70-80%	8,0	0	23,0	0,5	0,2 1,5	
	≤ 60%	3,6	-	-	1,4	0,3 6,0	
NPS	Asintomático/Leve	7,3	6,2	8,4			0,3
	Moderado/Grave	14,5	5,3	23,7	0,6	0,3 1,5	
MGMT	No metilado	7,3	6,8	7,7	1		<0,001
	Metilado	25,6	13,2	38	0,1	0,03 0,4	
Dexa concomitancia	≤ 1,5 mg	7,3	6,2	8,4	1		0,92
	> 1,5 mg	9,2	3,4	14,9	1,0	0,5 2,3	
Dexa concomitancia	≤ 4 mg	7,9	4,7	11,2	1		0,59
	> 4 mg	9,2	6,0	12,3	0,8	0,3 2,0	
Dexa acumulada	≤ 250 mg	7,9	3	12,8	1		0,86
	> 250 mg	8	4,3	11,6	1,1	0,5 2,4	
RNL basal	≤ 4	7,3	2,1	12,5	1		0,89
	> 4	8	5,7	10,2	1,1	0,5 2,4	
RNL Concomitancia	≤ 4	7,3	6,4	8,2	1		0,009
	> 4	25,6	14,7	36,4	0,2	0,1 0,7	
DM	No	9,8	5,5	14,1	1		0,4
	Si	7,1	6,8	7,4	1,5	0,6 4,2	
Dislipemia	No	7,9	6	9,8	1		0,22
	Si	13,1	1,7	24,5	0,5	0,2 1,5	

MMSE: Prueba mini del estado mental, KPS: índice de Karnofsky, NPS: escala de evaluación neurológica, Dexa: dexametasona, RNL: razón neutrófilos/linfocitos, DM: Diabetes mellitus, IC: intervalo de confianza; * significancia estadística= ≤ 0,05.

5.2.5.2 Factores pronósticos y supervivencia global

Los pacientes >65 años tuvieron una mediana de SG de 32,3 meses (IC al 95%: no estimable) y los más jóvenes, ≤65 años, de 18,8 meses (IC al 95%: 13,4 – 24,2 meses), con una HR= 0,8 (IC al 95%: 0,2 – 2,2; **p= 0,6**).

Los hombres tuvieron una mediana de SG de 16,9 meses (IC al 95%: 12,0 – 21,8 meses), y las mujeres una mediana de SG de 29,3 meses (IC al 95%: 18,4 – 40,1 meses), con una HR= 0,5 (IC al 95%: 0,2 – 1,4; **p= 0,21**).

Presentar cefalea/focalidad neurológica comportó una SG mediana de 22,3 meses (IC al 95%: 12,8 – 31,8 meses) y crisis comiciales una SG mediana de 14,6 meses (IC al 95%: 11,0 – 18,3 meses), con una HR= 2,5 (IC al 95%: 0,97 – 6,5; **p= 0,057**).

Los pacientes con un MMSE ≥ 27 puntos tuvieron una SG mediana de 16,9 meses (IC al 95%: 12,6 – 21,3 meses) y aquellos con un MMSE < 27 puntos tuvieron una SG mediana de 19,9 meses (IC al 95%: 16,1 – 23,8 meses), con una HR= 0,6 (IC al 95%: 0,3 – 1,5; **p= 0,31**).

La SG mediana de tener un KPS 90-100% fue de 16,4 meses (IC al 95%: 12,6 – 20,2 meses), un KPS 70-80% de 22,3 meses (IC al 95%: 8,6 – 36,0 meses) y un KPS $\leq 60\%$ de 30,2 meses (IC al 95%: no estimable). La HR para el KPS 70-80% fue de 0,4 (IC al 95%: 0,1 – 1,1; **p= 0,82**), y para el KPS $\leq 60\%$ fue de 0,2 (IC al 95%=0,03 – 1,9; **p= 0,17**).

Los pacientes con un NPS asintomático/levemente sintomático tuvieron una SG mediana de 14,2 meses (IC al 95%: 8,8 – 19,6 meses) y los pacientes con un NPS moderado/gravemente sintomático de 30,2 meses (IC al 95%: 19,2 – 41,2 meses), con una HR= 0,5 (IC al 95%: 0,2 – 1,2; **p= 0,11**).

Tener un MGMT no metilado implicó una SG mediana de 14,2 meses (IC al 95%: 9,9 – 18,5 meses) y metilado de 29,3 meses (IC al 95%: 19,2 – 39,4 meses), con una HR= 0,2 (IC al 95%: 0,05 – 0,5; **p= 0,001**) (**Figura 22**).

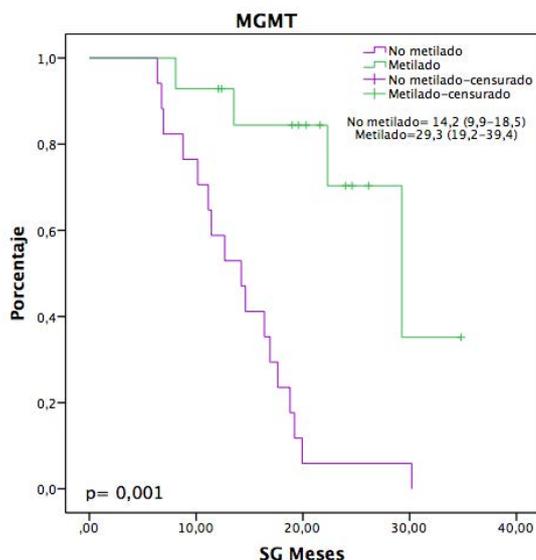


Figura 22. Curva de SG según el promotor de la MGMT

La SG mediana de recibir tratamiento con dexametasona durante la concomitancia ≤ 1.5 mg/día fue de 18,8 meses (IC al 95%: 15,4 – 22,1 meses) y > 1.5 mg/día de 16,4 meses (IC al 95% = 7,3 – 25,5 meses), con una HR= 1,6 (IC al 95%=0,6 – 3,9; **$p= 0,33$**).

Recibir tratamiento con dexametasona ≤ 4.0 mg/día durante la concomitancia, comportó una SG mediana de 17,6 meses (IC al 95%: 14,0 – 21,3 meses) y > 4.0 mg/día de 19,2 meses (IC al 95%: 6,4 – 32,0 meses), con una HR= 1,2 (IC al 95%: 0,4 – 3,3; **$p= 0,76$**).

Los pacientes que recibieron una dosis total de dexametasona ≤ 250 mg durante el ILE, tuvieron una SG mediana de 18,8 meses (IC al 95%: 6,8 – 30,8 meses) y aquellos con dosis > 250 mg de 16,9 meses (IC al 95%: 8,6 – 25,2 meses), con una HR= 1,9 (IC al 95%: 0,8 – 4,8; **$p= 0,15$**).

La RNL basal ≤ 4 implicó una SG mediana de 19,9 meses (IC al 95%: 13,3 – 26,6 meses) y > 4 de 14,6 meses (IC al 95%: 11,6 – 17,7 meses), con una HR= 1,7 (IC al 95%: 0,7 – 4,2; **$p= 0,23$**).

Tener una RNL al final de la concomitancia ≤ 4 , conllevó una SG mediana de 16,4 meses (IC al 95%: 12,4 – 20,3 meses) y > 4 de 29,3 meses (IC al 95%: 18,9 – 39,6 meses), con una HR= 0,3 (IC al 95%: 0,1 – 1,0; **$p= 0,053$**).

No presentar DM al diagnóstico comportó una SG mediana de 19,9 meses (IC al 95%: 15,2 – 24,7 meses) y tener el antecedente de DM una SG mediana de 13,5 meses (IC al 95%: 7,0 – 20,1 meses), con una HR= 2,5 (IC al 95%: 0,9 – 7,2; **p= 0,093**).

Los pacientes sin dislipemia tuvieron una SG mediana de 19,2 meses (IC al 95%: 15,6 – 22,7 meses) y los pacientes con dislipemia tuvieron una SG mediana de 20,2 meses (IC al 95%: 13,6 – 26,9 meses), con una HR= 0,4 (IC al 95%: 0,1 – 1,9; **p= 0,26**).

En la **Tabla 8**. se resumen los resultados del modelo univariante de todas las variables incluidas para la SG. Quisimos realizar un modelo multivariante con aquellas variables con un **p** valor <0,20 pero, dado los pocos casos incluidos en nuestro estudio, no fue posible construir un modelo fiable.

Tabla 8. Modelo Univariado de la SG de los factores pronósticos en glioblastoma

SG	Mediana (Meses)	IC al 95%		Hazard Ratio (HR)	IC al 95%		P-valor*	
		Inferior	Superior		Inferior	Superior		
Edad	≤ 65 años	18,8	13,4	24,2	1			
	> 65 años	32,3	-	-	0,8	0,3	2,2	0,6
Género	Hombre	16,9	12,0	21,8	1			
	Mujer	29,3	18,4	40,1	0,5	0,2	1,4	0,21
Clínica de debut	Cefalea/Focalidad	22,3	12,8	31,8	1			
	Crisis comiciales	14,6	11,0	18,3	2,5	0,97	6,5	0,057
MMSE	27-30	16,9	12,6	21,3	1			
	< 27	19,9	16,1	23,8	0,6	0,3	1,5	0,32
KPS	90-100%	16,4	12,6	20,2	1			
	70-80%	22,3	8,6	36	0,4	0,1	1,1	0,82
	≤ 60%	30,2	-	-	0,2	0,03	1,9	0,17
NPS	Asintomático/Leve	14,2	8,8	19,6	1			
	Moderado/Grave	30,2	19,2	41,2	0,5	0,2	1,2	0,11
MGMT	No metilado	14,2	9,9	18,5	1			
	Metilado	29,3	19,2	39,4	0,2	0,05	0,5	0,001
Dexa concomitancia	≤ 1,5 mg	18,8	15,4	22,1	1			
	> 1,5 mg	16,4	7,3	25,5	1,6	0,6	3,9	0,33
Dexa concomitancia	≤ 4 mg	17,6	14,0	21,3	1			
	> 4 mg	19,2	6,4	32,0	1,2	0,4	3,3	0,76
Dexa acumulada	≤ 250 mg	18,8	6,8	30,8	1			
	> 250 mg	16,9	8,6	25,2	1,9	0,8	4,8	0,15
RNL basal	≤ 4	19,9	13,3	26,6	1			
	> 4	29,3	11,6	17,7	1,7	0,7	4,2	0,23
RNL Concomitancia	≤ 4	16,4	12,4	20,3	1			
	> 4	29,3	18,9	39,6	0,3	0,1	1,0	0,053
DM	No	19,9	15,2	24,7	1			
	Si	13,5	7,0	20,1	2,5	0,9	7,2	0,093
Dislipemia	No	19,2	15,6	22,7	1			
	Si	20,2	13,6	26,9	0,4	0,1	1,9	0,26

MMSE: Prueba mini del estado mental, KPS: índice de Karnofsky, NPS: escala de evaluación neurológica, Dex: dexametasona, RNL: razón neutrófilos/linfocitos, IMC: índice de masa corporal; DM: Diabetes mellitus, IC: Intervalo de confianza; * significancia estadística= ≤ 0,05.

6. DISCUSIÓN

6.1 Incidencia y epidemiología

La incidencia acumulada de GBM de nuestro estudio fue de $3,7 \times 100.000$ habitantes/año (IC al 95%: $2,3 - 5,0 \times 100.000$ hab/año) que concuerda con los datos publicados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para Europa, Norte América y Australia (3,5). Sin embargo, es mucho más alta que la publicada por Fuentes-Raspall y cols. (187) en 2011, quienes describían una incidencia de GBM para la provincia de Girona de $1,59 \times 100.000$ habitantes/año.

En una publicación de Fuentes-Raspall y cols. de 2017 que abarca una descripción de la epidemiología de los tumores del SNC en la provincia Girona desde 1994 hasta el 2013, describen una incidencia ajustada por edad de $4,17 \times 100.000$ habitantes/año para la provincia de Girona (188). Estos datos indican que desde el 2011 hasta la fecha, ha habido un incremento en la incidencia del GBM en la provincia de Girona. Este aumento se podría explicar, en parte, por el aumento de la sensibilidad diagnóstica a través de las pruebas de neuroimagen y en el incremento en la confirmación histológica en los pacientes mayores de 70 años.

Nuestra *ratio* hombre:mujer fue de 1,78:1, discretamente más alta que la descrita por la OMS de 1,4:1 o por publicaciones más recientes, que reportan *ratios* de 1,2:1 - 1,47:1 (5,188,189).

La media de edad para todos los casos diagnosticados de GBM en nuestro centro fue de 61,9 años lo cual también está en concordancia con las publicaciones de la OMS así como de otras más recientes (5,188–191).

La SG de los 75 pacientes diagnosticados de GBM en nuestro centro fue de 13,1 meses. Esta SG fue más baja que la SG (17,6 meses; rango: 6,4 – 34,8 meses) de los pacientes incluidos en el estudio que realizaron RT/TMZ concomitante y adyuvancia con TMZ y se hizo seguimiento. Al estratificar por edad, la SG de los pacientes >65 años de todos los casos de GBM diagnosticados durante el período de estudio fue más baja que la SG de los pacientes <65 años incluidos para seguimiento. Las implicaciones de la edad como factor pronóstico del GBM se discutirán más adelante.

6.2 Perfil metabólico

6.2.1 Perfil glicémico

El glioblastoma y los corticoides como factor pronóstico

Actualmente, no existe suficiente evidencia que apoye el uso de dexametasona en pacientes asintomáticos y sin déficit neurológico (192). En nuestra serie, todos los pacientes del estudio acudieron a urgencias por sintomatología derivada del propio tumor (crisis comiciales, déficit neurológicos) o por síntomas derivados del edema cerebral que provocaba hipertensión intracraneal (cefalea); por tanto, todos nuestros pacientes al ingreso en nuestro centro recibieron tratamiento con dexametasona.

Dado que el 96,9% de nuestros pacientes recibieron tratamiento con dexametasona en algún momento desde el inicio de la concomitancia hasta la progresión, se esperaba un cambio basado en un incremento en los parámetros que utilizamos para evaluar el perfil glicémico. Sin embargo, no observamos cambios en los valores de HbA a la progresión y, por el contrario sí encontramos una disminución en los valores de glicemia, insulina e IGF-1 en suero, aunque estos cambios sólo fueron significativos para la glicemia.

Este último hallazgo, puede estar en relación al hecho de que, la glicemia al diagnóstico podría estar influenciada por las altas dosis (12 mg/día) de dexametasona prescrita antes de la cirugía/biopsia. Posterior a la cirugía, durante el seguimiento, las dosis de dexametasona eran ajustadas a las necesidades de cada paciente, por lo cual sus cifras de glicemia durante el ILE fueron más bajas.

Dubinski y cols. (193), analizaron la supervivencia de los pacientes de su serie, comparando los que recibieron tratamiento con dexametasona (12 mg) al diagnóstico de la enfermedad vs. los que no, sin encontrar diferencias significativas en el ILE ni en la SG. Dado que, todos nuestros pacientes recibieron tratamiento con dexametasona prequirúrgicamente, no pudimos realizar comparaciones de supervivencia con respecto al tratamiento inicial con dexametasona, pero si realizamos comparaciones con respecto a las dosis de dexametasona recibidas durante la concomitancia.

De nuestros pacientes, sólo 7 (21,9%) no requirieron tratamiento con corticoides durante la concomitancia. Al analizar la supervivencia del ILE y de la SG, en los pacientes

quienes a la concomitancia recibieron dosis ≤ 1.5 mg/día y >1.5 mg/día no se encontraron diferencias significativas (**ILE**: HR: 1,0; $p=0,9$; **SG**: HR: 1,6; $p=0,3$).

Pitter y cols. (110), realizaron análisis en modelos animales con GBM reportando que la dexametasona disminuía la supervivencia obtenida con el tratamiento de RT además de disminuir la expresión de genes implicados en la muerte celular. Recomendaban cambiar el uso de corticoides por un tratamiento con inhibidores de VEGF pues se mantenía el efecto antiedema sin comprometer la eficacia de la RT.

Los mismos autores publicaron su análisis en 3 poblacionales diferentes. En una muestra de 622 pacientes con GBM, encontraron que los pacientes que requerían tratamiento con corticoides eran aquellos con un KPS bajo y con un deterioro en el estado neurológico y general, con resecciones quirúrgicas menos amplias y bajas dosis de RT (110). Esto llama la atención porque iría a favor de que no es el tratamiento *per se* con corticoides lo que condiciona un mal pronóstico a los pacientes si no las condiciones clínicas que llevarían al paciente a requerir tratamiento corticoide para paliar sus síntomas.

El segundo análisis retrospectivo fue en 573 pacientes del estudio EORTC NCIC en el que se comparaba RT sólo vs. RT/QT (101). Los pacientes que requirieron corticoides al inicio del tratamiento tenían un menor ILE de forma significativa (HR: 1,39; $p<0,0001$) pero, al analizar los 2 brazos de tratamiento (RT sólo vs. RT/QT) las diferencias estaban en el límite de la significación para el brazo de RT ($p= 0,06$) y era no significativo en el brazo de RT/QT ($p= 0,2$). La SG también fue diferente de forma significativa (HR: 1,56; $p<0,0001$) entre los pacientes que recibieron corticoides y los que no al inicio del tratamiento. Estas diferencias se mantuvieron significativas al ajustar por edad, grado de resección quirúrgica y situación clínica (ECOG) ($p= 0,003$). Al dividir los análisis según tratamiento: sólo en el brazo de RT fue estadísticamente significativo ($p= 0,004$; HR: 1,52). En esta cohorte concluyeron que el tratamiento con corticoides al inicio del tratamiento era un factor de mal pronóstico tanto para el ILE y como para la SG y que las altas dosis eran un factor negativo para los pacientes que eran tratados sólo con RT. Shields y cols., también encontraron que los pacientes que recibieron tratamiento con dexametasona durante la RT tuvieron un ILE y una SG menores (108).

El último análisis retrospectivo de Pitter fue con la cohorte de la red alemana de glioma, 832 pacientes diagnosticados de GBM, en la que encontraron que el ILE y la SG fue menor en pacientes que recibieron corticoides al inicio del tratamiento ajustado por el GERQ, tratamiento inicial, edad y KPS.

Resultados similares encontraron Wong y cols. (124); ellos describieron que dosis de dexametasona $>4,1$ mg/día se relacionaba con una peor SG. También observaron que, si se aumentaba la dosis hasta 7,5 mg/día, este descenso en la SG también se incrementaba. Sin embargo, nosotros no encontramos diferencias estadísticamente significativas ni para la SG (HR: 1,17; $p=0,8$) ni para el ILE (HR: 0,76; $p=0,6$) en función de dosis de dexametasona recibida (≤ 4 o >4 mg/día).

Todos nuestros pacientes recibieron tratamiento concomitante de RT/QT, pero al comparar nuestros resultados en cuanto al tratamiento con corticoides y la supervivencia, no encontramos relación entre el ILE y la SG según el tratamiento con corticoides recibido por los pacientes, a diferencia de los datos publicados por Pitter (110) y Wong (124). El escaso número de pacientes de nuestra muestra puede ser uno de los factores para no tener diferencias significativas. Otra posible explicación, se puede sustentar en las recientes guías de manejo de pacientes con GBM, en las cuales se recomienda mantener tratamiento con corticoides lo más ajustado posible a las necesidades del paciente (14). Esto ha podido influir en nuestro centro para un estricto control de la dosificación de dexametasona, dado que la dosis media de dexametasona en nuestros pacientes durante la concomitancia fue de 2,3 mg/día, y alrededor del 50% recibieron dosis inferiores de 1,5 mg/día.

Diversos autores han intentado analizar el efecto de la dexametasona sobre el GBM. Por un lado se ha descrito su capacidad de inducir la proliferación de líneas celulares de GBM y por el contrario, otros han descrito su efecto inhibitorio en la proliferación celular del tumor in vitro (30,150). Por ejemplo se ha descrito la capacidad de activar la matriz de fibronectina que mantiene la adhesión celular tumoral; como consecuencia, la dexametasona disminuiría el crecimiento y la expansión tumoral del GBM (194).

La dexametasona activa la producción de la proteína fosfatasa-1 cinasa (MPK-1), que está relacionada con la actividad antitumoral de los corticoides. El mecanismo mediante el cual los corticoides actúan sobre la capacidad de infiltración de los gliomas malignos es poco conocido. Se sugiere que lo realiza mediante la expresión de MPK-1 que inhibe el efecto de las metaloproteinasas (MMP) producidas por los gliomas, que se hallan involucradas en las vías de activación de la inflamación, angiogénesis y capacidad de infiltración siendo su regulación una de las posibles dianas terapéuticas (16,30,195).

Se ha sugerido que la dexametasona también puede tener un efecto inhibitorio sobre estas dos proteínas: las mitógeno-activado cinasas (MAPKs) implicadas en la proliferación celular y las óxido nítrico sintetasas (NOS), que están relacionadas con la

activación de las MMP-2 (16). Así mismo podría inhibir la angiopoyetina 2 y reducir la velocidad de crecimiento de los gliomas (155).

Kostopoulou y cols. (196) encontraron que la dexametasona promovía resistencia a la QT y a la supervivencia tumoral en condiciones de privación de nutrientes, mediante la estimulación de las células madres del GBM fenotipo CD133⁺. Sin embargo, los propios autores, discuten la dificultad en aplicar estos resultados a la práctica clínica dado que, *in vivo*, los corticoides tienen efecto antiinflamatorio. Estos mismos autores, realizaron un estudio en una cohorte de 48 pacientes con GBM encontrando que una dosis acumulativa de dexametasona >254 mg durante más de 32 días era un factor pronóstico negativo para la progresión y, esta asociación se mantenía a pesar de discriminar por el estado de metilación del MGMT.

A pesar de que nuestra muestra es muy similar a la Kostopoulou, no hallamos los mismos resultados: al cuantificar la dosis total de dexametasona recibida por cada paciente desde la cirugía a la progresión y, al categorizar por la mediana de 250 mg; dosis >250 mg no se asociaron de forma significativa ni con el tiempo a la recurrencia ni con la SG.

En el estudio de Chitadze y cols. (197), encontraron que los pacientes con GBM tienen un compromiso *per se* del sistema inmune que no es derivado del tratamiento con corticoides. Sin embargo, los corticoides, como la dexametasona, disminuyen neutrófilos, linfocitos T CD4⁺ CD8⁺, linfocitos T no V α 2 $\gamma\delta$ y los *natural killer*. Además, también se ha descrito que los corticoides pueden inducir leucocitosis y que ésta se asocia a una peor supervivencia (193).

Insulina e IGF-1 en el glioblastoma

La insulina y el factor de crecimiento insulinoide I y II (IGF I y II de sus siglas en inglés) son péptidos estructuralmente similares hasta en un 40-80%. Son cruciales en el crecimiento, proliferación y metabolismo celular, en la homeostasis de la glucosa, diferenciación celular y en la apoptosis (198–200). Las células β pancreáticas secretan insulina en respuesta a la subida de los niveles de glucosa en sangre y seguidamente se activa el receptor de insulina, principalmente en los hepatocitos, adipocitos y células musculares. En condiciones fisiológicas, la secreción de la IGF-I depende de la secreción de insulina y del estímulo de la hormona de crecimiento (GH) (200).

El sistema de señalización Insulina/IGF tiene 3 ligandos: Insulina, IGF-1 e IGF-2. Estos últimos interactúan con al menos 6 receptores: IGF-1R, receptor de insulina A (IR-A), receptor de insulina B (IR-B), receptores híbridos de IGF e IR-A, receptores híbridos de IGF e IR-B y receptores híbridos de IR-A e IR-B (198).

La co-expresión del receptor de IGF-1 (IGF-1R) e IR parece que aumenta el riesgo de inicio y progresión tumoral. Ambos se encuentran sobreexpresados en el cáncer de próstata, mama, tiroides y el osteosarcoma. Estos receptores poseen la habilidad de autofosforilar y transfosforilar sustratos intracelulares. Además, se pueden formar receptores híbridos que se autofosforilan favoreciendo la proliferación tumoral (198).

Además, la resistencia a la insulina provoca un aumento del factor de crecimiento insulinoide (IGF), activando sus vías de señalización, sobretodo en la vía PI3K y, por ende, favoreciendo el crecimiento tumoral (180,201,202).

Autores como Derr y Adeberg, encontraron que los picos de hiperglicemia eran un factor de mal pronóstico para la SG de los pacientes con GBM. Dado que sus estudios eran retrospectivos, los autores recomendaban el seguimiento de los pacientes con la determinación de HbA a lo largo de la enfermedad para obtener mejor información sobre el metabolismo de la glicemia (163,201). Además sugerían realizar un estudio prospectivo en el que se incluyera los niveles de insulina en suero. Una de las teorías de estos autores era que la hiperinsulinemia, producto de las hiperglicemias, podría estimular el crecimiento tumoral a través de la activación de la vía de señalización de la IGF-1.

En nuestro estudio, la media de insulina de los pacientes no sólo no aumentó desde el diagnóstico a la recurrencia de la enfermedad, sino que disminuyó (insulina basal: 13,3 mcUI/mL vs. insulina a la progresión: 11,7 mcUI/mL; $p= 0,8$). Obtuvimos similares resultados para la IGF-1 (IGF-1 basal: 176 ng/mL vs IGF-1 a la progresión 166,3 ng/mL; $p= 0,7$). Estos cambios tampoco estuvieron en relación con las dosis de dexametasona ni con la progresión (insulina: $p= 0,3$; IGF-1: $p= 0,8$). También analizamos si estas variables al diagnóstico tenían relación con la supervivencia, sin encontrar asociación alguna tanto para el ILE ni para la SG.

Hiperglicemia y glioblastoma

En su estudio, Derr y cols. (163), describen que las hiperglicemias en pacientes GBM con un buen KPS están asociadas a peores supervivencias, independientemente

de las dosis de corticoides recibidas por los pacientes. Al comparar nuestros resultados con los publicados por este autor, encontramos que la dosis media de dexametasona durante el tratamiento de sus pacientes fue de 5 mg/día, lo que podría explicar la presencia de hiperglicemias mantenidas en su serie. La hiperglicemia producida por los corticoides, como la dexametasona, puede estar más en relación con dosis altas (202–204).

En otro estudio realizado por Mayer y cols. (140) encontraron que las hiperglicemias, >10 mM ó 180 mg/dL, estaban asociadas con una baja supervivencia. Así mismo, Derr y cols., describían que las glicemias mayores de 137 mg/dL se asociaban con peores supervivencias. También Adeberg y cols. (201) estudiaron los efectos de la hiperglicemia durante la RT hallando los mismos resultados: una glicemia >180 mg/dL se asociaba a un peor pronóstico. Encontraron además, que los pacientes en tratamiento con dexametasona al alta hospitalaria tenían un mejor ILE pero una SG disminuida (201). Pero en estos estudios no se describe la dosis media de corticoides recibida por los pacientes, lo que no nos permiten discernir si las hiperglicemias se puedan relacionar con una dosis determinada de corticoide. Este dato es importante dado que en tumores no hematológicos se ha encontrado que altas dosis de corticoides tienen un efecto deletéreo en la supervivencia (205).

En la misma línea, Tieu y cols. (180) encontraron que las hiperglicemias durante la concomitancia por encima de 113,5 mg/dL ó >6,3 mM tenían un impacto negativo en el pronóstico y al igual que los previos, no encontraron una relación entre las hiperglicemias y la dosis de dexametasona (coeficiente de Spearman de 0,20).

Barami y cols. (189) también analizaron la SG en relación a la HbA, encontrando que aquellos pacientes con cifras >6,9% tenían una menor supervivencia (HR 1,8; $p=0,05$). En nuestra serie, en cuanto a las cifras de HbA, sólo 2 de nuestros pacientes, presentaban cifras >6,9% y, al analizar la HbA basal >5,7% con el ILE y la SG no encontramos diferencias significativas (**ILE**: HR: 1,4 $p=0,38$; **SG**: HR: 0,8 $p=0,68$).

Mcgirt y cols. describen además que las hiperglicemias (definidas como cifras de glicemia >180 mg/dL) tras la cirugía, en pacientes con AA y GBM, se asociaban con una peor supervivencia (206). Otro estudio retrospectivo reciente encontró que los pacientes con GBM y valores de glicemia preoperatoria >160 mg/dl tenían peores resultados postquirúrgicos (166). Así mismo, mantener glicemias por debajo de 140 mg/dl disminuye la morbimortalidad en pacientes críticos con GBM (166).

En nuestra serie sólo en el 18,8% de nuestros pacientes fue posible determinar al menos 1 pico de glicemia ≥ 126 mg/dL. Al comparar el ILE (HR: 3,7; $p= 0,016$) y la SG (HR: 8,4; $p= <0,001$) de estos pacientes con los que no presentaron estas elevaciones en sus glicemias, encontramos diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, estos resultados se deben evaluar con precaución, dado que los intervalos de confianza expresan valores que podrían no ser reales y el tamaño muestral de nuestra serie es muy pequeño. Además, en nuestros casos, consideramos que sería más útil evaluar los cambios en el tiempo de forma progresiva en las diferentes variables que utilizamos para medir el perfil metabólico que evaluar sólo cambios puntuales en la glicemia que podrían estar influidas por diferentes factores como por ejemplo: la dieta.

Cabe destacar que la media de glicemia a la progresión en nuestro grupo fue 109,2 mg/dL, una cifra más baja que la media de glicemia al diagnóstico y que esta diferencia sí fue estadísticamente significativa ($p= 0,01$). Como ya se explicó anteriormente, este cambio puede estar explicado, porque la glicemia basal podría estar influida por las dosis iniciales de dexametasona recibidas prequirúrgicamente. Sin embargo, no encontramos relación entre esta disminución en las cifras de glicemia y la dosis de dexametasona recibida desde la concomitancia hasta la progresión ($p= 0,8$).

Tampoco encontramos diferencias significativas al comparar el ILE y la SG según la dosis de dexametasona recibida durante la concomitancia o durante todo el ILE. Es posible que el efecto negativo de la dexametasona encontrada en otros estudios, se pueda explicar por variables diferentes a cambios en el perfil glicémico de los pacientes con GBM.

Diabetes mellitus y glioblastoma

Algunos estudios han relacionado la DM como factor de riesgo para cáncer, pero en gliomas, no parece existir tal relación (140,189,203). Uno de ellos, Barami (189), en un estudio con 1124 pacientes describe que el 15,7% de los pacientes presentaban DM; además, describían que los pacientes con DM tenían más riesgo de presentar concomitantemente dislipemia (83,3%). Estos autores investigaron la relación entre la DM, la obesidad y la hiperlipemia como factores de riesgo para desarrollar un GBM, siendo está negativa. En nuestra serie el antecedente de DM estuvo presente en el 18,9% de nuestros pacientes, pero, sólo la mitad de ellos tenía además dislipemia.

Adeberg y cols. estudiaron una cohorte de pacientes con GBM y DM encontrando que los pacientes con hiperglicemias y tratamiento con dexametasona tenían peor supervivencia y que aquellos que se encontraban en tratamiento con metformina tuvieron unos ILE más prolongados (203). Resultados similares obtuvo Welch: los pacientes en tratamiento con metformina tenían una SG más larga (202).

Un estudio en pacientes con astrocitomas de alto grado (grado III y IV), realizado por Chambless (207), encontraron que los pacientes con antecedentes de DM (9%) tuvieron peor SG así como un menor ILE. En nuestra serie, evaluamos la asociación entre el ILE y la SG de los pacientes con DM, sin encontrar resultados estadísticamente significativos ni con el ILE (HR: 1,5; $p=0,4$) ni la SG (HR: 2,5; $p=0,093$).

Butkowski y cols. (208) evaluaron parámetros de estrés oxidativo como la glutatona y algunas interleucinas (IL) entre otras, y marcadores bioquímicos como la glicemia, la HbA, y el colesterol; encontraron que los pacientes con hiperglicemias, tenían también alterados los marcadores proinflamatorios y de estrés oxidativo. Estos mismos parámetros se pueden utilizar en el diagnóstico precoz de pacientes a riesgo de desarrollar DM o enfermedad cardiovascular. En el caso del GBM, ¿podría ser el estrés oxidativo y los estados proinflamatorios el nexo entre la hiperglicemia y la baja supervivencia encontrada en diferentes estudios publicados?.

En conclusión y en cuanto al perfil glicémico: en nuestro estudio no hemos encontrado diferencias significativas en los diferentes grupos de tratamiento con dexametasona ni en perfil glicémico de nuestros pacientes desde la cirugía a la progresión.

6.2.2. Perfil lipídico

Síntesis del colesterol

El colesterol es un importante factor de riesgo de enfermedad cardiovascular (209,210) pero es modificable en los modelos de prevención (210). El colesterol total se compone de HDL (lipoproteína de alta densidad), LDL (baja densidad) y VLDL (muy baja densidad). Un estudio español ha reportado que el colesterol HDL y la ratio colesterol total/HDL son los mejores parámetros predictores de enfermedad cardiovascular (209) y el LDL es el que más se asocia con el desarrollo de enfermedad cardiovascular (210).

El colesterol es necesario para la biogénesis y el mantenimiento de la permeabilidad de la membrana celular (211). Factores como la hipoxia, pueden alterar el metabolismo celular lipídico disminuyendo la disponibilidad de los carbonos derivados de la glucosa, necesarios para la síntesis lipídica. La hipoxia, es una característica presente en el GBM y está relacionado con la progresión tumoral, la resistencia al tratamiento y con una baja supervivencia (212). La vascularización pobre del tejido tumoral reduce la disponibilidad de nutrientes y otros factores presentes en el suero tales como: las lipoproteínas y los lípidos (212). Se ha observado que cuando hay una disminución en la disponibilidad de lípidos, muchos de los genes que están involucrados en la síntesis de ácidos grasos y del colesterol se mantienen elevados durante la hipoxia (212).

Al analizar la base de datos de la TCGA, Kuzu y cols. (213), encontraron una firma genética encargada de la síntesis de colesterol, que era a su vez pronóstica según el tipo de tumor. Se observó que en tumores como el sarcoma, la leucemia mieloide aguda o el melanoma, un aumento en la síntesis de colesterol se asoció a una peor supervivencia; mientras que en los gliomas, ese aumento produjo una mejora en la SG.

La inhibición de la síntesis de lípidos y de la desaturación de los ácidos grasos reduce la viabilidad de las células tumorales en el cáncer de mama. En el GBM se ha observado que la proteína de unión al elemento regulador de esteroides 1 (SREBP1 sterol regulatory element-binding protein 1) es necesaria para prevenir a las células tumorales de la lipotoxicidad secundaria a la acumulación de ácidos grasos saturados (212). También se ha encontrado que el factor de crecimiento epidérmico VIII (EGFRVIII) ayuda a la supervivencia de las células del GBM, activando el receptor de la lipoproteína de baja densidad (LDLR) a través de la vía PI3K/SREBP1 (211).

Perfil lipídico y supervivencia

En la actualidad son muy escasas las publicaciones en las que se haya estudiado al colesterol como factor pronóstico en el GBM. Un reciente estudio publicado por Liang y cols. (214) encontró que en pacientes con GBM un colesterol total $\geq 151,1$ mg/dL, HDL ≥ 51 mg/dL y LDL $\geq 71,1$ mg/dL se asociaron con una mejor SG. También analizaron los triglicéridos categorizados según $< 109,7$ mg/dL o $\geq 109,7$ mg/dL, sin encontrar asociación con la SG. Una hipótesis por parte de los autores ante estos hallazgos es que las células del GBM toman el colesterol LDL circulante para su crecimiento y proliferación, lo que hace que disminuyan los niveles de colesterol totales.

Sorprendentemente, el colesterol total de nuestros pacientes presentó de forma significativa un aumento medio de 20,5 mg/dL ($p=0,04$; IC al 95%= 1,3 – 39,8) desde el diagnóstico al momento de la progresión, a diferencia de los triglicéridos que, aunque tuvieron un aumento medio de 13,7 mg/dL, no fue significativo. Al comparar si el aumento en el colesterol total tenía relación con las dosis de dexametasona totales acumuladas desde la concomitancia hasta la progresión, se encontró, que aquellos pacientes quienes recibieron dosis acumuladas de dexametasona >250 mg aumentaron su colesterol total una media de 45,3 mg/dL ($p=0,01$; IC al 95%: 9,9 – 80,8); no nos fue posible determinar si este aumento podría comportar un peor pronóstico para la supervivencia de nuestros pacientes.

Dada la disparidad en los valores seleccionados de corte tanto para el colesterol total como para los triglicéridos, no podemos comparar nuestros resultados con los publicados por Liang. Es interesante su hallazgo de un colesterol total mayor de 150 mg/dL como factor pronóstico protector en la SG. Esto recalca la necesidad de estudios diseñados específicamente para tal fin, con una mayor población de estudio, que aclaren si existe o no una verdadera relación entre el colesterol y la SG en el GBM.

Dislipemia y cáncer

En pacientes con cáncer de próstata se encontró que, un aumento de 10 mg/dL en el colesterol total en pacientes con dislipemia (≥ 200 mg/dL), se asociaba con un incremento del 9% del riesgo de recurrencia. También encontraron que los aumentos en 10 mg/dL en la lipoproteína de alta densidad (HDL) reduce el riesgo de recurrencia en un 39%. En este mismo estudio, los triglicéridos por encima de 150 mg/dL también incrementaban el riesgo de recurrencia en un 35% (181). En nuestra serie, valoramos si el colesterol ≥ 200 mg/dL y unos triglicéridos ≥ 150 mg/dL al diagnóstico pudieran ser factor pronóstico en el GBM, y no encontramos diferencias estadísticamente significativas durante el ILE ni a la SG. También evaluamos si el antecedente de dislipemia podría ser un factor pronóstico, pero no encontramos ninguna asociación ni con el ILE (HR: 0,17; $p=0,2$) ni la SG (HR: 0,43; $p=0,3$).

Autores como Nielsen y cols. (215) en el 2012, publicaron que el tratamiento con estatinas en pacientes con tumores sólidos reduce la mortalidad asociada al cáncer. En contraposición, un metanálisis publicado en el 2016 por el grupo de investigación del tratamiento del colesterol (CTT de sus siglas en inglés *Cholesterol Treatment Trialist*) (216) no encontró dicha asociación.

Cuando se analiza el uso de estatinas preoperatoriamente como factor de buen pronóstico para la SG en pacientes con GBM, la literatura actual, no es concluyente (217–219). Sin embargo, existen autores como Yanae (220) que recomiendan su uso en estos enfermos basándose en que estos fármacos inhibirían las vías de activación de la síntesis de colesterol que se ha asociado a una mejora en el pronóstico. En nuestra serie, 6 pacientes que estaban en tratamiento por dislipemia, 5 tomaban estatinas y uno sólo dieta. Dado la baja representatividad del tratamiento con estatinas en nuestra serie, no pudimos determinar si era o no un factor protector.

6.2.3 Índice de masa corporal

Índice de masa corporal y glioblastoma

Actualmente se ha establecido la relación entre la obesidad y la mortalidad por cáncer, sobretodo en el cáncer de colón y en el cáncer de mama (221–223), pero puede que esta asociación no sea tan evidente en los pacientes con GBM (224). La importancia de investigar la relación entre la obesidad y la mortalidad por cáncer, radica en el aumento de la población con sobrepeso y obesidad en los países occidentales. Incluso, se ha llegado a promover el normopeso como una medida de prevención para el cáncer (221,222)

El IMC ha sido estudiado como factor de riesgo para desarrollar un GBM sin encontrar asociación (44,45,189). Jones y cols. (225), presentaron en 2010 una serie de 1259 pacientes, recogidos durante más de 15 años en 2 centros en los Estados Unidos, sin encontrar asociación entre el IMC y la SG de los pacientes con GBM. En este estudio el IMC fue estratificado en normal, sobrepeso y obesidad y el modelo de Cox fue ajustado por edad, género, el tiempo transcurrido desde el diagnóstico al momento de ser incluido en el estudio, raza y tipo de tratamiento recibido.

Siegel y cols. (226) cuantificaron el IMC previo al diagnóstico de glioma de alto grado, encontrando que la obesidad era un factor de riesgo para mayor mortalidad. Estos autores defienden que el IMC previo al diagnóstico es más fiable dado que no está influenciado por el tratamiento con corticoides. Chambless y cols. (207), también encontraron una relación negativa entre la obesidad y el ILE, pero no con la SG en GBM.

Un 40,6 % de nuestros pacientes eran obesos, el 40,6% tenían sobrepeso y sólo el 18,8% estaban en normopeso. Al analizar la evolución del IMC desde el diagnóstico

hasta la progresión de la enfermedad, hubo un aumento en la media de nuestros pacientes de 0,5 kg/m², sin que este cambio en la media fuera estadísticamente significativo.

El ILE (25,6 meses) y la SG (29,3 meses) de los pacientes con normopeso fueron mejores en comparación con los pacientes con sobrepeso (ILE 7,1 meses y SG 11,1 meses) y con obesidad (ILE 10,9 meses y SG 19,2 meses); estas diferencias en las medianas no fueron significativas aunque dejan ver una tendencia de mejor evolución en los pacientes con normopeso de nuestra serie.

En nuestra serie, el IMC fue recogido en el momento del diagnóstico de la enfermedad, cuando el tiempo de exposición a los corticoides era muy baja (48-72 horas) y por tanto una posible ganancia de peso secundaria no podría ser evidente. Además, el peso fue registrado por el personal sanitario de nuestro centro y no auto-reportada por el paciente. En cualquier caso, son necesarios estudios prospectivos para validar nuestros datos.

Obesidad y otros procesos no tumorales

La obesidad es un factor de riesgo establecido para enfermedades de origen cardiovascular, para la DM, la hipertensión (HTA), la TV y el TEP (223,227).

En nuestra serie, de los 5 pacientes que presentaron TEP, 3 de ellos tenían sobrepeso y 2 tenían obesidad. La TV y el TEP son una complicación frecuente en los pacientes con GBM (228) y, se relaciona más con la obesidad que con los niveles de colesterol y triglicéridos (227,229). En una reciente publicación sobre TV y GBM, se encontró que la TV estaba presente en un 32,2% de los pacientes y que esta entidad puede recurrir hasta en un 26,9% de los casos, motivo por el cual se recomienda el tratamiento con HBPM por largos periodos (14,228).

6.3 Tratamiento quirúrgico y dexametasona

6.3.1 La localización tumoral y la planificación quirúrgica

Planificación quirúrgica

Antes de realizar la cirugía, es muy importante la planificación de la misma. Se debe valorar la situación neurológica previa del paciente y la posibilidad de reseccionar todo el tumor o sólo una parte para asegurar una adecuada calidad de vida del paciente dado que, esta última, también se ha relacionado con la supervivencia (230).

Hoy en día, se acepta que a mayor grado de resección quirúrgica, mayor supervivencia (138). Entre los aspectos importantes en el momento de medir el GERQ, está el hecho de ¿quién mide el grado de resección: un neurocirujano o un neurorradiólogo? para evitar sesgos a la hora de cuantificarlo (231) y puesto que hay una tendencia a la sobreestimación del GERQ por parte del neurocirujano (232).

En nuestra muestra, la cuantificación del grado de resección quirúrgica fue realizada por un miembro del equipo de neurorradiología del Instituto de Diagnóstico por la Imagen (IDI) basados en las RM postquirúrgicas, realizadas en las primeras 72 horas, lo que permitió que la cuantificación del grado de resección quirúrgica se hiciera de forma doble ciega.

Otro de los retos a la hora de la planificación quirúrgica es la localización tumoral. La resección quirúrgica en áreas elocuentes o muy cercanas a estas prevé un menor grado de resección. Es por esta razón que, en los últimos años, han aparecido nuevas herramientas quirúrgicas como la neuronavegación, la RMi, la tinción tumoral con 5-ALA o con fluoresceína asociada o no a la microscopia confocal intraoperatoria, la estimulación cortical y subcortical en paciente despierto. Estas técnicas permiten a los neurocirujanos conseguir mayores resecciones quirúrgicas con las menores secuelas neurológicas posibles para el paciente (64,230,233,234).

Estudios neurocognitivos en pacientes con gliomas en el lóbulo temporal, encontraron que el proceso de la memoria verbal se encuentra distribuida en los 2 lóbulos bilateralmente. Pero los déficits cognitivos más graves se observan en el lóbulo temporal izquierdo (235). Además, también se ha encontrado que los pacientes con gliomas en el lóbulo temporal izquierdo tienen un deterioro postquirúrgico más importante

en comparación con gliomas del lóbulo temporal derecho. Pero los pacientes con gliomas en el lóbulo temporal derecho también muestran importante deterioro neurocognitivo sobretodo a nivel de la memoria verbal (236).

En el estudio realizado por Drewes y cols. (237) en el que se evaluaba la calidad de vida de los pacientes con tumores intracraneales según la localización tumoral encontraron que para los pacientes, los déficits propios del hemisferio derecho como la anosognosia, la negligencia y los trastornos psiquiátricos (ansiedad y la depresión), eran tan importantes como una afasia o un déficit motor más típicos del hemisferio izquierdo. Además, no encontraron diferencias en la calidad de vida los pacientes con lesiones tumorales según la localización tumoral. Actualmente se recomienda que la localización tumoral en un hemisferio u otro no debe determinar el tratamiento quirúrgico (237,238).

Localización tumoral y supervivencia

Diferentes estudios han analizando la localización tumoral como factor pronóstico. Algunos han descrito que la localización frontal y la afectación del cuerpo caloso (patrón en alas de mariposa) eran factores de mal pronóstico para la SG (198, 247, 253) pero que se benefician de resecciones quirúrgicas amplias (240). De forma contraria, otros han dicho que las lesiones frontales se asociaban con una SG >2 años (241). También se ha descrito que el compromiso de la zona subventricular (paredes laterales de los ventrículos laterales) por parte del tumor confiere una menor SG y, además, se asocia con la diseminación leptomeníngea (242).

Stummer y cols. (243) no encontraron una asociación entre la localización tumoral y el GERQ. Sin embargo para algunos parece que las lesiones en hemisferio derecho son las que tienen una mayor probabilidad de resección completa y los tumores en el hemisferio izquierdo tienen un menor ILE (244). En contraparte, Flechl y cols. (245), hallaron diferencias significativas en la SG entre los tumores localizados en el hemisferio derecho vs. izquierdo, siendo beneficiosa la localización en el hemisferio izquierdo. Otros autores como Polin y cols. (238) no encontraron diferencias en la SG según la localización tumoral.

Al analizar el GERQ en nuestra serie según la localización tumoral, encontramos que una localización en el hemisferio derecho, permitió mayor grado de resección quirúrgica de forma significativa ($p= 0,049$), resultados equiparables a los publicados por

Coluccia y cols. No obstante, en nuestra serie, no encontramos relación con la afectación del cuerpo caloso y el GERQ ($p=0,3$).

El hecho de que encontráramos una relación entre el GERQ y la localización tumoral se puede explicar porque generalmente se considera al hemisferio izquierdo como el hemisferio dominante (237,238,246) y, por tanto, se subestima por parte de los neurocirujanos la funcionalidad del hemisferio derecho (237); como ya se ha explicado anteriormente, los déficit neurológicos del hemisferio derecho son importantes para el paciente a la hora de medir su calidad de vida.

6.3.2 Resección quirúrgica

Resección quirúrgica y corticoides

En la actualidad, muy pocos autores describen la relación entre el tratamiento con corticoides y el GERQ. Uno de estos autores es Pitter, quien encontró que el tratamiento con corticoides se relacionó con el GERQ, de forma que, a aquellos a los que se había realizado una biopsia cerebral precisaban el doble de dosis media de corticoides (12 mg) vs. a los que se les había realizado una cirugía (parcial o completa) (6 mg) (110). Otro autor es Shields, quien reporta que el uso de dexametasona durante la concomitancia se asocia a una menor SG e ILE, independientemente del GERQ (108).

Autores como Luedi y cols. (30), sugieren que el uso de dosis altas de corticoides se asocia a la presencia de tumores mayores y por tanto, mayor área de edema peritumoral; podríamos sugerir pues lo contrario: que a menor tamaño postquirúrgico menor dosis de dexametasona precisará. Esto último es relevante, dado que explicaría porque, en nuestra serie encontramos que en el grupo de pacientes con resecciones quirúrgicas $\leq 67\%$ tuvo una tendencia a recibir dosis totales de dexametasona >250 mg ($p=0,02$) sin que ello influyera en la SG o ILE.

En nuestro estudio al comparar el grado de resección quirúrgica y el tratamiento con dexametasona durante la concomitancia, no encontramos diferencias significativas en ninguno de los grupos (≤ 1.5 mg/día y >1.5 mg/día o ≤ 4.0 mg/día y >4.0 mg/día).

Resección quirúrgica y características clínicas

Estudios recientes señalan que el GERQ es un factor pronóstico para la SG de los pacientes con GBM (78,80,84,247).

Se ha descrito que pacientes con KPS $\geq 70\%$ tienen mejor SG dado que se asocia a una cirugía más amplia (248). Sin embargo, otros investigadores como Bette (191), informaron que los pacientes con un KPS 80-100% se asociaban con tumores más pequeños. En nuestra serie, no pudimos comparar el GERQ según el KPS, dado que sólo 2 de nuestros pacientes tenían un KPS inferior de 70%.

Otros factores asociados con una cirugía amplia, a parte del KPS prequirúrgico del paciente es la edad y tener un tumor superficial o pequeño (243).

Sanai y cols. (249), realizaron un estudio entre 1997 – 2009, en el cual hallaron que la edad, el KPS, el GERQ ($>78\%$) y el volumen tumoral residual postquirúrgico, se asociaban como factores pronósticos de la SG en el análisis multivariante. De forma llamativa, en el modelo univariante, encontraron que la infiltración tumoral del cuerpo calloso era factor pronóstico de la SG pero no la localización en áreas elocuentes. Uno de los sesgos de este estudio, es la mezcla de pacientes: antes del uso concomitante de TMZ con la RT y después de la publicación de los datos de Stupp (101) en el año 2005, dado que el tratamiento con TMZ también es un factor pronóstico importante de la SG.

Resección quirúrgica y volumen residual

Chaichana y cols. en 2014 (80) publicaron sus resultados en los que describían que una resección quirúrgica mayor del 70% con un volumen residual menor de 5 cm^3 se asociaba con un mejor ILE y una mejor SG. Otros autores han encontrado que un volumen residual $<2 \text{ cm}^3$ o una resección $>95\%$ eran factores de mayor SG a pesar de incluir una muestra poco homogénea desde el punto de vista terapéutico en cuanto RT o QT (250). Resultados similares fueron hallados por Bette y cols. (191), quienes encontraron que el tamaño residual tumoral post-quirúrgico era factor pronóstico independientemente del estado de metilación del MGMT.

En una revisión de la literatura realizada por Almeida y cols. (64), fue difícil determinar qué porcentaje de el GERQ podría fijarse como factor de buen pronóstico para la SG, dado la gran heterogeneidad de los estudios publicados y los diferentes puntos de corte marcados. Describen que hace más de una década, se había

determinado que sólo la resección total del tumor era la que aportaba beneficio a la supervivencia. Pero a la luz de las nuevas publicaciones, hoy en día, se puede decir que una resección subtotal *bastante amplia* también es factor de buen pronóstico incluso en los >65 años o con tumores en áreas elocuentes o muy cercanas a estas (64,80,83,190,251–253).

Está descrito por algunos neurocirujanos que se debe ajustar el GERQ por factores moleculares como el MGMT con el objetivo de conseguir una muestra homogénea y poder evaluar su factor pronóstico (78,231). Por este motivo, Stummer y cols. (243), evaluó la SG según los volúmenes residuales postquirúrgicos (0 cm, >0 - ≤1,5 cm y >1,5 cm) y el estado de metilación de MGMT. Los pacientes con resección completa y MGMT metilado eran los que tenían una mejor SG. Sin embargo, no se asoció a la SG el grado de resección del área de edema, medida en T2WI/FLAIR.

En nuestra serie, el GERQ (≤67% y >67%) no se asoció como factor pronóstico con el ILE (HR: 1,9; $p=0,1$) o con la SG (HR: 0,9; $p=0,8$). No fue posible estratificar por el estado de metilación de MGMT para comparar el GERQ con la supervivencia.

Implicaciones del T2WI/FLAIR en la resección quirúrgica

Expertos en neurocirugía oncológica como el Dr. Hugues Duffau, recomiendan que en pacientes con GBM en áreas no elocuentes, la resección quirúrgica no se debería limitar a la resección del área delimitada por la secuencia T1WI post contraste en RM, sino que se debía extender al área de edema en las secuencias T2WI/FLAIR, en lo que se considera resección supratotal. En la actualidad, es lo que se recomienda para los gliomas de bajo grado (254).

Grabowski y cols. realizaron un estudio cuantificando el volumen residual tumoral en las secuencias T1WI-post contraste y en las secuencias T2WI/FLAIR. Un grado de resección quirúrgica ≥98% y un volumen residual <2 cm³ mejoran la SG, pero es este último lo más importante de cara a la SG (255).

Pessina y cols. (256), evaluaron el impacto de la resección quirúrgica supramáxima, medida como la resección de toda el área captante de contraste y de toda el área de FLAIR. Confirmaron lo ya publicado por otros autores: el GERQ del área captante de contraste es un factor pronóstico en el ILE y en la SG. Aportan que resecciones del área de FLAIR >45% tiene un impacto favorable en la SG de forma

significativa, centrándose no sólo en el hecho de la resección del área captante de contraste, si no también en la necesidad de la resección del área de edema.

Por otra parte hasta el 85% de los casos el tumor recurre en el propio margen tumoral (257) incluso tras la resección completa. Una posible causa radica en la misma definición de resección quirúrgica completa, dado que estamos hablando de la resección del área captante de contraste; está demostrado que el tumor *per se* ya tiene infiltración en los tractos de sustancia blanca en áreas no captantes de contraste (230,257).

En nuestra serie no se cuantificó el volumen residual, ni el GERQ del área T2WI/FLAIR. Nuestros pacientes siempre fueron operados en base a las imágenes de T1WI-post contraste de la RM y por neuronavegación.

6.3.3 ¿Cuándo iniciar la concomitancia?

Nuestra media de tiempo entre la cirugía y el inicio de la concomitancia es de 47,5 días (mediana: 46 días). En el estudio pivotal del esquema Stupp (101) se permitía una demora en el inicio de la concomitancia de hasta 7 semanas para que se cumpliera: una correcta cicatrización de la herida, recuperación física del paciente, disminución del edema y de la cavidad postquirúrgica. Todo esto permitía que el tumor sea más radiosensible sin aumentar la morbilidad para el paciente (97,258,259).

En la última década ha aumentado el interés por evaluar el impacto en la supervivencia según el tiempo transcurrido desde la cirugía al inicio de la RT. Actualmente no es posible determinar el impacto de este tiempo dado que los estudios publicados son heterogéneos, unos se hicieron antes de implantar la concomitancia con TMZ (95,258,260–263) y otros después (94,97,248,264,265).

En mi opinión, existe una moda en los pacientes con tumores más grandes y en peores situaciones clínicas a iniciar la RT lo más pronto posible. De hecho, algunos autores describen que el tiempo entre la cirugía y el inicio de la RT puede ser diferente según si el paciente ha tenido una resección total, subtotal o biopsia (248,264). Por ejemplo, Randolph y cols. (248) describen que la media del tiempo entre la cirugía y la RT era de 28 días para la resección total y subtotal, y 20 días para la biopsia; encontraron un beneficio mínimo pero estadísticamente significativo en el ILE y la SG si se iniciaba la RT más allá de >4 semanas en los subgrupos de resección subtotal y biopsia.

Es importante destacar que los análisis del punto de corte sobre el tiempo adecuado en el que se debe iniciar la RT difiere de un estudio a otro. En diversos estudios se ha encontrado que iniciar la RT antes de la semana 4 o más allá de la semana 6 es factor de mal pronóstico (260,262–264). Por otro lado, otros estudios han encontrado una relación favorable en iniciar la RT entre la semana 4 – 6 (95,259,266).

En contraposición a lo publicado por los anteriores autores, en los cuales se ha encontrado una asociación entre la SG y el tiempo transcurrido desde la cirugía al inicio de la RT, autores como Balaña (267), Blumenthal (265) y Noel (258) no han encontrado que el tiempo entre la cirugía y el inicio de la RT se asocie con la SG en el GBM.

En nuestra serie decidimos comparar el ILE y la SG según el tiempo entre la cirugía y el inicio de la concomitancia (≤ 42 días y >42 días) sin encontrar diferencias significativas. Dado que ningún paciente en nuestro estudio inicio la concomitancia antes del día 26, no fue posible evaluar el impacto de iniciar la concomitancia antes de la semana 4.

Aunque en nuestra serie el inicio de la concomitancia más allá del día 42 no fue factor pronóstico para el ILE y la SG, la evidencia publicada en la literatura defiende que: se debería iniciar la RT entre los días 28 - 42 (5ª - 6ª semana) e iniciarla más allá del día 42 podría ser un factor de mal pronóstico para la SG.

6.4 Otros factores pronósticos en glioblastoma

En nuestra serie fueron factores pronósticos de un mejor ILE: el ser mujer, la metilación de MGMT y una RNL >4 al final de la concomitancia. La metilación de MGMT fue el único factor de buen pronóstico para la SG.

6.4.1 La edad como factor pronóstico en glioblastoma

Al comparar la supervivencia de los pacientes (58,2%) que fueron incluidos para seguimiento, no hubo diferencias significativas entre el grupo de >65 y ≤ 65 años para el ILE. Sin embargo, para la mediana de SG, en el primer grupo fue casi el doble con respecto a los más jóvenes: >65 años (32,2 meses) vs. ≤ 65 años (18,8 meses). Aunque

estas diferencias no fueron estadísticamente significativas, demuestran una tendencia a que la edad no debe ser una limitación para un tratamiento más agresivo. De nuestra serie, también cabe destacar, que menos del 50% de los pacientes >65 años había fallecido al cierre del estudio. Sin embargo, es importante tener en cuenta que incluimos pacientes hasta los 75 años, y sólo 7 pacientes (21,9%) en nuestro estudio eran >65 años.

En cuanto al global de los 75 casos diagnosticados de GBM durante nuestro periodo de estudio, la SG de los pacientes >65 años fue mucho menor que la SG de los más jóvenes independientemente del tratamiento médico que recibieron (6,4 meses vs. 11,9 meses). A mayor edad los pacientes menos probabilidades de recibir un tratamiento agresivo. En nuestra serie sólo el 24,1% de los pacientes >65 años recibieron tratamiento concomitante.

Barami y cols. (189) describen que a mayor edad menor era su SG al igual que Pan y cols. (190). Estos últimos sitúan el punto en >75 años como factor de mal pronóstico en la SG.

Otro estudio realizado en Australia, encontró que los pacientes con supervivencias mayores de 2 años eran los que tenían una edad <65 años, un ECOG 0-2 y resecciones quirúrgicas parciales o totales (268).

En un estudio más reciente, publicado en 2017 por Perry y cols. (251), randomizaron pacientes con GBM >65 (se incluyeron hasta los 90 años) a recibir RT hipofraccionada en monoterapia vs. RT hipofraccionada concomitante con TMZ. Encontraron que aquellos que recibieron el tratamiento combinado tuvieron mejor ILEs y SGs con una adecuada tolerancia al tratamiento. Además se obtenía un mayor beneficio en la SG en los pacientes >70 años en comparación con el grupo que se encontraba en la franja de edad de 65-70 años. También describieron que en estos pacientes, aquellos con el MGMT metilado obtenían un beneficio en la SG del tratamiento combinado de RT hipofraccionada y TMZ ($p < 0,001$); tal beneficio, también fue observado en el grupo con el MGMT no metilado, pero sin ser significativo ($p = 0,055$). Por ello algunos autores sugieren decidir el tratamiento de los >65 años en función de la presencia/ausencia de la metilación de MGMT. De tal forma que: a los que no presentan la metilación se les debe tratar sólo con RT (15,71,93,112,266,269).

McCarthy y cols. (270) refieren que los hallazgos del estudio de Perry en cuanto a un menor beneficio de la RT hipofraccionada/TMZ en el grupo de pacientes entre 65-70 años, puede deberse a que estos pacientes podrían beneficiarse de un ciclo estándar de

RT (60 Gy)/TMZ. Sin embargo, hay estudios que reportan una mejor tolerancia a la RT hipofraccionada (34-40 Gy) en >60 años frente a la estándar con 60 Gy sin influir de forma negativa en la SG (14,65,271,272).

También hay reportes de que un ciclo corto de radioterapia de 25 Gy (5 Gy/día) durante 5 días en personas >65 años o con comorbilidades, presenta supervivencias similares que el esquema de RT hipofraccionada con una disminución del coste. (273,274).

En conclusión podemos decir que los pacientes >65 años obtienen un claro beneficio de una resección lo más amplia posible y de la RT/QT sin aumento de la morbilidad, dejando la RT hipofraccionada o estándar en monoterapia para aquellos >70 años sin metilación de MGMT (14,45,261,277,285–290).

En nuestra serie, los pacientes >65 años (7 casos) recibieron el esquema estándar de tratamiento de RT (60 Gy) en concomitancia con TMZ. Todos tuvieron una buena tolerancia al tratamiento, sin complicaciones hematológicas u de otro tipo en comparación con el grupo de ≤65 años. La mitad de ellos (3 casos) presentaban MGMT metilado. No hubieron diferencias significativas en el GERQ según la edad ($p=0,2$). Estos resultados concuerdan con la literatura: la edad no debe ser el único factor para decidir el tratamiento de pacientes con GBM.

6.4.2 El género como factor pronóstico en glioblastoma

El GBM es más frecuente en hombres, pero tiene una mejor supervivencia en mujeres (3,190,280). En nuestro estudio, el sexo femenino fue factor pronóstico para un mejor ILE: las mujeres presentaron una mediana de ILE mayor del doble en comparación con los hombres (17,5 vs. 7,3 meses), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,036$). También en la SG, las mujeres tuvieron una mediana más alta que la de los hombres (29,3 vs. 16,9 meses) pero estas diferencias no fueron significativas.

Murphy y cols. (281), recientemente han publicado que el sexo masculino implica un mayor riesgo de transformación maligna de un glioma de bajo grado a un glioma de alto grado.

Sorprendentemente, Schiffgens y col. (282) hallan que la metilación de MGMT estaba asociado como factor de buen pronóstico para la SG en mujeres pero no en hombres; además, la mutación del *IDH 1* fue encontrada como factor pronóstico en la SG en hombres, pero no en mujeres. Similares resultados han sido publicados recientemente por Ostrom y cols.(280), quienes sugieren, que el beneficio en la SG de las mujeres, es independiente del tipo de tratamiento, la edad, el KPS y del *IDH 1*.

Otras investigaciones también sugieren diferencias moleculares en función del género dado que en hombres se ha encontrado mayor expresión de *TP53* mutado y en mujeres del gen *MYC* (283).

En una reciente publicación de un grupo italiano (284), en el que evaluaron la SG por género y estratificando por el estado de metilación del promotor de la MGMT; encontraron que similar a nuestra serie, el 56,1% de las mujeres presentaban un MGMT metilado. Además, encontraron que en el grupo con MGMT metilado, las mujeres tenían mejor SG que los hombres de forma significativa ($p= 0,028$) pero en el grupo de pacientes sin la metilación no se encontraron diferencias significativas por género.

En nuestra serie, el 54,5% de las mujeres y el 38,1% de los hombre tenían un MGMT metilado. El 87,5% de los casos de nuestra serie fueron *IDH 1* negativos, pero dado el desconocimiento del estado de la *IDH 1* en 12,5% restantes de los casos, no podemos descartar que alguno de los casos fuera un glioblastoma secundario (GBMS). Por tanto, no podemos comparar si nuestros resultados moleculares estratificados por el género difieren de lo publicado en la literatura.

6.4.3 Estudios moleculares como factores pronósticos en glioblastoma

Esteller y cols. (33) encontraron que cerca del 40% de los gliomas presentaban un MGMT metilado y, que este hecho, era un factor pronóstico más potente que la edad, el grado del glioma o el estado neurológico del paciente al diagnóstico de la enfermedad; lo cual abría un espacio para el tratamiento con agentes alquilantes en los pacientes con gliomas. Posteriormente, Hegi y cols. (34) demostraron que los pacientes con GBM y MGMT metilado vivían más al ser tratados con TMZ.

Otros investigadores como Verhaak y cols. (28) han encontrado que, el estado de metilación del promotor de la MGMT no está relacionado con el subtipo molecular del GBM; sin embargo, Brennan y cols. (29), afirman que el estado de metilación del promotor de la MGMT es un biomarcador predictivo en el subtipo clásico del GBM.

En un estudio realizado por el TCGA se encontró que los pacientes con el promotor de la MGMT metilado pueden responder inicialmente al tratamiento con alquilantes, pero posteriormente, la co-existencia de la metilación del promotor y el tratamiento alquilante puede generar una mutación que desemboca en la resistencia al tratamiento por parte del tumor (26).

Actualmente, y desde que Esteller y cols. (33) publicaron sus resultados, muchos son los estudios que han evaluado su impacto del estado de metilación del promotor de la MGMT en el tratamiento de los pacientes con GBM (14,32,34,139,285) hasta el punto de convertirse en piedra angular para el pronóstico del ILE y la SG (138,285).

Hoy en día se ha demostrado un claro beneficio del tratamiento con TMZ en aquellos pacientes con el MGMT metilado, pero dada la ausencia de otros medicamentos con igual eficacia en el grupo sin el MGMT metilado, hace que actualmente se siga utilizando la TMZ como primera línea de tratamiento y, que la metilación de MGMT se utilice sólo como factor pronóstico (286).

En nuestra serie, un 45,2% de los pacientes tenía el promotor de la MGMT metilado. Estos resultados están en concordancia con lo publicado en la literatura, en la cual se describe que un 45-50% de los GBM presentan un MGMT metilado (1,34). Los pacientes con MGMT metilado tuvieron un mejor ILE (25,6 vs. 7,3 meses; $p = <0,001$) y una mejor SG (29,3 vs. 14,2 meses; $p = 0,001$) de forma significativa en comparación con el grupo no metilado.

Dado nuestro porcentaje de pacientes con MGMT metilado, esperábamos encontrar un tendencia más alta a la pseudoprogresión. Sólo un 14,3% de los pacientes con MGMT metilado presentaron pseudoprogresión, un valor mucho más bajo que lo publicado en la literatura (71,72).

En un reciente estudio de Balaña y cols. (287), encontraron que el 21,9% de los pacientes con GBM presentaron pseudoprogresión y que los pacientes con MGMT metilado tenían un riesgo 3,5 veces mayor de presentar pseudoprogresión, sin encontrar diferencias en la supervivencia de los pacientes con pseudoprogresión y los que no la presentaron. En este mismo estudio, Balaña menciona que la pseudoprogresión y la radionecrosis son eventos adversos del tratamiento tras la concomitancia; y pone de

manifiesto la necesidad de realizar estudios en los que se explore dosis más bajas de RT para reducir el riesgo de pseudoprogresión, sobretodo en pacientes con MGMT metilado. En este mismo estudio también encontraron una tendencia menor a la pseudoprogresión o a la progresión temprana en los casos de resección quirúrgica completa.

6.4.4 Crisis comiciales como factor pronóstico en glioblastoma

Se ha descrito que el debut clínico del GBM con crisis comiciales, confiere una mejor SG (288,289). Pero la reaparición o el empeoramiento de las mismas en el trascurso del tratamiento/seguimiento pueden ser signo de progresión según sugieren Vecht y cols. (53).

En nuestra serie, 11 pacientes debutaron con crisis comiciales y los restantes 21 presentaron como clínica inicial cefalea o focalidad neurológica. Contrario a lo descrito en la literatura, en nuestra muestra, el debut clínico con crisis comiciales tuvo una tendencia a un menor ILE sin llegar a ser estadísticamente significativa; para la SG esta diferencia fue muy cercana a la significación estadística ($p= 0,057$). Estos resultados, aunque no significativos, están contrariorrente con los publicado por otros autores (288,289) y tal vez son consecuencia del pequeño tamaño muestral.

Otro hallazgo a resaltar en nuestro estudio, es que aunque sólo 11 pacientes debutaron con crisis comiciales, 26 pacientes (81,2%) recibieron tratamiento anticomicial postquirúrgico que se suspendió al mes después de la cirugía.

En los gliomas en general, se aconseja que en caso de iniciar tratamiento anticomicial de forma profiláctica previamente al tratamiento quirúrgico y, en ausencia de crisis comiciales, se debe disminuir la dosis del anticomicial de forma progresiva hasta la retirada del mismo en el período de un mes (14,290).

El fármaco anticomicial en forma de monoterapia más utilizado en los pacientes de nuestro estudio fue el levetiracetam y, en los casos de necesidad de utilizar un segundo fármaco para control de las crisis se asociaba ácido valpróico, siendo esta combinación también la más recomendada para la práctica clínica (53–55). Otros medicamentos recomendados por su buen perfil de seguridad, son la lamotrigina y la lacosamida en forma de monoterapia o en combinación con el levetiracetam o el ácido valpróico (42,53–55,65,291). Además, aunque las crisis suelen ser más sutiles en la población mayor de 65 años existe mayor riesgo de fracturas secundarias a las caídas

(65) lo que condiciona el mayor uso de fármacos con pocas interacciones farmacológicas como el levetiracetam o la lamotrigina (65).

Se ha descrito que el **ácido valpróico**, puede inducir o agravar la trombopenia o la leucopenia producida por la QT cuando se administra en combinación con estos; pero su efecto beneficioso podría deberse a su propiedad enzimática inhibitoria del crecimiento celular tumoral, en el caso de la combinación con TMZ, o por su propiedad inhibitoria de la histona deacetilasa en el caso de combinación con la RT (292–295). Es por ello que diferentes autores promueven su uso como primera línea de tratamiento anticomercial en estos pacientes, (53,54,292–294). Sin embargo, los estudios más recientes describen que no hay suficiente evidencia para apoyar su uso de forma protocolaria en pacientes con GBM (288,289,296).

Una posible explicación de la tendencia en nuestro centro al uso de levetiracetam como tratamiento de primera línea es por su fácil dosificación y la no necesidad de titulación de los niveles para un efectivo control de las crisis. Diferentes guías para pacientes con gliomas y crisis comiciales recomiendan su uso por su mejor tolerancia, mejor control de crisis y porque tiene nivel de evidencia A para el control de crisis comiciales en monoterapia (14,42,53,67, 307).

Estudios in vitro sugieren que el levetiracetam inhibe la transcripción de la MGMT, sensibilizando a las células del GBM a la TMZ (297). Diferentes autores han encontrado que los pacientes tratados con levetiracetam en combinación con TMZ presentan una mejor supervivencia en comparación con otros fármacos y menos efectos adversos (307, 309).

Dado que los estudios a favor del uso de ácido valpróico y levetiracetam se han realizado de forma retrospectiva y en pequeñas cohortes de pacientes, Happold y cols. (296) en 2016, analizaron las cohortes de pacientes con GBM y tratamiento con TMZ y RT de los estudios EORTC/NCIC (101), AVAglio (111), RTOG (37) y CENTRIC (123). Analizaron los resultados del ILE y la SG según hubieran recibido durante la concomitancia ácido valpróico o levetiracetam sin hallar ningún beneficio.

Por otro lado, la combinación del ácido valpróico y de levetiracetam produce un mejor control de las crisis en los GBM cuando la monoterapia de alguno de los 2 medicamentos es insuficiente para controlar las crisis (53–55).

6.4.5 Evaluación del estado funcional y neurológico como factor pronóstico en glioblastoma

El MMSE >27 puntos es un factor pronóstico para el ILE y la SG (137,142,251). Un reciente estudio italiano encontró que en pacientes > 65 años, el MMSE prequirúrgico era un factor importante para decidir posteriormente el tratamiento de RT/QT (298). En nuestro estudio, un 53,2% de los pacientes tuvieron un MMSE >27 puntos, pero no encontramos diferencias ni para el ILE ni para la SG al comparar con pacientes con puntajes más bajos.

El KPS >70% también ha sido descrito como factor pronóstico para el ILE y la SG (103,138). Como ya hemos mencionado, en nuestra serie sólo 2 pacientes tenían un KPS <70%, motivo por el cual no pudimos encontrar diferencias significativas. También utilizamos el test de estado neurológico NPS (144); con esta escala, tampoco encontramos diferencias significativas ni para el ILE ni para la SG.

Flechl y cols. (245) realizaron un estudio para valorar la calidad de vida y el desarrollo neurocognitivo de los pacientes con GBM mediante los cuestionarios C30 y BN 20 de la EORTC (299). En este estudio se realizaron controles cada 3 meses a los pacientes tras la cirugía hasta la progresión y una vez esta ocurrió. Hallaron que los pacientes conservan habilidades neurocognitivas hasta la progresión tumoral pero el estado funcional se ve comprometido justo un poco antes de que esto suceda. Como ya se ha explicado anteriormente, quisimos realizar evaluaciones seriadas del estado neurocognitivo de los pacientes durante el seguimiento pero no fue posible; los pacientes se vieron claramente afectados al evidenciar la disminución de sus capacidades cognitivas.

En la actualidad es difícil realizar una valoración del estado clínico y neurológico de los pacientes con GBM. Aunque existen diferentes escalas como MMSE, KPS y ECOG, entre otras, ninguna ha demostrado una evaluación eficaz de la situación clínica de los enfermos. En algunas se debe a su subjetividad (KPS, ECOG) y, en otras, es por su parcialidad en la evaluación neurológica (MMSE). Por esta razón, en 2017 se realizó un esfuerzo por parte de diferentes grupos de investigación en Neuro-Oncología de Estados Unidos, Canadá y Europa, para estandarizar una escala en la que se pudiera evaluar la respuesta neurológica del paciente durante el tratamiento: escala NANO (*The Neurological Assessment in Neuro-Oncology*). Los resultados de ésta, una vez validada,

se podrán añadir a la radiología (según criterios RANO) y, de esta manera, obtener una valoración más integral de la respuesta al tratamiento (135).

También se ha asociado como factor de mal pronóstico para la SG el ingreso hospitalario durante la fase de la concomitancia. Rahman y cols. (300), en su estudio, el 43% de los pacientes tuvieron al menos un ingreso desde el periodo postquirúrgico y el fin de la concomitancia. Encontraron que la debilidad, las crisis comiciales y la TV fueron las causas más frecuentes de ingreso durante la concomitancia. También la edad y el KPS al diagnóstico fueron las variables que se asociaron con un ingreso. Sólo uno de nuestros pacientes presentó un ingreso hospitalario durante la concomitancia por un cuadro confusional que se autolimitó. Esto obligó a suspender la RT y la paciente sólo recibió 40 Gy. Curiosamente esta paciente tuvo un ILE y una SG mayor de la mediana.

Un KPS <70% en la progresión es un factor pronóstico importante para la SG así como para la re-intervención y el uso de QT. Esto se puede apoyar la idea de que aquellos pacientes re-intervenidos y que reciben una segunda línea de quimioterapia son los que están en mejores condiciones (KPS entre 80-100) (14,70,117,118). Se ha visto que en largos supervivientes (aquellos que viven > 2 años) un buen estado general (ECOG 0-2) es un factor pronóstico para la SG y que son éstos los que suelen incluirse en ensayos clínicos a la recurrencia (241).

6.4.6 *Ratio* Neutrófilos – Linfocitos como factor pronóstico en glioblastoma

Los neutrófilos están asociados a una respuesta inflamatoria por parte del sistema inmune y se ha descrito su participación en las diferentes fases del cáncer. Algunos estudios describen que los neutrófilos pueden atenuar al sistema inmune al inhibir la actividad citolítica de los linfocitos, células T activadas y las células *natural killer*; de esta manera pueden contribuir a la proliferación tumoral (301,302).

La *ratio* neutrófilos-linfocitos (RNL) es un valor que puede ser fácilmente influenciado por otros factores como la enfermedad cardiovascular, la HTA, la resistencia a la insulina, la uremia, los desordenes autoinmunes y el tratamiento con corticoides (148,303).

En tumores sólidos, la RNL se asocia con peores pronósticos tanto en fases tempranas como tardías. Un aumento de esta *ratio* en las primeras semanas tras una QT

neoadyuvante se asocia con peores tasas de respuesta (301). En un meta-análisis realizado por Templeton y cols. (302) en tumores sólidos, encontraron que una RNL >4 era un factor de mal pronóstico tanto para el ILE como para la SG. Otros autores (147) han encontrado que un RNL previo al inicio de la concomitancia >4 era un factor de mal pronóstico en pacientes con GBM, exponiendo la teoría de que la inmunidad propia de cada paciente tiene un importante papel en la génesis del cáncer.

En nuestro estudio evaluamos la relación de la RNL con el ILE y la SG, encontrando que una RNL al final de la concomitancia >4 se asociaba con un mejor ILE (HR: 0,22 IC al 95%: 0,04 – 0,68 $p= 0,009$) y una mejor SG (HR: 0,34 IC al 95%: 0,11 – 1,01 $p= 0,053$), aunque para la SG la asociación no fue estadísticamente significativa. Nuestros hallazgos van en dirección contraria a los descritos en la literatura. Mason y cols. (304), encontraron que una RNL $\geq 7,5$ al inicio del tratamiento se asociaba con un peor pronóstico, así como también, aquellos pacientes que tuvieron un descenso en el valor de RNL durante la RT/QT tuvieron un mejor SG.

En base a lo publicado en la literatura, nuestros resultados son difíciles de explicar y pueden ser producto de un sesgo propio por la muestra pequeña. Lopes y cols. (303) encontraron inicialmente que una RNL preoperatoria ≤ 5 se asociaba con peores SG pero al ajustar sus resultados sólo al grupo que completó el esquema Stupp, encontraron que una RNL preoperatoria >7 se asociaba con una peor SG.

La RNL se ha estudiado como factor pronóstico en diferentes situaciones y se ha visto que:

- Una RNL elevada se asocia más frecuentemente con glioblastoma primario (GBMP) (305).
- RNL ≤ 4 con *IDH* no mutada tiene mejor pronóstico (305).
- Los pacientes con RNL ≤ 4 previo a una segunda cirugía tienen mejor SG (117).

En conclusión, nuestros resultados requieren validación en estudios prospectivos, diseñados para tal fin, con una población más amplia. Pensamos que la colaboración entre diferentes centros es la única vía de poder avanzar en neuro-oncología.

6.5 Limitaciones

Desde el 1 de noviembre de 2013 hasta el 30 de junio de 2016, se diagnosticaron 75 casos de GBM *de novo*; de los cuales 55 casos cumplían criterios de inclusión. Sólo se ha podido realizar seguimiento en 32 pacientes. El hecho de que sólo el 58,2% de los casos hayan sido incluidos en el estudio, es una gran dificultad para obtener una muestra razonable al final del estudio, representando un tamaño muestral muy pequeño que nos permita sacar conclusiones consistentes.

Se debe añadir, que al ser un estudio unicéntrico, de una provincia pequeña, donde esta enfermedad es de baja incidencia y haber perdido pacientes ha restado fiabilidad a los datos obtenidos para que puedan ser inferidos en la población general.

Al no poder contar con las analíticas de seguimiento en los tiempos estipulados, dado que algunos pacientes se realizaban la analítica de control en sus ambulatorios correspondientes, y algunos exámenes como la insulina en suero y la IGF-1 en suero, sólo se pueden realizar en el Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta, no se pudo tener un control analítico estricto en los 32 pacientes incluidos a seguimiento. Para solventar esta incidencia, intentamos que los pacientes se realizaran la analítica de control trimestral el mismo día de la visita en oncología médica de nuestro centro; pero dada la fragilidad de estos pacientes, en algunos casos no se pudo mejorar el porcentaje de control analítico.

Tampoco pudimos realizar un modelo de Cox multivariado ajustado por edad y por MMSE, dado que al tener una baja muestra, los IC al 95% no eran fiables.

6.6 Fortalezas

La principal fortaleza de este estudio es que es el primer estudio a nivel nacional e internacional que se ha diseñado para evaluar el impacto de los corticoides en el perfil metabólico de los pacientes con GBM de forma prospectiva, midiendo no sólo la HbA, sino también los valores de insulina y de IGF-1 en suero.

7. CONCLUSIONES

1. La dosis media de dexametasona recibida por los pacientes de nuestra serie durante la concomitancia fue de 2,3 mg/día y, la dosis total acumulada durante el ILE fue de 337,1 mg. Independientemente de las dosis de corticoides recibidas por cada paciente, en nuestro estudio, no encontramos incremento en el perfil glicémico medido a través de la glicemia, la HbA, la insulina y el IGF-1 a lo largo de la enfermedad. Por tanto, el tratamiento con dexametasona desde la concomitancia hasta la recurrencia no fue factor pronóstico en nuestra serie.
2. El tratamiento con dosis totales acumuladas de dexametasona >250 mg desde el inicio de la radioterapia hasta la progresión de la enfermedad puede incrementar el colesterol total en 45 mg/dL, sin que esto constituya un factor pronóstico.
3. Los pacientes con resecciones tumorales $\leq 67\%$ requirieron mayores dosis de dexametasona desde el inicio de la concomitancia hasta la progresión de la enfermedad; sin que el GERQ fuese factor de mal pronóstico en nuestra serie.
4. La metilación de MGMT se relaciona con un mayor tiempo hasta la recaída y mayor supervivencia global. Otros factores que retrasaron la progresión en nuestra serie fueron: ser mujer y tener una RNL al final de la concomitancia >4.

8. FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Del presente trabajo nacen varias propuestas de futuras líneas de investigación:

1. Dado que nuestro estudio, con un tamaño muestral pequeño no ha demostrado cambios en el perfil glicémico según el uso/dosis de corticoides, sería conveniente obtener una población mayor homogénea en la que se analizara el perfil glicémico tal y como lo hemos valorado en nuestro trabajo. Solo así sus resultados podrían ser extrapolados a la población de pacientes con GBM.
2. Es necesario estudiar el papel del perfil lipídico, sobretodo del colesterol, como factor de riesgo para trombosis en pacientes con GBM. La literatura hasta el momento es escasa y nuestros resultados muestran que los corticoides influyen en el metabolismo del colesterol.
3. La relación del GERQ y los requerimientos posteriores de corticoides está poco estudiada. Consideramos que podría ser una futura línea de investigación, dado que el GERQ y el tratamiento con corticoides han sido descritos como factores pronósticos independientes en el GBM.
4. En nuestro estudio la respuesta inmunitaria a los tratamientos medida a través de la RNL fue relevante. Por ello, creemos que se debería analizar en una muestra mayor homogénea, para dilucidar si debe ser incluido como factor pronóstico en futuros estudios.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Walker C, Baborie A, Crooks D, Wilkins S, Jenkinson MD. Biology, genetics and imaging of glial cell tumours. *Br J Radiol.* 2011;84:S90–106.
2. Kros JM. Grading of gliomas: the road from eminence to evidence. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2011;70(2):101–9.
3. Ostrom QT, Bauchet L, Davis FG, Deltour I, Fisher JL, Langer CE, et al. The epidemiology of glioma in adults: a "state of the science"; review. *Neuro Oncol.* 2014;16(7):896–913.
4. Ohgaki H, Kleihues P. The definition of primary and secondary glioblastoma. *Clin Cancer Res.* 2013;19(4):764–72.
5. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. Revised 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2007.
6. Dolecek TA, Propp JM, Stroup NE, Kruchko C. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2005-2009. *Neuro Oncol.* 2012;14 (suppl 5):v1–49.
7. Ohgaki H, Kleihues P. Population-based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2005;64(6):479–89.
8. Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, Rouse C, Chen Y, Dowling J, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2007-2011. *Neuro Oncol.* 2014;16(suppl 4):iv1–63
9. Thakkar JP, Dolecek TA, Horbinski C, Ostrom QT, Lightner DD, Barnholtz-Sloan JS, et al. Epidemiologic and Molecular Prognostic Review of Glioblastoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014;23(10):1985–96.
10. Vanan MI, Eisenstat DD. Management of high-grade gliomas in the pediatric patient: Past, present, and future. *Neuro-Oncology Pract.* 2014;1(4):145–57.
11. Mahvash M, Hugo HH, Maslehaty H, Mehdorn HM, Stark AM. Glioblastoma Multiforme in Children: Report of 13 Cases and Review of the Literature. *Pediatr Neurol.* 2011;45(3):178–80.
12. Crocetti E, Trama A, Stiller C, Caldarella A, Soffiatti R, Jaal J, et al. Epidemiology of glial and non-glial brain tumours in Europe. *Eur J Cancer.* 2012;48(10):1532–42.
13. Ohgaki H, Kleihues P. Genetic Pathways to Primary and Secondary Glioblastoma. *Am J Pathol.* 2007;170(5):1445–53.
14. Weller M, Van den Bent M, Hopkins K, Tonn JC, Stupp R, Falini A, et al. EANO guideline for the diagnosis and treatment of anaplastic gliomas and glioblastoma. *Lancet Oncol.* 2014;15(9):e395-403.
15. Zheng S, Chheda MG, Verhaak RGW. Studying a complex tumor: potential and pitfalls. *Cancer J.* 2012;18(1):107–14.
16. Lin YM, Jan HJ, Lee CC, Tao HY, Shih YL, Wei HW, et al. Dexamethasone reduced invasiveness of human malignant glioblastoma cells through a MAPK

- phosphatase-1 (MKP-1) dependent mechanism. *Eur J Pharmacol.* 2008;593(1–3):1–9.
17. Puig J, Blasco G, Daunis-I-Estadella J, Alberich-Bayarri A, Essig M, Jain R, et al. High-resolution blood-pool-contrast-enhanced MR angiography in glioblastoma: tumor-associated neovascularization as a biomarker for patient survival. A preliminary study. *Neuroradiology.* 2016;58(1):17–26.
 18. Rong Y, Durden DL, Van Meir EG, Brat DJ. “Pseudopalisading” necrosis in glioblastoma: a familiar morphologic feature that links vascular pathology, hypoxia, and angiogenesis. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2006 Jun;65(6):529–39.
 19. Wilkins RH. Neurosurgical Classic—XXXVII. *J Neurosurg.* 1965;23(2):219–20.
 20. Preul MC, Feindel W, Dagi TF, Stratford J, Bertrand G. Arthur Roland Elvidge (1899–1985): contributions to the diagnosis of brain tumors and cerebrovascular disease. *J Neurosurg.* 1998;88(1):162–71.
 21. Miller CR, Perry A. Glioblastoma Morphologic and Molecular Genetic Diversity. *Arch Pathol Lab Med.* 2007;131:397–406.
 22. Peiffer J, Kleihues P. Hans-Joachim Scherer (1906-1945), pioneer in glioma research. *Brain Pathol.* 1999;9(2):241–5.
 23. Kernohan JW, Mabon RF. A simplified classification of the gliomas. *Proc Staff Meet Mayo Clin.* 1949;24(3):71–5.
 24. Daumas-Duport C, Scheithauer B, O’Fallon J, Kelly P. Grading of astrocytomas. A simple and reproducible method. *Cancer.* 1988;62(10):2152–65.
 25. Cobbs CS. Evolving evidence implicates cytomegalovirus as a promoter of malignant glioma pathogenesis. *Herpesviridae.* 2011 Oct 26;2(1):10.
 26. Cancer Genome Atlas Research Network R, Friedman A, Bigner D, Van Meir EG, Brat DJ, M. Mastrogiannis G, et al. Comprehensive genomic characterization defines human glioblastoma genes and core pathways. *Nature.* 2008;455(7216):1061–8.
 27. Jiao Y, Killela PJ, Reitman ZJ, Rasheed AB, Heaphy CM, de Wilde RF, et al. Frequent ATRX, CIC, FUBP1 and IDH1 mutations refine the classification of malignant gliomas. *Oncotarget.* 2012;3(7):709–22.
 28. Verhaak RGW, Hoadley KA, Purdom E, Wang V, Qi Y, Wilkerson MD, et al. Integrated genomic analysis identifies clinically relevant subtypes of glioblastoma characterized by abnormalities in PDGFRA, IDH1, EGFR, and NF1. *Cancer Cell.* 2010;17(1):98–110.
 29. Brennan CW, Verhaak RGW, McKenna A, Campos B, Nounshmehr H, Salama SR, et al. The Somatic Genomic Landscape of Glioblastoma. *Cell.* 2013;155(2):462–77.
 30. Luedi MM, Singh SK, Mosley JC, Hatami M, Gumin J, Sulman EP, et al. A Dexamethasone-regulated Gene Signature Is Prognostic for Poor Survival in Glioblastoma Patients. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2017;29(1):46–58.
 31. Clarke J, Penas C, Pastori C, Komotar RJ, Bregy A, Shah AH, et al. Epigenetic pathways and glioblastoma treatment. *Epigenetics.* 2013;8(8):785–95.

32. Holmes JA, Paulsson AK, Page BR, Miller LD, Liu W, Xu J, et al. Genomic predictors of patterns of progression in glioblastoma and possible influences on radiation field design. *J Neurooncol.* 2015;124(3):447–53.
33. Esteller M, Garcia-Foncillas J, Andion E, Goodman SN, Hidalgo OF, Vanaclocha V, et al. Inactivation of the DNA-Repair Gene *MGMT* and the Clinical Response of Gliomas to Alkylating Agents. *N Engl J Med.* 2000;343(19):1350–4.
34. Hegi ME, Diserens A-C, Gorlia T, Hamou M-F, de Tribolet N, Weller M, et al. *MGMT* gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005;352:997–1003.
35. Altieri R, Zenga F, Ducati A, Melcarne A, Cofano F, Mammi M, et al. Tumor location and patient age predict biological signatures of high-grade gliomas. *Neurosurg Rev.* 2018;41(2):599–604.
36. Wolf A, Agnihotri S, Guha A. Targeting Metabolic Remodeling in Glioblastoma Multiforme. *Oncotarget.* 2010;1(7):552–577.
37. Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong TS, Wefel JS, Blumenthal DT, Vogelbaum MA, et al. A Randomized Trial of Bevacizumab for Newly Diagnosed Glioblastoma. *N Engl J Med.* 2014;370(8):699–708.
38. Tamura R, Tanaka T, Miyake K, Yoshida K, Sasaki H. Bevacizumab for malignant gliomas: current indications, mechanisms of action and resistance, and markers of response. *Brain Tumor Pathol.* 2017;34(2):62–77.
39. Urbanska K, Sokotowska J, Szmids M, Sysa P. Review Glioblastoma multiforme - an overview. *Contemp Oncol (Pozn).* 2014;5(5):307–12.
40. Wrensch M, Minn Y, Chew T, Bondy M, Berger MS. Epidemiology of primary brain tumors: current concepts and review of the literature. *Neuro Oncol.* 2002;4(4):278–99.
41. Schwartzbaum JA, Fisher JL, Aldape KD, Wrensch M. Epidemiology and molecular pathology of glioma. *Nat Clin Pract Neurol.* 2006;2(9):494–503.
42. Omuro A, DeAngelis LM. Glioblastoma and other malignant gliomas: a clinical review. *JAMA.* 2013;310(17):1842–50.
43. Benson VS, Pirie K, Green J, Casabonne D, Beral V, Million Women Study Collaborators. Lifestyle factors and primary glioma and meningioma tumours in the Million Women Study cohort. *Br J Cancer.* 2008;99(1):185–90.
44. Helseth A, Tretli S. Pre-morbid height and weight as risk factors for development of central nervous system neoplasms. *Neuroepidemiology.* 1989;8(6):277–82.
45. Wiedmann MKH, Brunborg C, Di Ieva A, Lindemann K, Johannesen TB, Vatten L, et al. The impact of body mass index and height on the risk for glioblastoma and other glioma subgroups: a large prospective cohort study. *Neuro Oncol.* 2017;19(7):976–85.
46. Seliger C, Ricci C, Meier CR, Bodmer M, Jick SS, Bogdahn U, et al. Diabetes, use of antidiabetic drugs, and the risk of glioma. *Neuro Oncol.* 2016;18(3):340–9.
47. Spinelli V, Chinot O, Cabaniols C, Giorgi R, Alla P, Leuchner-Michel MP. Occupational and environmental risk factors for brain cancer: a pilot case-control

- study in France. *Presse Med.* 2010;39(2):e35-44.
48. Lun M, Lok E, Gautam S, Wu E, Wong ET. The natural history of extracranial metastasis from glioblastoma multiforme. *J Neurooncol.* 2011;105(2):261–73.
 49. Sullivan JP, Nahed B V, Madden MW, Oliveira SM, Springer S, Bhere D, et al. Brain tumor cells in circulation are enriched for mesenchymal gene expression. *Cancer Discov.* 2014;4(11):1299–309.
 50. Hamilton JD, Rapp M, Schneiderhan TM, Sabel M, Hayman A, Scherer A, et al. Glioblastoma Multiforme Metastasis Outside the CNS: Three Case Reports and Possible Mechanisms of Escape. *J Clin Oncol.* 2014;32(22):e80–4.
 51. Jimshelishvili S, Alshareef AT, Papadimitriou K, Bregy A, Shah AH, Graham RM, et al. Extracranial glioblastoma in transplant recipients. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2014;140(5):801–7.
 52. Wen PY, Kesari S. Malignant Gliomas in Adults. *N Engl J Med.* 2008;359(5):492–507.
 53. Vecht CJ, Kerkhof M, Duran-Pena A. Seizure Prognosis in Brain Tumors: New Insights and Evidence-Based Management. *Oncologist.* 2014;19(7):751–9.
 54. Kerkhof M, Dielemans JCM, Van Breemen MS, Zwinkels H, Walchenbach R, Taphoorn MJ, et al. Effect of valproic acid on seizure control and on survival in patients with glioblastoma multiforme. *Neuro Oncol.* 2013;15(7):961–7.
 55. Van Breemen MSM, Wilms EB, Vecht CJ. Epilepsy in patients with brain tumours: epidemiology, mechanisms, and management. *Lancet Neurol.* 2007;6(5):421–30.
 56. Rees JH, Smirniotopoulos JG, Jones R V. Glioblastoma multiforme: Radiologic-Pathologic Correlation. *Radiographics.* 1996;16(6):1413–38.
 57. Moon KS, Jung S, Jung TY, Kim IY, Lee MC, Lee KH. Primary glioblastoma in the pineal region: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep.* 2008;2:288.
 58. Kikuchi K, Hiratsuka Y, Kohno S, Ohue S, Miki H, Mochizuki T. Radiological features of cerebellar glioblastoma. *J Neuroradiol.* 2016;43(4):260–5.
 59. Zinn PO, Mahmood Z, Elbanan MG, Colen RR. Imaging Genomics in Gliomas. *Cancer J.* 2015;21(3):225–34.
 60. Shukla G, Alexander GS, Bakas S, Nikam R, Talekar K, Palmer JD, et al. Advanced magnetic resonance imaging in glioblastoma: a review. *Chinese Clin Oncol.* 2017;6(4):40.
 61. Mullen KM, Huang RY. An Update on the Approach to the Imaging of Brain Tumors. *Curr Neurol Neurosci Rep. Current Neurology and Neuroscience Reports;* 2017;17(7):53.
 62. Lerner A, Mogensen MA, Kim PE, Shiroishi MS, Hwang DH, Law M. Clinical Applications of Diffusion Tensor Imaging. *World Neurosurg.* 2014;82(1–2):96–109.
 63. Duffau H. Diffusion Tensor Imaging Is a Research and Educational Tool, but Not Yet a Clinical Tool. *World Neurosurg.* 2014;82(1–2):e43–5.

64. Almeida JP, Chaichana KL, Rincon-Torroella J, Quinones-Hinojosa A. The Value of Extent of Resection of Glioblastomas: Clinical Evidence and Current Approach. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2015;15(2):517.
65. Gallego Perez-Larraya J, Delattre J-Y. Management of Elderly Patients With Gliomas. *Oncologist.* 2014;19(12):1258–67.
66. Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, Cloughesy TF, Sorensen AG, Galanis E, et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: Response assessment in neuro-oncology working group. *Journal of Clinical Oncology.* 2010;28(11):1963–72.
67. Hygino da Cruz LC, Rodriguez I, Domingues RC, Gasparetto EL, Sorensen AG. Pseudoprogression and pseudoresponse: imaging challenges in the assessment of posttreatment glioma. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011;32(11):1978–85.
68. Pirotte BJM, Levivier M, Goldman S, Massager N, Wikler D, Dewitte O, et al. Positron emission tomography-guided volumetric resection of supratentorial high-grade gliomas: a survival analysis in 66 consecutive patients. *Neurosurgery.* 2009;64(3):471–81.
69. Frosina G. Positron emission tomography of high-grade gliomas. *J Neurooncol.* 2016;127(3):415–25.
70. Weller M, Cloughesy T, Perry JR, Wick W. Standards of care for treatment of recurrent glioblastoma—are we there yet? *Neuro Oncol.* 2013;15(1):4–27.
71. Brandes AA, Franceschi E, Tosoni A, Blatt V, Pession A, Tallini G, et al. *MGMT* Promoter Methylation Status Can Predict the Incidence and Outcome of Pseudoprogression After Concomitant Radiochemotherapy in Newly Diagnosed Glioblastoma Patients. *J Clin Oncol.* 2008;26(13):2192–7.
72. Brandsma D, Stalpers L, Taal W, Sminia P, Van den Bent MJ. Clinical features, mechanisms, and management of pseudoprogression in malignant gliomas. *Lancet Oncol.* 2008;9(5):453–61.
73. Parvez K, Parvez A, Zadeh G. The Diagnosis and Treatment of Pseudoprogression, Radiation Necrosis and Brain Tumor Recurrence. *Int J Mol Sci.* 2014;15(7):11832–46.
74. Kong DS, Kim ST, Kim EH, Lim DH, Kim WS, Suh YL, et al. Diagnostic dilemma of pseudoprogression in the treatment of newly diagnosed glioblastomas: the role of assessing relative cerebral blood flow volume and oxygen-6-methylguanine-DNA methyltransferase promoter methylation status. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011;32(2):382–7.
75. Barney C, Shukla G, Bhamidipati D, Palmer JD. Re-irradiation for recurrent glioblastoma multiforme. *Chinese Clin Oncol.* 2017;6(4):36.
76. Ruben JD, Dally M, Bailey M, Smith R, McLean CA, Fedele P. Cerebral radiation necrosis: incidence, outcomes, and risk factors with emphasis on radiation parameters and chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;65(2):499–508.
77. Taal W, Brandsma D, de Bruin HG, Bromberg JE, Swaak-Kragten AT, Smitt PAES, et al. Incidence of early pseudo-progression in a cohort of malignant glioma patients treated with chemoirradiation with temozolomide. *Cancer.*

2008;113(2):405–10.

78. Kreth FW, Thon N, Simon M, Westphal M, Schackert G, Nikkhah G, et al. Gross total but not incomplete resection of glioblastoma prolongs survival in the era of radiochemotherapy?. *Ann Oncol*. 2013;24(12):3117–23.
79. Barone DG, Lawrie TA, Hart MG. Image guided surgery for the resection of brain tumours. In: Barone DG, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd; 2014.
80. Chaichana KL, Jusue-Torres I, Navarro-Ramirez R, Raza SM, Pascual-Gallego M, Ibrahim A, et al. Establishing percent resection and residual volume thresholds affecting survival and recurrence for patients with newly diagnosed intracranial glioblastoma. *Neuro Oncol*. 2014;16(1):113–22.
81. McGirt MJ, Chaichana KL, Gathinji M, Attenello FJ, Than K, Olivi A, et al. Independent association of extent of resection with survival in patients with malignant brain astrocytoma. *J Neurosurg*. 2009;110(1):156–62.
82. Shinoda J, Sakai N, Murase S, Yano H, Matsuhisa T, Funakoshi T. Selection of eligible patients with supratentorial glioblastoma multiforme for gross total resection. *J Neurooncol*. 2001;52(2):161–71.
83. McGirt MJ, Mukherjee D, Chaichana KL, Than KD, Weingart JD, Quinones-Hinojosa A. Association of surgically acquired motor and language deficits on overall survival after resection of glioblastoma multiforme. *Neurosurgery*. 2009;65(3):463–70.
84. Orringer D, Lau D, Khatri S, Zamora-Berridi GJ, Zhang K, Wu C, et al. Extent of resection in patients with glioblastoma: limiting factors, perception of resectability, and effect on survival. *J Neurosurg*. 2012;117(5):851–9.
85. Lee I. Advances in surgical approaches in glioblastoma (GBM). *Chinese Clin Oncol*. 2017;6(4):42.
86. Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, Zanella F, Reulen HJ, et al. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol*. 2006;7(5):392–401.
87. Berntsen EM, Gulati S, Solheim O, Kvistad KA, Torp SH, Selbekk T, et al. Functional magnetic resonance imaging and diffusion tensor tractography incorporated into an intraoperative 3-dimensional ultrasound-based neuronavigation system: impact on therapeutic strategies, extent of resection, and clinical outcome. *Neurosurgery*. 2010;67(2):251–64.
88. Laperriere N, Zuraw L, Cairncross G, Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative Neuro-Oncology Disease Site Group. Radiotherapy for newly diagnosed malignant glioma in adults: a systematic review. *Radiother Oncol*. 2002;64(3):259–73.
89. Roa W, Brasher PMA, Bauman G, Anthes M, Bruera E, Chan A, et al. Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol*. 2004;22(9):1583–8.
90. Villa S, Balana C, Comas S. Radiation and concomitant chemotherapy for patients

with glioblastoma multiforme. *Chin J Cancer*. 2014;33(1):25–31.

91. Marina O, Suh JH, Reddy CA, Barnett GH, Vogelbaum MA, Peereboom DM, et al. Treatment outcomes for patients with glioblastoma multiforme and a low Karnofsky Performance Scale score on presentation to a tertiary care institution. *J Neurosurg*. 2011;115(2):220–9.
92. Pirzkall A, McGue C, Saraswathy S, Cha S, Liu R, Vandenberg S, et al. Tumor regrowth between surgery and initiation of adjuvant therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma. *Neuro Oncol*. 2009;11(6):842–52.
93. Lai R, Hershman DL, Doan T, Neugut AI. The timing of cranial radiation in elderly patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme. *Neuro Oncol*. 2010;12(2):190–8.
94. Valdivieco I, Verger E, Bruna J, Caral L, Pujol T, Ribalta T, et al. Impact of radiotherapy delay on survival in glioblastoma. *Clin Transl Oncol*. 2013;15(4):278–82.
95. Han SJ, Rutledge WC, Molinaro AM, Chang SM, Clarke JL, Prados MD, et al. The Effect of Timing of Concurrent Chemoradiation in Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma. *Neurosurgery*. 2015;77(2):248–53.
96. Peker S, Abacioglu U, Sun I, Yuksel M, Pamir MN. Irradiation after surgically induced brain injury in the rat: timing in relation to severity of radiation damage. *J Neurooncol*. 2004;70(1):17–21.
97. Blumenthal DT, Won M, Mehta MP, Curran WJ, Souhami L, Michalski JM, et al. Short delay in initiation of radiotherapy may not affect outcome of patients with glioblastoma: a secondary analysis from the radiation therapy oncology group database. *J Clin Oncol*. 2009;27(5):733–9.
98. Taal W, Oosterkamp HM, Walenkamp AME, Dubbink HJ, Beerepoot L V, Hanse MCJ, et al. Single-agent bevacizumab or lomustine versus a combination of bevacizumab plus lomustine in patients with recurrent glioblastoma (BELOB trial): a randomised controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(9):943–53.
99. Erdem-Eraslan L, van den Bent MJ, Hoogstrate Y, Naz-Khan H, Stubbs A, van der Spek P, et al. Identification of Patients with Recurrent Glioblastoma Who May Benefit from Combined Bevacizumab and CCNU Therapy: A Report from the BELOB Trial. *Cancer Res*. 2016;76(3):525–34.
100. Wick W, Gorlia T, Bendszus M, Taphoorn M, Sahm F, Harting I, et al. Lomustine and Bevacizumab in Progressive Glioblastoma. *N Engl J Med*. 2017;377(20):1954–63.
101. 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;352(10):987–96.
102. Gilbert MR, Wang M, Aldape KD, Stupp R, Hegi ME, Jaeckle KA, et al. Dose-Dense Temozolomide for Newly Diagnosed Glioblastoma: A Randomized Phase III Clinical Trial. *J Clin Oncol*. 2013;31(32):4085–91.
103. Mirimanoff R-O, Gorlia T, Mason W, Van den Bent MJ, Kortmann R-D, Fisher B, et al. Radiotherapy and temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: recursive

- partitioning analysis of the EORTC 26981/22981-NCIC CE3 phase III randomized trial. *J Clin Oncol*. 2006;24(16):2563–9.
104. Hart MG, Garside R, Rogers G, Stein K, Grant R. Temozolomide for high grade glioma. In: Hart MG, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd; 2013.
 105. Yin A, Cai S, Dong Y, Zhang L, Liu B, Cheng J, et al. A meta-analysis of temozolomide versus radiotherapy in elderly glioblastoma patients. *J Neurooncol*. 2014;116(2):315–24.
 106. Balañá C, Vaz MA, Lopez D, de la Peñas R, García-Bueno JM, Molina-Garrido MJ, et al. Should we continue temozolomide beyond six cycles in the adjuvant treatment of glioblastoma without an evidence of clinical benefit? A cost analysis based on prescribing patterns in Spain. *Clin Transl Oncol*. 2014;16(3):273–9.
 107. Estudios Activos Grupo Español de Investigación en Neurooncología [Internet]. Disponible en: https://www.geino.es/?page_id=1959.
 108. Shields LBE, Shelton BJ, Shearer AJ, Chen L, Sun DA, Parsons S, et al. Dexamethasone administration during definitive radiation and temozolomide renders a poor prognosis in a retrospective analysis of newly diagnosed glioblastoma patients. *Radiat Oncol*. 2015;10(1):222.
 109. Vredenburgh JJ, Desjardins A, Kirkpatrick JP, Reardon DA, Peters KB, Herndon JE, et al. Addition of Bevacizumab to Standard Radiation Therapy and Daily Temozolomide Is Associated With Minimal Toxicity in Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme. *Int J Radiat Oncol*. 2012;82(1):58–66.
 110. Pitter KL, Tamagno I, Alikhanyan K, Hosni-Ahmed A, Pattwell SS, Donnola S, et al. Corticosteroids compromise survival in glioblastoma. *Brain*. 2016;139(5):1458–71.
 111. Chinot OL, Wick W, Mason W, Henriksson R, Saran F, Nishikawa R, et al. Bevacizumab plus Radiotherapy/Temozolomide for Newly Diagnosed Glioblastoma. *N Engl J Med*. 2014;370(8):709–22.
 112. Sandmann T, Bourgon R, Garcia J, Li C, Cloughesy T, Chinot OL, et al. Patients with proneural glioblastoma may derive overall survival benefit from the addition of bevacizumab to first-line radiotherapy and temozolomide: Retrospective analysis of the AVAglio trial. *J Clin Oncol*. 2015;33(25):2735–44.
 113. Fu P, He YS, Huang Q, Ding T, Cen YC, Zhao HY, et al. Bevacizumab treatment for newly diagnosed glioblastoma: Systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Mol Clin Oncol*. 2016;4(5):833–8.
 114. Van Linde ME, Verhoeff JJC, Richel DJ, van Furth WR, Reijneveld JC, Verheul HMW, et al. Bevacizumab in Combination With Radiotherapy and Temozolomide for Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme. *Oncologist*. 2015;20(2):107–8.
 115. Du C, Ren J, Zhang R, Xin T, Li Z, Zhang Z, et al. Effect of Bevacizumab Plus Temozolomide-Radiotherapy for Newly Diagnosed Glioblastoma with Different MGMT Methylation Status: A Meta-Analysis of Clinical Trials. *Med Sci Monit*. 2016;22:3486–92.
 116. Khasraw M, Ameratunga MS, Grant R, Wheeler H, Pavlakis N. Antiangiogenic

therapy for high-grade glioma. In: Khasraw M, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd; 2014.

117. McNamara MG, Lwin Z, Jiang H, Templeton AJ, Zadeh G, Bernstein M, et al. Factors impacting survival following second surgery in patients with glioblastoma in the temozolomide treatment era, incorporating neutrophil/lymphocyte ratio and time to first progression. *J Neurooncol*. 2014;117(1):147–52.
118. Oppenlander ME, Wolf AB, Snyder LA, Bina R, Wilson JR, Coons SW, et al. An extent of resection threshold for recurrent glioblastoma and its risk for neurological morbidity. *J Neurosurg*. 2014;120(4):846–53.
119. Pala A, Schmitz AL, Knoll A, Schneider M, Hlavac M, König R, et al. Is MGMT promoter methylation to be considered in the decision making for recurrent surgery in glioblastoma patients? *Clin Neurol Neurosurg*. 2018;167:6–10.
120. Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE, Marcello J, Reardon DA, Quinn JA, et al. Bevacizumab Plus Irinotecan in Recurrent Glioblastoma Multiforme. *J Clin Oncol*. 2007;25(30):4722–9.
121. Friedman HS, Prados MD, Wen PY, Mikkelsen T, Schiff D, Abrey LE, et al. Bevacizumab Alone and in Combination With Irinotecan in Recurrent Glioblastoma. *J Clin Oncol*. 2009;27(28):4733–40.
122. Wick W, Gorlia T, Bendszus M, Taphoorn M, Sahm F, Harting I, et al. Lomustine and Bevacizumab in Progressive Glioblastoma. *N Engl J Med*. 2017;377(20):1954–63.
123. Stupp R, Hegi ME, Gorlia T, Erridge SC, Perry J, Hong Y-K, et al. Cilengitide combined with standard treatment for patients with newly diagnosed glioblastoma with methylated MGMT promoter (CENTRIC EORTC 26071-22072 study): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(10):1100–8.
124. Wong ET, Lok E, Gautam S, Swanson KD. Dexamethasone exerts profound immunologic interference on treatment efficacy for recurrent glioblastoma. *Br J Cancer*. 2015;113(2):232–41.
125. Trusheim J, Dunbar E, Battiste J, Iwamoto F, Mohile N, Damek D, et al. A state-of-the-art review and guidelines for tumor treating fields treatment planning and patient follow-up in glioblastoma. *CNS Oncol*. 2017;6(1):29–43.
126. Swanson KD, Lok E, Wong ET. An Overview of Alternating Electric Fields Therapy (NovoTTF Therapy) for the Treatment of Malignant Glioma. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2016;16(1):8.
127. Stupp R, Taillibert S, Kanner AA, Kesari S, Steinberg DM, Toms SA, et al. Maintenance Therapy With Tumor-Treating Fields Plus Temozolomide vs Temozolomide Alone for Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015;314(23):2535–43.
128. Turner SG, Gergel T, Wu H, Lacroix M, Toms SA. The effect of field strength on glioblastoma multiforme response in patients treated with the NovoTTFTM-100A system. *World J Surg Oncol*. 2014 May 22;12(1):162.
129. Lukas R V, Ratermann KL, Wong ET, Villano JL. Skin toxicities associated with

- tumor treating fields: case based review. *J Neurooncol.* 2017;135(3):593–9.
130. Mittal S, Klinger N V., Michelhaugh SK, Barger GR, Pannullo SC, Juhász C. Alternating electric tumor treating fields for treatment of glioblastoma: rationale, preclinical, and clinical studies. *J Neurosurg.* 2018;128(2):414–21.
 131. Bernard-Arnoux F, Lamure M, Ducray F, Aulagner G, Honnorat J, Armoiry X. The cost-effectiveness of tumor-treating fields therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma. *Neuro Oncol.* 2016;18(8):1129–36.
 132. Macdonald DR, Cascino TL, Schold SC, Cairncross JG. Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. *J Clin Oncol.* 1990;8(7):1277–80.
 133. Chinot OL, Macdonald DR, Abrey LE, Zahlmann G, Kerloëguen Y, Cloughesy TF. Response Assessment Criteria for Glioblastoma: Practical Adaptation and Implementation in Clinical Trials of Antiangiogenic Therapy. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2013;13(5):347.
 134. Ellingson BM, Wen PY, Cloughesy TF. Modified Criteria for Radiographic Response Assessment in Glioblastoma Clinical Trials. *Neurotherapeutics.* 2017;14(2):307–20.
 135. Nayak L, DeAngelis LM, Brandes AA, Peereboom DM, Galanis E, Lin NU, et al. The Neurologic Assessment in Neuro-Oncology (NANO) scale: a tool to assess neurologic function for integration into the Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) criteria. *Neuro Oncol.* 2017;19(5):625–35.
 136. Huang RY, Rahman R, Ballman K V, Felten SJ, Anderson SK, Ellingson BM, et al. The Impact of T2/FLAIR Evaluation per RANO Criteria on Response Assessment of Recurrent Glioblastoma Patients Treated with Bevacizumab. *Clin Cancer Res.* 2016;22(3):575–81.
 137. Gorlia T, Van den Bent MJ, Hegi ME, Mirimanoff RO, Weller M, Cairncross JG, et al. Nomograms for predicting survival of patients with newly diagnosed glioblastoma: prognostic factor analysis of EORTC and NCIC trial 26981-22981/CE.3. *Lancet Oncol.* 2008;9(1):29–38.
 138. Gorlia T, Stupp R, Brandes AA, Rampling RR, Fumoleau P, Ditttrich C, et al. New prognostic factors and calculators for outcome prediction in patients with recurrent glioblastoma: a pooled analysis of EORTC Brain Tumour Group phase I and II clinical trials. *Eur J Cancer.* 2012;48(8):1176–84.
 139. Gittleman H, Lim D, Kattan MW, Chakravarti A, Gilbert MR, Lassman AB, et al. An independently validated nomogram for individualized estimation of survival among patients with newly diagnosed glioblastoma: NRG Oncology RTOG 0525 and 0825. *Neuro Oncol.* 2017;19(5):669–77.
 140. Mayer A, Vaupel P, Struss H-G, Giese A, Stockinger M, Schmidberger H. Strong adverse prognostic impact of hyperglycemic episodes during adjuvant chemoradiotherapy of glioblastoma multiforme. *Strahlentherapie und Onkol.* 2014;190(10):933–8.
 141. Chaichana KL, Chaichana KK, Olivi A, Weingart JD, Bennett R, Brem H, et al. Surgical outcomes for older patients with glioblastoma multiforme: preoperative factors associated with decreased survival. *J Neurosurg.* 2011;114(3):587–94.

142. Buckner JC. Factors influencing survival in high-grade gliomas. *Semin Oncol*. 2003;30(6 suppl 19):10–4.
143. Brown PD, Buckner JC, O’Fallon JR, Iturria NL, O’Neill BP, Brown CA, et al. Importance of baseline mini-mental state examination as a prognostic factor for patients with low-grade glioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;59(1):117–25.
144. Martinez R, Volter C, Behr R. Parameters assessing neurological status in malignant glioma patients: prognostic value for survival and relapse-free time. *Br J Neurosurg*. 2008;22(4):557–62.
145. Bambury RM, Teo MY, Power DG, Yusuf A, Murray S, Battley JE, et al. The association of pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio with overall survival in patients with glioblastoma multiforme. *J Neurooncol*. 2013;114(1):149–54.
146. Alexiou GA, Vartholomatos E, Voulgaris S. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with glioblastoma. *J Neurooncol*. 2013;115(3):521–2.
147. Han S, Liu Y, Li Q, Li Z, Hou H, Wu A. Pre-treatment neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with neutrophil and T-cell infiltration and predicts clinical outcome in patients with glioblastoma. *BMC Cancer*. 2015;15(1):617.
148. Balta S, Demirkol S, Ozturk C. The Neutrophil Lymphocyte Ratio in Patients with Glioblastoma Multiforme. *J Neurooncol*. 2014;117(1):195–6.
149. Roth P, Happold C, Weller M. Corticosteroid use in neuro-oncology: an update. *Neuro-Oncology Practice*. 2015;2(1):6–12.
150. Roth P, Wick W, Weller M. Steroids in neurooncology: actions, indications, side-effects. *Curr Opin Neurol*. 2010;23(6):597–602.
151. Perez A, Jansen-Chaparro S, Saigi I, Bernal-Lopez MR, Miñambres I, Gomez-Huelgas R. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *J Diabetes*. 2014;6(1):9–20.
152. Liu X, Zhu X, Miao Q, Ye H, Zhang Z, Li Y. Hyperglycemia Induced by Glucocorticoids in Nondiabetic Patients: A Meta-Analysis. *Ann Nutr Metab*. 2014;65(4):324–32.
153. Gable M, Depry D. Sustained corticosteroid- induced mania and psychosis despite cessation: A case study and brief literature review. *Int J Psychiatry Med*. 2015;50(4):398–404.
154. Grossman SA, Ye X, Lesser G, Sloan A, Carraway H, Desideri S, et al. Immunosuppression in Patients with High-Grade Gliomas Treated with Radiation and Temozolomide. *Clin Cancer Res*. 2011;17(16):5473–80.
155. Villeneuve J, Galarneau H, Beaudet MJ, Tremblay P, Chernomoretz A, Vallières L. Reduced glioma growth following dexamethasone or anti-angiopoietin 2 treatment. *Brain Pathol*. 2008;18(3):401–14.
156. Sturdza A, Millar B-A, Bana N, Laperriere N, Pond G, Wong RKS, et al. The use and toxicity of steroids in the management of patients with brain metastases. *Support Care Cancer*. 2008;16(9):1041–8.
157. Hempen C, Weiss E, Hess CF. Dexamethasone treatment in patients with brain metastases and primary brain tumors: do the benefits outweigh the side-effects? *Support Care Cancer*. 2002;10(4):322–8.

158. Yoo K-E, Kang RY, Lee J-Y, Lee YJ, Suh SY, Kim KS, et al. Awareness of the adverse effects associated with prophylactic corticosteroid use during docetaxel therapy. *Support Care Cancer*. 2015;23(7):1969–77.
159. Rowbottom L, Stinson J, McDonald R, Emmenegger U, Cheng S, Lowe J, et al. Retrospective review of the incidence of monitoring blood glucose levels in patients receiving corticosteroids with systemic anticancer therapy. *Ann Palliat Med*. 2015;4(2):70–7.
160. Son YH, Lee SJ, Lee KB, Lee JH, Jeong EM, Chung SG, et al. Dexamethasone downregulates caveolin-1 causing muscle atrophy via inhibited insulin signaling. *J Endocrinol*. 2015;225(1):27–37.
161. Bastin ME, Carpenter TK, Armitage PA, Sinha S, Wardlaw JM, Whittle IR. Effects of dexamethasone on cerebral perfusion and water diffusion in patients with high-grade glioma. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006;27(2):402–8.
162. Seyfried TN, Shelton LM, Mukherjee P. Does the existing standard of care increase glioblastoma energy metabolism?. *Lancet Oncol*. 2010;11(9):811–3.
163. Derr RL, Ye X, Islas MU, Desideri S, Saudek CD, Grossman SA. Association between hyperglycemia and survival in patients with newly diagnosed glioblastoma. *J Clin Oncol*. 2009;27(7):1082–6.
164. Armstrong TS, Ying Y, Wu J, Acquaye AA, Vera-Bolanos E, Gilbert MR, et al. The relationship between corticosteroids and symptoms in patients with primary brain tumors: utility of the Dexamethasone Symptom Questionnaire-Chronic. *Neuro Oncol*. 2015;17(8):1114–20.
165. Vecht CJ, Hovestadt A, Verbiest HB, van Vliet JJ, van Putten WL. Dose-effect relationship of dexamethasone on Karnofsky performance in metastatic brain tumors: a randomized study of doses of 4, 8, and 16 mg per day. *Neurology*. 1994;44(4):675–80.
166. Link TW, Woodworth GF, Chaichana KL, Grossman S a, Mayer RS, Brem H, et al. Hyperglycemia is independently associated with post-operative function loss in patients with primary eloquent glioblastoma. *J Clin Neurosci*. 2012 Jul;19(7):996–1000.
167. Chaichana KL, McGirt MJ, Woodworth GF, Dattoo G, Tamargo RJ, Weingart J, et al. Persistent outpatient hyperglycemia is independently associated with survival, recurrence and malignant degeneration following surgery for hemispheric low grade gliomas. *Neurol Res*. 2010;32(4):442–8.
168. Goh JJ, See SJ, Ang E, Ng WH. Vanishing glioblastoma after corticosteroid therapy. *J Clin Neurosci*. 2009;16(9):1226–8.
169. Mazur MD, Nguyen V, Fults DW. Glioblastoma Presenting with Steroid-Induced Pseudoregression of Contrast Enhancement on Magnetic Resonance Imaging. *Case Rep Neurol Med*. 2012;2012:1–6.
170. D’Elia A, Maiola V, La Pira B, Arcovio E, Brogna C, Frati A, et al. Vanishing glioblastoma after corticosteroid therapy: does this occurrence modify our surgical strategy?. *Clin Neurol Neurosurg*. 2013;115(4):490–4.
171. Hasegawa H, Pal D, Ramirez R, Ismail A, Marks P. Glioblastoma multiforme fades

- on CT imaging after dexamethasone therapy. *J Clin Neurosci*. 2009;16(12):1707–8.
172. Seyfried T, Mukherjee P. Targeting energy metabolism in brain cancer: review and hypothesis. *Nutr Metab*. 2005;2(1):30.
 173. Seyfried TN, Shelton LM. Cancer as a metabolic disease. *Nutr Metab*. 2010;7:7.
 174. Flavahan WA, Wu Q, Hitomi M, Rahim N, Kim Y, Sloan AE, et al. Brain tumor initiating cells adapt to restricted nutrition through preferential glucose uptake. *Nat Neurosci*. 2013;16(10):1373–82.
 175. Peiris-Pagès M, Martinez-Outschoorn UE, Pestell RG, Sotgia F, Lisanti MP. Cancer stem cell metabolism. *Breast Cancer Res*. 2016;18(1):55.
 176. Jelluma N, Yang X, Stokoe D, Evan GI, Dansen TB, Haas-Kogan DA. Glucose withdrawal induces oxidative stress followed by apoptosis in glioblastoma cells but not in normal human astrocytes. *Mol Cancer Res*. 2006;4(5):319–30.
 177. Basetti M. Special Issue: Cancer Metabolism. *Metabolites*. 2017;7(3):41.
 178. Thabane L, Ma J, Chu R, Cheng J, Ismaila A, Rios LP, et al. A tutorial on pilot studies: the what, why and how. *BMC Med Res Methodol*. 2010;10:1.
 179. Alam U, Asghar O, Azmi S, Malik RA. General aspects of diabetes mellitus. In: *Handbook of clinical neurology*. Elsevier. 2014. p. 211–22.
 180. Tieu MT, Lovblom LE, McNamara MG, Mason W, Laperriere N, Millar BA, et al. Impact of glycemia on survival of glioblastoma patients treated with radiation and temozolomide. *J Neurooncol*. 2015 Aug 27;124(1):119–26.
 181. Allott EH, Howard LE, Cooperberg MR, Kane CJ, Aronson WJ, Terris MK, et al. Serum lipid profile and risk of prostate cancer recurrence: Results from the SEARCH database. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23(11):2349–56.
 182. VASARI Research Project - The Cancer Imaging Archive (TCIA) Public Access - Cancer Imaging Archive Wiki [Internet]. Disponible en: <https://wiki.cancerimagingarchive.net/display/Public/VASARI+Research+Project>
 183. Healy SJ, Dungan KM. Monitoring Glycemia in Diabetes. *Med Clin North Am*. 2015;99(1):35–45.
 184. Spruance SL, Reid JE, Grace M, Samore M. Hazard Ratio in Clinical Trials. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48(8):2787–92.
 185. Cox DR. Regression Models and Life-Tables. *J R Stat Soc Ser B*. 1972;34(2):187–220.
 186. Consort 2010 Flow Diagram. Disponible en: <http://www.consort-statement.org/Media/Default/Downloads/CONSORT 2010 Flow Diagram.pdf>
 187. Fuentes-Raspall R, Vilardell L, Perez-Bueno F, Joly C, Garcia-Gil M, Garcia-Velasco A, et al. Population-based incidence and survival of central nervous system (CNS) malignancies in Girona (Spain) 1994-2005. *J Neurooncol*. 2011;101(1):117–23.
 188. Fuentes-Raspall R, Solans M, Roca-Barceló A, Vilardell L, Puigdemont M, Del Barco S, et al. Descriptive epidemiology of primary malignant and non-malignant

- central nervous tumors in Spain: Results from the Girona Cancer Registry (1994-2013). *Cancer Epidemiol.* 2017;50(pt A):1–8.
189. Barami K, Lyon L, Conell C. Type 2 diabetes mellitus and glioblastoma multiforme: assessing risk and survival: results of a large retrospective study and systematic review of the literature. *World Neurosurg.* 2017;106:300–7.
 190. Pan I-W, Ferguson SD, Lam S. Patient and treatment factors associated with survival among adult glioblastoma patients: A USA population-based study from 2000–2010. *J Clin Neurosci.* 2015;22(10):1575–81.
 191. Bette S, Barz M, Wiestler B, Huber T, Gerhardt J, Buchmann N, et al. Prognostic Value of Tumor Volume in Glioblastoma Patients: Size Also Matters for Patients with Incomplete Resection. *Ann Surg Oncol.* 2018;25(2):558–64
 192. Kostaras X, Cusano F, Kline GA, Roa W, Easaw J. Use of dexamethasone in patients with high-grade glioma: a clinical practice guideline. *Curr Oncol.* 2014;21(3):e493-503.
 193. Dubinski D, Won SY, Gessler F, Quick-Weller J, Behmanesh B, Bernatz S, et al. Dexamethasone-induced leukocytosis is associated with poor survival in newly diagnosed glioblastoma. *J Neurooncol.* 2018.
 194. Shannon S, Vaca C, Jia D, Entersz I, Schaer A, Carcione J, et al. Dexamethasone-Mediated Activation of Fibronectin Matrix Assembly Reduces Dispersal of Primary Human Glioblastoma Cells. *PLoS One.* 2015;10(8):e0135951.
 195. Fan Z, Sehm T, Rauh M, Buchfelder M, Eyupoglu IY, Savaskan NE. Dexamethasone Alleviates Tumor-Associated Brain Damage and Angiogenesis. *PLoS One.* 2014;9(4):e93264.
 196. Kostopoulou ON, Mohammad A-A, Bartek J, Winter J, Jung M, Stragliotto G, et al. Glucocorticoids promote a glioma stem cell-like phenotype and resistance to chemotherapy in human glioblastoma primary cells: Biological and prognostic significance. *Int J Cancer.* 2017; 146(2):1266–76.
 197. Chitadze G, Flüh C, Quabius ES, Freitag-Wolf S, Peters C, Lettau M, et al. In-depth immunophenotyping of patients with glioblastoma multiforme: Impact of steroid treatment. *Oncoimmunology.* 2017;6(11):e1358839.
 198. Singh P, Alex JM, Bast F. Insulin receptor (IR) and insulin-like growth factor receptor 1 (IGF-1R) signaling systems: novel treatment strategies for cancer. *Med Oncol.* 2014;31(1):805.
 199. Schlenska-Lange A, Knüpfer H, Lange TJ, Kiess W, Knüpfer M. Cell proliferation and migration in glioblastoma multiforme cell lines are influenced by insulin-like growth factor I in vitro. *Anticancer Res.* 2008;28(2A):1055–60.
 200. Clemmons DR. Metabolic Actions of Insulin-Like Growth Factor-I in Normal Physiology and Diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2012;41(2):425–43.
 201. Adeberg S, Bernhardt D, Foerster R, Bostel T, Koerber SA, Mohr A, et al. The influence of hyperglycemia during radiotherapy on survival in patients with primary glioblastoma. *Acta Oncol.* 2016;55(2):201–7.
 202. Welch MR, Grommes C. Retrospective analysis of the effects of steroid therapy and antidiabetic medication on survival in diabetic glioblastoma patients. *CNS*

- Oncol. 2013;2(3):237–46.
203. Adeberg S, Bernhardt D, Ben Harrabi S, Bostel T, Mohr A, Koelsche C, et al. Metformin influences progression in diabetic glioblastoma patients. *Strahlenther Onkol.* 2015;191(12):928–35.
 204. Champ CE, Palmer JD, Volek JS, Werner-Wasik M, Andrews DW, Evans JJ, et al. Targeting metabolism with a ketogenic diet during the treatment of glioblastoma multiforme. *J Neurooncol.* 2014;117(1):125–31.
 205. Keith BD. Systematic review of the clinical effect of glucocorticoids on nonhematologic malignancy. *BMC Cancer.* 2008;8(1):84.
 206. McGirt MJ, Chaichana KL, Gathinji M, Attenello F, Than K, Ruiz AJ, et al. Persistent outpatient hyperglycemia is independently associated with decreased survival after primary resection of malignant brain astrocytomas. *Neurosurgery.* 2008;63(2):286–91.
 207. Chambless LB, Parker SL, Hassam-Malani L, McGirt MJ, Thompson RC. Type 2 diabetes mellitus and obesity are independent risk factors for poor outcome in patients with high-grade glioma. *J Neurooncol.* 2012;106(2):383–9.
 208. Butkowski EG, Jelinek HF. Hyperglycaemia, oxidative stress and inflammatory markers. *Redox Rep.* 2017;22(6):257–64.
 209. Orozco-Beltran D, Gil-Guillen VF, Redon J, Martin-Moreno JM, Pallares-Carratala V, Navarro-Perez J, et al. Lipid profile, cardiovascular disease and mortality in a Mediterranean high-risk population: The ESCARVAL-RISK study. *PLoS One.* 2017;12(10):e0186196.
 210. Hong KN, Fuster V, Rosenson RS, Rosendorff C, Bhatt DL. How Low to Go With Glucose, Cholesterol, and Blood Pressure in Primary Prevention of CVD. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(17):2171–85.
 211. Guo D, Reinitz F, Youssef M, Hong C, Nathanson D, Akhavan D, et al. An LXR Agonist Promotes Glioblastoma Cell Death through Inhibition of an EGFR/AKT/SREBP-1/LDLR-Dependent Pathway. *Cancer Discov.* 2011;1(5):442–56.
 212. Lewis CA, Brault C, Peck B, Bensaad K, Griffiths B, Mitter R, et al. SREBP maintains lipid biosynthesis and viability of cancer cells under lipid- and oxygen-deprived conditions and defines a gene signature associated with poor survival in glioblastoma multiforme. *Oncogene.* 2015;34(40):5128–40.
 213. Kuzu OF, Noory MA, Robertson GP. The Role of Cholesterol in Cancer. *Cancer Res.* 2016;76(8):2063–70.
 214. Liang R, Li J, Li M, Yang Y, Wang X, Mao Q, et al. Clinical significance of pre-surgical serum lipid levels in patients with glioblastoma. *Oncotarget.* 2017;8(49):85940–8.
 215. Nielsen SF, Nordestgaard BG, Bojesen SE. Statin Use and Reduced Cancer-Related Mortality. *N Engl J Med.* 2012;367(19):1792–802.
 216. Hassan M, Philip P. CANHEART: Is HDL cholesterol a cardiovascular specific risk factor?. *Glob Cardiol Sci Pract.* 2016;2016(4):e201634.

217. Lu VM, McDonald KL. The current evidence of statin use affecting glioblastoma prognosis. *J Clin Neurosci*. 2017;42:196–7.
218. Gaist D, Hallas J, Friis S, Hansen S, Sørensen HT. Statin use and survival following glioblastoma multiforme. *Cancer Epidemiol*. 2014;38(6):722–7.
219. Bhavsar S, Hagan K, Arunkumar R, Potylchansky Y, Grasu R, Dang A, et al. Preoperative statin use is not associated with improvement in survival after glioblastoma surgery. *J Clin Neurosci*. 2016;31:176–80.
220. Yanae M, Tsubaki M, Satou T, Itoh T, Imano M, Yamazoe Y, et al. Statin-induced apoptosis via the suppression of ERK1/2 and Akt activation by inhibition of the geranylgeranyl-pyrophosphate biosynthesis in glioblastoma. *J Exp Clin Cancer Res*. 2011;30(1):74.
221. Taghizadeh N, Boezen HM, Schouten JP, Schröder CP, Vries EGE de, Vonk JM. BMI and Lifetime Changes in BMI and Cancer Mortality Risk. *PLoS One*. 2015;10(4):e0125261.
222. Poloz Y, Stambolic V. Obesity and cancer, a case for insulin signaling. *Cell Death Dis*. 2015;6(12):e2037.
223. Zakaria D, Shaw A. Cancers attributable to excess body weight in Canada in 2010. *Heal Promot Chronic Dis Prev Canada*. 2017;37(7):205–14.
224. Disney-Hogg L, Sud A, Law PJ, Cornish AJ, Kinnersley B, Ostrom QT, et al. Influence of obesity-related risk factors in the aetiology of glioma. *Br J Cancer*. 2018;117(8):1020–27.
225. Jones LW, Ali-Osman F, Lipp E, Marcello JE, McCarthy B, McCoy L, et al. Association between body mass index and mortality in patients with glioblastoma multiforme. *Cancer Causes Control*. 2010;21(12):2195–201.
226. Siegel EM, Nabors LB, Thompson RC, Olson JJ, Browning JE, Madden MH, et al. Prediagnostic body weight and survival in high grade glioma. *J Neurooncol*. 2013;114(1):79–84.
227. Morelli VM, Lijfering WM, Bos MHA, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Lipid levels and risk of venous thrombosis: results from the MEGA-study. *Eur J Epidemiol*. 2017;32(8):669–81.
228. Edwin NC, Houry MN, Sohal D, McCrae KR, Ahluwalia MS, Khorana AA. Recurrent venous thromboembolism in glioblastoma. *Thromb Res*. 2016;137:184–8.
229. Holst AG, Jensen G, Prescott E. Risk factors for venous thromboembolism: results from the Copenhagen City Heart Study. *Circulation*. 2010;121(17):1896–903.
230. Chen L, Mao Y. Gross total resection plays a leading role in survival of patients with glioblastoma multiforme. *World Neurosurg*. 2014;82(1–2):e105–7.
231. Ngwenya LB, Chiocca EA. Editorial: Extent of resection. *J Neurosurg*. 2011;115(1):1–2.
232. Albert FK, Forsting M, Sartor K, Adams HP, Kunze S. Early postoperative magnetic resonance imaging after resection of malignant glioma: objective evaluation of residual tumor and its influence on regrowth and prognosis. *Neurosurgery*.

1994;34(1):45–60.

233. Li Y, Rey-Dios R, Roberts DW, Valdés PA, Cohen-Gadol AA. Intraoperative fluorescence-guided resection of high-grade gliomas: a comparison of the present techniques and evolution of future strategies. *World Neurosurg.* 2014;82(1–2):175–85.
234. Lara-Velazquez M, Al-Kharboosh R, Jeanneret S, Vazquez-Ramos C, Mahato D, Tavanaiepour D, et al. Advances in Brain Tumor Surgery for Glioblastoma in Adults. *Brain Sci.* 2017;7(12):166.
235. Noll KR, Ziu M, Weinberg JS, Wefel JS. Neurocognitive functioning in patients with glioma of the left and right temporal lobes. *J Neurooncol.* 2016;128(2):323–31.
236. Noll KR, Weinberg JS, Ziu M, Benveniste RJ, Suki D, Wefel JS. Neurocognitive Changes Associated With Surgical Resection of Left and Right Temporal Lobe Glioma. *Neurosurgery.* 2015;77(5):777–85.
237. Drewes C, Sagberg LM, Jakola AS, Solheim O. Quality of life in patients with intracranial tumors: does tumor laterality matter?. *J Neurosurg.* 2016;125(6):1400–7.
238. Polin RS, Marko NF, Ammerman MD, Shaffrey ME, Huang W, Anderson FA, et al. Functional outcomes and survival in patients with high-grade gliomas in dominant and nondominant hemispheres. *J Neurosurg.* 2005;102(2):276–83.
239. Nizamutdinov D, Stock EM, Dandashi JA, Vasquez EA, Mao Y, Dayawansa S, et al. Prognostication of Survival Outcomes in Patients Diagnosed with Glioblastoma. *World Neurosurg.* 2018;109:e67–74.
240. Chaichana KL, Jusue-Torres I, Lemos AM, Gokaslan A, Cabrera-Aldana EE, Ashary A, et al. The butterfly effect on glioblastoma: is volumetric extent of resection more effective than biopsy for these tumors?. *J Neurooncol.* 2014;120(3):625–34.
241. Field KM, Rosenthal MA, Yilmaz M, Tacey M, Drummond K. Comparison between poor and long-term survivors with glioblastoma: review of an Australian dataset. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2014;10(2):153–61.
242. Matsuda M, Kohzuki H, Ishikawa E, Yamamoto T, Akutsu H, Takano S, et al. Prognostic analysis of patients who underwent gross total resection of newly diagnosed glioblastoma. *J Clin Neurosci.* 2018;50:172–6.
243. Stummer W, Meinel T, Ewelt C, Martus P, Jakobs O, Felsberg J, et al. Prospective cohort study of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide chemotherapy for glioblastoma patients with no or minimal residual enhancing tumor load after surgery. *J Neurooncol.* 2012;108(1):89–97.
244. Coluccia D, Roth T, Marbacher S, Fandino J. Impact Of Laterality On Surgical Outcome Of Glioblastoma Patients: A Retrospective Single Center Study. *World Neurosurg.* 2018.
245. Flechl B, Sax C, Ackerl M, Crevenna R, Woehrer A, Hainfellner J, et al. The course of quality of life and neurocognition in newly diagnosed patients with glioblastoma. *Radiother Oncol.* 2017;125(2):228–33.
246. Mazoyer B, Zago L, Jobard G, Crivello F, Joliot M, Perchey G, et al. Gaussian

- mixture modeling of hemispheric lateralization for language in a large sample of healthy individuals balanced for handedness. *PLoS One*. 2014;9(6):e101165.
247. Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR, Gokaslan ZL, Shi W, DeMonte F, et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg*. 2001;95(2):190–8.
 248. Randolph DM, McTyre ER, Paulsson AK, Holmes JA, Hinson WH, Lesser GJ, et al. Impact of timing of radiotherapy in patients with newly diagnosed glioblastoma. *Clin Neurol Neurosurg*. 2016;151:73–8.
 249. Sanai N, Polley MY, McDermott MW, Parsa AT, Berger MS. An extent of resection threshold for newly diagnosed glioblastomas. *J Neurosurg*. 2011;115(1):3–8.
 250. Chaichana KL, Cabrera-Aldana EE, Jusue-Torres I, Wijesekera O, Olivi A, Rahman M, et al. When gross total resection of a glioblastoma is possible, how much resection should be achieved?. *World Neurosurg*. 2014;82(1–2):e257–65.
 251. Perry JR, Laperriere N, O’Callaghan CJ, Brandes AA, Menten J, Phillips C, et al. Short-Course Radiation plus Temozolomide in Elderly Patients with Glioblastoma. *N Engl J Med*. 2017;376(11):1027–37.
 252. Liu YL, Liu P-F, Shao W, Du HP, Li ZZ, Guo C, et al. Effect of temozolomide on survival in elderly patients with glioblastoma and impaired performance status: a propensity score–matching analysis. *Onco Targets Ther*. 2017;10:4029–35.
 253. De Moraes FY, Laperriere N. Glioblastoma in the elderly: initial management. *Chinese Clin Oncol*. 2017;6(4):39–39.
 254. Duffau H. Is supratotal resection of glioblastoma in noneloquent areas possible? *World Neurosurg*. 2014;82(1–2):e101–3.
 255. Grabowski MM, Recinos PF, Nowacki AS, Schroeder JL, Angelov L, Barnett GH, et al. Residual tumor volume versus extent of resection: predictors of survival after surgery for glioblastoma. *J Neurosurg*. 2014;121(5):1115–23.
 256. Pessina F, Navarria P, Cozzi L, Ascolese AM, Simonelli M, Santoro A, et al. Maximize surgical resection beyond contrast-enhancing boundaries in newly diagnosed glioblastoma multiforme: is it useful and safe? A single institution retrospective experience. *J Neurooncol*. 2017;135(1):129–39.
 257. Petrecca K, Guiot MC, Panet-Raymond V, Souhami L. Failure pattern following complete resection plus radiotherapy and temozolomide is at the resection margin in patients with glioblastoma. *J Neurooncol*. 2013;111(1):19–23.
 258. Noel G, Huchet A, Feuvret L, Maire JP, Verrelle P, Le Rhun E, et al. Waiting times before initiation of radiotherapy might not affect outcomes for patients with glioblastoma: a French retrospective analysis of patients treated in the era of concomitant temozolomide and radiotherapy. *J Neurooncol*. 2012;109(1):167–75.
 259. Lawrence YR, Blumenthal DT, Matcyevesky D, Kanner AA, Bokstein F, Corn BW. Delayed initiation of radiotherapy for glioblastoma: how important is it to push to the front (or the back) of the line?. *J Neurooncol*. 2011;105(1):1–7.
 260. Graus F, Bruna J, Pardo J, Escudero D, Vilas D, Barceló I, et al. Patterns of care and outcome for patients with glioblastoma diagnosed during 2008-2010 in Spain. *Neuro Oncol*. 2013;15(6):797–805.

261. Sun MZ, Oh T, Ivan ME, Clark AJ, Safaee M, Sayegh ET, et al. Survival impact of time to initiation of chemoradiotherapy after resection of newly diagnosed glioblastoma. *J Neurosurg.* 2015;122(5):1144–50.
262. Adeberg S, Bostel T, Harrabi S, Bernhardt D, Welzel T, Wick W, et al. Impact of delays in initiating postoperative chemoradiation while determining the MGMT promoter-methylation statuses of patients with primary glioblastoma. *BMC Cancer.* 2015;15(1):558.
263. Nathan JK, Brezzell AL, Kim MM, Leung D, Wilkinson DA, Hervey-Jumper SL. Early initiation of chemoradiation following index craniotomy is associated with decreased survival in high-grade glioma. *J Neurooncol.* 2017;135(2):325–33.
264. Spratt DE, Folkert M, Zumsteg ZS, Chan TA, Beal K, Gutin PH, et al. Temporal relationship of post-operative radiotherapy with temozolomide and oncologic outcome for glioblastoma. *J Neurooncol.* 2014;116(2):357–63.
265. Blumenthal DT, Won M, Mehta MP, Gilbert MR, Brown PD, Bokstein F, et al. Short delay in initiation of radiotherapy for patients with glioblastoma-effect of concurrent chemotherapy: a secondary analysis from the NRG Oncology/Radiation Therapy Oncology Group database. *Neuro Oncol.* 2018.
266. Florman JE, Evans DL, Lu-Emerson C, Cushing D, Rughani A. Letter. *Neurosurgery.* 2016;78(2):E313–4.
267. Balana C, Teruel I, Estival A, Verger E, Sepulveda J, Pineda E, et al. ACTR-48. An appraisal of the impact on survival of neoadjuvant treatments delaying radiotherapy in "only-biopsied glioblastoma" Trials conducted by the GEINO group compared to patients treated with the Stupp's regime. Experience of the GEINO and Gliocat group. *Neuro Oncol.* 2017;19(suppl 6):vi11.
268. Gately L, McLachlan S-A, Philip J, Ruben J, Dowling A. Long-term survivors of glioblastoma: a closer look. *J Neurooncol.* 2018;136(1):155–62.
269. Wick W, Platten M, Meisner C, Felsberg J, Tabatabai G, Simon M, et al. Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(7):707–15.
270. McCarthy DJ, Komotar RJ, Starke RM, Connolly ES. Randomized Trial for Short-Term Radiation Therapy With Temozolomide in Elderly Patients With Glioblastoma. *Neurosurgery.* 2017;81(3):N21–3.
271. Malmström A, Grønberg BH, Marosi C, Stupp R, Frappaz D, Schultz H, et al. Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(9):916–26.
272. Keime-Guibert F, Chinot O, Taillandier L, Cartalat-Carel S, Frenay M, Kantor G, et al. Radiotherapy for Glioblastoma in the Elderly. *N Engl J Med.* 2007;356(15):1527–35.
273. Roa W, Kepka L, Kumar N, Sinaika V, Matiello J, Lomidze D, et al. International Atomic Energy Agency Randomized Phase III Study of Radiation Therapy in Elderly and/or Frail Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme. *J Clin Oncol.* 2015;33(35):4145–50.

274. Ghosh S, Baker S, de Castro DG, Kepka L, Kumar N, Sinaika V, et al. Improved cost-effectiveness of short-course radiotherapy in elderly and/or frail patients with glioblastoma. *Radiother Oncol*. 2018.
275. Pretanvil J-A, Salinas IQ, Piccioni DE. Glioblastoma in the elderly: treatment patterns and survival. *CNS Oncol*. 2017;6(1):19–28.
276. Holdhoff M, Rosner GL, Alcorn S, Grossman SA. “Elderly” patients with newly diagnosed glioblastoma deserve optimal care. *J Neurooncol*. 2013;113(2):343–4.
277. Biau J, Chautard E, De Schlichting E, Dupic G, Pereira B, Fogli A, et al. Radiotherapy plus temozolomide in elderly patients with glioblastoma: a “real-life” report. *Radiat Oncol*. 2017;12(1):197.
278. Burt Nabors L, Portnow J, Ammirati M, Baehring J, Brem H, Butowski N, et al. NCCN Guidelines Version 1.2017 Panel Members Central Nervous System Cancers. 2017; Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cns.pdf
279. Alonso D, Matallanas M, Riveros-Pérez A, Pérez-Payo M, Blanco S. Factores pronósticos y predictivos en gliomas de alto grado. Experiencia en nuestro centro. *Neurocirugía*. 2017;28(6):276–83.
280. Ostrom QT, Rubin JB, Lathia JD, Berens ME, Barnholtz-Sloan JS. Females have the survival advantage in glioblastoma. *Neuro Oncol*. 2018;20(4):576–7.
281. Murphy ES, Leyrer CM, Parsons M, Suh JH, Chao ST, Yu JS, et al. Risk Factors for Malignant Transformation of Low-Grade Glioma. *Int J Radiat Oncol*. 2018;100(4):965–71.
282. Schiffgens S, Wilkens L, Brandes AA, Meier T, Franceschi E, Ermani M, et al. Sex-specific clinicopathological significance of novel (Frizzled-7) and established (MGMT, IDH1) biomarkers in glioblastoma. *Oncotarget*. 2016;7(34):55169–80.
283. Colen RR, Wang J, Singh SK, Gutman DA, Zinn PO. Glioblastoma: imaging genomic mapping reveals sex-specific oncogenic associations of cell death. *Radiology*. 2015;275(1):215–27.
284. Franceschi E, Tosoni A, Minichillo S, Depenni R, Paccapelo A, Bartolini S, et al. The Prognostic Roles of Gender and O6-Methylguanine-DNA Methyltransferase Methylation Status in Glioblastoma Patients: The Female Power. *World Neurosurg* [Internet]. 2018;112:e342–7.
285. Theeler BJ, Gilbert MR. Advances in the treatment of newly diagnosed glioblastoma. *BMC Med*. 2015;13(1):293.
286. Weller M. Where does O⁶-methylguanine DNA methyltransferase promoter methylation assessment place temozolomide in the future standards of care for glioblastoma?. *Cancer*. 2018;124(7):1316–18.
287. Balaña C, Capellades J, Pineda E, Estival A, Puig J, Domenech S, et al. Pseudoprogression as an adverse event of glioblastoma therapy. *Cancer Med*. 2017;6(12):2858–66.
288. Berendsen S, Varkila M, Kroonen J, Seute T, Snijders TJ, Kauw F, et al. Prognostic relevance of epilepsy at presentation in glioblastoma patients. *Neuro Oncol*. 2016;18(5):700–6.

289. Lu VM, Jue TR, Phan K, McDonald KL. Quantifying the prognostic significance in glioblastoma of seizure history at initial presentation: A systematic review and meta-analysis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2018;164:75–80.
290. Wali AR, Rennert RC, Wang SG, Chen CC. Prophylactic anticonvulsants in patients with primary glioblastoma. *J Neurooncol.* 2017;135(2):229–35.
291. Kim YH, Kim T, Joo JD, Han JH, Kim YJ, Kim IA, et al. Survival benefit of levetiracetam in patients treated with concomitant chemoradiotherapy and adjuvant chemotherapy with temozolomide for glioblastoma multiforme. *Cancer.* 2015;121(17):2926–32.
292. Weller M, Gorlia T, Cairncross JG, van den Bent MJ, Mason W, Belanger K, et al. Prolonged survival with valproic acid use in the EORTC/NCIC temozolomide trial for glioblastoma. *Neurology.* 2011;77(12):1156–64.
293. Barker CA, Bishop AJ, Chang M, Beal K, Chan TA. Valproic Acid Use During Radiation Therapy for Glioblastoma Associated With Improved Survival. *Int J Radiat Oncol.* 2013;86(3):504–9.
294. Guthrie GD, Eljamel S. Impact of particular antiepileptic drugs on the survival of patients with glioblastoma multiforme. *J Neurosurg.* 2013;118(4):859–65.
295. Lee CY, Lai HY, Chiu A, Chan SH, Hsiao LP, Lee ST. The effects of antiepileptic drugs on the growth of glioblastoma cell lines. *J Neurooncol.* 2016;127(3):445–53.
296. Happold C, Gorlia T, Chinot O, Gilbert MR, Nabors LB, Wick W, et al. Does Valproic Acid or Levetiracetam Improve Survival in Glioblastoma? A Pooled Analysis of Prospective Clinical Trials in Newly Diagnosed Glioblastoma. *J Clin Oncol.* 2016;34(7):731–9.
297. Bobustuc GC, Baker CH, Limaye A, Jenkins WD, Pearl G, Avgeropoulos NG, et al. Levetiracetam enhances p53-mediated MGMT inhibition and sensitizes glioblastoma cells to temozolomide. *Neuro Oncol.* 2010;12(9):917–27.
298. Di Cristofori A, Zarino B, Fanizzi C, Fornara GA, Bertani G, Rampini P, et al. Analysis of factors influencing the access to concomitant chemo-radiotherapy in elderly patients with high grade gliomas: role of MMSE, age and tumor volume. *J Neurooncol.* 2017;134(2):377–85.
299. Questionnaires | EORTC [Internet]. Disponible en: <http://groups.eortc.be/qol/eortc-qlq-c30>
300. Rahman R, Catalano PJ, Reardon DA, Norden AD, Wen PY, Lee EQ, et al. Incidence, risk factors, and reasons for hospitalization among glioblastoma patients receiving chemoradiation. *J Neurooncol.* 2015;124(1):137–46.
301. Ocana A, Nieto-Jiménez C, Pandiella A, Templeton AJ. Neutrophils in cancer: prognostic role and therapeutic strategies. *Mol Cancer.* 2017;16(1):137.
302. Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, Vera-Badillo FE, Aneja P, Ocaña A, et al. Prognostic Role of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Solid Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2014;106(6):dju124.
303. Lopes M, Carvalho B, Vaz R, Linhares P. Influence of neutrophil–lymphocyte ratio in prognosis of glioblastoma multiforme. *J Neurooncol.* 2017;136(1):173–80.

304. Mason M, Maurice C, McNamara MG, Tieu MT, Lwin Z, Millar B-A, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio dynamics during concurrent chemo-radiotherapy for glioblastoma is an independent predictor for overall survival. *J Neurooncol.* 2017;132(3):463–71.
305. Wang P-F, Song H-W, Cai H-Q, Kong L-W, Yao K, Jiang T, et al. Preoperative inflammation markers and IDH mutation status predict glioblastoma patient survival. *Oncotarget.* 2017;8(30):50117–23.

10. ANEXOS

10.1 Análisis estadísticos no incluidos en el informe final

Tabla 9. Modelo Univariado y Multivariado de Cox para el ILE

ILE	Mediana (Meses)	Univariado							Multivariado		
		IC al 95%		Hazard Ratio (HR)	IC al 95%		p-valor*	Hazard Ratio (HR)	IC al 95%		p-valor*
		Inferior	Superior		Inferior	Superior			Inferior	Superior	
Edad	≤ 65 años	9,2	5,1	13,2	1			1			
	> 65 años	8	6,3	9,6	1,06	0,42	2,67	0,9	1,25	0,43	3,65
Sexo	Hombre	7,3	7	7,6	1						
	Mujer	17,5	8,7	22,8	0,38	0,15	0,97	0,042			
Clínica de debut	Cefalea/Focalidad	10,9	1,4	20,4	1						
	Crisis comiciales	7,3	5	9,6	1,79	0,78	4,11	0,17			
MMSE	27-30	7,9	5,4	10,5	1			1			
	< 27	9,8	2,8	16,7	0,79	0,36	1,73	0,56	0,71	0,31	1,65
KPS	90-100%	7,9	5	10,8	1						
	70-80%	8	0	23	0,54	0,2	1,49	0,23			
	≤ 60%	3,6	-	-	1,37	0,31	5,99	0,68			
NPS	Asintomático/Leve	7,3	6,2	8,4							
	Moderado/Grave	14,5	5,3	23,7	0,65	0,29	1,46	0,3			
MGMT	No metilado	7,3	6,8	7,7	1			1			
	Metilado	25,6	13,2	38	0,11	0,03	0,35	<0,001	0,11	0,03	0,34
Dexa concomitancia	≤ 1,5 mg	7,3	6,2	8,4							
	> 1,5 mg	9,2	3,4	14,9	1,04	0,47	2,33	0,92			
Dexa concomitancia	≤ 4 mg	7,9	4,7	11,2							
	> 4 mg	9,2	6	12,3	0,76	0,28	2,05	0,59			
Dexa acumulada	≤ 250 mg	7,9	3	12,8							
	> 250 mg	8	4,3	11,6	1,08	0,49	2,36	0,86			
RNL basal	≤ 4	7,3	2,1	12,5							
	> 4	8	5,7	10,2	1,06	0,48	2,35	0,89			
RNL Concomitancia	≤ 4	7,3	6,4	8,2							
	> 4	25,6	14,7	36,4	0,22	0,07	0,68	0,009			
DM	No	9,8	5,5	14,1							
	Si	7,1	6,8	7,4	1,53	0,56	4,19	0,4			
Dislipemia	No	7,9	6	9,8							
	Si	13,1	1,7	24,5	0,51	0,17	1,5	0,22			

HR: Hazard Ratio; MMSE: minimal; KPS: Índice de Karnofsky; Ratio_ni_basal: razón neutrófilos/linfocitos basal; Ratio_ni_fi: razón neutrófilos/linfocitos al final de la concomitancia; Dexa_conc: Dexametasona durante la concomitancia; NPS: escala de valoración neurológica. *Ajustado por edad y MMSE

Tabla 10. Modelo Univariado y Multivariado de Cox para la SG

SG	Mediana (Meses)	Univariado						Multivariado			
		IC al 95%		Hazard Ratio (HR)	IC al 95%		p-valor*	Hazard Ratio (HR)	IC al 95%		p-valor*
		Inferior	Superior		Inferior	Superior			Inferior	Superior	
Edad	≤ 65 años	18,8	13,4	24,2	1						
	> 65 años	32,3	-	-	0,75	0,25	2,24	0,6	2,6	0,64	10,62
Sexo	Hombre	16,9	12	21,8	1						
	Mujer	29,3	18,4	40,1	0,54	0,21	1,4	0,21			
Clínica de debut	Cefalea/Focalidad	22,3	12,8	31,8	1				1		
	Crisis comiciales	14,6	11	18,3	2,52	0,97	6,53	0,057	3,08	1,13	8,39
MMSE	27-30	16,9	12,6	21,3	1				1		
	< 27	19,9	16,1	23,8	0,64	0,26	1,54	0,32	0,89	0,34	2,28
KPS	90-100%	16,4	12,6	20,2	1						
	70-80%	22,3	8,6	36	0,35	0,11	1,14	0,82			
	≤ 60%	30,2	-	-	0,23	0,03	1,91	0,17			
NPS	Asintomático/Leve	14,2	8,8	19,6	1						
	Moderado/Grave	30,2	19,2	41,2	0,49	0,2	1,18	0,11			
MGMT	No metilado	14,2	9,9	18,5	1				1		
	Metilado	29,3	19,2	39,4	0,15	0,05	0,46	0,001	0,1	0,03	0,37
Dexa concomitancia	≤ 1,5 mg	18,8	15,4	22,1	1						
	> 1,5 mg	16,4	7,3	25,5	1,57	0,63	3,92	0,33			
Dexa concomitancia	≤ 4 mg	17,6	14	21,3	1						
	> 4 mg	19,2	6,4	32	1,17	0,42	3,26	0,76			
Dexa acumulada	≤ 250 mg	18,8	6,8	30,8	1						
	> 250 mg	16,9	8,6	25,2	1,94	0,79	4,77	0,15			
RNL basal	≤ 4	19,9	13,3	26,6	1						
	> 4	29,3	11,6	17,7	1,72	0,71	4,19	0,23			
RNL Concomitancia	≤ 4	16,4	12,4	20,3	1						
	> 4	29,3	18,9	39,6	0,34	0,11	1,01	0,053			
DM	No	19,9	15,2	24,7							
	Si	13,5	7	20,1	2,48	0,86	7,16	0,093			
Dislipemia	No	19,2	15,6	22,7							
	Si	20,2	13,6	26,9	0,43	0,1	1,86	0,26			

HR: Hazard Ratio; MMSE: minimal; KPS: Índice de Karnofsky; Ratio_nl_basal: razón neutrófilos/linfocitos basal; Ratio_nl_fi: razón neutrófilos/linfocitos al final de la concomitancia; Dexa_conc: Dexametasona durante la concomitancia; NPS: escala de valoración neurológica. *Ajustado por edad y MMSE

10.3 Escala de evaluación neurológica (Neurological performance scale)

Castellano:

0: No hay déficit neurológico

1: Algún déficit neurológico, pero con funcionamiento adecuado para realizar cualquier trabajo.

2: Déficit neurológico moderado que causa incapacidad funcional (ej.: puede mover las extremidades sólo pero con dificultad, disfasia moderada, parestias moderadas, alteraciones del campo visual como defectos de campo).

3: Déficit neurológico con incapacidad funcional grave (ej.: incapacidad de usar las extremidades, de hablar o alteraciones visuales importantes).

4: Sin función útil, incapacidad de realizar respuesta conscientes.

Inglés:

0: No neurologic deficit

1: Some neurologic deficit but function adequate for useful work.

2: Neurologic deficit causing moderate functional impairment, e.g. ability to move limbs only with difficulty, moderate dysphasia, moderate paresis, some visual disturbance (e.g. field defect)

3: Neurologic deficit causing major functional impairment, e.g. inability to use limb/s, gross speech or visual disturbances.

4: No useful function – inability to make conscious responses

10.4 Escala de Karnofsky (KPS)

Escala	Valoración funcional
100	Normal, sin quejas, sin indicios de enfermedad
90	Actividades normales, pero con signos y síntomas leves de enfermedad
80	Actividad normal con esfuerzo, con algunos signos y síntomas de enfermedad
70	Capaz de cuidarse, pero incapaz de llevar a término actividades normales o trabajo activo
60	Requiere atención ocasional, pero puede cuidarse a sí mismo
50	Requiere gran atención, incluso de tipo médico. Encamado menos del 50% del día
40	Inválido, incapacitado, necesita cuidados y atención especiales. Encamado más del 50% del día
30	Inválido grave, gravemente incapacitado, tratamiento de soporte activo
20	Encamado por completo, paciente muy grave, necesita hospitalización y tratamiento activo
10	Moribundo
0	Fallecido

10.5 Otras escalas mencionadas pero no utilizadas

Escala ECOG

Castellano:

Grado	Descripción de la actividad
0	Totalmente activo, puede realizar actividades igual que previamente a la enfermedad sin restricción
1	Restricción para realizar actividad extenuante, pero es capaz de realizar trabajo suave o sedentario (ejemplo: trabajo de casa suave, trabajo de oficina)
2	Puede ser capaz de cuidar de si mismo, pero no es capaz de hacer otras actividades. Se mantiene en pie más de un 50% del día
3	Capaz de cuidar de sí mismo de forma limitada. En cama o sentado más del 50% del día
4	Completamente incapaz de cuidar de sí mismo. En cama o en la silla todo el tiempo
5	Muerto

Inglés

Grade	Explanation of activity
0	Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction
1	Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g., light house work, office work
2	Ambulatory and capable of all selfcare but unable to carry out any work activities. Up and about more than 50% of waking hours
3	Capable of only limited selfcare, confined to bed or chair more than 50% of waking hours
4	Completely disabled. Cannot carry on any selfcare. Totally confined to bed or chair
5	Dead

10.6 Criterios RANO (Response Assessment on Neuro-Oncology)

Los criterios RANO consisten en (66):

- **Respuesta completa** (se deben de cumplir todas): desaparición completa del área de realce medible y no medible, mantenido durante al menos 4 semanas; ausencia de nuevas lesiones, estabilidad o mejoría de las lesiones que no realzan contraste (T2WI/FLAIR), paciente sin tratamiento corticoideo o con dosis de mantenimiento y con mejoría o estabilidad clínica.
- **Respuesta parcial:** $\geq 50\%$ de disminución del área medible de captación de contraste, comparada con la RM cerebral basal, durante al menos 4 semanas; no progresión del área de captación de contraste no medible, ausencia de nuevas lesiones, mejoría o estabilidad de las lesiones no captantes de contraste (T2WI/FLAIR), con \leq dosis de corticoides en comparación con el estudio basal y estabilidad o mejoría clínica.
- **Enfermedad estable:** si el paciente no se puede clasificar en respuesta completa, parcial o progresión, con estabilidad de las lesiones no captantes de contraste (T2WI/FLAIR), con dosis bajas de corticoides en comparación con las dosis del estudio basal y clínicamente estable. En caso de dosis mayores de corticoides en presencia de una RM sin signos de progresión, si se comprueba en el siguiente control que el aumento en la dosis de corticoides se corresponde a una progresión de la enfermedad, la última imagen radiológica considerada como estable, será la obtenida cuando la dosis de corticoides era igual a la del inicio del tratamiento.
- **Progresión:** presencia de un aumento $\geq 25\%$ de la medida de las lesiones captantes de contraste con estabilidad o aumento de la dosis de corticoides en comparación con las dosis al estudio basal; un aumento significativo de las lesiones no captantes de contraste (T2WI/FLAIR); aumento de la dosis de corticoides en comparación con las dosis al diagnóstico o en el momento de mejor respuesta al tratamiento, que no se corresponde con comorbilidad; aparición de nuevas lesiones medibles y no medibles o empeoramiento clínico no atribuible a otras causas diferentes al tumor.
- El aumento de los corticoides aisladamente sin asociación a deterioro clínico, no será usado como marcador de progresión. En caso de dudas sobre la progresión, el

paciente deberá ser seguido cercanamente para comprobar si es o no una progresión. El momento de la progresión se determina cuando se sospechó la primera vez.

- Para aquellos tumores que son multifocales, se definirá como progresión de la enfermedad un aumento $\geq 25\%$ en la medida perpendicular de todas las lesiones medibles en comparación con las medidas más pequeñas de las lesiones al inicio del tratamiento, la aparición de una nueva lesión o la clara evidencia de progresión de lesiones no diana también serán consideradas progresión. La respuesta parcial será considerada como una disminución en $\geq 50\%$ en comparación con el inicio del tratamiento, en la suma de todas las lesiones medibles mantenida por al menos 4 semanas o una disminución en la dosis de corticoides.
- Se recomienda realizar seguimiento del estado clínico mediante el KPS y la escala del grupo cooperador occidental de oncología (*ECOG*) (66). No se considerará que un paciente ha progresado en los primeros 3 meses después de terminar la concomitancia de quimio-radioterapia.

10.7 Escala NANO (Neurological Assessment on Neuro-Oncology)

Dominio	Nivel de Resultado de función				Aspectos claves
	1	2	3	4	
Marcha	Normal	Anormal, aunque anda sin ayuda	Anormal y requiere ayuda	Incapaz de andar	1. Para evaluar la marcha satisfactoriamente se necesitan al menos 10 pasos.
Fuerza	Normal	Movimiento presente, disminuye si se aplica resistencia	Movimiento presente, ninguno si se aplica resistencia	No hay movimiento	<p>1. Cada miembro debe ser examinado por separado. Se deben evaluar los grupos musculares proximales y distales.</p> <p>2. El resultado se debe corresponder con la zona de peor rendimiento.</p> <p>3. Los pacientes con una función de nivel 3 ya existente en un grupo muscular o extremidad importantes en un valor basal en base a la evaluación de otro grupo muscular o extremidad importantes de peor rendimiento.</p>
Fuerza facial	Normal	Debilidad facial leve - moderada	Debilidad facial grave	-	<p>1. Importante para los tumores de tronco encefálico.</p> <p>2. La debilidad incluye signos como caída del</p>

					pliegue nasolabial, sonrisa asimétrica y dificultad para elevar las cejas.
Lenguaje	Normal	Anormal; capaz de transmitir el mensaje con facilidad al examinador	Anormal; dificultad para transmitir el mensaje al examinador	Anormal si es incapaz de transmitir el mensaje de forma verbal o no verbal	<p>1. La comunicación o el lenguaje se evaluarán en base al discurso hablado.</p> <p>2. La evaluación de la capacidad de transmitir el mensaje al examinador no tendrá en cuenta ni las indicaciones no verbales ni el lenguaje escrito.</p>
Nivel de consciencia	Normal	Adormecido (se despierta con facilidad)	Somnoliento (no se despierta con facilidad)	Coma/imposible de despertar	
Comportamiento	Normal	Alteración leve - moderada	Alteración grave	-	<p>1. Importante para los tumores del lóbulo frontal.</p> <p>2. La alteración incluye, entre otros, apatía, desinhibición y confusión.</p> <p>3. Contemplar las crisis subclínicas.</p>

10.8 Consentimiento informado

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

El proyecto titulado “Efectos de los corticoides en el perfil metabólico, en la evolución y el pronóstico de los pacientes con glioblastoma” tiene como objetivo establecer si las concentraciones elevadas de glicemia en pacientes diagnosticados de Glioblastoma constituyen un factor pronóstico. Este proyecto se llevará a cabo bajo la dirección de la Dra. Yislenz Yaderliz Narvárez Martínez, del Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta, y se realizará en conjunto entre los servicios de Neurocirugía y Oncología

Si nos da su autorización tomaremos diversos datos relacionados con su estado de salud y la enfermedad que padece y los diferentes tratamientos que reciban. Así mismo se obtendrán 10 ml de sangre periférica trimestralmente para control. La extracción de sangre no conlleva más molestias que un simple pinchazo en la vena en el brazo. A veces, muy raramente, le puede ocasionar un pequeño hematoma o una leve inflamación que remitirán en pocos días.

La participación en este estudio es totalmente voluntaria, pudiéndose retirar en cualquier momento del mismo y sin dar explicaciones sin que por ello deje de garantizarse la asistencia médica adecuada.

Se garantiza la confidencialidad de los datos de carácter personal (según la ley Orgánica 15/1999), así como de los resultados que pudieran derivarse de las investigaciones. Se garantiza el derecho a la información acerca del estado de la investigación si así se desea. Las muestras guardadas serán convenientemente codificadas para mantener el anonimato.

En caso de necesitar cualquier información puede contactar con:

Dra. Yislenz Y. Narvárez Martínez

Hospital Universitari de Girona, Dr. Josep Trueta

Teléf. 972 940 200

CONSENTIMIENTO INFORMADO

NOMBRE:

APELLIDOS:

NHC:

He sido informado sobre los objetivos del trabajo de investigación: “Efectos de los corticoides en el perfil metabólico, en la evolución y el pronóstico de los pacientes con glioblastoma”.

Se me ha explicado que se deben realizar una extracción de sangre trimestral, así como los posibles riesgos asociados a la misma.

Se me ha garantizado la confidencialidad de los datos de carácter personal (según la ley Orgánica 15/1999), así como de los resultados que pudieran derivarse de las investigaciones.

Sé que mi participación en este estudio es totalmente voluntaria, pudiéndome retirar en cualquier momento del mismo sin dar explicaciones, sin que por ello deje de garantizarse la asistencia médica adecuada.

Fecha y localidad

Firma del paciente

Firma del investigador.

DNI:

10.9 Hoja de dosis diaria de dexametasona y actividad física

Hospital Universitari de Girona, Dr Josep Trueta		Rellenar diariamente						
	Lunes	Martes	Miércoles	Jueves	Viernes	Sábado	Domingo	
Dosis Fortecortin	D - C - Ce	D - C - Ce	D - C - Ce	D - C - Ce	D - C - Ce	D - C - Ce	D - C - Ce	
Ejercicio *	SI NO	SI NO	SI NO	SI NO	SI NO	SI NO	SI NO	
Notas, incidencias								
Dosis Fortecortin	D - C - Ce	D - C - Ce	D - C - Ce	D - C - Ce	D - C - Ce	D - C - Ce	D - C - Ce	
Ejercicio *	SI NO	SI NO	SI NO	SI NO	SI NO	SI NO	SI NO	
Notas, incidencias								
Dosis Fortecortin	D - C - Ce	D - C - Ce	D - C - Ce	D - C - Ce	D - C - Ce	D - C - Ce	D - C - Ce	
Ejercicio *	SI NO	SI NO	SI NO	SI NO	SI NO	SI NO	SI NO	
Notas, incidencias								
Dosis Fortecortin	D - C - Ce	D - C - Ce	D - C - Ce	D - C - Ce	D - C - Ce	D - C - Ce	D - C - Ce	
Ejercicio *	SI NO	SI NO	SI NO	SI NO	SI NO	SI NO	SI NO	
Notas, incidencias								
Dosis Fortecortin	D - C - Ce	D - C - Ce	D - C - Ce	D - C - Ce	D - C - Ce	D - C - Ce	D - C - Ce	
Ejercicio *	SI NO	SI NO	SI NO	SI NO	SI NO	SI NO	SI NO	
Notas, incidencias								

D = Desayuno
C= Comida
Ce= Cena

Fecha inicio:
Fecha final:

* Marcar SI en ejercicio, si se ha realizado más de 30 minutos de actividad física (caminar, correr, nadar, bicicleta, etc.)

