

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús estableties per la següent llicència Creative Commons:  [http://cat.creativecommons.org/?page\\_id=184](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>



**PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

**GLIOBLASTOMA TRAS RADIOTERAPIA:  
ESTUDIO DE LA SUPERVIVENCIA Y DEL PATRÓN  
DE RECAÍDA EN RELACIÓN CON LA  
LOCALIZACIÓN DE LA LESIÓN RESPECTO A LA  
ZONA SUBVENTRICULAR Y LA DOSIS DE  
RADIACIÓN RECIBIDA EN DICHA AREA**



A large, abstract graphic of a colorful powder explosion or cloud is positioned in the lower half of the page. It consists of a central cluster of pink and purple powder, with smaller amounts of blue and white powder scattered around it, creating a sense of motion and energy.

Tesis Doctoral  
Autora: Sílvia Comas Antón

Barcelona, 2018





Universitat Autònoma  
de Barcelona

**PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

**GLIOBLASTOMA TRAS RADIOTERAPIA: ESTUDIO DE LA  
SUPERVIVENCIA Y DEL PATRÓN DE RECAÍDA EN RELACIÓN  
CON LA LOCALIZACIÓN DE LA LESIÓN RESPECTO A LA  
ZONA SUBVENTRICULAR Y LA DOSIS DE RADIACIÓN  
RECIBIDA EN DICHA AREA**

Tesis doctoral presentada por Sílvia Comas Antón para optar al grado de Doctora por la Universitat Autònoma de Barcelona

Este trabajo ha sido realizado bajo la dirección y tutoría de los Dres. Salvador Villà Freixa (Dpto. de Oncología Radioterápica, ICO-Badalona, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol) y Evaristo Feliu Frasnedo (Catedrático de Hematología de la Universidad Autónoma de Barcelona)

Doctoranda

Sílvia Comas Antón

Director

Salvador Villà Freixa

Tutor

Evaristo Feliu Frasnedo

Barcelona, 2018



El **Dr. Salvador Villà Freixa**, Doctor en Medicina y Jefe de Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, ICO-Badalona y el **Dr. Evaristo Feliu Frasnedo**, Catedrático de Hematología de la Universidad Autónoma de Barcelona.

**CERTIFICAN:**

Que Sílvia Comas Antón, licenciada en Medicina por la Universidad de Barcelona y especialista en Oncología Radioterápica, ha realizado, bajo la dirección de los abajo firmantes, el trabajo de investigación correspondiente a la tesis doctoral titulada:

**GLIOBLASTOMA TRAS RADIOTERAPIA: ESTUDIO DE LA SUPERVIVENCIA Y  
DEL PATRÓN DE RECAÍDA EN RELACIÓN CON LA LOCALIZACIÓN DE LA  
LESIÓN RESPECTO A LA ZONA SUBVENTRICULAR Y LA DOSIS DE RADIACIÓN  
RECIBIDA EN DICHA AREA**

Revisado el presente trabajo, estimamos que corresponde fielmente a los resultados obtenidos y quedamos conformes con su presentación para ser juzgado por el tribunal que sea designado para su lectura

Para que así conste, y a los efectos oportunos, firman la presente, en Barcelona,  
Diciembre 2018.

Dr. Salvador Villà Freixa

Dr. Evaristo Feliu Frasnedo



# Agradecimientos

En primer lugar, quisiera expresar mi más sincero agradecimiento al director de esta tesis doctoral, Dr. Salvador Villà Freixa, por todo el tiempo dedicado, por la revisión cuidadosa que ha realizado de este texto y sus valiosas sugerencias y aportaciones. Pero sobretodo, quiero extenderle un agradecimiento personal por el apoyo, el interés y la confianza en mi trabajo que ha mostrado desde el primer día en que llegué al servicio como residente.

En segundo lugar, agradezco al tutor del trabajo, Dr. Evaristo Feliu Frasnedo, por aceptar guiarme en este proceso y por sus interesantes aportaciones, gracias a las cuales el proyecto tomó su forma definitiva.

Muchas gracias a los doctores Ernest Luguera, Jaume Molero y Alex Melero por la inestimable ayuda que me han brindado a la hora de recuperar imágenes, tratamientos y datos dosimétricos de los pacientes. A los estadísticos Jose Maria Velarde y Olga Garcia, por su análisis de los datos y por enseñarme y hacer fácil la comprensión de los resultados. A Ester Gonzalez, por facilitarme el registro de los pacientes. A la Dra. Carme Balaña, por el material facilitado. Al Dr. Miquel Macià, quien me ayudó con la radiobiología. Al Dr. Antonio Arellano, por plantearme dudas que enriquecieron el resultado final. Muchas gracias a todos ellos por dedicarme parte de su tiempo para escucharme, ayudarme y aconsejarme.

A todo el servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Germans Trias i Pujol, ICO Badalona, por ser excelentes compañeros y, simplemente, estar ahí. Siempre me he sentido muy apoyada y cómoda entre vosotros y conseguís que el trabajar no se sienta como una obligación, sino como un placer. Al comité de tumores de Neuro Oncología por el trabajo que haceis y vuestra profesionalidad.

Para finalizar, mi familia. No tengo palabras para agradecer vuestro amor, vuestro apoyo incondicional, la paciencia infinita y, en definitiva, vuestra presencia en mi vida. Sois mi pilar, mi faro y mi motivo.



# Acrónimos

AA	Astrocitoma Anaplásico
ADN	Ácido Desoxiribonucleico
ASTRO	<i>American Society for Radiation Oncology</i>
ATM Kinase	<i>Kinase ataxia-telangiectasia mutated</i>
ATRX	<i>Alpha thalassemia/mental retardation syndrome X-linked</i>
BVZ	Bevacizumab
CC	Cuerpo Calloso
CIT	Célula Iniciadora Tumoral. Equivalente al término inglés <i>Tumor Initiating Cell</i>
CTC	Célula Troncal Cancerosa. Equivalente al término inglés <i>Cancer Stem Cell</i>
CTLA-4	<i>Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4</i>
CTN	Célula Troncal Neuronal. Equivalente al término inglés <i>Neural Stem Cell</i>
CTV	<i>Clinical Target Volume</i>
CPG	Célula Progenitora Glial
CPN	Célula Progenitora Neuronal
D <sub>mean</sub>	Dosis media
D <sub>median</sub>	Dosis mediana
EC	Ensayo clínico
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EE	Enfermedad Estable
EGFR	<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
EORTC	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i>
EQD2	Dosis Equivalente a 2 Gy, del término inglés <i>EQuivalent Dose</i>
FDA	Food and Drug Administration
FLAIR	<i>Fluid Attenuated Inversion Recovery</i>
GB	Glioblastoma
GTR	<i>Gross Total Resection</i>
GTV	<i>Gross Tumor Volume</i>
GWAS	<i>Genome Wide Associated Studies</i>
Gy	Gray

HDV	Histograma Dosis-Volumen
HR	Hazard Ratio
IC	Intervalo de Confianza
ICO	Institut Català d'Oncología
ICRU	<i>International Commission on Radiation Units and Measurements</i>
IDH	Isocitrato des-higrogenasa
IMRT	<i>Intensity Modulated Radiotherapy</i>
iRANO	<i>Immunotherapy Response Assessment in Neuro-Oncology</i>
KPS	<i>Karnofsky Performance Status</i>
LCR	Líquido cefalo-raquídeo
MES	Mesenquimal
MGMT	O6 –metilguanina-ADN metiltransferasa
MMSE	<i>Minimental Status Examination</i>
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
NCOG	Northern California <i>Childrens Hematology Oncology Medical Group</i>
NF1	NeuroFibromatosis 1
NIH	<i>National Institutes of Health</i>
NOS	<i>Not Otherwise Specified</i>
NR	<i>Not reached</i>
OAR	<i>Organ at Risk</i>
OMS	Organización Mundial de la Salud
PDGFR	<i>Platelet Derived Growth Factor Receptor</i>
PDGFRA	<i>Platelet Derived Growth Factor Receptor Alpha</i>
PD-L1	<i>Programmed Death-ligand 1</i>
PE	Progresión de la Enfermedad
PET	<i>Positron Emission Tomography</i>
PI3K	Fosfoinositol 3-quinasa
PN	Proneural
PS	<i>Performance Status</i>
PTV	<i>Planning Target Volume</i>
QT	Quimioterapia
RANO	<i>Response Assessment in Neuro-Oncology</i>
RDT	Radioterapia
RC	Respuesta Completa

RM	Resonancia Magnética
RP	Respuesta Parcial
RPA	<i>Recursive Portioning Analysis</i>
RTOG	<i>Radiotherapy and Oncology Group</i>
SG	Supervivencia Global
SLP	Supervivencia Libre de Progresión
SNC	Sistema Nervioso Central
SNP	<i>Single Nucleotide Polymorphisms</i>
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
SRS	Sterotactic RadioSurgery
STR	<i>Sub-Total Resection</i>
TC	Tomografía Computarizada
TCGA	<i>The Cancer Genome Atlas</i>
TERT	<i>Telomerase Reverse Transcriptase</i>
TMZ	Temozolomida
TTFields	<i>Tumor-treating fields</i>
T1-Gado	T1-Gadolinio
UCLA	Universidad de California, Los Ángeles
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
VL	Ventrículo Lateral
VMAT	Volumetric Arc Therapy
wt	<i>Wild type</i>
ZSG	Zona Subgranular
ZSV	Zona Subventricular
ZSV BL	Zona Subventricular Bilateral
ZSV CL	Zona Subventricular Contralateral
ZSV IL	Zona Subventricular Ipsilateral

X

# Abstract, English:

**Background:** Glioblastoma (GB) is the most frequent and aggressive primary tumor of the central nervous system in adults, and it is associated with a very poor survival average of 15 months. Still today, there's a lack of knowledge about the reasons for resistance to treatment and the inexorable relapse.

There is growing evidence that subventricular zone (SVZ) may be involved in both the initiation process and the progress of the disease, due to the presence in this structure of neural stem cells. Several preclinical and retrospective data have described a relationship between tumors contacting the SVZ and greater aggressiveness with decreased survival rates. In addition to this, some retrospective studies have assessed the effect on survival of high radiation doses in SVZ, but mainly in nonhomogeneous series and with discordant results.

We aimed to identify SVZ related prognostic factors of survival and patterns of recurrence among patients with glioblastoma

**Method:** A hundred and thirty-three patients with primary diagnosed GB treated in our Institution between 2010 and 2016 were identified. All patients received surgical resection followed by temozolomide-based chemoradiation. A hundred and nine patients (82%) received a nomo-fractionated radiotherapy scheme to 54-60 Gy and twenty-four (18%) received a hipo-fractionated scheme to 40,05 Gy (2,67 Gy/fr). Lesions were classified regarding their anatomical relation with SVZ using both a dichotomic classification (contacting vs not contacting the SZV) and adding information about the anatomical relation with the cortex using Lim's classifications.

Ipsilateral (IL\_SVZ), contralateral (CL\_SVZ) and bilateral (BL\_SVZ) SVZs were retrospectively segmented and radiation dose-volume histograms were generated. Mean and median doses and data of the percentage of volume that received 10, 20, 30, 40, 50 and 60 Gy received in each of the three volumes of SVZ were extracted.

An analysis was performed to examine the relationship between prognostic factors and progression free survival (PFS), overall survival (OS) and patterns of relapse.

**Results:** For the entire cohort, median follow-up, PFS and OS were 18.6 (95%CI 15.9-21.2) months, 7.5 (95%CI 6.7 - 8.3) months and 13.9 (95%CI 10.9 - 16.9) months respectively. For the cohort of patient treated with standard scheme to 60 Gy, median follow-up, PFS and OS were 20.9 (IC95% 17.8 - 24.1) months, 8 (95% CI 7.2 - 8.8)

months and 17.1 (95% CI 13.6-20.6) months, respectively. Sixty-eight patients (51,13%) presented with anatomical contact with SVZ. Regarding Lim's classification, the following rates were registered: SVZ+/Cortex+ (21,81%); SVZ +/Cortex- (29,32%); SVZ -/Cortex+ (33,08%) and SVZ -/Cortex- (15,79%). On univariate analysis, initial contact to SVZ was a poor prognostic factor for PFS (6.1 vs 8.7 months; p=0,006) and OS (10.6 vs 17.9 months; p=0,037), remaining statistically significant in multivariate analyses for PFS with both classification systems. Contact with SVZ was related also with higher proportion of aggressive clinical progressions (30.9% vs 11.3%; p = 0.007) and higher percentage of contralateral relapse pattern (23.4% vs 9.1%; p = 0.048). In the normo-fractionated cohort, patients receiving an IL\_SVZ Mean dose > 55 Gy and / or Median dose > 60 Gy presented a decrease in overall survival. No other statistical significant relation was detected between SVZ dosimetry and survival.

**Conclusions:** Our results suggest that contact to SVZ might be an independent poor prognostic factor for PFS and that it is associated with reduced OS and more aggressive and contralateral relapses. As well, high radiation doses to IL\_SVZ could be related with a decreased OS in patients treated to 60 Gy. Anyway, the variability in the results obtained does not allow us to confirm the hypothesis that the dose of radiation received on the ZSV acts as a prognostic factor for survival in patients affected by GB.

Development of prospective studies evaluating radiation dose to neurogenic niches, in patients affected of GB is essential to better understand the role that these areas play in oncogenesis and in the course of the disease for, ultimately, potentially improve the results of our treatments.

## Resumen:

**Antecedentes:** El glioblastoma (GB) es el tumor primario más frecuente y agresivo del sistema nervioso central en adultos, asociándose a un promedio de supervivencia muy bajo de 15 meses. Todavía hoy, se desconocen las razones de la resistencia al tratamiento y de la inexorable recaída.

Existe una creciente evidencia de que la zona subventricular (ZSV) podría estar involucrada tanto en el proceso de génesis como de progresión del GB debido a la presencia en esta estructura de células troncales neurales. Varios estudios preclínicos y retrospectivos han descrito una relación entre los tumores que contactan la ZSV y una mayor agresividad, con menores tasas de supervivencia. Adicionalmente, algunos estudios retrospectivos han evaluado el efecto sobre la supervivencia de las altas dosis de radiación sobre la ZSV, aunque principalmente en series no homogéneas y con resultados discordantes.

El objetivo de este trabajo es identificar los factores pronósticos de supervivencia y de los patrones de recaída relacionados con la ZSV en pacientes con GB.

**Método:** Se identificaron ciento treinta y tres pacientes diagnosticados de GB primario tratados en nuestra institución entre 2010 y 2016. Todos los pacientes fueron sometidos a una cirugía seguida de quimio-radioterapia basada en temozolomida. Ciento nueve pacientes (82%) recibieron un esquema de radioterapia normofraccionada hasta 54-60 Gy y veinticuatro (18%) recibieron un esquema hipofraccionado de 40,05 Gy (2,67 Gy / fr). Las lesiones se clasificaron según su relación anatómica con la ZSV empleando una clasificación dicotómica (contacto vs no contacto con la ZSV) y añadiendo información sobre el contacto de la lesión con el cortex al emplear la clasificación de Lim.

Las ZSV ipsilateral (ZSV\_IL), contralateral (ZSV\_CL) y bilateral (ZSV\_BL) fueron diseñadas retrospectivamente y se generaron histogramas dosis-volumen. Se extrajeron las dosis medias, medianas y el porcentaje de volumen que recibió 10, 20, 30, 40, 50 y 60 Gy para cada uno de los tres volúmenes de ZSV.

Se realizó un análisis para examinar la relación entre los factores pronósticos y la supervivencia libre de progresión (SLP), la supervivencia global (SG) y los patrones de recaída.

**Resultados:** Para la cohorte completa, la mediana de seguimiento, la SLP y la SG fueron 18,6 (IC 95%: 15,9 – 21,2) meses; 7,5 meses (IC 95%: 6,7 – 8,3) y 13,9 (IC 95%: 10,9 – 16,9), respectivamente. Para la cohorte de pacientes tratados con el esquema estándar de 60 Gy, la mediana de seguimiento, la SLP y la SG fueron 20,9 (IC 95%: 17,8 – 24,1) meses; 8 (IC 95%: 7,2 – 8,8) meses y 17,1 (IC 95%: 13,6 – 20,6) meses, respectivamente. Sesenta y ocho pacientes (51,13%) presentaban lesiones con contacto anatómico con la ZSV. Tras aplicar la clasificación de Lim, se registraron las siguientes tasas: SVZ + / Cortex + (21,81%); SVZ + / Cortex- (29,32%); SVZ - / Cortex + (33,08%) y SVZ - / Cortex- (15,79%). En el análisis univariante, el contacto inicial con la ZSV resultó asociarse a una disminución de la SLP (6,1 vs 8,7 meses;  $p = 0,006$ ) y de la SG (10,6 vs 17,9 meses;  $p = 0,037$ ), permaneciendo estadísticamente significativo en el análisis multivariante para la SLP con ambos sistemas de clasificación. El contacto con la ZSV se relacionó con una mayor proporción de progresiones clínicas agresivas (30,9% vs 11,3%,  $p = 0,007$ ) y mayor porcentaje de recaídas contralaterales (23,4% vs 9,1%,  $p = 0,048$ ). En la cohorte normofaccionada, los pacientes que recibieron una dosis media > 55 Gy y / o una dosis mediana > 60 Gy en la ZSV\_IL presentaron una disminución en la SG. No se detectó ninguna otra asociación estadísticamente significativa entre la dosimetría en la ZSV y la supervivencia.

**Conclusiones:** Nuestros resultados sugieren que el contacto de la lesión de GB con la ZSV podría ser un factor pronóstico independiente para una peor SLP y que se asociaría con una reducción estadísticamente significativa de la SG y con recaídas más agresivas y contralaterales. Además, las altas dosis de radiación en la ZSV\_IL podrían estar relacionadas con una disminución de la SG en pacientes tratados con 60 Gy. De todos modos, la variabilidad en los resultados obtenidos no nos permite confirmar la hipótesis de que la dosis de radiación recibida en la ZSV actúa como un factor pronóstico para la supervivencia en pacientes afectados por GB al incluir en la cohorte otros esquemas de radiación.

El desarrollo de estudios prospectivos que evalúen la dosis de radiación en los nichos neurogénicos en pacientes con GB es esencial para comprender mejor el papel que desempeñan estas áreas en la oncogénesis y el curso de la enfermedad para potencialmente mejorar los resultados de nuestros tratamientos.

# Organización de la tesis

## a. Estructura

Esta Tesis está organizada en nueve capítulos. El primero es una visión general del estado del arte en relación con la epidemiología, las principales características moleculares, los aspectos diagnósticos y terapéuticos del glioblastoma (GB).

El segundo capítulo aborda el proceso de carcinogénesis del GB, introduciendo los conceptos de Célula Troncal Neuronal (CTN) y Célula Troncal Cancerosa (CTC) como protagonistas de dicho proceso, y el de Zona Sub-ventricular (ZSV) como principal área neurogénica y, tal vez, carcinogénica, del cerebro humano adulto.

El tercer capítulo repasa la evidencia publicada sobre la influencia en la supervivencia y el patrón de recaída según la relación anatómica entre la ZSV y la lesión de GB, así como la influencia en la supervivencia de la dosis incidental recibida en la ZSV durante el tratamiento con radiación.

Tras exponer la hipótesis de trabajo y los objetivos de la Tesis en el cuarto capítulo, se dedica el quinto a describir la población objeto de estudio, las variables analizadas y la metodología estadística empleada.

Los resultados obtenidos tras el análisis de la serie clínica son expuestos en el capítulo seis, empezando con observaciones clínicas para continuar luego con la descripción de los análisis de supervivencia y del patrón de recaída, así como con la investigación de variables potencialmente relacionadas con éstas. En el mismo apartado se exploran distintos subgrupos pronósticos y se realizan análisis centrados en esas subpoblaciones específicas.

El séptimo capítulo recoge la discusión y puesta en contexto de los resultados obtenidos. El orden de este apartado sigue el de los objetivos previamente expuestos en el cuarto capítulo.

En el capítulo ocho, se presentan las conclusiones de la tesis y en el noveno se discuten las líneas futuras de investigación.

## **b. Oportunidad en el contexto actual**

El GB es el tumor primario del sistema nervioso central (SNC) más frecuente y agresivo en adultos. Pese a los avances terapéuticos de los últimos 20 años, el pronóstico de estos pacientes sigue siendo infausto, con supervivencias medias de 15 meses. La falta de respuesta al tratamiento, así como la etiología tumoral y su inexorable progresión son todavía hoy una incógnita y no disponemos de datos concluyentes ni asociaciones claramente demostradas en este sentido.

Existe una evidencia creciente que implica la ZSV tanto en el proceso de iniciación como de progresión de la enfermedad. Esto es debido a la presencia en esta estructura de un gran número de tipos celulares diferenciados entre los que se encuentran células troncales. Varios autores apoyan la hipótesis de que las células tumorales podrían proceder de CTNs normales que han adquirido una serie de mutaciones, llevándolas a una proliferación descontrolada que será el inicio de la tumorogénesis.

Varios estudios preclínicos y un número considerable de estudios retrospectivos han descrito un detrimiento de la supervivencia, así como recaídas más agresivas, en aquellas lesiones que guardan contacto anatómico con la ZSV. Otros estudios han evaluado las altas dosis de radiación incidental sobre la ZSV durante el tratamiento con radiación, correlacionándolas con una mejoría de la supervivencia, pero principalmente en series no homogéneas y con resultados algo contradictorios entre sí.

Por un lado, la confirmación del contacto lesional con la ZSV como factor pronóstico en pacientes afectos de GB sería de sumo interés a la hora de valorar de manera más precisa nuestros pacientes, contribuyendo a una mayor personalización de los tratamientos.

Por otro lado, se sabe que las células tumorales de GB son inherentemente resistentes a la quimioterapia y a la radioterapia. Una estrategia para superar la radiorresistencia de las células troncales del GB podría consistir en aumentar la dosis de radiación administrada a la ZSV. Este no deja de ser un enfoque conflictivo, pues tal irradiación de las CTNs es una fuente de neurotoxicidad, y está en contradicción con las estrategias de preservación del hipocampo, en boga actualmente.

Todo ello enfatiza la necesidad de comprender mejor el papel de la ZSV en el GB como fuente potencial de células capaces de mediar el inicio, la promoción y las

recaídas a través de la repoblación del tumor. Así mismo, es necesario esclarecer el papel de la ZSV como factor pronóstico y como objetivo en el tratamiento del GB.

**NOTA PARA EL LECTOR:**

*Con la intención de facilitar la lectura de esta tesis doctoral, en el texto encontrarán diferenciado en color verde o rojo el contacto de la lesión de GB con la ZSV y/o el córtex cerebral, según si éste es positivo (**verde+**) o negativo (**rojo-**).*



# Índice

Agradecimientos .....	V
Acrónimos .....	VII
Abstract, English: .....	XI
Resumen: .....	XIII
Organización de la tesis .....	XV
a. Estructura .....	XV
b. Oportunidad en el contexto actual .....	XVI
Índice .....	XIX
<b>1. Introducción .....</b>	<b>1</b>
1.1. Epidemiología y factores de riesgo del Glioblastoma.....	3
1.2. Clasificación de la OMS de los Astroцитomas de alto grado. El Glioblastoma .....	5
1.3. Glioblastoma Primario y Glioblastoma Secundario: GB-IDHwt y GB-IDH mut. ....	7
1.4. Histopatología y localización tumoral .....	8
1.5. Clínica .....	10
1.6. Neuroimagen en Glioblastoma .....	11
1.6.1. Diagnóstico por imagen inicial .....	12
1.6.2. Criterios de respuesta por imagen.....	13
1.7. Principales alteraciones moleculares .....	18
1.7.1. Mutación de IDH.....	19
1.7.2. Mutación de ATRX .....	20
1.7.3. Mutación de TP53 .....	21
1.7.4. Co-delección de 1p/19q.....	21
1.7.5. Metilación del promotor de MGMT.....	21
1.7.6. Alteraciones en EGFR .....	22
1.7.7. Mutación del promotor de TERT .....	23
1.8. Pronóstico .....	23

1.9. Tratamiento .....	25
1.9.1. Cirugía .....	25
1.9.2. Radioterapia.....	26
1.9.3. Quimioterapia.....	32
1.9.4. Terapia anti-angiogénica .....	33
1.9.5. Otras terapias.....	34
1.9.6. Terapia en la recurrencia.....	35
2. Origen del Glioblastoma.....	37
2.1. Células Troncales Neuronales y nichos neurogénicos cerebrales .....	39
2.2. Modelos de carcinogénesis .....	44
2.3. Células Troncales Cancerosas .....	45
2.4. La zona subventricular como foco iniciador tumoral.....	49
3. Influencia de la zona subventricular en la supervivencia y la recaída del glioblastoma .....	53
3.1. Efecto según la relación anatómica entre el tumor y la zona subventricular	55
3.2. Efecto según la dosis de radiación recibida a nivel de la zona subventricular.	
.....	60
4. Hipótesis y objetivos .....	71
4.1. Hipótesis de trabajo .....	73
4.2. Objetivos .....	73
5. Material y métodos.....	75
5.1 Población incluida .....	77
5.2. Datos radiológicos .....	78
5.3. Tratamiento .....	79
5.3.1. Especificaciones de dosis y esquemas de radiación: .....	79
5.3.2. Diseño del tratamiento:.....	79
5.3.3. Especificaciones de la quimioterapia y otras terapias:.....	83
5.4. Diseño de la Zona subventricular.....	85
5.5. Recogida de datos dosimétricos .....	86
5.6. Evaluación del patrón de recaída.....	87

5.7. Metodología Estadística .....	88
6. Descripción de la muestra y resultados.....	91
6.1. Características clínicas y radiológicas de los pacientes al diagnóstico .....	93
6.2. Análisis estadístico 1: Análisis de supervivencia y del patrón de recaída según la relación anatómica de la lesión con la zona subventricular .....	97
6.2.1. Efecto en la supervivencia .....	98
6.2.2. Efecto en el tipo de progresión .....	101
6.2.3. Efecto en la focalidad al diagnóstico.....	102
6.2.4. Efecto en la focalidad a la recaída.....	102
6.2.5. Efecto en el patrón de recaída.....	103
6.3 Análisis estadístico 2: Análisis de la supervivencia según los parámetros dosimétricos en la zona subventricular.....	105
6.3.1. Análisis de toda la población, incluyendo todos los esquemas de radioterapia.....	105
6.3.2. Análisis del subgrupo poblacional tratado con el esquema de radioterapia 60 Gy en 30 fracciones. ....	106
7. Discusión .....	111
7.1. Características de nuestros pacientes .....	113
7.2. Influencia del contacto de la lesión con la zona subventricular en la supervivencia y el patrón de recaída .....	114
7.2.1. Efecto en la supervivencia.....	115
7.2.2. Efecto en el tipo de progresión .....	118
7.2.3. Efecto en la focalidad al diagnóstico.....	118
7.2.4. Efecto en la focalidad a la recaída.....	119
7.2.5. Efecto en el patrón de recaída.....	120
7.3. Influencia de la dosis recibida en la zona subventricular sobre la supervivencia .....	122
7.4. Fortalezas y limitaciones del estudio .....	132
8. Conclusiones .....	135
9. Líneas futuras .....	139
Bibliografia .....	143



# **1. Introducción**

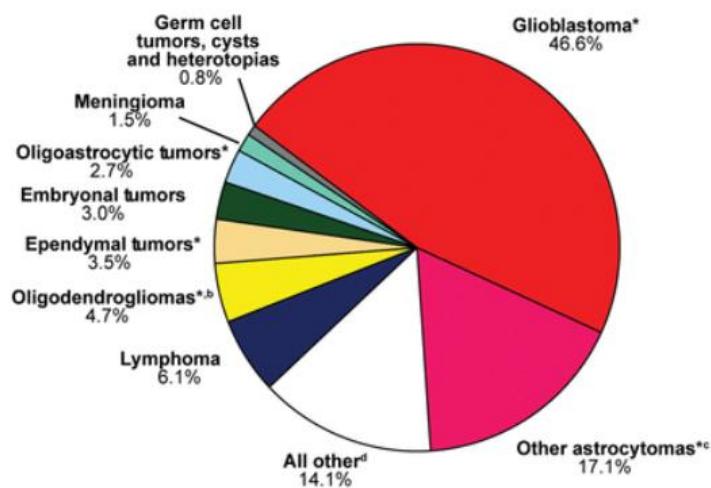


## 1.1. Epidemiología y factores de riesgo del Glioblastoma

Los tumores primarios del Sistema Nervioso Central (SNC) son un grupo muy heterogéneo de neoplasias originadas a partir de diferentes estirpes celulares. Según el último estudio publicado por el Central Brain Tumor Registry of the United States (CBTRUS) en 2016, los tumores cerebrales y de otras localizaciones del SNC constituyen el grupo de neoplasias más frecuentes en menores de entre 0-14 años, con una incidencia anual 5,47 casos por cada 100.000 habitantes. Entre las edades de 15-39 años, la incidencia anual es de 10,71 casos por cada 100.000 habitantes, incluyendo lesiones malignas y benignas. En la población mayor de 40 años, la incidencia anual por cada 100.000 habitantes asciende a 40,10 casos (1).

Según datos del National Cancer Institute (NCI), el número de nuevos casos de tumores cerebrales y del SNC en Estados Unidos fue de 6,4 por cada 100.000 habitantes por año durante el periodo de 2010-2014. El número de muertes en este mismo periodo por dicha causa se estimó en 4,3 por cada 100.000 habitantes por año.

Entre los tumores primarios malignos del SNC, el más prevalente es el Glioblastoma (GB), representando un 46,6% de los casos y con una incidencia en la población de 3,2 casos por cada 100.000 habitantes (*Figura 1*). Esta entidad se incluye dentro de la categoría de los gliomas, los cuales representan el 74,6% de los tumores malignos del SNC. El GB constituye el 55,4% de todos los gliomas.



**Figura 1** Distribución de los tumores cerebrales primarios y otros tumores del SNC (N=117.906). Informe estadístico de la CBTRUS 2009-2013 (2).

Los factores de riesgo para el desarrollo del GB, aparte de la edad, están pobemente definidos. La edad media de diagnóstico de GB son los 64 años, a partir de cuando aumenta la incidencia, siendo máxima entre los 75-84 años. Se ha descrito una mayor incidencia en hombres en comparación a las mujeres, aunque se desconocen las causas de esta distribución asimétrica. Asimismo, la incidencia de GB en la etnia caucásica aproximadamente duplica la de la raza negra [HR 3,45 IC95%(3,42 – 3,48) vs HR 1,7 (1,64 – 1,77)] (1).

Una pequeña porción de GBs, menos del 1%, se asocia con síndromes hereditarios entre los que se incluyen la Neurofibromatosis tipo I y tipo II, el Síndrome de Turcot y el Síndrome de Li-Fraumeni. En estos casos suele tratarse de GBs secundarios, es decir, diagnosticados tras una historia previa de glioma de grado II o III de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (3).

Se ha validado como factor de riesgo la exposición previa a radiaciones ionizantes en largos supervivientes de tumores cerebrales (4). La exposición a las dosis de radiación en escáneres diagnósticos no es suficiente como para actuar como factor de riesgo por si sola (5).

Otros factores asociados con el estilo de vida como el tabaco, el consumo de alcohol y otras drogas, han sido motivo de estudio sin encontrar una relación significativa. En cuanto al efecto nocivo del uso de telefonía móvil, ha sido tema de estudio y discusión en los últimos años, pero los resultados obtenidos son todavía inconsistentes (6).

También se ha descrito un riesgo asociado a la historia previa de alergia o atopía, ambos factores de carácter inmunológico, así como un efecto protector del uso de antiinflamatorios, especialmente en individuos sin historia previa de asma o alergia (7).

Algunos estudios han descrito un papel onco-modulador del citomegalovirus, aunque la firmeza de su efecto en la génesis del GB está pendiente de confirmación (8).

En la última década, el estudio mediante GWAS (del inglés *genome wide associated studies*) ha permitido detectar un aumento del riesgo de glioma de alto grado en aquellos pacientes con mutaciones en la región que contiene el inhibidor de ciclina dependiente de kinasa 2B (CDKN2B) en el cromosoma 9p21 y en dos SNPs (del inglés *single nucleotide polymorphisms*) en la región reguladora de la helicasa reguladora de la elongación telomérica 1 (RTEL1) (9,10).

## **1.2. Clasificación de la OMS de los Astroцитomas de alto grado. El Glioblastoma**

La más reciente clasificación de tumores del SNC de la OMS de 2016 rompe con el principio de la clasificación histológica pura al incorporar parámetros moleculares para la clasificación de las entidades tumorales del SNC (11).

La clasificación de la OMS de tumores de SNC de 2016 se publicó oficialmente como una actualización de la cuarta edición publicada en 2007, en vez de como una quinta edición. La nueva clasificación integra parámetros fenotípicos y genotípicos.

En la clasificación de 2007, la OMS agrupaba todos los tumores con un fenotipo astrocítico y los separaba de los tumores con un fenotipo oligodendroglial y oligoastrocítico, a pesar de las similitudes o diferencias clínicas que pudiesen detectarse entre tumores de ambos grupos (12). La clasificación de estas dos entidades es completamente modificada en la edición de 2016 (11), donde aparecen clasificados dentro del mismo grupo. Desde un punto de vista pronóstico, la nueva clasificación permite aunar diferentes tumores que presentan marcadores pronósticos similares, guiando la decisión terapéutica. Adicionalmente, la clasificación de 2016 incorpora nuevas entidades tumorales (*Figura 2*).

<b>Astrocytic tumours</b>		<b>Diffuse astrocytic and oligodendroglial tumours</b>	
Pilocytic astrocytoma	9421/1 <sup>1</sup>	Diffuse astrocytoma, IDH-mutant	9400/3
Pilomyxoid astrocytoma	9425/3*	Gemistocytic astrocytoma, IDH-mutant	9411/3
Subependymal giant cell astrocytoma	9384/1	Diffuse astrocytoma, IDH-wildtype	9400/3
Pleomorphic xanthoastrocytoma	9424/3	Diffuse astrocytoma, NOS	9400/3
Diffuse astrocytoma	9400/3	Anaplastic astrocytoma, IDH-mutant	9401/3
Fibrillary astrocytoma	9420/3	Anaplastic astrocytoma, IDH-wildtype	9401/3
Gemistocytic astrocytoma	9411/3	Anaplastic astrocytoma, NOS	9401/3
Protoplasmic astrocytoma	9410/3	Glioblastoma, IDH-wildtype	9440/3
Anaplastic astrocytoma	9401/3	Giant cell glioblastoma	9441/3
Glioblastoma	9440/3	Gliosarcoma	9442/3
Giant cell glioblastoma	9441/3	Epithelioid glioblastoma	9440/3
Gliosarcoma	9442/3	Glioblastoma, IDH-mutant	9445/3*
Gliomatosis cerebri	9381/3	Glioblastoma, NOS	9440/3
<b>Oligodendroglial tumours</b>		Diffuse midline glioma, H3 K27M-mutant	9385/3*
Oligodendrogioma	9450/3	Oligodendrogioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted	9450/3
Anaplastic oligodendrogioma	9451/3	Oligodendrogioma, NOS	9450/3
<b>Oligoastrocytic tumours</b>		Anaplastic oligodendrogioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted	9451/3
Oligoastrocytoma	9382/3	Anaplastic oligodendrogioma, NOS	9451/3
Anaplastic oligoastrocytoma	9382/3	Oligoastrocytoma, NOS	9382/3
Anaplastic oligoastrocytoma, NOS		Anaplastic oligoastrocytoma, NOS	9382/3
<b>Other astrocytic tumours</b>			
Pilocytic astrocytoma			9421/1
Pilomyxoid astrocytoma			9425/3
Subependymal giant cell astrocytoma			9384/1
Pleomorphic xanthoastrocytoma			9424/3
Anaplastic pleomorphic xanthoastrocytoma			9424/3

**Figura 2** Comparativa de las clasificaciones de Tumores del Sistema Nervioso Central de la OMS del 2007 (12) (izquierda) y 2016 (11) (derecha). Grupo tumores astrocitarios y oligodendrogliales.

El GB pertenece al grupo de tumores astrocitarios difusos. La clasificación de tumores de SNC de la OMS de 2016 distingue 3 subtipos de GB (11):

- Glioblastoma IDH *wildtype* (no mutado) (ICD-O 9440/3)

Representa el 90% de los casos y suele corresponder a GBs primarios diagnosticados *de novo*. La edad media de diagnóstico es de 55 años.

Incluye:

- Glioblastoma de células gigantes (ICD-O 9441/3)
- Gliosarcoma (ICD-O 9442/3)
- *Glioblastoma Epiteloid* (ICD-O 9440/3): se trata de una nueva variante añadida a la clasificación de manera provisional y que comparte características del GB de células gigantes y del gliosarcoma bajo el paraguas de GBs con IDH-wt. Se presenta de manera preferencial en niños y adultos jóvenes y presenta generalmente la mutación BRAF-V600.

- Glioblastoma IDH mutado (ICD-O 9445/3)

Representa un 10% de los casos y suele corresponderse con los GBs secundarios, es decir, aquellos casos con historia previa de un glioma difuso de bajo grado, y es característico de pacientes más jóvenes.

- Glioblastoma NOS (ICD-O 9440/3)

Aquellos GBs en los que no ha sido posible realizar un estudio completo del IDH.

Se añadió también el patrón de GB con componente neuronal primitivo, previamente referido en la literatura como GB con componente PNET-like. Consiste en un astrocitoma difuso de cualquier grado que contiene áreas demarcadas de células primitivas que presentan diferenciación neuronal. Estos tumores tienen tendencia a presentar diseminación por el líquido cefalorraquídeo.

La Clasificación de la OMS para Tumores Cerebrales asigna, además, un grado del I al IV a las diferentes entidades tumorales basado en la predicción de su comportamiento clínico. El GB se corresponde con el grado IV de la clasificación por tratarse de una entidad con infiltración difusa, atipia citológica, anaplasia, presencia de actividad mitótica, así como proliferación microvascular y/o necrosis. Aquellas entidades clasificadas como grado IV son las que han sido identificadas con un peor pronóstico. La supervivencia y evolución de estos pacientes está condicionada en gran medida por la efectividad de los tratamientos disponibles (12).

### **1.3. Glioblastoma Primario y Glioblastoma Secundario: GB-IDH<sup>wt</sup> y GB-IDH<sup>mut</sup>**

Distinguimos en la literatura 2 tipos de GB según su origen. A pesar de no existir diferencias histológicas entre ambas entidades, sí que presentan divergencias tanto epidemiológicas como clínicas, incluso, a nivel molecular.

Hablamos de **Glioblastoma Primario** cuando nos referimos a una lesión aparecida *de novo*, es decir, en ausencia de historia previa de un tumor glial de menor grado. Se corresponde con el subtipo IDH-wt de la nueva clasificación de tumores del SNC de la OMS de 2016. El GB primario representa hasta el 90% de las lesiones

diagnosticadas de GB y la edad media de presentación suele hallarse entre los 55-64 años. Se trata de lesiones de pronóstico muy desfavorable. Las supervivencias medias alcanzadas tras el tratamiento con cirugía y radioterapia se hallan en los 9,9 meses, ascendiendo hasta los 15 meses de supervivencia media al añadir quimioterapia al tratamiento anterior. Otra característica es una preferencia por localizarse a nivel supratentorial y la presencia de áreas de necrosis extensas.

Por otro lado, el **Glioblastoma Secundario** corresponde a aquella lesión resultante de la progresión de una lesión tumoral glial previa, ya sea un Astrocitoma Difuso (grado II OMS) o un Astrocitoma Anaplásico (grado III OMS). Se corresponde con el subtipo IDH mutado de la nueva clasificación de tumores del SNC de la OMS de 2016. Los GBs secundarios suelen presentarse en paciente más jóvenes que los GBs primarios, por debajo de los 45 años, y representan un 10% de los casos diagnosticados de GB. En estos casos, la evolución de la enfermedad suele ser más lenta. El tratamiento con cirugía y radioterapia permite alcanzar supervivencias medias de 24 meses, pudiendo alcanzar medias de 31 meses al incorporar quimioterapia. En este caso, la localización de presentación más habitual es la frontal y suelen ser lesiones con un componente necrótico limitado.

Ambas entidades también presentan diferencias a nivel molecular (11).

#### **1.4. Histopatología y localización tumoral**

Las células tumorales del GB son muy pleomórficas, incluyendo astrocitos fibrilares relativamente bien diferenciados, células fusiformes, células pequeñas con una relación núcleo/citoplasma incrementada, así como células gigantes multinucleadas. Los núcleos celulares pueden ser ovalados o elongados y pueden diferenciarse múltiples nucléolos localizados central o periféricamente. Pueden encontrarse células multi-nucleadas, y es frecuente la presencia de linfocitos, neutrófilos, macrófagos y otras células necróticas (13). La actividad mitótica es elevada y atípica, pudiéndose encontrar un alto número de mitosis simultáneas.

Una de las características histológicas que mejor distingue al GB de otros gliomas astrocíticos de menor grado es la presencia de una prominente vascularización (14). La proliferación microvascular y el hallazgo de vasos aberrantes que exhiben la apariencia de glomérulo o guirnalda son rasgos histopatológicos característicos de

este tumor. La trombosis intravascular es típica y puede contribuir a la formación de áreas necróticas.

Las células endoteliales en el GB son hiperplásicas, varían en forma y tamaño y contienen múltiples filamentos citoplasmáticos. Los cuerpos de Weibel-Palade, normalmente ausentes en los microcapilares cerebrales, pueden encontrarse en un número elevado en los nuevos capilares. La superficie de estos vasos aberrantes se encuentra cubierta por una capa discontinua de pericitos que los separa de los astrocitos. El resultante daño vascular puede causar extravasación de glóbulos rojos.

Consecuencia de una aberrante vascularización, es característica la presencia de extensos y abundantes focos de necrosis. Las áreas de necrosis pueden ser extensas y centrales, o bien pequeñas e irregulares, dispuestas en forma de banda y rodeadas por áreas densas de células tumorales orientadas radialmente en patrón de “pseudo-empalizada” (15).

Macroscópicamente el GB se presenta, por lo general, como una lesión unilateral, aunque lesiones situadas en el tronco cerebral o en el cuerpo calloso (CC) pueden presentar simetría bilateral debido al crecimiento a lo largo de las estructuras mielinizadas del CC y del fórnix. Los límites de la lesión son difusos. Incluso en estadios iniciales de la enfermedad, puede apreciarse una vasta diseminación de las células tumorales en los tejidos cerebrales circundantes a la lesión macroscópica principal.

En general, el GB suele presentarse como una lesión confinada en el espacio supra-tentorial. Al igual que otros tipos de glioma, el GB suele afectar con mayor frecuencia a los lóbulos frontal (25,8%), temporal (19,7%) y parietal (12,2%), siendo las localizaciones occipital (3,2%), cerebelar (2,9%), en tronco del encéfalo (4,2%) o medular (4,3%) relativamente infrecuentes (1).

Los pacientes que debutan con lesiones cerebelares suelen ser más jóvenes que aquellos con lesiones supra-tentoriales (edad media de 50-56 años vs 62-64 años, respectivamente) (16,17). En el caso de GB pediátricos son frecuentes las lesiones en el tronco cerebral (2).

Aproximadamente la mitad de los GB diagnosticados en adultos afectan a más de un lóbulo cerebral y aproximadamente un 5% crecen de manera multifocal (18). La diseminación leptomeningea es infrecuente y tiene lugar en estadios avanzados de la enfermedad (19). La diseminación metastásica es extremadamente infrecuente (20).

## 1.5. Clínica

Las manifestaciones clínicas del GB vienen determinadas en gran medida por la localización de la lesión tumoral, la dinámica de diseminación cerebral y el efecto tumoral sobre la presión intracranegal.

La destrucción tisular, el edema y, en algunas ocasiones, las convulsiones u otras manifestaciones epilépticas, contribuyen al rápido deterioro clínico del paciente (21). A pesar de la fatalidad del pronóstico final del GB, cualquier opción de tratamiento estándar, tal y como veremos más adelante, contribuye en el intento de mantener estable el máximo tiempo posible o incluso mejorar la calidad de la vida de los pacientes y su función cognitiva (22,23).

Tal y como ocurre en gliomas de menor grado, la presencia de signos de alarma inespecíficos conlleva un infra-diagnóstico del GB en estadios iniciales de la enfermedad. Entre otros, podemos encontrar cefalea, ataxia, mareos, alteraciones visuales en forma de visión borrosa, diplopia y síncope (24).

Menos de un tercio de los pacientes afectos de GB debutan con cefalea, la cual se caracteriza por ser holocraneal, de intensidad inicial, en general, moderada y de predominio nocturno o al despertar (25). Este síntoma es debido al aumento de la presión intracranegal secundario al crecimiento de la masa tumoral y la ocupación de espacio. Otros síntomas debidos al aumento de presión intracranegal son náuseas, vómitos, mareos, fatiga y deterioro cognitivo progresivo (21).

En tumores de localización frontal son típicas las alteraciones de la personalidad y del humor, síntomas en muchas ocasiones de difícil identificación y fácilmente confundibles con alteraciones psicológicas propias de la edad o con trastornos psicogénos.

Las alteraciones y déficits sensitivo-motores aparecen como síntoma de debut en aproximadamente un 20% de los pacientes con GB. Aproximadamente un 5% de los pacientes debutan con afasia debido a tumores localizados en el hemisferio dominante del habla (el izquierdo en la mayoría de la población) (25).

La aparición de convulsiones u otros tipos de epilepsia en pacientes sin antecedentes, también puede ser un signo de sospecha que obligue a la realización de un examen de neuroimagen (26). La clínica en estos casos puede simular también

afasia o déficits sensitivo-motores debido a la destrucción tisular post-ictal y suele darse con mayor frecuencia en pacientes con lesiones que afectan a los lóbulos temporales (27). Entre un 24-68% de los GB debutan con epilepsia y ésta suele afectar a un 19-38% más de pacientes a medida que avanza el curso de la enfermedad (27-29). Algunos autores han relacionado la epilepsia como síntoma de debut con un mejor pronóstico debido, probablemente, a una asociación con localizaciones tumorales corticales y menores tamaños lesionales, indicando mayores posibilidades de resecciones completas y de diagnósticos más precoces (25,27).

De manera mucho menos frecuente, la diseminación leptomeníngea puede simular dolores por compresión nerviosa, mielitis u otras alteraciones espinales (21).

En conclusión, no existe una clínica típica de presentación de la enfermedad y la progresión de la sintomatología suele presentar una dinámica mucho más rápida en comparación con gliomas de menor grado.

## 1.6. Neuroimagen en Glioblastoma

Las técnicas de imagen radiológica son actualmente un arma fundamental para el diagnóstico primario y el seguimiento de las lesiones de GB. Mediante estas técnicas puede obtenerse información precisa de la localización y la extensión tumoral que, junto a la clínica del paciente, será determinante para la elección de la opción terapéutica más adecuada en cada caso. La imagen radiológica cobra también especial interés en la valoración de la respuesta a los tratamientos onco-específicos realizados y, junto al control clínico, es determinante en el seguimiento de los pacientes de cara a detectar recidivas de manera precoz.

La tomografía computarizada (TC) con contraste tiene actualmente su papel en situaciones de emergencia, debido a que permite una rápida adquisición de imágenes. Sigue siendo el estudio radiológico de elección en situaciones en las que se sospecha hidrocefalia, hemorragias agudas o presencia de lesiones ocupantes de espacio que desplazan estructuras cerebrales. De todas maneras, el papel actual de la TC en el diagnóstico y seguimiento del GB es meramente complementario.

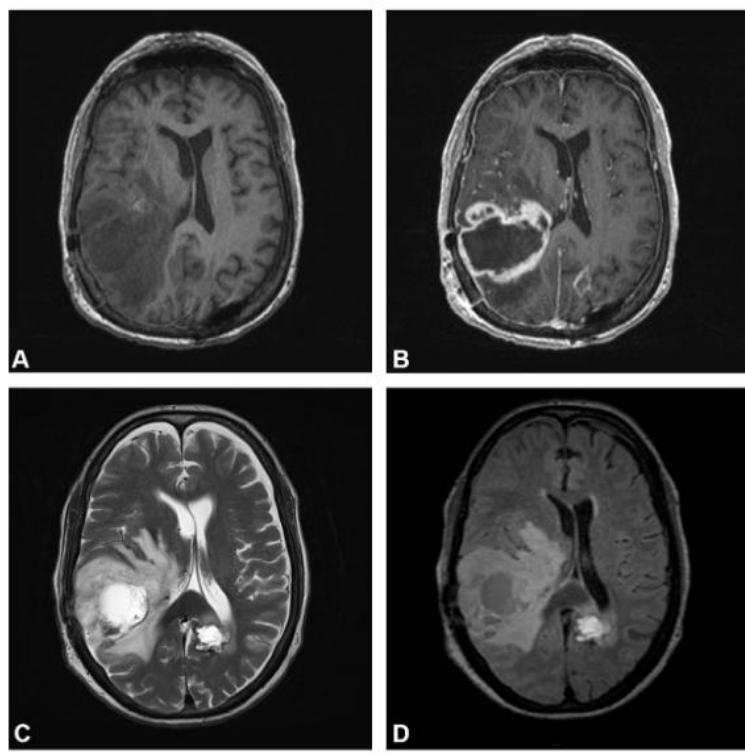
La resonancia magnética (RM) es, en la actualidad, la técnica más sensible para la detección, diagnóstico y seguimiento de las lesiones de GB.

### **1.6.1. Diagnóstico por imagen inicial**

La RM permite una fina determinación de la presencia tumoral, así como de los hallazgos asociados a ésta como el edema peritumoral. Para la identificación de las características de la lesión tumoral suele solicitarse una combinación de diferentes secuencias que incluyen: imágenes potenciadas en T1; imágenes potenciadas en T1 contrastadas con gadolinio (T1-Gado); imágenes potenciadas en T2 e imágenes potenciadas en T2 obtenidas por inversión-recuperación o FLAIR (*Fluid Attenuated Inversion Recovery*) (T2/FLAIR) (*Figura 3*). Éstas suelen acompañarse de otras secuencias complementarias que aportan información funcional de la lesión como son las imágenes de difusión-perfusión y la espectrometría, entre otras. De cara a la planificación de la cirugía, los neurocirujanos suelen servirse también de la neuro-navegación, una imagen de RM de alta resolución (grosor de corte entre 0,5-1,2 mm), que permite identificar de manera precisa las posibilidades de resección y sirve como guía intraoperatoria (30).

Las lesiones de GB son bien visualizadas en las imágenes de RM por la destrucción tisular que éstas producen. Las imágenes potenciadas en T1 proporcionan un excelente detalle del parénquima cerebral y del tumor, especialmente al contrastarlas con gadolinio, pues añade información sobre el grado de vascularización y el estado de la barrera hematoencefálica intra-tumoral. La captación de contraste no es específica de la presencia tumoral y únicamente refleja el paso de material de contraste a través de una barrera vasculo-tumoral alterada. Existen varias causas que podrían alterar la estructura de dicha barrera como el tratamiento con corticoides y otros agentes antitumorales, procesos inflamatorios, actividad epiléptica, cambios postquirúrgicos, la isquemia, efectos agudos de la radiación y la necrosis por radiación (31).

La destrucción capilar y la hiper-permeabilidad vascular conllevan la presencia de un significativo edema peri-tumoral, el cual es claramente identificable como un área hiper-intensa en las secuencias potenciadas en T2/FLAIR (32). Los cambios en T2/FLAIR que sugerirían infiltración tumoral incluyen efecto masa, infiltración cortical o localización fuera del campo de irradiación.



**Figura 3.** Neuroimagen GB en RM. Imagen potenciada en T1 (A); Imagen potenciada en T1-Gadolinio (B); Imagen potenciada en T2 (C); Imagen FLAIR (D). Modificado de Berger y Weller, Gliomas, 2016 (21)

También la cirugía puede conllevar un aumento de captación de contraste pasadas las primeras 48-72 horas. Para evitar valorar cambios postoperatorios como enfermedad residual se recomienda la realización de RM basal entre las primeras 24-48 horas postcirugía, y no más allá de las 72 horas (33).

Modalidades de imagen como la perfusión, la RM con espectrometría o el PET (del inglés *Positron emission tomography*) pueden ser útiles a la hora de diferenciar los efectos del tratamiento de la enfermedad recurrente. De todas maneras, ninguna modalidad de imagen tiene en la actualidad la suficiente especificidad como para hacer una diferenciación de manera conclusiva, por lo que, en muchas ocasiones, es necesario el estudio patológico para obtener un diagnóstico definitivo.

#### **1.6.2. Criterios de respuesta por imagen**

La caracterización radiográfica es un criterio importante para la valoración de la respuesta al tratamiento en el caso del GB, por lo cual, a lo largo de los años se han ido desarrollando diferentes consensos de valoración del estado de la enfermedad.

En 1990, McDonald et al. (34) introdujeron el primer consenso clínico y radiográfico de valoración de respuesta específico para gliomas de alto grado basándose en las guías publicadas previamente por Levin (35) y la OMS (36). Estos criterios aportaron una valoración radiográfica objetiva sobre la respuesta tumoral al tratamiento y se basan principalmente en la valoración de la lesión con captación de contraste en la TC contrastada. Los criterios de McDonald consideran también el uso de corticoides y los cambios en el estado neurológico del paciente. Estratifican las lesiones en 4 categorías: respuesta completa (RC), respuesta parcial (RP), enfermedad estable (EE) y progresión de la enfermedad (PE). A pesar de que inicialmente fueron desarrollados para ser aplicados en imágenes de TC, se extrapolaron a la imagen de RM.

La aparición de nuevas modalidades de neuro-imagen puso en evidencia que los criterios de McDonald presentaban unas limitaciones importantes entre las que se incluían la dificultad en la medición de lesiones tumorales irregulares, la variabilidad inter-observador, el déficit de valoración del componente tumoral sin captación de contraste, la ausencia de criterios de valoración de lesiones multifocales o la dificultad en la valoración de lesiones quísticas o cavidades quirúrgicas (*Tabla 1*).

<b>Criterios McDonald</b>	
Imagen:	
TC con contraste: cortes axiales Extrapolación a RM: Cortes axiales en T1 tras administración de contraste	
Mediciones:	
Producto del diámetro máximo de la lesión y de los diámetros secundarios determinados en ángulo recto al primero	
<b>RC</b>	<p><i>Criterios radiológicos:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Desaparición de todas las lesiones</li> <li>Estabilidad <math>\geq 4</math> semanas</li> <li>No nuevas lesiones</li> </ul> <p><i>Criterios Clínicos:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mejoría o estabilidad clínica sin corticoides</li> </ul>
<b>RP</b>	<p><i>Criterios radiológicos:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Reducción de <math>\geq 50\%</math> de las lesiones medibles</li> <li>Estabilidad <math>\geq 4</math> semanas</li> <li>No nuevas lesiones</li> </ul> <p><i>Criterios Clínicos:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Reducción o mantenimiento de dosis de corticoides</li> <li>Mejoría o estabilidad clínica</li> </ul>
<b>EE</b>	<p><i>Criterios radiológicos:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>No clasificable en respuesta completa, respuesta parcial o progresión</li> </ul> <p><i>Criterios Clínicos:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Estabilidad clínica</li> </ul>
<b>PE</b>	<p><i>Criterios radiológicos:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Aumento de <math>\geq 25\%</math> de las lesiones medibles</li> <li>Nuevas lesiones</li> </ul> <p><i>Criterios Clínicos:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Deterioro clínico</li> </ul>
	<p><i>Limitaciones:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Variabilidad inter-observador</li> <li>Omisión de áreas tumorales sin captación de contraste</li> <li>Dificultades en la medición (Tumores irregulares, multifocales, regiones con captación de contraste en el lecho quirúrgico, tumores quísticos, enfermedad recurrente tras resección completa del componente con captación de contraste)</li> <li>Dependiente del efecto del tratamiento (isquemia, corticoides, radioterapia (pseudo-progresión), agentes anti-angiogénicos (pseudo-respuesta))</li> </ul>

**Tabla 1.** Adaptación de criterios de McDonald (34). RC, respuesta completa; RP, respuesta parcial; EE, enfermedad estable; PE, progresión de la enfermedad.

Las limitaciones de los criterios de McDonald se hicieron todavía más evidentes en el contexto de aparición de nuevas terapias. Entre el 20-30% de los pacientes con GB que reciben tratamiento con radiación combinado con temozolomida tras una resección quirúrgica, presentan un aumento de la captación de contraste en la RM realizada tras la finalización de la radioterapia que puede desaparecer sin ningún cambio en el tratamiento, especialmente dentro de los 3 primeros meses tras finalizar la radioterapia. Se trata de un fenómeno conocido como “pseudo-progresión” y es debido a un incremento temporal de la permeabilidad vascular secundario a la radiación que puede venir potenciado por la temozolomida (37). La “pseudo-progresión” puede aparecer también acompañada de alteraciones clínicas (38). De hecho, ha sido descrita por algunos grupos como un factor de mal pronóstico de cara a la supervivencia global (39).

Por otro lado, pueden darse falsas valoraciones de reducción de contraste en el contexto de terapias anti-angiogénicas (40), especialmente con fármacos que tienen como diana el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF, del inglés *Vascular Endothelial Growth Factor*) como el bevacizumab, o el receptor del VEGF, como el cediranib. En estos casos pueden detectarse “pseudo-respuestas”, es decir, disminuciones precoces de la captación de contraste, en 1 o 2 días tras el inicio del fármaco, y que son debidas a la normalización de la permeabilidad alterada de los vasos sanguíneos, sin que ello esté en relación con un efecto antitumoral (41). Por este motivo, las respuestas por imagen en el contexto de agentes anti-angiogénicos deben ser interpretadas con sumo cuidado.

Otra limitación importante de los criterios de McDonald es la incapacidad para medir las lesiones que no captan contraste. Los gliomas de alto grado tienen una naturaleza infiltrante y ello no siempre comporta una rotura o disruptión de la barrera hematoencefálica. De hecho, la determinación de la extensión del componente sin captación de contraste, normalmente observable en las secuencias de RM potenciadas en T2/FLAIR, puede ser dificultosa debido al edema peri-tumoral y a los efectos de los tratamientos sobre la sustancia blanca cerebral, los cuales pueden ser difíciles de diferenciar.

Conscientes de estas limitaciones, en el año 2010, una reunión de expertos reformó los criterios de McDonald con la creación de los criterios RANO (*Response Assessment in Neuro-Oncology*) (42). Los nuevos criterios, redactados a fin de valorar la respuesta al tratamiento primario en gliomas, corrigen un gran número de deficiencias identificadas en los criterios de McDonald, incluyendo la valoración de las progresiones tumorales sin captación de contraste y de factores relacionados con las situaciones de pseudo-progresión y pseudo-respuesta. Pese a que los criterios RANO incluyen la valoración de las secuencias potenciadas en T2/FLAIR, mejorando el diagnóstico, la tecnología actual sigue siendo insuficiente para resolver de manera definitiva las dificultades de valoración de las imágenes obtenidas en estas secuencias (*Tabla 2*).

<b>Criterios RANO</b>	
Imagen:	
RM: Cortes axiales en T1 tras administración de contraste	
RM: FLAIR/T2	
Mediciones:	
<i>Lesiones medibles:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• En TC o RM</li> <li>• Captación de contraste</li> <li>• Márgenes claramente definidos con 2 diámetros perpendiculares de al menos 10 mm</li> <li>• Visibles en <math>\geq 2</math> cortes axiales (preferiblemente <math>&lt; 5</math>mm de grosor)</li> <li>• Diámetro máximo y segunda medición perpendicular</li> </ul>	
<i>Lesiones no medibles</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lesiones que no cumplen los criterios anteriores</li> <li>• Medición del componente nodular periférico sólido en caso de lesiones quísticas/necróticas o en caso de cavidad quirúrgica, únicamente si presenta diámetros perpendiculares de al menos 10 mm.</li> </ul>	
<i>Lesiones múltiples:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suma de los productos de los diámetros perpendiculares de al menos las 2 lesiones mayores (máximo a mesurar de 5 lesiones)</li> </ul>	
<b>RC</b>	<i>Criterios radiológicos:</i> Desaparición de todas las lesiones (medibles y no medibles) Estabilidad $\geq 4$ semanas Estabilidad o mejoría de las lesiones en FLAIR/T2 No nuevas lesiones <i>Criterios Clínicos:</i> Mejoría o estabilidad clínica sin corticoides (se permiten dosis de reemplazo fisiológico)
<b>RP</b>	<i>Criterios radiológicos:</i> Reducción de $\geq 50\%$ de todas las lesiones medibles Estabilidad $\geq 4$ semanas No progresión de lesiones no medibles Estabilidad o mejoría de las lesiones en FLAIR/T2 No nuevas lesiones <i>Criterios Clínicos:</i> Reducción o mantenimiento de dosis de corticoides Mejoría o estabilidad clínica
<b>EE</b>	<i>Criterios radiológicos:</i> No clasificable en respuesta completa, respuesta parcial o progresión Estabilidad de las lesiones en FLAIR/T2 <i>Criterios Clínicos:</i> Reducción o mantenimiento de dosis de corticoides Estabilidad clínica
<b>PE</b>	<i>Criterios radiológicos:</i> Aumento de $\geq 25\%$ de las lesiones medibles Incremento significativo de las lesiones en FLAIR/T2 no atribuible a otras causas no tumorales Nuevas lesiones <i>Criterios Clínicos:</i> Deterioro clínico no atribuible a otras causas no tumorales ni a disminución de los corticoides

**Tabla 2** Adaptación de criterios RANO (42). RC, respuesta completa; RP, respuesta parcial; EE, enfermedad estable; PE, progresión de la enfermedad.

Las nuevas guías RANO incluyen una serie de criterios de cara a valorar temporalmente la primera recaída tras la finalización del tratamiento con radio-quimioterapia (*Tabla 3*).

Progresión de la enfermedad a <12 semanas del fin de la radio-quimioterapia	<p>Nueva captación de contraste fuera de la iso-dosis del 80%</p> <p>Confirmación histopatológica de tumor viable</p> <p><i>Nota: el deterioro clínico sin progresión radiológica antes de las 12 semanas tras el fin de tratamiento no es suficiente para definir progresión de la enfermedad</i></p>
Progresión de la enfermedad a $\geq 12$ semanas del fin de la radio-quimioterapia	<p>Nueva captación de contraste fuera del campo de radiación en el contexto de estabilidad, disminución o aumento de la dosis de corticoides</p> <p>Aumento <math>\geq 25\%</math> en la suma de los productos de los diámetros perpendiculares entre el primer examen radiográfico, o un examen posterior que mostrase menor tamaño, y el examen radiográfico realizado a las 12 semanas o más tarde en el contexto de estabilidad o aumento de la dosis de corticoides</p> <p>Deterioro clínico no atribuible a medicación concurrente o comorbilidad asociada (suficiente para declarar progresión al tratamiento, pero no para entrar al paciente en un ensayo de recurrencia)</p> <p>En pacientes bajo terapia anti-angiogénica, aumento de significativo del área patológica en T2/FLAIR en el contexto de estabilidad o aumento de la dosis de corticoides y en comparación con el examen radiológico basal o el más favorable tras el tratamiento y que no sea secundario a comorbilidad.</p>

**Tabla 3.** Criterios RANO para la definición de primera progresión dependiendo del tiempo transcurrido tras el fin de radio-quimioterapia primaria. Adaptación de criterios RANO (42)

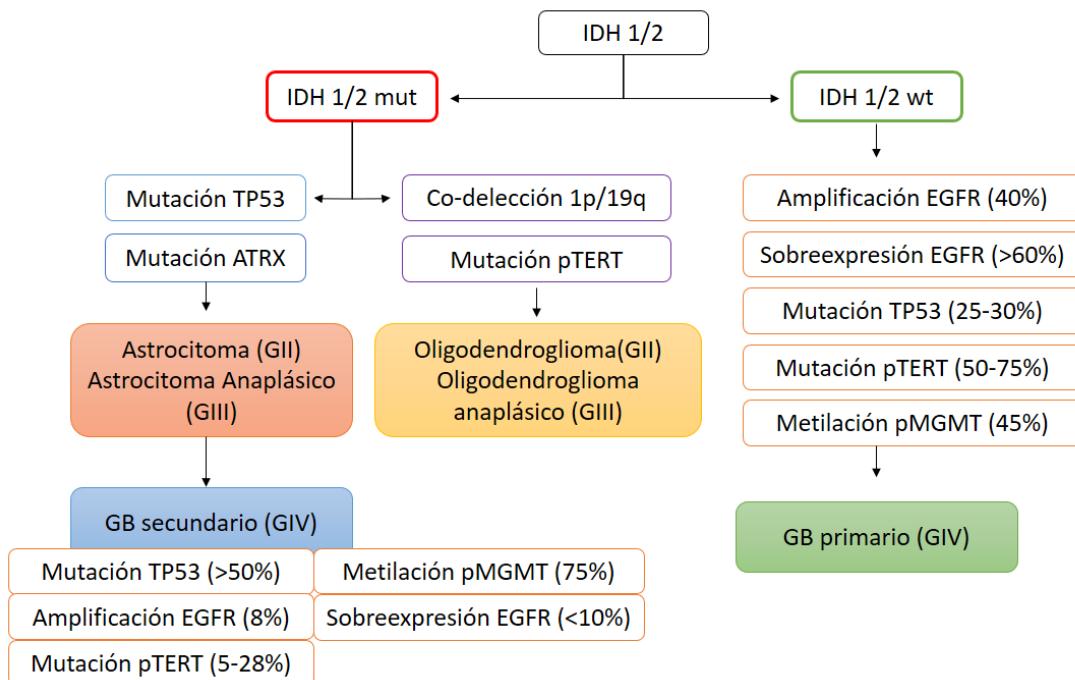
A pesar de la incorporación de nuevos parámetros de valoración, los criterios RANO no están exentos de limitaciones, pues la valoración de la imagen sigue siendo dependiente de los particulares cambios radiológicos secundarios a cada una de las terapias utilizadas. Por ejemplo, la introducción reciente de la inmunoterapia en el tratamiento del GB ha planteado un nuevo reto en la interpretación de la respuesta radiológica en el contexto de los criterios RANO. Todo ello puede ser debido a la incertidumbre actual sobre la dinámica temporal de la inmunoterapia, así como a la aparición de una respuesta inflamatoria secundaria que puede simular una falsa progresión tumoral. El nuevo reto de la inmunoterapia llevó a la creación de unos criterios de respuesta específicos para pacientes sometidos a este tratamiento, los llamados criterios iRANO (*Immunotherapy Response Assessment in Neuro-Oncology*) (43).

## 1.7. Principales alteraciones moleculares

La supervivencia individual de los pacientes afectos de un glioma puede variar considerablemente dentro de un mismo grupo histológico, incluso después de ajustar el pronóstico a la edad, estado general y al tipo de cirugía realizada. Este aspecto estaría en relación con las características moleculares propias de cada tumor. En la

última década se ha producido un importante avance en el descubrimiento de marcadores moleculares que funcionan como herramientas pronósticas de supervivencia y/o predictivas de respuesta al tratamiento.

En la siguiente imagen se muestran las alteraciones moleculares más destacables que podemos encontrar en los gliomas infiltrantes (*Figura 4*).



**Figura 4** Principales alteraciones moleculares en los gliomas infiltrantes

### 1.7.1. Mutación de IDH

La determinación de las mutaciones de IDH 1/2 (Isocitrato deshidrogenasa) en las lesiones del SNC constituye una herramienta diagnóstica necesaria para la clasificación de los gliomas, y está incluida en la clasificación de la OMS de 2016 (11).

Las mutaciones de IDH 1/2 son mucho más fruentes en los astrocitomas de grado II y III y en los oligodendrogliomas en comparación con el GB. En los casos de glioma, las mutaciones de IDH 1 afectan al codón 132 y, en el 90% de los casos, corresponde a la mutación p.R132H. Las mutaciones de IDH 2 afectan al codón 172, siendo las más frecuente p.R172K (44).

La IDH 1 es una enzima citosólica implicada en el metabolismo del citrato, cuya mutación provoca una disminución de la producción de α-cetoglutarato, reduciendo la

degradación de HIF-1, y promoviendo en consecuencia el crecimiento tumoral y la angiogénesis. Adicionalmente la metilación de ADN (ácido desoxiribonucleico) queda alterada, induciéndose la hipermetilación de las islas CpG (45). El efecto estimulante en la génesis del glioma de las mutaciones IDH 1/2 es mayor que la inhibición de su antagonista IDH wt.

Las mutaciones de IDH suelen presentarse en pacientes jóvenes (20-60 años), siendo la década de los 30 años el momento de mayor incidencia. Los gliomas que presentan IDH 1 mutado suelen ser gliomas aparecidos por transformación de un glioma de grado inferior, es decir, gliomas secundarios. Suelen ser lesiones menos agresivas, con una elevada frecuencia de localización frontal y con una captación de contraste reducida. Se trata de un marcador molecular característico del GB secundario.

Los gliomas de alto grado con IDH 1 mutada son lesiones de mejor pronóstico que aquellos gliomas de alto grado con IDH 1 wt (44). La secuencia según el pronóstico de más a menos favorables es la siguiente: Astrocitoma Anaplásico (AA) con IDH 1 mutado, GB con IDH 1 mutado, AA sin la mutación IDH 1 y GB sin la mutación IDH 1.

### **1.7.2. Mutación de ATRX**

Las mutaciones de ATRX (*Alpha thalassemia/mental retardation syndrome X-linked*) se observan de manera prácticamente exclusiva en gliomas de estirpe astrocitaria IDHm y TP53m, siendo mutuamente excluyentes con la co-delección de 1p/19q (46). Se encuentra con mayor frecuencia en GBs secundarios (57%) en comparación con los GBs primarios (4%) (47).

El gen ATRX codifica para la proteína nuclear del mismo nombre, ATRX, la cual está implicada en el mantenimiento de la longitud de los telómeros durante la síntesis de ADN, uno de los mecanismos que utilizan las células neoplásicas para mantener su inmortalidad. La gran mayoría de mutaciones detectadas hasta el momento truncan la correcta formación de la proteína, reduciendo así su concentración (48).

En una cohorte prospectiva de pacientes de tumores astrocitarios se describió un pronóstico estadísticamente significativo mejor en aquellos pacientes con pérdida de ATRX en comparación a aquellos pacientes portadores de ATRX y de la mutación IDH (49).

### **1.7.3. Mutación de TP53**

Las mutaciones de TP53 se observan de manera prácticamente exclusiva en gliomas de estirpe astrocitaria. TP53 es la proteína más frecuentemente mutada en diferentes neoplasias humanas, contribuyendo su mutación a la oncogénesis mediante diversos mecanismos como incapacitar la detención del ciclo celular o la apoptosis de células que han adquirido mutaciones deletéreas o muestran inestabilidad genómica (50).

La mutación del gen codificante para TP53 se ha detectado en el 60-70% de los GBs secundarios y en un 25-30% de las lesiones primarias, presentándose frecuentemente en los pacientes más jóvenes (51). Las mutaciones de TP53 se asocian a IDH mutado y ATRX mutado y son mutuamente excluyentes con la co-delección 1p/19q (46). Los estudios en cuanto al pronóstico de este marcador molecular no son concluyentes.

### **1.7.4. Co-delección de 1p/19q**

La pérdida del brazo corto del cromosoma 1 y del brazo largo del cromosoma 19 es una característica propia y exclusiva de los oligodendrogliomas (11). La presencia de este marcador molecular es predictiva de respuesta a quimio y radioterapia y se relaciona con un mejor pronóstico en el oligodendroglioma (52).

No se ha relacionado con GB.

### **1.7.5. Metilación del promotor de MGMT**

Entre las alteraciones moleculares más propias del GB se encuentra el estado de metilación del promotor del gen de la MGMT (O6 –metilguanina-ADN metiltransferasa). La metilación del promotor de MGMT puede observarse en todos los tipos histológicos de glioma y todos los grados de malignidad.

El gen de la MGMT se encuentra localizado en el cromosoma 10q26 y codifica para una proteína de reparación del ADN cuya función es retirar los grupos alquil de la posición O<sup>6</sup> de la guanina (53). Los agentes alquilantes funcionan incorporando grupos alquil en dicha localización, los cuales resultan citotóxicos y llevan la apoptosis

celular. El silenciamiento epigenético de MGMT mediante la hiper-metilación de su promotor reduce la expresión de MGMT, inhibiéndose de esta manera la actividad reparadora del ADN. Por el contrario, cuando el promotor de MGMT no se encuentra hiper-metilado, la proteína MGMT se sintetiza correctamente, siendo capaz de llevar a cabo la acción reparadora del ADN en pro de la supervivencia celular.

Aproximadamente el 35-50% de los GBs primarios presentan metilación del promotor de MGMT. El estado metilado suele asociarse a tumores con IDH 1/2 mutado, por lo que es más frecuente en GB secundario en comparación con GB primario (75% vs 45% respectivamente) (54).

El estado de metilación del promotor de MGMT se ha establecido como un marcador predictivo de respuesta al tratamiento con agentes alquilantes mediante el uso de nitrosureas, temozolomida (55) o la combinación de ambos (56). El estado metilado del promotor de MGMT tiene además una significación pronóstica de supervivencia global, independientemente de la elección de tratamiento (57).

#### **1.7.6. Alteraciones en EGFR**

El EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*) es una proteína tirosin kinasa transmembrana que se halla codificada en la región cromosómica 7p12. Es la iniciadora de una vía de señalización con un amplio número de actividades en pro de la supervivencia celular, el crecimiento celular y la migración. También promueve la división celular y la resistencia a tratamientos (58,59).

La actividad de EGFR aumenta con la sobreexpresión de su proteína, con el bloqueo o con la deleción de los inhibidores que se encuentran en niveles inferiores de la cascada de señalización y mediante la amplificación de EGFR.

Hasta un 40% de los GBs presenta amplificación de EGFR y es más frecuente en los casos de GB primario. Hasta un 50% de los tumores con amplificación de EGFR presentan la variante EGFRvIII (58).

El significado pronóstico de la amplificación de EGFR es un tema debatido, aunque la mayoría de los autores coinciden en que no parece constituir un factor pronóstico (60). La sobreexpresión de EGFR se ha asociado a peor pronóstico en pacientes jóvenes y mejor pronóstico en pacientes mayores (61). Se ha descrito, no obstante, una respuesta a regímenes terapéuticos adyuvantes que contienen temozolomida en

lesiones con niveles bajos de amplificación de EGFR, en comparación con lesiones con una alta carga de amplificación o cuya amplificación es nula (62).

#### **1.7.7. Mutación del promotor de TERT**

TERT (*Telomerase Reverse Transcriptase*) está implicado en el mantenimiento de la telomerasa, la cual es esencial para el mantenimiento celular. La mutación del gen promotor de TERT da lugar a una sobreexpresión de la proteína TERT, con el consiguiente mantenimiento de la longitud de los telómeros y el mantenimiento celular.

La mutación del promotor del gen TERT se presenta hasta en el 60% de los gliomas, variando el porcentaje según el tipo histológico. Se trata de una de las mutaciones más frecuentes en el GB primario en adultos (63). Se correlaciona directamente con la amplificación del EGFR, pero indirectamente con las mutaciones de TP53 (64). La presencia de la mutación del promotor de TERT parece tener un valor pronóstico en el GB IDH-wt, confiriendo una supervivencia más corta (65).

El reciente análisis genómico integrado arrojó luz sobre la inter e intra-heterogeneidad del GB. De hecho, *The Cancer Genome Atlas* (TCGA) clasifica al GB según las anomalías de PDGFRA, IDH 1, EGFR y NF1 en subtipos clásicos, mesenquimales, pro-neurales y neuronales (66). Además, todos estos subtipos se pueden encontrar en distintas áreas de un solo tumor también (67). La falta de eficacia del tratamiento podría por lo tanto encontrarse en esta compleja heterogeneidad genética intra e inter-tumoral.

### **1.8. Pronóstico**

La estimación del tiempo de supervivencia en los pacientes con GB es muy baja. Únicamente un 5% de los pacientes están vivos a los 5 años del diagnóstico. La supervivencia relativa se reduce drásticamente tras el primer año (35%), siendo durante el segundo año del 13,7% (2).

Sin tratamiento onco-específico se estima una supervivencia media de 3 meses, aumentando hasta una media de 15 meses en aquellos pacientes que reciben tratamiento multimodal con cirugía, radioterapia y quimioterapia.

Se han descrito supervivencias globales más prolongadas en GBs localizados en los lóbulos frontales en comparación con lesiones temporales o parietales (11,4 meses vs 9,1 y 9,6 meses respectivamente ( $p=0,01$ ) en una cohorte de 645 adultos tratados de manera consecutiva en 3 estudios diferentes del RTOG (*Radiotherapy and Oncology Group*) en la era pre-Temozolomida (68). Estos hallazgos están en relación con una mayor asociación de GBs frontales con factores pronósticos favorables como edades de diagnóstico más tempranas, asociación a mutaciones IDH 1/2 (69), así como una mayor tasa de resecciones completas (70).

En el caso de los gliomas de alto grado (III y IV) de la OMS, entre los que se incluye el GB, son factores pronósticos clínicos la edad y el estado general valorado mediante el índice de Karnofsky (KPS, *Karnofsky Performance Status*), con la escala de la ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) o con la escala de valoración del estado general de la OMS. Otro factor clínico a tener en cuenta de cara al pronóstico es la valoración del estado cognitivo mediante el test MMSE (*MiniMental Status Examination*).

En base a estos factores clínicos mencionados, junto con la radicalidad de la cirugía, se creó una clasificación pronóstica denominada RPA (*Recursive Partitioning Analysis*) (71). Esta clasificación fue modificada posteriormente por la EORTC (*European Organization for Research and Treatment of Cancer*) y validada para el tratamiento estándar con radioterapia y temozolomida (72). Mas tarde, en 2011, el RTOG realizó una simplificación del modelo RPA-RTOG de 1993 actualizándolo, de cara a ser aplicado en los estudios de la RTOG sobre GB (73) (*Tabla 4*).

Clase RPA-RTOG modificado	Factores pronósticos	Supervivencia media	Tasas de supervivencia global		
			1 año	3 años	5 años
III	<50 años y KPS ≥90	17,1 meses	70%	20%	14%
IV	<50 años y KPS <90 ≥50 años y KPS ≥70, resección y ambulatorio	11,2 meses	46%	7%	4%
V +VI	≥50 años y KPS ≥70, resección, no ambulatorio ≥50 años y KPS ≥70, sólo biopsia ≥50 años y KPS <70	7,5 meses	28%	1%	0%

**Tabla 4.** Clase RPA-RTOG modificado. Adaptación de Li, *Int J Rad Oncol Biol Phys*, 2011 (73).

## 1.9. Tratamiento

El gold-standard en el tratamiento del GB se basa en un abordaje multidisciplinario empleando, en un primer lugar, cirugía seguida de radioterapia externa con o sin quimioterapia concomitante y adyuvante (74). A continuación, se detallan cada uno de los 3 pilares de tratamiento.

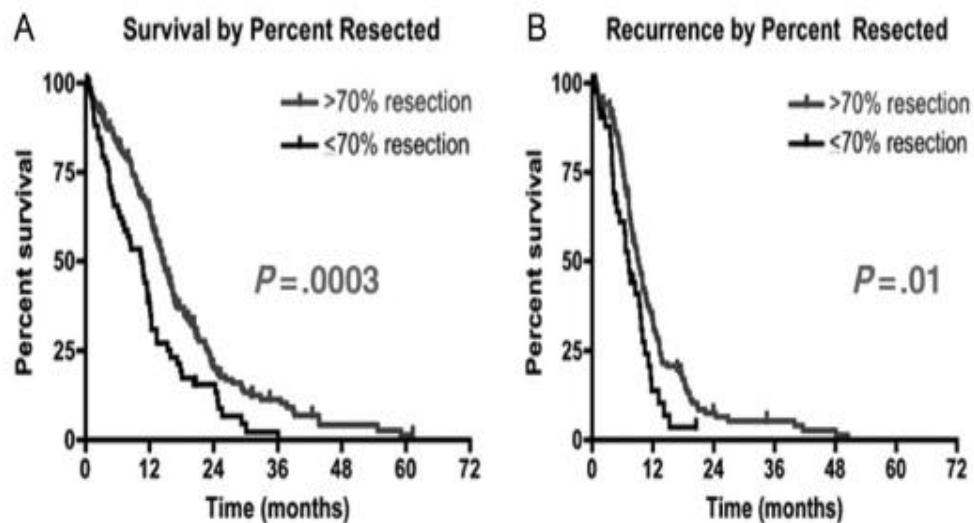
### 1.9.1. Cirugía

Idealmente, se considera la máxima resección quirúrgica posible de la región necrótica central definida en la secuencia T1-Gado que a la vez sea clínica y funcionalmente viable para el paciente, permitiendo preservar una correcta función neurológica tras la cirugía. La extensión de la resección está limitada por la naturaleza infiltrante difusa de la enfermedad y por su localización en relación con las áreas elocuentes cerebrales, por factores clínicos, o por una combinación de ambos (75). El análisis preoperatorio con secuencias de neuro-navegación, la RM funcional o la tracto-grafía pueden ayudar al cirujano en la evaluación de la funcionalidad del tejido afecto. Adicionalmente, intraoperatoriamente se dispone de otros recursos que permiten optimizar la resección como la neuro-navegación, la fluorescencia con ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) (76), la RM intraoperatoria (77), el monitoraje neurofisiológico, el mapeo cerebral (78) o los ultrasonidos intraoperatorios (79).

En aquellos casos en los que la resección tumoral no es viable y/o podría conllevar importantes disfunciones neurológicas secundarias, se procede a la realización de una biopsia estereotáctica abierta con el fin de obtener información patológica de la lesión (80).

El valor de la extensión de la resección quirúrgica se ha confirmado en numerosos trabajos. Algunos estudios sugieren que, cuanto mayor es esta extensión, mayor es el incremento secundario de la eficacia de terapias adyuvantes (81,82). El grado de resección también se ha determinado en análisis retrospectivos como un factor pronóstico de supervivencia en pacientes con GB (83) (*Figura 5*). Recientemente, también el volumen residual tras la resección de áreas con alteración en la secuencia T2/FLAIR de la RM ha sido relacionado con el pronóstico. Li et al. (84) observaron en un estudio retrospectivo efectuado sobre 1229 enfermos afectos de GB sometidos a cirugía, que la resección de al menos un 52,3% de las anormalidades del FLAIR junto

a la captación de contraste, aumentaba la supervivencia en comparación con extensiones de resección más limitadas.



**Figura 5.** (A) Tasa de supervivencia en relación con el porcentaje de resección tumoral. (B) Tasa de recurrencia en relación con el porcentaje de resección tumoral (83).

Se han determinado una serie de factores clínicos y demográficos relacionados con un peor pronóstico a pesar de la extensión de la resección como son la edad por encima de los 60 años, un KPS  $\leq 80\%$ , déficits motores o del lenguaje previos a la intervención y una localización periventricular del tumor (85).

Ciertas características del paciente, como el KPS o las características de la lesión, han demostrado tener un impacto en el riesgo postoperatorio de complicaciones. Los avances tecnológicos pre e intraoperatorios han colaborado en la disminución de este riesgo, ya que permiten realizar una mejor selección de los pacientes candidatos a cada tipo de resección.

### 1.9.2. Radioterapia

La radioterapia (RDT) constituye un pilar en el algoritmo terapéutico del GB desde 1980, cuando se estableció que la irradiación postoperatoria aumentaba la supervivencia de los pacientes (86–89). Constituye, hoy en día, el tratamiento no quirúrgico más efectivo para estos pacientes, acompañada o no de quimioterapia, a

pesar de que un subgrupo de pacientes de mayor edad, podrían obtener mayor beneficio con el tratamiento primario con Temozolomida (TMZ) (90–92).

Las técnicas de irradiación en pacientes con GB han ido evolucionando durante el siglo XX de manera paralela a los avances tecnológicos que se producían en el campo de la oncología radioterápica (93). Ya desde los años 40 se empezó a emplear la radiación postquirúrgica con rayos-X de kilo-voltaje para el tratamiento de los tumores cerebrales. No fue hasta la época de los 60 en que se empezaron a usar el mega-voltaje y la tele-terapia con <sup>60</sup>Cobalto (94). Por aquel entonces la técnica estándar de irradiación consistía en la cobertura de todo el volumen cerebral (radioterapia holo-craneal) hasta dosis de 45-60 Gy (95). De manera paralela, algunos autores empiezan a establecer una relación dosis-respuesta en los pacientes que recibían RDT por GB. Walker et al. (87) encontraron que las dosis de 50-60 Gy se asociaban a un aumento de la supervivencia en comparación con dosis inferiores a 45 Gy sobre la totalidad del volumen cerebral. Determinaron que los pacientes que recibían un tratamiento con radiación hasta 60 Gy presentaban una supervivencia 2,3 veces mayor en comparación con aquellos pacientes que no recibían RDT.

A partir de los años 70 algunos centros empiezan a utilizar una técnica consistente en un tratamiento en 2 fases, incluyendo en un primer tiempo todo el volumen cerebral hasta 30-46 Gy seguido de un boost de 20-30 Gy sobre el área tumoral (86,88,96,97).

A partir de los años 80 se incorpora también la imagen de RM para la planificación de los volúmenes de tratamiento (98). Desde los años 90, la técnica de irradiación en 2 fases se aleja de la irradiación holo-craneal, consistiendo en una primera fase en la que se incluía el volumen tumoral con captación de contraste y el edema determinado por la secuencia potenciada en T2 con un margen de expansión adicional de 2 cm y una segunda fase limitada únicamente a la lesión con captación de contraste mostrada en las secuencias potenciadas en T1-Gado, a lo que se añadía una expansión adicional de 1 cm. Este mismo diseño sigue siendo utilizado en los estudios del RTOG.

A pesar de los mejores resultados con los esquemas de radiación hasta 60 Gy, la persistencia de supervivencias limitadas y las recidivas, han llevado en los últimos años a intentos de escalada de dosis con radiación tanto con RDT externa como con técnicas de braquiterapia intersticial.

En un estudio del NCOG (*Northern California Oncology Group*) se recogieron 63 pacientes afectos de GB a los que se administró una dosis adicional al tratamiento estándar hasta 60 Gy combinada con un implante de semillas de <sup>125</sup>Yodo y seis ciclos

de procarbازcina, lomustina y vincristina (99). En estos pacientes se obtuvo una supervivencia media de 88 semanas, pero también se objetivó una mayor toxicidad y comorbilidad secundaria al tratamiento. Adicionalmente, la tasa de reintervención por necrosis o edema post-tratamiento ascendió hasta el 50%. El estudio fase III NIH-Trial 87-01 no demostró un beneficio en la supervivencia al añadir un *boost* intersticial con semillas de I125 a la combinación de RDT externa y carmustina (100). Stea et al. (101) exploraron la combinación de braquiterapia intersticial e hipertermia, objetivando una mejoría en la supervivencia en comparación con el tratamiento convencional, aunque a costa de tasas mayores de necesidad de reintervención por empeoramiento de la clínica neurológica.

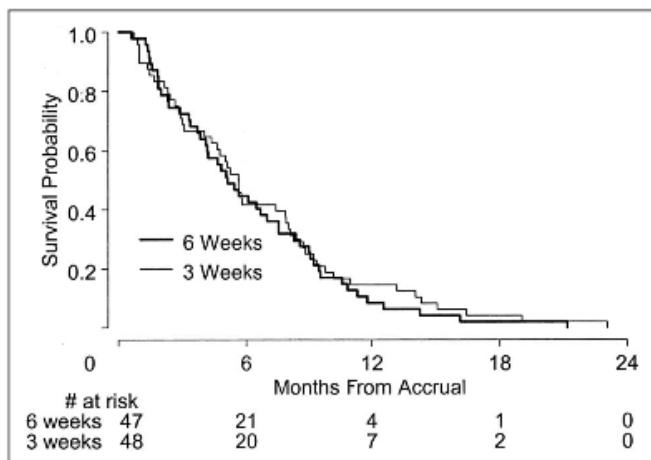
Los intentos de escalada de dosis con radioterapia externa tampoco han conseguido cambiar el paradigma de tratamiento actual. Salazar et al. (102) realizaron un análisis retrospectivo de pacientes afectos de GB tratados hasta dosis de 70-80 Gy. Observaron un aumento de la supervivencia media, pero sin apreciar mejoría de la SG más allá de los 2 años, ni siquiera en aquellos pacientes que recibieron 80 Gy. Tampoco el estudio RTOG-9305 demostró un beneficio del *boost* con RDT esterotáxica añadida a los 60 Gy estándar junto a carmustina (BCNU) (103).

Existen pocos estudios acerca de los volúmenes de irradiación a definir, a partir de los cuales se han elaborado diferentes guías de consenso. De todas maneras, suelen existir dos grandes corrientes en la delineación de volúmenes de irradiación basadas en las 2 principales guías de contorno: las recomendaciones de la EORTC y las recomendaciones del RTOG (104). La EORTC aboga por una administración del tratamiento con irradiación en una sola fase (generalmente 60 Gy a dosis de 2 Gy por fracción) mientras que el RTOG recomienda una RDT en dos fases: una primera fase, la más voluminosa, a 46 Gy, seguida de un *boost* en la zona de mayor riesgo de 14 Gy. No existen estudios aleatorizados comparativos de ambas guías, incluso en algunos estudios clínicos recientes se ha permitido el uso de ambos protocolos. En Europa parece tener mayor aceptación el diseño del tratamiento en una sola fase de la EORTC.

Actualmente, el esquema estándar de irradiación para el tratamiento del GB son 60 Gy administrados a razón de 2 Gy por fracción, 1 fracción al día, 5 días a la semana, en un total de 30 fracciones. Este esquema se administra de manera concurrente a la toma vía oral de TMZ diaria 75 mg/m<sup>2</sup> al día. Los estudios que han llevado a la validación de este esquema (105,106), estaban basados en población afecta de GB

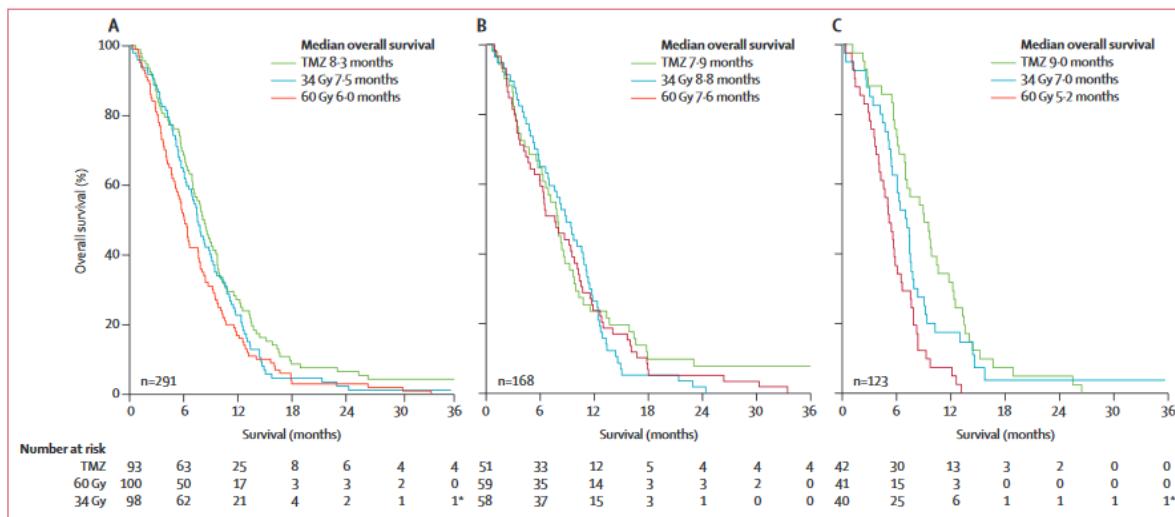
con una edad de hasta 70 años. De hecho, una edad superior a los 70 años se identificó como un factor de mal pronóstico de cara a la supervivencia. El esquema estándar de tratamiento hasta 60 Gy concomitante a TMZ es válido también para pacientes mayores ( $>70$  años) siempre que mantengan un buen estado general y no presenten otras comorbilidades importantes (107–109).

Algunos pacientes mayores de 70 años con otras comorbilidades o pacientes frágiles no serían candidatos a la terapia combinada y tampoco sería justificable, en muchos casos, un tratamiento extenso en el tiempo debido a la menor supervivencia (92,110,111). Se han publicado alternativas al estándar de RDT de seis semanas que se han asociado a un beneficio similar e, incluso, que han mostrado un beneficio adicional en cuanto a supervivencia y calidad de vida en determinados pacientes. En pacientes mayores ( $> 70$  años) o en pacientes con un estado general deteriorado (KPS < 70) se admite la administración de esquemas de irradiación hipo-fraccionados. Uno de los más utilizados es el esquema de Roa et al. consistente en una dosis de 40,05 Gy administrados a razón de 2,67 Gy por fracción, 1 fracción al día, 5 días a la semana, en un total de 15 fracciones (22). Este grupo realizó un estudio prospectivo en pacientes  $>60$  años diagnosticados de GB y los estratificaron según la extensión de la resección quirúrgica (biopsia o cualquier grado de resección) y KPS (<70 o  $\geq 70$ ) a recibir un esquema clásico de RDT hasta 60 Gy o el esquema hipo-fraccionado hasta 40,05 Gy. Los tiempos de SG para ambos grupos fueron similares, 5,1 meses para RDT estándar y 5,6 meses para la RDT hipo-fraccionada y también lo fue la probabilidad de supervivencia a 6 meses, sin observarse diferencias estadísticamente significativas entre ambos esquemas de tratamiento. De los pacientes que completaron la RDT, el 49% de los pacientes del grupo estándar y el 23% del grupo de hipo-fraccionamiento, precisaron aumento de la dosis de corticoides tras finalizar la RDT, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,02$ ). La conclusión fue que la administración del esquema hipo-fraccionado era una opción razonable para pacientes a partir de los 60 años (*Figura 6*).



**Figura 6.** SG por grupo de tratamiento. No se observó diferencia en la supervivencia global entre ambas ramas de tratamiento ( $p=0,57$ ) (22).

Otro esquema hipo-fraccionado más reciente es el publicado por Malmström et al. (91). Este grupo randomizó pacientes >60 años diagnosticados de GB a recibir bien tratamiento con TMZ 200 mg/m<sup>2</sup> en los días 1-5 cada 28 días durante 6 ciclos o hasta progresión radiológica; bien un esquema de RDT normofraccionada hasta 60 Gy concomitante a TMZ; o bien un esquema de RDT hipo-fraccionada a 34 Gy administrados en 10 fracciones de 3,4 Gy diarias. Observaron una mejoría de la supervivencia en aquellos pacientes con una edad >70 años que recibieron TMZ en monoterapia o el esquema de RDT hipo-fraccionada, en comparación con el tratamiento estándar combinado (*Figura 7*). En aquellos pacientes tratados con TMZ se halló diferencia en la supervivencia entre los que presentaban metilación del promotor de MGMT y los que no la presentaban (9,7 meses [IC 95% 8 – 11,4] vs 6,8 meses [IC 95% 5,9 – 7,7]  $p=0,02$ ).



**Figura 7.** Curva de Kaplan-Meier para el análisis de la supervivencia en pacientes aleatorizados en tres grupos de tratamiento (A) Todos los pacientes. (B) Pacientes con edades entre 60-70 años. (C) Pacientes mayores de 70 años. Censura de los pacientes a los 35 meses (112)

Recientemente ha habido una renovación del interés en las terapias hipo-fraccionadas para el tratamiento del GB también en pacientes jóvenes. Ammirati et al. (113) llevaron a cabo un estudio piloto en el que trataban a los pacientes con dosis de 52,5 Gy en 15 fracciones concurrente a TMZ. Con una mediana de seguimiento de 10 meses, se recogió una supervivencia global mediana de 12,7 meses con una toxicidad aceptable.

También se han estudiado régimen ultra-hipo-fraccionados como en el estudio de Reddy et al. (114). En este caso 24 pacientes afectos de GB y con un KPS medio del 80% (rango entre 60 y 90%) fueron tratados con 60 Gy en 10 fracciones sobre la captación de contraste en la secuencia T1-Gadolinio utilizando unos márgenes reducidos (5mm) y una dosis simultánea de 30 Gy en 10 fracciones en el área de anormalidades de la secuencia T2/FLAIR. El tratamiento con radiación se administraba de manera concurrente a TMZ oral. La intención del estudio, al reducir márgenes, era la de disminuir la toxicidad típica del tratamiento (necrosis por radiación) a la vez que aumentar la lisis celular. Con una mediana de seguimiento de 14,8 meses se obtuvo una mediana de SG de 16,6 meses (rango 4,1 – 35,9 meses). A pesar de los resultados obtenidos en esta cohorte de pacientes, otros estudios con este tipo de régimen no han conseguido demostrar un beneficio en la supervivencia de los pacientes.

### **1.9.3. Quimioterapia**

Con la intención de incrementar la supervivencia de los pacientes afectos de GB, otra estrategia ampliamente estudiada ha sido la adición de agentes quimioterápicos a la RDT adyuvante. Desde las décadas de los 70 y 80, se empezó a probar la combinación de RDT con diferentes agentes como el 5-fluoracil, la carmustina (BCNU), la lomustina (CCNU), la semustina, el cisplatino o la procarbazina. Pero no fue hasta la adición de la lomustina (CCNU) en los años 70, cuando se apreció una mejoría destacable en términos de supervivencia (97,115). A partir de este hallazgo también se probó la combinación de diferentes tipos de nitrosureas y otros fármacos, pero sin obtenerse resultados satisfactorios (116,117).

No fue hasta las publicaciones de Stupp et al. junto al grupo de la EORTC y el grupo del NCI de Canadá sobre el uso de TMZ, un agente alquilante, concomitante y adyuvante a RDT, que cambió el paradigma del tratamiento de la enfermedad, manteniéndose vigente hasta la actualidad como estándar del tratamiento en los pacientes con GB de nuevo diagnóstico.

En 2002 Stupp et al. (118) publicaron un estudio fase II en que investigaban la adición de TMZ de manera concomitante a la RDT adyuvante y a continuación de manera secuencial. En esta fase inicial se observaron supervivencias de hasta 16 meses con la adición de la TMZ, mientras que en estudios anteriores con lomustina (CCNU) las supervivencias medias observadas se limitaban a los 11,5 meses. En 2005 el mismo grupo publicó un ensayo fase III aleatorizado (105) y, posteriormente una actualización de los resultados a 5 años (106), en el que se comparaba el tratamiento combinado de RDT 60 Gy normofraccionados y TMZ 75 mg/m<sup>2</sup>/día seguido de 6 ciclos de TMZ adyuvante 150-200 mg/m<sup>2</sup> durante 5 días cada 28 días con el estándar de tratamiento en ese momento, la RDT adyuvante en monoterapia. En la cohorte se incluyeron 573 GBs con edades ≤70 años y PS ≤2. El brazo de quimioradioterapia mostró un incremento estadísticamente significativo de la supervivencia global mediana (14,6 vs 12,1 meses) y una mayor tasa de supervivencia a 2 años (26,5% vs 10,4) en comparación al grupo de RDT sola. De todos modos, el diseño del estudio no permitía clarificar qué maniobra era responsable del aumento de la supervivencia, si la TMZ concomitante a la RDT, la adyuvante o la combinación de ambas. Cabe destacar que el estado de metilación del promotor de MGMT permitía identificar los pacientes que presentarían un mayor beneficio de la adición de TMZ al tratamiento con radiación.

#### **1.9.4. Terapia anti-angiogénica**

Tal y como hemos visto previamente, la angiogénesis es una característica importante del GB y está mediada por el VEGF (119) junto a otros mediadores.

El fármaco anti-angiogénico mejor estudiado en el tratamiento del GB es el anticuerpo anti-VEGF Bevacizumab (BVZ). Dos estudios placebo-control fase III en pacientes diagnosticados de GB, el RTOG 0825 (120) y el AVAGlio (121) mostraron un aumento de la supervivencia libre de progresión (SLP) con la adición de BVZ a la combinación estándar de radio-quimioterapia. En el estudio AVAGlio se detectó una disminución de la dosis necesaria de corticoides, así como preservación de la calidad de vida y del estado general. Por otro lado, en el RTOG 0825, los investigadores observaron un empeoramiento tanto de la calidad de vida como de la función neurocognitiva en los pacientes bajo tratamiento con BVZ.

Hasta la fecha, tres estudios fase III, AVAGlio y RTOG 0825 con BVZ y el CENTRIC EORTC 26071-22072 con cilengitida (122), no han conseguido demostrar un beneficio de las terapias anti-angiogénicas en la SG de los pacientes diagnosticados de GB.

En el estudio AVAGlio se observó una tendencia hacia la mejoría de la SG con el uso de BVZ a medida que aumentaba la edad de los pacientes, pero el estudio no contaba con suficiente poder estadístico como para identificar diferencias en la supervivencia estratificando por edad.

Los resultados discordantes en cuanto a la SLP y la ausencia de beneficio en la SG observados en los estudios RTOG 0825 y el AVAGlio podrían ser atribuidos al cross-over desde el brazo placebo al brazo control para recibir BVZ a la progresión (AVAGlio: 31,3%, RTOG 0825: 48,3%), pero se trata de especulaciones.

Existe evidencia de la rapidez con la que las lesiones de GB adquieren resistencia adaptativa a las terapias anti-angiogénicas, adoptando un fenotipo más invasivo (123). Los efectos beneficiosos iniciales de BVZ son sólo transitorios dado que las lesiones reaparecen durante el tratamiento al emplear rutas alternativas que mantienen el crecimiento tumoral cuando se inhibe la señalización del VEGF (124). Otros estudios también han demostrado que los tumores desarrollan hipoxia progresiva después del tratamiento con BVZ (125). Teniendo en cuenta que el GB es un tumor altamente vascularizado y expresa niveles elevados de VEGF, existe un valor potencial en el

desarrollo de tratamientos dirigidos a la angiogénesis (119). Actualmente se investigan marcadores moleculares capaces de predecir el beneficio de las terapias anti-angiogénicas.

La evidencia actual no apoya el uso de terapia anti-angiogénica como primera línea postoperatoria para el tratamiento del GB.

#### **1.9.5. Otras terapias**

Hasta el momento se han evaluado varias moléculas inhibidoras de quinasas activas como, por ejemplo, EGFR, PDGFRa, PI3K como agentes únicos o en combinación con la terapia estándar en GB recidivado e incluso algunos en primera línea. Sin embargo, ninguno de estos ensayos ha demostrado una mejoría en la SLP o la SG hasta el momento.

Con los recientes avances en inmunoterapia, también se están evaluando dentro de ensayos clínicos diversos enfoques inmunomoduladores, incluyendo anticuerpos dirigidos al ligando-1 (PD-L1) (nivolumab y pembrolizumab) y al antígeno citotóxico de linfocitos T-4 (CTLA4) (ipilimumab). También se han evaluado virus oncolíticos, vacunas peptídicas y vacunas de células dendríticas entre otras estrategias (126). Dados los resultados prometedores con inmunoterapia en otros tumores sólidos, los resultados de los ensayos de inmunoterapia combinatoria en pacientes con glioma se esperan con impaciencia.

En 2017 se publicaron los resultados de un estudio comparativo de mantenimiento con TMZ vs TMZ asociada a terapia con TTFields (*Tumor-treating fields*) en pacientes afectos de GB que habían recibido tratamiento estándar con quimio-radioterapia. El TTFields es una terapia antimitótica que interfiere en la división celular y el ensamblaje de organelas celulares mediante la administración continua de campos eléctricos alternantes de baja intensidad. Se observó un incremento de la SLP en aquellos pacientes tratados en el brazo con TTFields 6,7 vs 4,0 meses (HR 0,63; IC95% 0,52 - 0,76; p < 0,0001). Asimismo, se apreció un incremento de la SG media en el grupo experimental de 20,9 vs 16 meses (HR 0,63; IC95% 0,53 - 0,76; p < 0,001). Por otro lado, la toxicidad cutánea de bajo grado en el grupo de TTFields fué del 52%, mientras que los pacientes que recibieron TMZ en monoterapia no presentaron dicha toxicidad (127).

### **1.9.6. Terapia en la recurrencia**

Desafortunadamente, los tratamientos actuales combinados de RDT y QT no consiguen la curación de los pacientes, así que los pacientes afectos de GB recurren y/o progresan inevitablemente en breve periodo de tiempo.

El tratamiento de la enfermedad recurrente dependerá en gran manera de la extensión de ésta y del estado general del paciente.

Ante recurrencias locales, una opción es la re-excisión quirúrgica de la lesión siempre y cuando ésta sea posible. La re-irradiación es otra posibilidad, sirviéndonos de técnicas de SRS (*Sterotactic RadioSurgery*) o de radioterapia esterotáxica hipofraccionada, aunque con un nivel 2B de evidencia.

Es habitual el tratamiento con TMZ (128) o nitrosoureas (129) en segunda línea. El BVZ recibió en 2009 la aprobación de la FDA como tratamiento de GB en la recurrencia en base a dos estudios fase II. En el NCT00345163 (130) se aleatorizaron 167 pacientes afectos de GB a recibir BVZ con o sin Irinotecan, demostrando una mayor tasa de respuesta radiológica en el brazo combinado y alcanzando supervivencias medianas de 9 meses, similares a las obtenidas en un estudio fase II previo (131). Otro estudio, el NCI 06-C-0064E, registró supervivencias medianas de 31 semanas en 48 pacientes pretratados con BVZ al retomar el tratamiento (132).

Otra opción es el rescate con TTFields, terapia aprobada en 2011 por la FDA como tratamiento en GB en recurrencia, basándose en los resultados de un estudio sobre 237 pacientes que aleatorizaba a TTFields o QT. Ambos brazos mostraron supervivencias similares con una reducción de la toxicidad y una mejoría de la calidad de vida en el brazo de TTFields (133). De todos modos, esta alternativa no viene recomendada en todas las guías debido a la falta demostrada de eficacia.

Ante la ausencia de posibilidad de tratamiento activo, todos los pacientes deberán recibir un óptimo tratamiento paliativo de soporte.



## **2. Origen del Glioblastoma**



## 2.1. Células Troncales Neuronales y nichos neurogénicos cerebrales

El GB es una entidad tumoral que se caracteriza por una alta heterogeneidad celular, al igual que el tejido cerebral sano. A pesar de los avances en el campo de la biología molecular que se han dado en los últimos años, el pronóstico de esta enfermedad sigue siendo infausto. Una de las razones que determina la falta de avances notables en el tratamiento de este tipo de neoplasia es el desconocimiento de cómo, cuándo y porqué ésta se origina, minando la posibilidad de poder anticiparnos terapéuticamente al comportamiento de la enfermedad.

Otro de los grandes retos en el tratamiento del GB es la presencia de células con una alta capacidad de invasión que lo convierten en un tumor con una extensa afectación subclínica (134). Adicionalmente, contiene células que presentan resistencia a los tratamientos habituales y que se suponen responsables de las recaídas.

La identificación del proceso de génesis del GB representa una oportunidad única para mejorar nuestro entendimiento de la enfermedad. Los avances en neurobiología, en genética molecular y en genómica funcional pretenden dar luz a la gran pregunta: “¿cuál es el origen celular del GB?”.

A lo largo de los años han surgido diferentes teorías sobre la génesis de esta entidad tumoral, pero para comprenderlas plenamente es necesario conocer de antemano la jerarquía celular normal a nivel del SNC.

En esta revisión emplearemos el término “célula troncal” como equivalente al término “célula madre” por corresponderse más adecuadamente a la capacidad de estas células, pues no sólo son capaces de producir células hijas, sino que tienen la capacidad de auto-renovarse. Las células troncales se regeneran generalmente a través de una división celular asimétrica en la que se genera una célula hija destinada a ser troncal y otra a ser diferenciada, impidiendo así que las células troncales se multipliquen. De todos modos, también pueden darse casos de divisiones simétricas en las que se generan dos células hijas con el mismo destino (135).

Las Células troncales (del inglés *Stem Cells*) del adulto presentan 3 características básicas (136,137):

- Alta capacidad de **auto-renovación** mantenida en el tiempo
- Extenso **potencial proliferativo**

- Competencia para la regeneración y **diferenciación** en múltiples linajes celulares.

Adicionalmente, tienen la capacidad de permanecer quiescentes durante largos períodos de tiempo, manteniéndose como una reserva para la regeneración tisular tras un daño o por las pérdidas causadas por la edad (138).

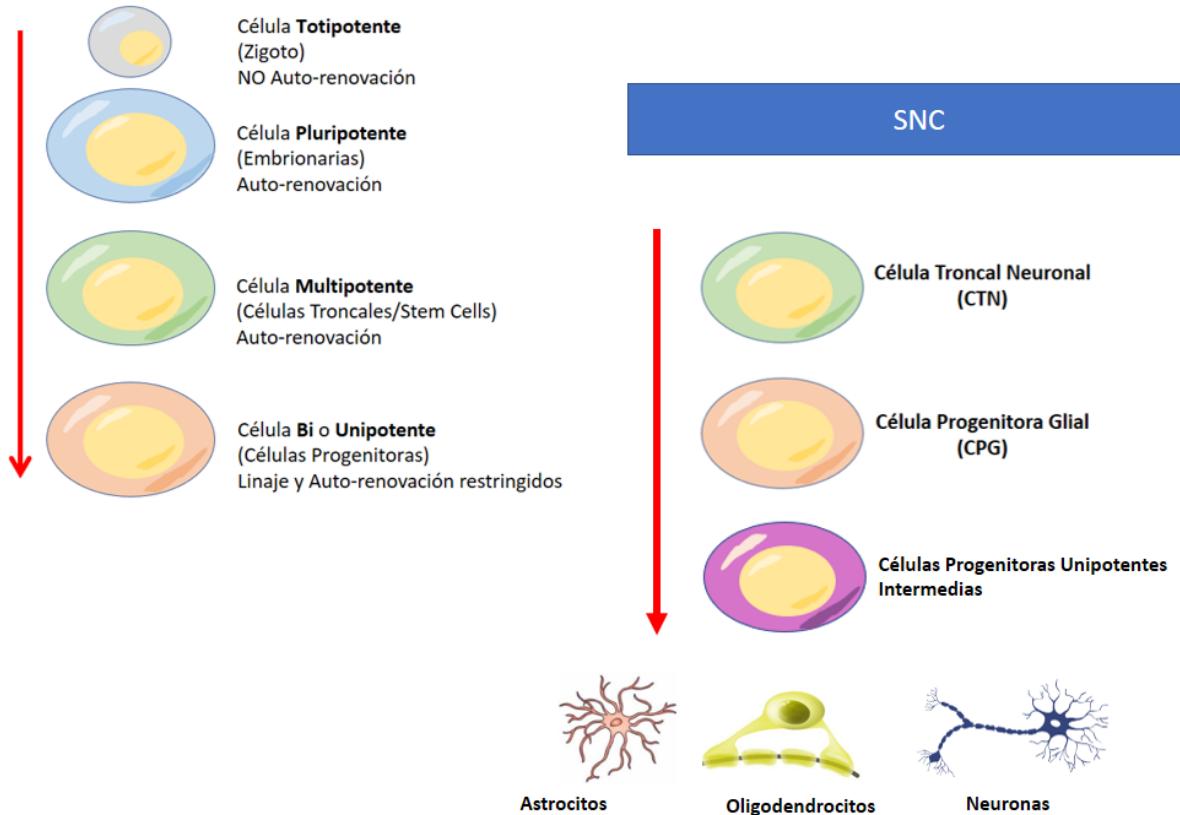
Desde un punto de vista jerárquico, la célula más primitiva en un sistema biológico sería el zigoto. Se trata de una célula **totipotente**, pues es capaz de formar un organismo completo. A partir de esta célula se generarán las **células troncales embrionarias**, consideradas **pluripotentes**, puesto que son capaces de diferenciarse en cualquier tipo de célula del organismo, produciendo cualquier linaje celular, pero sin la capacidad de generar un organismo completo (139).

En un nivel sucesivo hallaríamos **células troncales de cada estirpe celular**, entre las cuales se incluyen las Células Troncales Neuronales, las Células Troncales Mesenquimales, las Células Progenitoras Endoteliales y las Células Troncales Hematopoyéticas. Todas ellas comparten la característica de ser **multipotentes**, pues su linaje de diferenciación está restringido.

A partir de aquí se podrán diferenciar y dar lugar a un nivel sucesivo de **células progenitoras**, con una capacidad de diferenciación todavía más reducida, pues son **unipotentes**, y con una capacidad de auto-renovación restringida.

Finalmente encontraremos las **células maduras**, el último escalón de diferenciación. Estas células no tienen capacidad de auto-renovación ni de diferenciación.

En el cerebro, las **Células Troncales Neuronales** (CTNs) (equivalentes al término inglés *Neural Stem Cells*), las **Células Progenitoras Gliales** (CPGs) (equivalentes al término inglés *Glial Progenitor Cells*) y las **Células Progenitoras Neuronales** (CPNs) van a dar lugar a las neuronas y a las células de la glía por vía de células progenitoras intermedias que actúan como células de tránsito o amplificadoras entre las células troncales y progenitoras y su progenie terminal (138) (*Figura 8*).



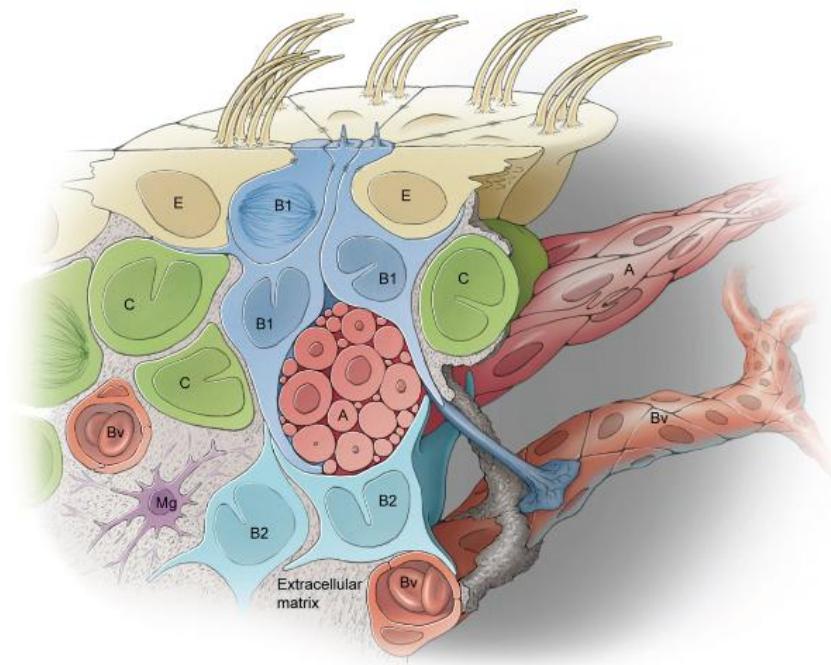
**Figura 8.** Linaje jerárquico celular en un sistema biológico y en el SNC. En el SNC, las CTNs son activadas para dar lugar a CPGs, las cuales exhiben niveles variados de potencialidad. En el último escalón jerárquico encontramos las células maduras, las cuales carecen de capacidad de auto-renovación o de generación celular.

El proceso de neurogénesis adulta persiste durante toda la vida y está respaldado por un conjunto de células troncales, que residen en un microambiente único y especializado conocido como "nicho neurogénico".

El cerebro de los mamíferos contiene tres nichos de CTNs que continuamente producen nuevas neuronas a lo largo de la vida; la **zona subventricular** (ZSV) que recubre el ventrículo lateral (140), la **zona subgranular** (ZSG) del giro dentado del hipocampo (141) y el **hipotálamo mediobasal** (142,143). La neurogénesis hipotalámica es la menos conocida por tratarse del descubrimiento neurogénico más reciente y todavía no ha sido demostrada en humanos.

La ZSV adulta es la zona que genera la mayor cantidad de células de los tres nichos, produciendo mayoritariamente neuroblastos. La ZSV se encuentra dispuesta en línea, lateral a los ventrículos laterales (VLs) y está separada del líquido cefalo-raqüideo (LCR) por células ependimarias multiciliadas que contribuyen a la circulación de éste. Este nicho contiene múltiples tipos de células (células de tipo B, C y A),

incluyendo microglia y células inmunes primarias del cerebro (144,145) (*Figura 9*). Las células de tipo B tienen características astrocíticas y se subdividen en células de tipo B1 y B2 según su localización y morfología. Las células B1 tienen contacto directo con las células ependimarias y con el VL mediante una extensión ciliar y actúan como CTNs. Las células B2 se localizan en la capa inferior de parénquima estriatal, sin mantener contacto directo con el VL y actúan como astrocitos de nicho. Las células tipo B1 dan lugar a CPGs y CPNs amplificadoras de tránsito (células C) que se dividen activamente y generan neuroblastos inmaduros (células A) (146,147), los cuales migran al bulbo olfatorio (148) a través de la corriente migratoria rostral, donde se diferencian en interneuronas locales (149). Además de las neuronas, la ZSV postnatal genera progenitores oligodendrocitarios y oligodendrocitos, aunque en menor cantidad que los neuroblastos tipo A (150).

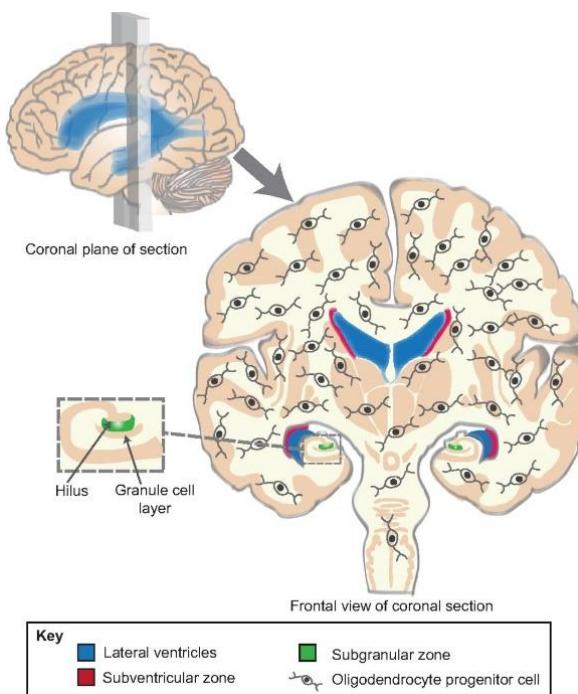


**Figura 9.** Ilustración del nicho celular de la ZSV. Bv, vasos sanguíneos; Mg, microglía (148).

En los lactantes, la ZSV humana genera neuroblastos que migran no solo al bulbo olfatorio sino también a la corteza cerebral (151). En el ser humano adulto hay poca evidencia de migración de neuroblastos desde la ZSV al bulbo olfatorio (140). Sin embargo, se cree que la ZSV humana adulta genera progenitores que migran

lateralmente al núcleo caudado y se diferencian en interneuronas (152). También se han identificado pequeñas poblaciones de CTNs en la sustancia blanca sub-cortical (153), así como CPGs, con capacidad de dar lugar a astrocitos y oligodendroctos en el córtex (154), el cuerpo calloso (CC) y la sustancia blanca periventricular (155) (*Figura 10*). Las CTNs pueden crecer en monocapas, pero generalmente lo hacen formando pequeños cúmulos celulares (*in vitro* e *in vivo*) denominados neuroesferas (156).

Las áreas neurogénicas juegan un papel vital en el mantenimiento de la homeostasis del cerebro humano. Está bien documentado que las CTNs, las CPGs y CPNs aumentan la proliferación en respuesta al daño cerebral, produciéndose una migración de las nuevas células hacia las zonas dañadas (157) siguiendo los tractos migratorios de sustancia blanca, en especial el CC (158,159), y a través de las membranas basales capilares. La migración celular es una característica esencial de los progenitores neurales y gliales recién formados que asegura la formación de circuitos neuronales apropiados. Las vías de migración son compartidas en el proceso de diseminación de los gliomas malignos (157).



**Figura 10.** Principales áreas neurogénicas del cerebro humano adulto (160).

## 2.2. Modelos de carcinogénesis

El origen de los tumores cerebrales en humanos adultos está en la actualidad aún pendiente de dilucidar. Actualmente existen 2 teorías sobre el origen de los tumores gliales y, en concreto, del GB (*Figura 11*):

### Modelo de evolución clonal (estocástico)

Este modelo propone la acumulación sucesiva de alteraciones genéticas sobre una célula normal, dando lugar a la formación de una célula cancerosa que se expande formando copias de sí misma y con el mismo potencial carcinogénico. Sucesivamente van dándose más alteraciones genéticas sobre cada una de las células, generando clones que presentan mayores ventajas de supervivencia y que, por lo tanto, son las encargadas de mantener el crecimiento y la propagación tumoral. La eliminación o curación del tumor implicará la erradicación de estas clones seleccionadas.

### Modelo jerárquico

El modelo jerárquico de la carcinogénesis es el que presenta un mayor reconocimiento en la actualidad. Originalmente propuesto por Reya et al. (161), este modelo propone que a partir de la aparición de una mutación surgida en una CTN normal se genera una **Célula Troncal Cancerosa** (CTC) (equivalente al término inglés *Cancer Stem Cell*) que posee una habilidad incontrolada para el crecimiento y la propagación.

En el tumor únicamente encontraremos un número limitado de CTCs que guardan la capacidad de dividirse asimétricamente, dando lugar a CTCs adicionales con alta capacidad carcinogénica, las cuales pueden migrar y formar nuevos focos tumorales. También hallaremos células progenitoras y células cancerosas diferenciadas con bajo potencial carcinogénico y que formarán parte de la masa tumoral (162), manteniendo la heterogeneidad intra-tumoral.

Si nos fijamos, ambas teorías de la carcinogénesis no son mutuamente excluyentes, pues se ha comprobado que la evolución clonal, es decir, la acumulación de múltiples o sucesivas mutaciones oncogénicas, también juega un papel importante en la formación, progresión o la adquisición de resistencias por parte del tumor (163).

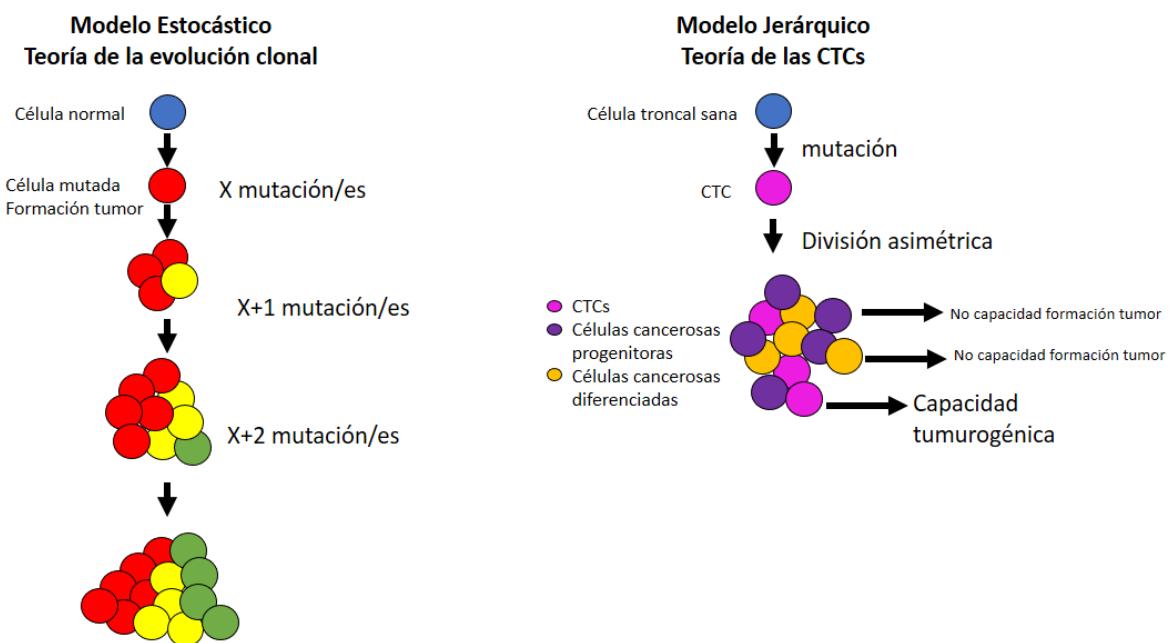


Figura 11. Modelos de carcinogénesis

Dada la gran heterogeneidad entre pacientes con GB, es posible que no pueda aplicarse un mismo modelo de carcinogénesis de manera universal. Además, parece existir un gradiente en el grado de implicación de las CTCs entre diferentes pacientes, siendo aquellos tumores con una mayor implicación de las CTCs los de peor pronóstico (164).

## 2.3. Células Troncales Cancerosas

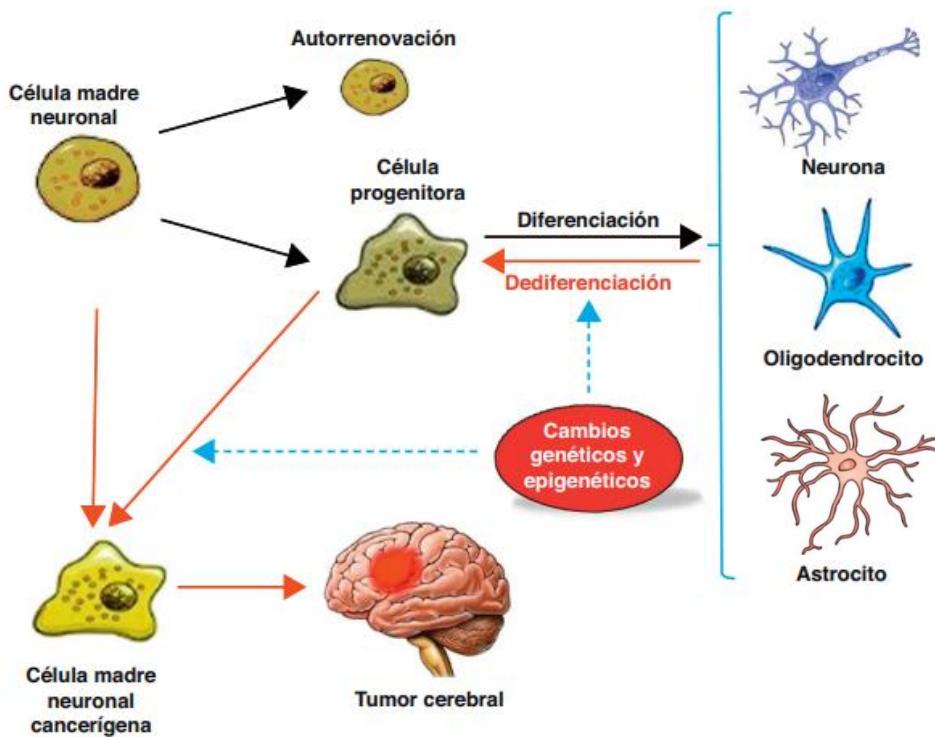
El concepto en oncología de la aparición y el desarrollo del cáncer a partir de CTCs se ha popularizado a lo largo de la pasada década con la publicación de estudios funcionales que involucran la formación de colonias a partir de células cancerosas *in vivo* e *in vitro* (165). La primera evidencia de la existencia de CTCs en GB data de los trabajos de Ignatova et al. y Katsetos et al. en 2002 (166,167).

Las CTCs son fenotípicamente similares a las células troncales sanas, compartiendo las habilidades de proliferar, de autorrenovarse y de proporcionar células diferenciadas. En las células troncales no tumorales existen varios mecanismos que regulan su proliferación y diferenciación; sin embargo, en las CTCs estos mecanismos no funcionan adecuadamente, resultando en una proliferación

tumoral descontrolada y en una diferenciación incompleta. Ya hemos comentado que las células troncales se dividen, por lo general, de manera asimétrica, pero que en algunos casos se puede producir una división celular simétrica, la cual implica un riesgo inherente de cáncer. Esta teoría está corroborada por estudios genéticos con células troncales espermatogoniales de la *Drosophila* (168) para cuya división asimétrica se requiere un gen de la poliposis adenomatosa coli, conocido por ser un supresor tumoral. En otros estudios se han observado algunos productos genéticos que inducen la división celular simétrica y funcionan como oncogenes en células de mamíferos (135).

Todavía está por dilucidar cuál es la célula de origen del GB, pero varios estudios sugieren que podría tratarse de una CTN, una CPG (169,170) o, incluso, que podría proceder de la des-diferenciación de células cerebrales normales maduras como astrocitos y oligodendrocitos (171) (*Figura 12*). La aceptación de esta teoría se basa en una serie de observaciones como que: (A) las células tumorales del GB presentan una morfología y una expresión de marcadores similar a la de las células neurales y gliales no tumorales; (B) la extensa evidencia de modelos murinos de GB que demuestran que varios tipos celulares como las CTNs, las CPGs o las células progenitoras de oligodendrocitos, tienen la capacidad de desarrollar gliomas (172). Según la evidencia reciente, la célula de origen del GB podría llegar a determinar incluso su subtipo molecular, teniendo importantes implicaciones en la biología y en la heterogeneidad del tumor (169,173).

Además, estos estudios han destacado un paralelismo entre el desarrollo cerebral normal y la glioma-génesis. El proceso de neurogénesis implica una compleja cascada de vías de señalización molecular entre las que se incluyen Notch, Wnt y Sonic hedgehog (174). Estudios genéticos y de secuenciación de ADN de poblaciones de GB han demostrado que las células del GB utilizan estas mismas vías de señalización para promover el crecimiento y la invasión tumoral (175,176).



**Figura 12.** Normalmente, las CTNs, a través de una división asimétrica, originan una CTN (autoreactivación) y una progenitora que se diferenciará en neuronas, oligodendrocitos y astrocitos. Cambios genéticos y epigenéticos pueden conducir a las CTNs y a las CPNs a generar CTCs, así como también a la desdiferenciación de las células neuronales diferenciadas (177).

La conversión de una CTN en una Célula Iniciadora Tumoral (CIT) (equivalente al término inglés *Tumor Initiating Cell*) requiere, según la teoría jerárquica de la carcinogénesis, la acumulación de una serie de alteraciones iniciadoras tumorales sobre esta célula. Estas alteraciones pueden darse en forma de alteraciones de la secuencia de ADN o en forma de alteraciones epigenéticas. Estudios recientes con modelos animales indican que el linaje de la CIT podría tener importancia de cara al fenotipo biológico y genómico del GB. También está descrito que la célula de origen podría afectar a la respuesta del GB al tratamiento (173).

En cuanto a marcadores celulares, muchos son compartidos entre las CTCs de GB y las CTNs. Entre estos marcadores encontramos factores de transcripción y proteínas estructurales entre los que destacan SOX2, SALL4, OCT-4, NANOG, OLIG2, c-Myc, MUSASHI1, BMI1, Nestina, KLF4, STAT3, EGFR (178), la proteína inhibidora de la diferenciación 1 (ID1) y Gfap (139). También se han sugerido marcadores de superficie celular, los cuales presentan mayor facilidad de uso que las proteínas intracelulares empleando métodos tradicionales como la citometría de flujo y entre los que se

encuentran CD133, CD15 (179), CD44, L1CAM (180) y A2B5 (181). Estos marcadores de superficie median la relación de las células con el microambiente, pero la disociación de las células de su ambiente los degrada rápidamente, requiriendo una rápida utilización.

Para la identificación y el aislamiento de CTCs se han intentado determinar perfiles de expresión de marcadores de superficie celular. A partir de tumores humanos de GB se ha aislado una pequeña fracción de células que expresan el marcador neuronal promentina-1, también conocido como CD133. Posteriormente se ha demostrado que células ricas en este marcador son capaces de formar neuroesferas y de reproducir el tumor en modelos murinos cuando éstas son inyectadas (182). De todas maneras, estudios más recientes han revelado que ni CD133 ni, en principio, cualquier otro marcador de superficie celular, es un marcador absoluto de troncalidad. Hale et al. (146) comprobaron que células CD133 negativas eran también capaces de reproducir el tumor en modelos murinos, así como de dar lugar a células CD133 positivas. Estos hallazgos han llevado a la especulación de una relación jerárquica entre células CD133 positivas iniciadoras de tumor y células CD133 negativas que aun así mantienen la capacidad de transferencia tumoral (183).

En comparación con sus homólogas no tumorales, las CTCs presentan, en general, una mayor resistencia a las terapias convencionales (184,185). Por ejemplo, en cuanto a la respuesta a la radiación, las CTCs del GB presentan una mayor capacidad de respuesta al daño mediada principalmente por la acción de la ATM kinasa (ataxia telangiectasia mutada) (186).

Las CTCs aisladas en el GB también han sido categorizadas en dos grupos distintos: proneurales (PN) y mesenquimales (MES) (187). Mientras que las CTCs-PN parecen tener más similitudes con las CTNs fetales, las CTCs-MES se parecen más a las CTCs adultas, teniendo mayor capacidad de agresión, invasión y resistencia a RDT. Incluso, a pesar de la heterogeneidad de clones celulares intra e inter-tumorales, todos ellos presentan los marcadores de célula troncal CD133, CD15, A2B5 y CD44, lo que sugiere que al menos algunos marcadores, sino todos, son consistentes y, por tanto, potenciales dianas para los tratamientos (188).

Las CTCs no se distribuyen aleatoriamente dentro del tumor, sino que se presentan en nichos anatómicos diferenciados que contienen nutrientes, oxígeno e interacciones físicas y solubles que mantienen su capacidad de auto-renovación (189,190). La relación entre CTCs y el nicho es dinámica, ya que las CTCs pueden

regular de forma activa la información y el mantenimiento de éste. Se ha observado que las células de GB son capaces de manipular el microambiente de la ZSV mediante la secreción de factores mitógenos como el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), el factor de crecimiento epidérmico (EGF) y el factor de crecimiento de fibroblastos tipo 2 (FDGF-2). Los nichos de CTNs localizados en la ZSV constituyen, por tanto, una fuente para la repoblación constante de células de GB (191).

## **2.4. La zona subventricular como foco iniciador tumoral**

En modelos animales se ha demostrado que las áreas del cerebro con un mayor índice proliferativo (áreas con poblaciones de CTNs) son más sensibles a la oncogénesis producida por sustancias químicas y por virus en comparación con las áreas de escasa proliferación. En cerebros de roedores, la exposición al carcinógeno N-etil-N-nitrosourea, llevaba preferencialmente a la transformación tumoral en la ZSV en lugar de en otras zonas no proliferativas del cerebro (192). En otro estudio, la inoculación intraventricular con virus del sarcoma aviar en cerebros caninos neonatales provocaba inicialmente la aparición de micro-focos de glioma en el área periventricular. Esta continuidad con los ventrículos se iba perdiendo de manera progresiva hasta que 10 días después de la inoculación se hallaron focos en la profundidad de la materia blanca sin aparente conexión con la ZSV (193). Esta migración de células transformadas desde las zonas germinales podría ser el mecanismo por el cual, en humanos, los gliomas tendrían su origen en la ZSV, pero luego perderían la evidencia de continuidad con dicha zona.

En modelos murinos con inactivación de p53/NF1, la ZSV es el área en la que se identifica de manera más temprana la formación de GB (194). En otros modelos murinos se ha demostrado que la delección de genes supresores de tumores en CTNs de la ZSV es necesaria y suficiente para inducir la formación de glioma, mientras que la misma acción en CTNs situadas en otras áreas cerebrales no tiene este mismo efecto (172). Recientemente, una reconstrucción filogenética de la evolución tumoral evidenció que en una proporción de GBs humanos, la ZSV resultaba ser una fuente de CTCs para la formación de la masa tumoral, resultando en la primera evidencia directa de la contribución de la ZSV a la gliomagénesis (195).

De todas maneras, existen otras hipótesis en cuanto al origen de las CTCs, como que provienen de progenitores de oligodendrocitos distantes a la ZSV (170) o incluso que la glia madura podría des-diferenciarse y adquirir características propias de células multipotentes (196). Los modelos informáticos de crecimiento de gliomas basados en secuencias de RM sugieren que los lugares de origen del GB están ampliamente distribuidos en todo el cerebro y no se limitan a la ZSV (197).

Se cree que la ZSG y, especialmente la ZSV, son una fuente potencial CTCs. Estudios de xenoinjertos ortotópicos han demostrado que las células tumorales de GB exhiben un tropismo especial por el ambiente fértil y estimulador del crecimiento de la ZSV (158,198). La contribución de estas áreas a tumores recurrentes es una consideración intrigante y la tendencia de los GB a recurrir cerca de nichos neurogénicos requiere más investigación.

La diferencia del efecto de ambas áreas neurogénicas no deja de ser sorprendente, ya que muchos factores micro-ambientales son potencialmente comunes entre estas dos regiones (199). Se cree que las CTNs de la ZSV y la ZSG son ricas en contactos vasculares especializados y que retienen cierto potencial neurogénico, constituyendo una reserva cerebral de células troncales en el cerebro humano adulto. Por otro lado, sí que podemos encontrar distinciones anatómicas entre ambas localizaciones como es el contacto con el LCR en el caso de la ZSV y la presencia de una "capa de separación" formada por astrocitos, también en la ZSV, que emerge cuando la neurogénesis disminuye tras el nacimiento (140). Se presume que una o ambas características podrían proporcionar entornos únicos que apoyan el crecimiento de células altamente malignas a través de estímulos mecánicos específicos (tales como factores de crecimiento enriquecidos en el LCR) o efectos estructurales (por ejemplo, proporcionando un entorno con menos obstáculos a la invasión). La siembra de tumores a través de la diseminación del LCR también es un posible factor que contribuye a la multifocalidad o al mal resultado clínico. Adicionalmente, se sabe que el plexo coroideo libera varios factores al LCR que apoyan el reclutamiento y la proliferación de CTNs en la ZSV y su progenie (200).

Las propiedades de las células tumorales o la composición celular de los GB que entran en contacto con la ZSV podrían ser intrínsecamente diferentes, o tal vez sea el entorno micro-ambiental de la ZSV el que favorece el crecimiento de células cancerosas independientemente de su origen. De hecho, gliomas en contacto con la ZSV se han descrito como entidades más agresivas en comparación con las lesiones

distantes de la ZSV (201–204). Estos tumores muestran una mayor tasa de recurrencia y resistencia a la terapia, sugiriendo que podrían provenir de CTCs y ser mantenidos por éstas (205).

Una de las teorías que apoyan la oncogénesis en la ZSV es la capacidad inflamatoria de esta zona (206). Está bien establecido que en este nicho podemos encontrar una mezcla única de quimiocinas, citocinas y factores de crecimiento. Aunque durante mucho tiempo se ha considerado que el cerebro tiene "privilegios inmunes", este concepto ahora es menos aceptado (207) y, de hecho, la ZSV y el plexo coroideo adyacente parecen ser un foco de inflamación y actividad inmune. Las moléculas producidas por diferentes células de la ZSV dan como resultado una regulación compleja de la proliferación, diferenciación y supervivencia celular. Curiosamente, muchas de las moléculas producidas por el nicho de la ZSV son idénticas a las liberadas por las células inflamatorias que conducen a la tumorigénesis, entrando en juego el factor de crecimiento epidérmico (EGF), el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y factor de crecimiento fibroblástico 2 (FGF2) además de quimioquinas y citoquinas que amplifican el estado inflamatorio. En condiciones no controladas, las moléculas de señalización producidas en la ZSV podrían generar una respuesta similar a la presente en el tejido inflamatorio crónico. Por lo tanto, una hipótesis intrigante es que las señales "inflamatorias" liberadas en la ZSV podrían ser importantes para crear y mantener CTCs.

Hasta el momento no se ha demostrado la existencia de una firma genética específica de las lesiones de GB en contacto anatómico con la ZSV, aunque si se ha establecido una asociación entre la firma genética de las células troncales y la supervivencia (208–210), llevando a considerar que es necesaria más investigación sobre la relación entre ZSV y las CTCs en el GB.



### **3. Influencia de la zona subventricular en la supervivencia y la recaída del glioblastoma**



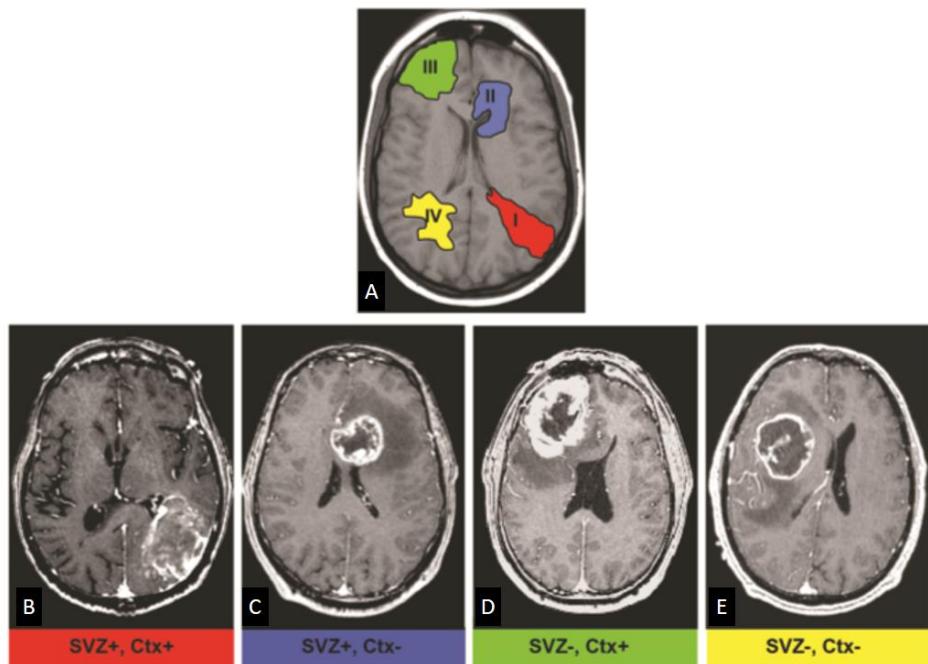
### **3.1. Efecto según la relación anatómica entre el tumor y la zona subventricular**

Algunos autores relacionan las diferencias respecto a la supervivencia y los patrones de recaída observadas entre pacientes afectos de GB con la localización de la lesión tumoral inicial y su relación con los nichos de CTNs (211). Existe una evidencia creciente que sugiere una relación directa entre el potencial agresivo del GB y la proximidad del tumor a los VLs y la ZSV, el mayor nicho neurogénico del cerebro humano adulto.

La relevancia clínica de la ZSV en pacientes con GB ha sido discutida en varias ocasiones en los últimos años. Varios estudios han evidenciado no sólo una asociación pronóstica entre el tumor y su relación anatómica con la ZSV, sino que han relacionado los GBs en contacto con la ZSV con un comportamiento clínico más agresivo, así como con recaídas multifocales y a distancia (202,211–215). Estudios recientes han demostrado incluso que tanto tumores en contacto con la ZSV como aquellos que no presentan contacto, tienen tendencia a recurrir en la ZSV y en la ZSG, sugiriendo que estas áreas neurogénicas representan un remanente de enfermedad subclínica (215).

**Lim et al.** (212) publicaron el primer estudio en el que se evaluaba el efecto de la ZSV en lesiones de GB. Propusieron una clasificación de las lesiones en 4 grupos según su relación anatómica con la ZSV y el córtex cerebral basada únicamente en la lesión con captación de contraste de la RM preoperatoria, la secuencia T1-Gado (*Figura 13*):

- Lesiones grupo I: Lesión en contacto con la ZSV y el córtex cerebral: **ZSV+/Córtex+**
- Lesiones grupo II: Lesión en contacto con la ZSV, pero no con el córtex cerebral: **ZSV+/Córtex-**
- Lesiones grupo III: Lesión en contacto con el córtex cerebral pero no con la ZSV: **ZSV-/Córtex+**
- Lesiones grupo IV: La lesión no contacta ni con la ZSV ni con el córtex cerebral: **ZSV-/ Córte-**



**Figura 13.** (A) Esquema de los diferentes grupos de lesiones de GB según el sistema de clasificación de Lim et al. basado en los patrones de RM en secuencia T1-Gado. Modificado de Lim, Neuro Oncol, 2007 (212).

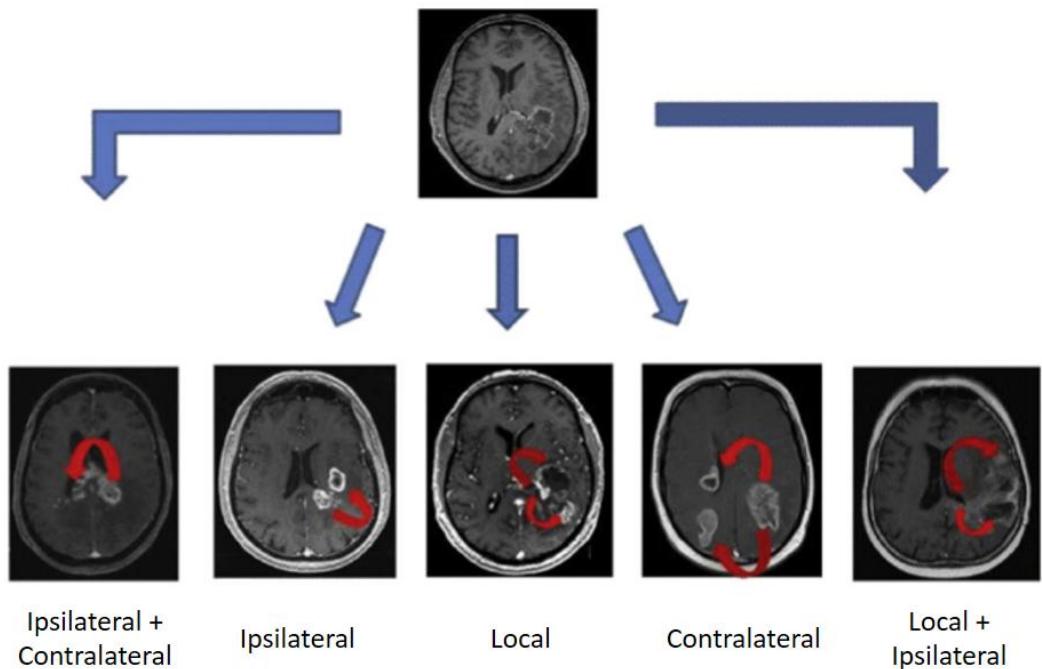
El estudio de Lim reconocía diferencias estadísticamente significativas entre los 4 grupos en cuanto a la presencia de enfermedad multifocal al diagnóstico, siendo ésta más frecuente en los tumores del grupo I ( $p=0,001$ ). Observaron que las lesiones del grupo I se asociaron a recaídas locales y a distancia, incluso contralaterales, mientras que en el grupo IV se presentaron como lesiones solitarias y localizadas de inicio y que recaían localmente, sugiriendo un fenotipo tumoral de menor agresividad que las lesiones del grupo I. El hallazgo de la posible existencia de un subtipo de GB más agresivo que podría venir determinado por el reclutamiento de CTNs desató el interés de otros grupos por el estudio del efecto que ejercía la ZSV en pacientes con GB.

**Chaichana et al.** (202) observaron una disminución de la SG mediana (8 meses vs 11 meses;  $p=0,02$ ) en pacientes con lesiones en contacto con la ZSV. También **Jafri et al.** (211) hallaron en su serie de 91 GBs operados una disminución tanto de la SLP a 6 meses como de la SG a 2 años, en aquellas lesiones que presentaban contacto inicial con la ZSV (grupos I y II de la clasificación de Lim) en comparación a lesiones sin contacto (grupos III y IV de la clasificación de Lim) ( $p=0,002$  en ambos casos). También observaron una mayor proporción de recaídas en contacto con la ZSV en los grupos I y II ( $p=0,02$ ). No hallaron diferencias estadísticamente significativas en SLP al

comparar los tumores con afectación de la corteza cerebral y aquellos que no la presentaban.

**Adeberg et al.** (216) observaron una mayor tasa de lesiones en contacto o proximidad ( $\leq 10$  mm) al sistema ventricular en el grupo de pacientes afectos de GB que clasificaron como cortos supervivientes (supervivencias  $<1$  año), en comparación con los pacientes clasificados como largos supervivientes (supervivencia  $>3$  años), siendo este factor estadísticamente significativo en el análisis de supervivencia ( $p = 0,05$ ).

En otra publicación, el mismo grupo analizó en una serie de 607 pacientes afectos de GB primario la influencia de la localización del tumor con respecto a la ZSV en el tipo de recaída, la SLP y la SG (201). Confirmaron, en la mayor serie publicada hasta el momento, una reducción de la SLP (4,8 vs 6,9 meses;  $p<0,001$ ) y de la SG (12,3 vs 16,3 meses;  $p<0,001$ ) en aquellas lesiones cercanas o que presentaban contacto directo con la ZSV en comparación con los tumores alejados de la misma. El efecto perjudicial del contacto con la ZSV se manifestó a pesar de que un porcentaje mayor de GB cercanos o en contacto con la ZSV recibieron tratamiento concomitante con TMZ (57,9% vs 43,3%;  $p<0,001$ ). El estudio de Adeberg incluía la valoración del patrón de recaída (*Figura 14*). En los casos en los que el tumor contactaba la ZSV, se apreciaron más casos de progresión cerebral multifocal (HR 1,81 [IC95% 1,18 – 2,78];  $p=0,008$ ) y a distancia (HR 1,85 [IC95% 1,22 – 2,81];  $p=0,005$ ).



**Figura 14.** Patrones de recaída de GB distribuidos en 5 grupos. Modificado de Adeberg, IJROBP, 2014 (201)

Un estudio posterior de **Chen et al.** (215) incluyó en el análisis las dos áreas neurogénicas, ZSV y la ZSG. Clasificaron retrospectivamente 102 lesiones de GB operados según si la lesión inicial con captación de contraste presentaba contacto o no con cada una de las áreas neurogénicas. No observaron diferencias estadísticamente significativas en la SLP ni en la SG en relación con el contacto o no de la lesión inicial con dichas áreas, pero sí identificaron el contacto inicial con una mayor tasa de recaídas fuera del campo de irradiación (HR 3,19 [IC95% 1,18 -8,62]; p=0,0315). También registraron un aumento de la proporción de tumores en contacto con áreas neurogénicas a la recidiva (86/102) (84%), en comparación con el número de tumores que presentaban contacto inicialmente (46/102) (48%). Incluso en los tumores que no presentaban contacto inicialmente ni en la recaída, se observó una reducción significativa de la distancia a las áreas neurogénicas (1,73 cm inicialmente vs 1,08 cm en la recaída; p=0,0006).

Un estudio posterior de **Liang et al.** (217) abordó el efecto del contacto tumoral sincrónico a la ZSV y el CC, este último como potencial vía de comunicación interhemisférica. En su serie de 108 pacientes observaron una disminución de la SG y

de la SLP en las lesiones que afectaban simultáneamente a la ZSV y al CC en comparación con las lesiones que no presentaban la doble asociación (18,6 vs 26,4 meses; p=0,005 y 10,3 vs 14,7 meses; p=0,006 respectivamente). El doble contacto se mantuvo como factor pronóstico adverso para SG y SLP en el análisis multivariante (HR 1,96 [IC95% 1,19 – 3,21] y HR 1,97 [IC95% 1,23 – 3,16] respectivamente). Asimismo, determinaron distintos patrones de progresión para este tipo de lesiones, con mayor frecuencia de recaídas a distancia y contralaterales, en las lesiones con asociación incial a la ZSV y al CC.

En la actualidad disponemos de un metaanálisis publicado por **Mistry et al.** (203) en 2017, en el que se recogen 15 estudios que evalúan la influencia del contacto con la ZSV en las lesiones de GB. El análisis acumula un total de 2311 pacientes cuyas lesiones se categorizan según si presentan o no contacto radiográfico con los VLs en base a las imágenes de la secuencia T1-Gado de la RM, pero sin tener en cuenta la secuencia FLAIR. Los autores no detectan ninguna tendencia diferencial ni en la incidencia ni en los tratamientos aplicados entre ambos tipos lesiones. En 10 de los estudios aparecen datos de SG y en 5 estudios datos sobre SLP. El análisis identifica diferencias significativas en SG (12,9 vs 16,6 meses; HR 1,3 [IC95% 1,2 – 1,5]) y en SLP (4,5 vs 6,3 meses; HR 1,4 [IC95% 1,2 – 1,6]) entre lesiones que presentan contacto con la pared ventricular y aquellas que no lo presentan, con una p<0,0001 en ambos casos. Este efecto parece ser independiente de los factores pronósticos de supervivencia clásicos en GB: edad, KPS y grado de resección, implicando una pato-biología distinta de los GB con y sin contacto con los VLs, lo que podría equivaler al contacto con la ZSV.

Siguiendo esta misma línea, **Mistry et al.** (204) publicaron tras el metaanálisis una serie que incluía el análisis de la influencia en supervivencia del contacto de la lesión no sólo con la ZSV, sino que también se valoraron la ZSG, CC y el córtex cerebral. Observaron que el contacto radiográfico de GB con la ZSV se asociaba, de forma independiente, con recurrencias más tempranas y una disminución de la SG. De las dos zonas neurogénicas, estos efectos clínicos fueron específicos de la ZSV, pero no de la ZSG. Además, estos resultados no se asociaron tampoco con el contacto con el CC o el córtex cerebral. De ahí concluyeron que la ZSV tiene propiedades únicas que contribuyen a la pato-biología del GB.

La evidencia publicada demuestra la relevancia clínica potencial del contacto de la lesión de GB con la ZSV. Los estudios positivos refieren, en resumen, que las lesiones de GB en contacto con la ZSV presentan una progresión más acelerada y una

supervivencia reducida en comparación con aquellos tumores que no contactan la ZSV. También concluyen que los tumores de este grupo presentan mayor tasa de recaídas en contacto con la ZSV, así como recaídas multifocales y a distancia.

### **3.2. Efecto según la dosis de radiación recibida a nivel de la zona subventricular**

Observando la influencia negativa sobre la supervivencia del contacto tumoral con la ZSV, algunos grupos han explorado este nicho como futuro objetivo terapéutico durante el tratamiento con radiación. Pese a resultados preliminares prometedores, existen informes contradictorios sobre los efectos y la dosis efectiva.

A fecha de hoy han sido publicados varios estudios retrospectivos y diversos abstracts que analizan el impacto que la irradiación incidental recibida sobre la ZSV tiene en la supervivencia de los pacientes afectos de GB. A continuación, realizamos un repaso de la literatura publicada hasta el momento.

El primer grupo en explorar la relación entre la dosis de radiación recibida en la ZSV y la supervivencia fueron **Evers et al.** (218). Analizaron retrospectivamente una serie de 55 pacientes afectos de gliomas de alto grado (III y IV) tratados con los protocolos estándar para GB entre 2003 y 2009 en la Universidad de California, Los Ángeles (UCLA, USA). Su estudio partía de la hipótesis de que la dosis recibida de manera incidental en los nichos de CTNs afectaba a la efectividad del tratamiento, ya que estas áreas actúan como una reserva de CTNs resistentes al tratamiento con capacidad de repoblar el tumor.

Para el diseño de la ZSV se contorneó un área de 3-5 mm lateral al margen de los ventrículos laterales incluyendo el asta temporal siguiendo el protocolo de Barani (219), mientras que el diseño de la formación hippocampal se realizó siguiendo el protocolo de Chera et al. (220).

El objetivo primario del estudio era la SLP entendida como el número de meses entre el fin de la RDT y el diagnóstico radiológico de progresión de la enfermedad. Se obtuvieron los valores de las dosis medias recibidas a nivel de ZSV ipsilateral (ZSV\_IL), ZSV contralateral (ZSV\_CL), ZSV bilateral (ZSV\_BL) y la formación hippocampal ipsilateral y posteriormente se calculó la dosis media promedio recibida en cada una de las estructuras. A partir de este valor de dosis se dicotomizó a los pacientes en un grupo de alta dosis (aquellos pacientes que habían recibido en la

estructura una dosis superior a la dosis media) y otro grupo de baja dosis (pacientes que habían recibido en la estructura una dosis por debajo de la dosis media).

Para los 55 pacientes evaluados, la dosis media a nivel de la ZSV\_BL fue de 43 Gy y de 47 Gy en la formación hipocampal ipsilateral. A pesar de contener una mayor proporción de lesiones únicamente biopsiadas y de resecciones subtotales, los pacientes que habían recibido una dosis de radiación superior a 43 Gy en la ZSV\_BL presentaron una mayor SLP en comparación con el grupo que recibió <43 Gy (SLP media de 15 vs 7,2 meses respectivamente; p=0,03). Se concluyó que una dosis media >43 Gy en la ZSV\_BL se asociaba con una reducción del riesgo de progresión (HR 0,74 [IC95% 0,6 – 0,9]; p=0,019). Un análisis similar de la ZSV\_IL, la ZSV\_CL y la formación hipocampal ipsilateral no dio resultados estadísticamente significativos.

En el análisis multivariante, la dosis de radiación administrada a las regiones periventriculares se asoció con un menor riesgo de progresión (HR = 0,73; IC 95% 0,57 – 0,95; p=0,019), mientras que la ubicación del tumor, el tipo de cirugía, la clasificación de RPA y la dosis total prescrita no alcanzaron significación estadística.

En este estudio no se determinó la implicación de la dosis recibida en la ZSV de cara a la SG debido a que después de la recaída los pacientes fueron sometidos a distintos tratamientos de rescate.

**Slotman et al.** (221) no consiguieron reproducir los hallazgos de Evers (218) respecto a la dosis media de 43 Gy en la ZSV\_BL en su serie de 40 pacientes afectos de GB, que fue publicada en forma de abstract. Estos resultados contradictorios con el estudio de Evers podrían deberse a que la población analizada en el estudio de Slotman presentaba lesiones más agresivas, pues toda la cohorte estaba formada por GB, requiriendo, tal vez, una mayor dosis en la ZSV\_BL. Por otro lado, sí observaron un menor índice de recaídas a distancia en aquellos pacientes que recibieron una dosis ≥43 Gy en la ZSV\_CL en comparación a los que recibieron una dosis <43 Gy (11 vs 32%; p=0,016).

En un estudio posterior de **Gupta et al.** (222) se analizó una serie retrospectiva de 40 pacientes afectos de GB tratados de manera estándar entre 2008 y 2010. En este estudio se definieron como objetivos la SLP y la SG, consideradas desde la cirugía hasta el momento de la progresión clínica o radiológica y hasta la muerte del paciente o el último seguimiento respectivamente. El volumen contorneado como ZSV se basó en guías previas de contorno (219), pero se excluyó el asta temporal. Se determinaron los valores promedios de las dosis medias recibidas en la ZSV\_IL,

ZSV\_CL y la ZSV\_CL y se dicotomizó a los pacientes a partir de la dosis media en alta y baja dosis para el análisis univariable.

Al testar sobre su población la dosis umbral de 43 Gy publicada por Evers tampoco observaron ningún efecto en la supervivencia en ninguno de los volúmenes de la ZSV. Tampoco el valor de la dosis media de 50 Gy, seleccionado de manera arbitraria por los autores, generó resultados significativos.

En la serie de Gupta las altas dosis a nivel de la ZSV\_CL, con una dosis media >57,9 Gy, se asociaron, tras una mediana de 15 meses de seguimiento (rango intercuartil 12-18 meses), con una peor SLP (10 vs NR meses; p=0,02) y una peor SG (14 vs NR meses; p=0,05). Los autores concluyeron que aquellos pacientes que recibieron mayores dosis medias en la ZSV\_CL probablemente tenían de inicio tumores más extensos y/o de peor pronóstico al afectar con mayor frecuencia los hemisferios cerebrales de manera bilateral.

En el análisis de regresión de Cox, el aumento de la dosis media de radiación en la ZSV\_IL se asoció con una mejora significativa de la SG (HR 0,87 [IC95% 0,77 – 0,98]; p=0,025), pero no se detectó relación con la SLP.

En otro estudio publicado por el grupo de UCLA, **Lee et al.** (223) analizaron retrospectivamente una cohorte de 173 pacientes con GB tratados en 2 instituciones diferentes entre 2005 y 2011 (67 pacientes provenían del centro A y 106 pacientes del centro B). Ambas cohortes recibieron tratamiento triple con cirugía seguido de radioquimioterapia estándar para GB, pero el diseño de la RDT fue diferente entre ambos centros. En el centro A se siguieron las guías de planificación y prescripción del RTOG, mientras que el centro B se aplicó el protocolo de la EORTC.

La ZSV se diseñó de nuevo según la publicación de Barani (219) y se determinaron los volúmenes de la ZSV\_IL, la ZSV\_CL y la ZSV\_BL, incluyendo las astas temporales. Dada la ausencia de resultados estadísticamente significativos al analizar la formación hipocampal en referencia a la supervivencia en el estudio de Evers (218), en esta ocasión no se valoró dicha área.

Con una cohorte mayor a la de Evers y más homogénea, pues todos los pacientes incluidos eran gliomas de grado IV, se volvió a analizar el efecto de la dosis umbral de 43 Gy sobre la ZSV\_BL sin obtenerse resultados significativos para SLP ni para SG. Este resultado podría ser debido al hecho de que se trataba de una población más agresiva que la del estudio de Evers y a que la dosis de 43 Gy podría ser insuficiente en esta ocasión para esterilizar o combatir la relativa radioresistencia de las CTCs

contenidas en la ZSV. Tampoco una dosis superior de 50 Gy, escogida arbitrariamente por los autores, resultó estadísticamente significativa.

Al igual que en un estudio previo publicado por Gupta et al. y (222), Lee et al. (223) analizaron el efecto de la alta dosis de radiación sobre la ZSV\_IL basándose en la dosis mínima prescrita en los pacientes, la cual se encontraba entre los 59,4 Gy y los 60 Gy. Un hallazgo significativo del estudio de Lee fue la detección de que una dosis de radiación sobre la ZSV\_IL por encima de los 59,4 Gy actuaba como un factor pronóstico independiente de cara a una mejor SLP en comparación a los pacientes que recibieron una dosis ≤59,4 Gy (12,6 vs 9,9 meses; p= 0,042). En el caso de la SG, se observó una tendencia a incrementarla en el grupo de alta dosis sobre la ZSV\_IL, aunque el resultado no fue estadísticamente significativo (25,8 vs 19,2 meses; p= 0,173).

Posteriormente a la publicación de Lee otros autores han confirmado en series independientes el efecto de la dosis recibida en la ZSV\_IL en la supervivencia de los pacientes.

**Chen et al.** (224) analizaron de manera retrospectiva una serie de 116 pacientes afectos de GB tratados en una misma institución entre 2003 y 2009. Para el diseño de volúmenes de tratamiento se siguieron los protocolos del RTOG y la ZSV se definió según el protocolo de Barani (219). En este estudio se estratificaron las dosis medias recibidas en los volúmenes de la ZSV en alta y baja dosis según los percentiles de dosis 25, 50 y 75. En el análisis multivariante se analizó la asociación de la dosis recibida en la ZSV empleando la edad al diagnóstico, el KPS y la extensión de la resección quirúrgica como covariables, todas ellas variables con una demostrada influencia en la supervivencia de los pacientes con GB.

Se observó que aquellos pacientes sometidos a una resección total de la lesión y que habían recibido una dosis a nivel de la ZSV\_IL superior o igual a 40 Gy presentaron una mejoría de la SLP de 10,03 a 15,1 meses (HR 0,4 [IC95% 0,17 – 0,9]; p=0,028) y una mejoría de la SG de 15,6 a 17,5 meses (HR 0,4 [IC95% 0,2 – 0,9]; p=0,027).

A diferencia de estudios previos (202,211), en esta cohorte, el contacto inicial de la tumoración con el VL y, por tanto, con la ZSV, no resultó ser un factor pronóstico de cara a la SG ni la SLP.

El efecto positivo de las dosis altas en la ZSV\_IL se confirmó de nuevo por **Adeberg et al.** (225). En su serie se analizaron también de forma retrospectiva 65 pacientes con GB, pero únicamente fueron incluidos en el análisis de supervivencia los 54 que recibieron un tratamiento estándar de 60 Gy en 30 fracciones concomitante a TMZ. En este estudio se calculó la SLP como el tiempo transcurrido desde el primer día de radioterapia hasta la progresión radiológica de la enfermedad, mientras que la SG se calculó como el tiempo entre el diagnóstico inicial y la muerte del paciente. Se obtuvieron las dosis medias recibidas en la ZSV\_IL y en la ZSV\_CL, dicotomizando a los pacientes entre alta y baja dosis según el valor promedio ( $\geq 40$  Gy vs  $< 40$  Gy para la ZSV\_IL y  $\geq 30$  Gy vs  $< 30$  Gy para la ZSV\_CL).

Observaron que aquellos pacientes que recibieron una dosis  $\geq 40$  Gy en la ZSV\_IL presentaban un incremento de la SLP (8,5 vs 5,2 meses;  $p=0,013$ ) con una HR de 0,40 (IC 95%: 0,24 – 0,78;  $p= 0,002$ ). Asimismo, aquellos pacientes que recibieron una dosis  $\geq 30$  Gy en la ZSV\_CL también vieron incrementada su SLP (10,1 vs 6,9 meses;  $p= 0,025$ ).

Disponemos de una serie prospectiva publicada por **Iuchi et al.** (226). Un ensayo fase II en el que 46 pacientes afectos de GB recibieron un esquema hipofraccionado de IMRT (*Intensity Modulated Radiotherapy*) con escala de dosis hasta 68 Gy en 8 fracciones concomitante a TMZ. La dosis recibida en la ZSV fue biológicamente equivalente a 50-60 Gy normofraccionados asumiendo una ratio  $\alpha/\beta$  de 3. Describieron que la necrosis radica en la ZSV estaba fuertemente relacionada con una mejoría de la supervivencia, siendo la única variable pronóstica estadísticamente significativa en el análisis multivariable. Los pacientes que presentaban necrosis rácica en la ZSV registraron una SG de 36,2 meses en comparación con los 13,3 meses de los que no la presentaban (HR 4,1 [IC95% 1,97 – 9,10];  $p=0,0001$ ), aunque se observó un mayor deterioro del estado general en los largos supervivientes.

A pesar de los hallazgos de los estudios expuestos anteriormente, en la literatura científica también podemos encontrar algunos autores que relacionan mayores dosis de radiación sobre la ZSV con peores resultados de supervivencia.

**Elicin et al.** (227) publicaron un análisis retrospectivo de 60 pacientes afectos de GB. En el análisis univariante, un incremento de la dosis en la ZSV\_CL por encima de los 59,2 Gy (correspondiente al percentil 75 de la dosis media) reveló ser un fuerte predictor de peor SLP (7,1 vs 10,4 meses;  $p=0,009$ ), permaneciendo estadísticamente significativo en los grupos con KPS>90, edad >54 años, sexo masculino, pacientes

con resecciones subtotales/biopsia y pacientes con tumores en contacto con la ZSV. En los pacientes en que se había practicado únicamente biopsia o una resección subtotal, una dosis >59,2 Gy en la ZSV\_CL se relacionó con una peor SG (HR 4,83 [IC95% 1,71 – 13,97]; p=0,004). Asimismo, se observó una reducción de la SLP en aquellos pacientes que habían recibido >62,25 Gy en la ZSV\_IL, tanto en el grupo de buen KPS ( $\geq 90\%$ ) como en el grupo cuyo tumor no contactaba inicialmente con la ZSV.

En este trabajo se excluyeron los pacientes con enfermedad multifocal, una población cuyo tumor se ha relacionado con una implicación importante de las CTNs y con los tumores de los grupos I, II y III de la clasificación de Lim. Es posible que al excluir los pacientes con enfermedad multifocal y, por lo tanto, los tumores con un probable origen en las CTNs de las áreas neurogénicas, se hubiesen excluido los pacientes que precisamente se hubiesen beneficiado de la irradiación de la ZSV.

Tampoco el grupo de **Chua et al.** (228) obtuvo resultados estadísticamente significativos, aunque en este caso sí detectaron cierta tendencia positiva. Analizaron retrospectivamente una serie de 49 pacientes diagnosticados de GB tratados algunos con una escalada de dosis hasta 70 Gy en una zona de *boost* y otros con el tratamiento convencional hasta 60 Gy. Observaron una tendencia a mejorar la SLP al irradiar la ZSV\_IL con una dosis media >60,6 Gy (HR 0,95 [IC95% 0,9 – 1] p=0,052) y cuando el 100% del volumen de la ZSV\_IL quedaba cubierto por la isodosis de 50 Gy (HR 0,52 [IC95% 0,27 – 1,02]; p=0,055). Adicionalmente, este estudio fracasó en demostrar que el tratamiento con escala de dosis hasta 70 Gy en comparación con el tratamiento de irradiación estándar a 60 Gy incrementaba la supervivencia de los pacientes.

El estudio más reciente publicado a fecha de hoy es el del grupo francés de **Khalifa et al.** (229). Su análisis, retrospectivo también, incluyó 34 pacientes con GB, pero únicamente participaron pacientes sometidos a resecciones quirúrgicas totales o parciales, excluyendo los biopsiados. Se generaron histogramas dosis-volumen, obteniéndose las dosis medias para el conjunto de volúmenes de la ZSV y se obtuvieron volúmenes de ZSV (%) que recibían 10, 20, 30, 40, 50 y 60 Gy seleccionándose, mediante un sistema estadístico interno, el punto de corte con el menor valor de *p*.

Una característica de este estudio es que realizaron el análisis con dos métodos distintos a la hora de diseñar la ZSV de acuerdo con los sistemas utilizados en

publicaciones anteriores. Se realizó un primer análisis en el que se incluían en el diseño de la ZSV las astas temporales (218,223–225,227,228) y un segundo análisis que no las incluía (222).

Identificaron que un V20 Gy > 84% en la ZSV\_BL (sin inclusión del asta temporal) actuaba como un factor pronóstico independiente para una mejor SLP (17,7 vs 5,2 meses; p=0,017), permaneciendo estadísticamente significativo en el análisis multivariante (HR=2,67; p=0,047).

Adicionalmente dicotomizaron a los pacientes según los valores de corte históricos de dosis media en los volúmenes de ZSV, 40 Gy (224,225) y 43 Gy (218). Se observó que los pacientes que recibieron una dosis  $\geq$ 40 Gy en la ZSV\_BL (sin inclusión del asta temporal) presentaron un incremento significativo de la SLP (9,4 vs 4,6 meses; p=0,023). No se obtuvieron resultados estadísticamente significativos con la dosis de 43 Gy, pero sí detectaron una tendencia a mejorar la SLP y la SG en los pacientes que recibieron una dosis media > 43 Gy en la ZSV\_IL (incluyendo el asta temporal). Este hallazgo podría ser debido a que la población incluida en el estudio presentaba una mayor proporción de tumores en contacto con la ZSV en el grupo de alta dosis en la ZSV\_IL (80%) en comparación con el grupo de baja dosis.

A continuación, se muestra una tabla que recoge los resultados de las series publicadas (*Tabla 5*):

Autor	N	Pobl. Incluida	Tratamiento	Dosis de corte	SLP HR	Valor p	SG HR	Valor p	Otros hallazgos
Evers, 2010 (218)	55	AA-GB	30-63 Gy (D media 59,4 Gy)	D <sub>mean</sub> ZSV_BL ( $\geq$ 43 Gy vs <43 Gy)	15 vs 7,2 m	<b>0,028</b>	NV		
Slotma, 2011 (221)	40	GB	60 Gy	D <sub>mean</sub> ZSV_BL ( $\geq$ 43 Gy vs <43 Gy)	13,2 vs 13,1 m	0,74	18,6 vs 20,1	0,93	Recaida distal D <sub>mean</sub> ZSV_CL ( $\geq$ 43 Gy vs <43 Gy) 11 vs 32%; p=0,016
Gupta, 2012 (222)	40	GB	60 Gy	ZSV_CL (>57,9 vs $\leq$ 57,9 Gy)	10 vs NR	<b>0,02</b>	14 vs NR	<b>0,05</b>	D <sub>mean</sub> ZSV 43 Gy no resultados significativos D <sub>mean</sub> 50 Gy no resultados significativos
				SVZ_IL >59,9 Gy (am)	HR 0,91	0,116	HR 0,87	<b>0,025</b>	
Lee, 2013 (223)	173	GB (focales)	60 Gy	Dosis ZSV_IL (>59,4 vs $\leq$ 59,4 Gy)	12,6 vs 9,9 m	<b>0,042</b>	25,8 vs 19,2	0,173	D <sub>mean</sub> 43 Gy no resultados significativos D <sub>mean</sub> ZSV_IL 50 Gy y 55 Gy no resultados significativos
Chen, 2013 (224)	116	GB	60 Gy	Pacientes con GTR, D <sub>mean</sub> ZSV_IL ( $\geq$ 40 vs <40 Gy)	15,1 vs 10,3 m	<b>0,023</b>	17,5 vs 15,6 m	<b>0,027</b>	
Elicin, 2014 (227)	60	GB	60 Gy	D <sub>mean</sub> ZSV_CL ( $>$ 59,2 vs <59,2Gy)	7,1 vs 10,37 m	<b>0,009</b>			
				D <sub>mean</sub> ZSV_IL >62,25 Gy (si IK $\geq$ 90)	↓ HR 2,58	<b>0,044</b>			
				D <sub>mean</sub> ZSV_IL >62,25 Gy (si NO contacto del tumor con ZSV)	↓ HR 10,57	<b>0,008</b>			
Ravind, 2015 (230)	50	GB	60 Gy	D <sub>mean</sub> ZSV_IL ( $\geq$ 50 vs <50 Gy)			19,83 vs 6,07 m	<b>0,031</b>	
Chua, 2016 (228)	49	GB	Dosis equivalente 70Gy (boost) 60 Gy	ZSV_IL >60,6 Gy	HR 0,95	0,052	HR 1,03	0,352	
Adeberg, 2016 (225)	54	GB	60 Gy	D <sub>mean</sub> ZSV_IL ( $\geq$ 40 vs <40 Gy)	8,5 vs 5,2 m	<b>0,013</b>			
				D <sub>mean</sub> ZSV_CL ( $\geq$ 30 vs <30 Gy)	10,1 vs 6,9 m	<b>0,025</b>			
Khalifa, 2017 (229)	43	GB (GTR, STR)	60 Gy	(TH-) D <sub>mean</sub> ZSV_BL ( $\geq$ 40 vs <40 Gy)	9,4 vs 4,6 m	<b>0,023</b>	22,7 vs 20,7 m	0,198	No hallazgos estadísticamente significativos al incluir el asta temporal.
				(TH-) V20 Gy ZSV_BL (>84% vs $\leq$ 84 Gy)	17,7 vs 5,2 m	<b>0,017</b>	20,3 vs 22,7 m	0,19	D <sub>mean</sub> 43 Gy no resultados significativos Contacto inicial con ZSV: ↓ SLP (p= 0,012)

**Tabla 5** Tabla resumen de los principales estudios acerca de la relación entre la dosis de radiación en la ZSV y la supervivencia. GTR, gross total resection (resección completa); STR, subtotal resection (resección parcial); TH, temporal horn (asta temporal)(TH-, no inclusión del asta temporal); am, análisis multivariante

Seis de los análisis describen mejores resultados en SLP y/o en SG con las altas dosis de radiación en la ZSV. Algunos de los estudios obtuvieron resultados significativos en la ZSV\_BL (218,229), pero en la mayoría de los casos los resultados positivos se obtuvieron al valorar la dosis recibida en la ZSV\_IL (223–225) pero sin consenso en el valor de las dosis. Dos de los estudios obtuvieron resultados negativos

(221,228), es decir, no hallaron ninguna relación estadísticamente significativa entre las dosis recibidas en los diferentes volúmenes de ZSV y la supervivencia de los pacientes. En el extremo opuesto tenemos dos series que apuntan a que la administración de ciertas dosis en la zona ZSV\_CL podría incluso ser contraproducente de cara a la supervivencia de los pacientes (222,227), aunque en el estudio de Gupta destacan una reducción de la SLP en relación con la dosis en la ZSV\_CL, mientras que observan un aumento de la SG con las altas dosis en la ZSV\_IL.

Además de los estudios publicados comentados con anterioridad, una revisión minuciosa de la bibliografía nos llevó a identificar, una serie de abstracts y trabajos que exploran el efecto de la dosis recibida en la ZSV sobre la supervivencia de los pacientes afectos de GB.

Identificamos dos estudios prospectivos del efecto de la dosimetría de la ZSV en la supervivencia, pero con conclusiones opuestas. El primero, una comunicación oral en la reunión de la ASTRO (*American Society for Radiation Oncology*) de 2015. Malik et al. (231) analizaron una serie de 54 pacientes afectos de GB tratados con dosis de radio-quimioterapia estándar en los que se incluía de manera intencionada dentro del campo de irradiación la ZSV\_IL y la ZSG del hipocampo ipsilateral a la lesión para que recibiesen una dosis mínima de 50 Gy. En este caso, dosis medias superiores a los 58 Gy en la ZSV\_IL se asociaron a un incremento de la SG (16 vs 14 meses; p=0,03). Dosis altas en la ZSG también se asociaron a una mejor supervivencia, pero sin alcanzar significancia estadística. El segundo es una abstract de Tonse et al. (232) en el que evaluaron 80 pacientes tratados con una dosis de RDT focal de 59,4 Gy en 33 fracciones con TMZ concomitante seguido de 6-12 ciclos de TMZ adyuvante a dosis estandar. Observaron que los pacientes que recibieron <59 Gy en la ZSV\_IL tuvieron mejor SLP (20,5 vs 9,7 meses; p = 0,016) y SG (20,6 vs 13,3 meses; p = 0,026) que aquellos que recibieron >59 Gy. Aquellos pacientes que recibieron <47,85 Gy en la ZSV\_CL presentaron una SLP significativamente mayor que aquellos que recibieron >47,85 Gy (35 vs 10,9 meses; p=0,014), pero sin observarse impacto en la SG.

Entre las series retrospectivas, Ravind et al. (230) recogieron 50 pacientes afectos de GB y observaron un aumento significativo de la SG en aquellos pacientes que recibieron una dosis media >50 Gy en la ZSV\_IL (19,83 vs 6,07 meses; p=0,031). En este mismo estudio se observó que la administración de una dosis media >37 Gy en la ZSV\_CL se asociaba a un aumento no significativo de la SG (ZSV\_CL 3 mm 16,73 vs

8,73 meses; p=0,305) y (ZSV\_CL 5 mm 19,83 vs 8,73 meses; p= 0,118). Anker et al. (233) revisaron una serie de 88 GB y encontraron reducciones de la SLP pero no de la SG en el análisis univariante en aquellos pacientes que recibían una dosis >56,4 Gy en la ZSV\_IL. Foro et al. (234) fueron los únicos en obtener una mejoría significativa de la SG y la SLP en una serie de 53 pacientes cuando la ZSV\_CL recibía una dosis >51 Gy (HR 0,195 [IC95% 0,1 - 0,7] y HR 0,112 [IC95% 0,02 – 0,4] respectivamente). En la serie de 58 pacientes de Sakuramachi et al. (235) obtuvieron una reducción significativa de la SLP con dosis >58,4 Gy en la ZSV\_IL, pero sin efecto en la SG.



## **4. Hipótesis y objetivos**



## 4.1. Hipótesis de trabajo

La hipótesis de este proyecto de tesis doctoral se compone de dos apartados:

- A. El **contacto anatómico** inicial de la lesión de glioblastoma con la zona subventricular podría influir en la supervivencia de los pacientes y en el tipo de recaída.
- B. La **dosis de radiación** recibida de manera incidental en los volúmenes de la zona subventricular, en aquellos pacientes con glioblastoma que reciben radioterapia, podría influir en la supervivencia libre de progresión y en la supervivencia global.

## 4.2. Objetivos

- A. 1** Determinar en los pacientes afectos de glioblastoma, si el contacto anatómico inicial de la lesión con la zona subventricular tiene influencia en la supervivencia, el tipo de presentación y el patrón de recaída de la enfermedad.
  - a. Evaluar el efecto en la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global.
  - b. Analizar el efecto en el tipo de recaída.
  - c. Analizar el efecto en la focalidad al diagnóstico y en la recaída
  - d. Analizar el efecto en el patrón de recaída.
- A. 2** Comparar la clasificación dicotómica de las lesiones de GB en GB\_ZSV+ y GB\_ZSV- y el método de clasificación de Lim respecto a sus asociaciones clínicas.
- B. 1.** Establecer, en los pacientes afectos de glioblastoma que han recibido radioterapia, una dosis umbral de radiación en la zona subventricular, a partir de la cual se observen diferencias en el tiempo de supervivencia libre de progresión y/o de supervivencia global.



## **5. Material y métodos**



## 5.1 Población incluida

Se ha realizado una revisión y análisis retrospectivo de una serie de 133 pacientes afectos de GB primario tratados de manera consecutiva en el servicio de Oncología Radioterápica del Institut Català d'Oncologia (ICO Badalona) - Hospital Universitari Germans Trias i Pujol de Badalona, Barcelona, entre enero de 2010 y julio de 2016. Los datos han sido obtenidos mediante una revisión de la información guardada en una base de datos electrónica intra-hospitalaria creada de manera prospectiva para analizar los resultados y evolución de los gliomas del centro. Los tumores incluidos en nuestra serie han formado también parte de una base de datos más amplia de los diferentes centros catalanes cuyo objetivo era el análisis genómico como parte de un proyecto becado por la Marató de TV3.

A continuación, se detallan los criterios de inclusión en la revisión:

- **Confirmación histopatológica de GB** tras una intervención quirúrgica inicial (incluyendo resecciones completas, parciales y sólo biopsias).
- **GB primario**
- **Disposición de imágenes radiológicas de RM previas a la intervención quirúrgica** para poder valorar la relación anatómica de la lesión inicial con la ZSV
- **Disposición de imágenes radiológicas posteriores a la intervención quirúrgica.** A aquellos pacientes a los que se sometió a una biopsia como único abordaje quirúrgico, se les realizó una TC en las primeras 24-48 horas posteriores a la cirugía para descartar hemorragia. En aquellos pacientes sometidos a una resección tumoral se realizó una RM entre las 48-72 horas posteriores a la intervención para valorar el grado de resección (resección parcial vs completa).
- **Haber completado el curso de RDT**
- **Disposición de imágenes radiológicas de la primera recaída radiológica tras completar el curso de RDT o, en su defecto, fecha de la progresión clínica.**

Aquellos pacientes con historia previa de irradiación de cabeza o cuello fueron descartados del estudio.

## 5.2. Datos radiológicos

Para determinar la presentación al diagnóstico de la lesión (focal vs multifocal) y su relación anatómica con la ZSV se revisaron las imágenes preoperatorias axiales de RM, en concreto las secuencias potenciadas en T1-Gadolino y las secuencias FLAIR o, en su defecto, T2-dark fluid.

La enfermedad multifocal al diagnóstico se reconoció por la presencia de lesiones no contiguas a la lesión principal captante de contraste en la secuencia T1-Gadolino o la secuencia T2/FLAIR y que no fuesen características de lesiones inespecíficas de la sustancia blanca, siendo sospechosas de corresponder a lesión tumoral.

Las lesiones fueron clasificadas en lesiones con contacto anatómico con la ZSV (**GB\_ZSV+**) y lesiones sin contacto anatómico con la ZSV (**GB\_ZSV-**). Adicionalmente, todas las lesiones se catalogaron según la clasificación establecida por Lim et al. (212) en los grupos I, II, III o IV, basándose en la presencia de contacto con la ZSV y/o con el cortex cerebral. Dada la dificultad para diferenciar entre edema vasogénico no tumoral vs área de infiltración tumoral en la secuencia FLAIR, se definieron como tumores en contacto con la ZSV aquellos que presentaban una distancia de 0 mm entre la lesión tumoral con captación de contraste en la secuencia T1-Gado y la ZSV, al igual que se describe en estudios previos (211,212,214–216,229).

Las imágenes postoperatorias de RM potenciadas en T1-Gadolino se emplearon para distinguir los diferentes grados de resección quirúrgica de la lesión. Los pacientes fueron catalogados de resección quirúrgica completa de la lesión en caso de ausencia de captación residual de contraste, mientras que aquellos con presencia de captación de contraste remanente fueron clasificados de resección parcial. A pesar de la publicación de los nuevos criterios RANO para la evaluación del grado de resección quirúrgica y que tienen en cuenta tanto el componente con captación de contraste como el componente sin captación de contraste (236), en esta revisión se han empleado para la clasificación únicamente las imágenes postoperatorias potenciadas en T1-Gadolino ya que es un método utilizado ampliamente en varios estudios en el momento en que llevamos a cabo nuestro análisis y que facilita y permite la comparación con los estudios previamente publicados (215–217,229).

### **5.3. Tratamiento**

Todos los pacientes incluidos en el estudio fueron sometidos a una biopsia o a una resección quirúrgica inicial de la lesión, según las posibilidades que ofreciesen las características radiológicas iniciales de la lesión (multifocalidad, localización, etc.) y el estado general del paciente (valorado según el índice de Karnofsky). A continuación, todos ellos recibieron terapia adyuvante con radioterapia como se especifica a continuación.

#### ***5.3.1. Especificaciones de dosis y esquemas de radiación:***

El presente trabajo recoge pacientes tratados con 2 esquemas principales de radioterapia adyuvante indicados según criterio médico. Un primer esquema normofraccionado clásico de radioterapia focal hasta 60 Gy en 30 fracciones a razón de 2 Gy/fr, una fracción al día, 5 días a la semana y un segundo esquema de radioterapia hipofraccionada hasta 40,05 Gy en 15 fracciones de 2,67 Gy/fr, 1 fracción al día, 5 días a la semana.

En 3 casos se realizó una variación del esquema normofraccionado reduciendo la dosis total a 54 Gy, condicionada por la tolerancia de dosis máxima de órganos de riesgo cercanos (vías ópticas y tronco cerebral). En 1 caso se modificó el esquema clásico a 56 Gy a 1,8 Gy por fracción, con la intención de mejorar la tolerancia del paciente al tratamiento.

#### ***5.3.2. Diseño del tratamiento:***

Previamente a la planificación del tratamiento con radiación, se realizó a todos los pacientes una TC en la posición de tratamiento (paciente en decúbito supino empleando una máscara termoplástica corta de sujeción de la cabeza para asegurar la inmovilización adecuada durante la terapia y asegurar la reproducibilidad). La imagen abarcó desde el vértice craneal hasta el borde inferior de la tercera vértebra cervical, con una distancia entre cortes de 2,5 mm.

Para la planificación de los volúmenes de tratamiento se procedió a la fusión de la imagen de la TC de planificación con la imagen de RM cerebral realizada 48-72 horas posteriores a la intervención en los casos de resección completa o parcial. En los casos sometidos a biopsia se emplearon las imágenes de la RM del diagnóstico. Las

secuencias seleccionadas para la fusión fueron las imágenes axiales del T1-Gado y la secuencia T2/FLAIR. Ambas secuencias aportan una información volumétrica de los límites tumorales y de su infiltración. El T1-Gado permite identificar lesiones residuales macroscópicas con captación de contraste, mientras que la secuencia T2/FLAIR, de valoración más compleja, permite identificar zonas de edema peri-tumoral debidas a cambios postquirúrgicos o por efecto masa tumoral, así como áreas de infiltración tumoral subclínica.

El diseño y planificación del tratamiento se realizó sobre la imagen de TC sirviéndose del programa EclipseTM EclipseTM (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA). El diseño de volúmenes de RDT se efectuó siguiendo las guías de contorneo de la EORTC (104) (*Tabla 6*) y se aplicaron las limitaciones de dosis a los órganos de riesgo (OARs, *Organ at Risk*) (237) según se muestra a continuación (*Tabla 7*):

Volúmenes de tratamiento EORTC
<b>Fase 1 (60 Gy en 30 fracciones)</b>
GTV = Cavidad quirúrgica + cualquier captación residual de contraste (secuencia T1-Gadolino)
<i>GTV debería incluir todas las captaciones de contraste en la secuencia T1-Gadolino. De todas formas, algunas captaciones de contraste podrían corresponder a áreas de gliosis o infarto postquirúrgico. La comparación entre la RM de planificación y la RM preoperatoria puede ayudar a discernir cambios vasculares postquirúrgicos.</i>
<i>En pacientes con GB secundarios, áreas sin captación de contraste, también pueden pertenecer al volumen tumoral, por lo que en estos casos debe considerarse incluir en el GTV las hiperintensidades observadas en la secuencia T2/FLAIR de RM.</i>
CTV = GTV + margen 2 cm
<i>El margen de 2 cm debe aplicarse en todas direcciones y debe ser reducido y ajustado a barreras anatómicas como estructuras óseas craneales, ventrículos, hoz del cerebro, tentorio cerebelar, vías y quiasma óptico y tronco cerebral.</i>
PTV1 = CTV + margen 3-5 mm
EORTC 22981/22961, 26071/22072 (Centric), 26981-22981, AVAglio

**Tabla 6.** Diseño de volúmenes. Adaptación de Niyazi, Radiother Oncol, 2016 (104).

GTV (Gross Tumor Volume): volumen de lesión macroscópico.

CTV (Clinical Target Volume): GTV + área de infiltración subclínica

PTV (Planning Target Volume): Concepto geométrico. CTV + margen debido a movimientos internos de la estructura (anatómicos) y externos (error de posicionamiento y error de máquina)

OAR (Organ at Risk): órganos cercanos a la lesión y de los que tenemos que tener presente la radio-tolerancia con el fin de preservar su funcionalidad.

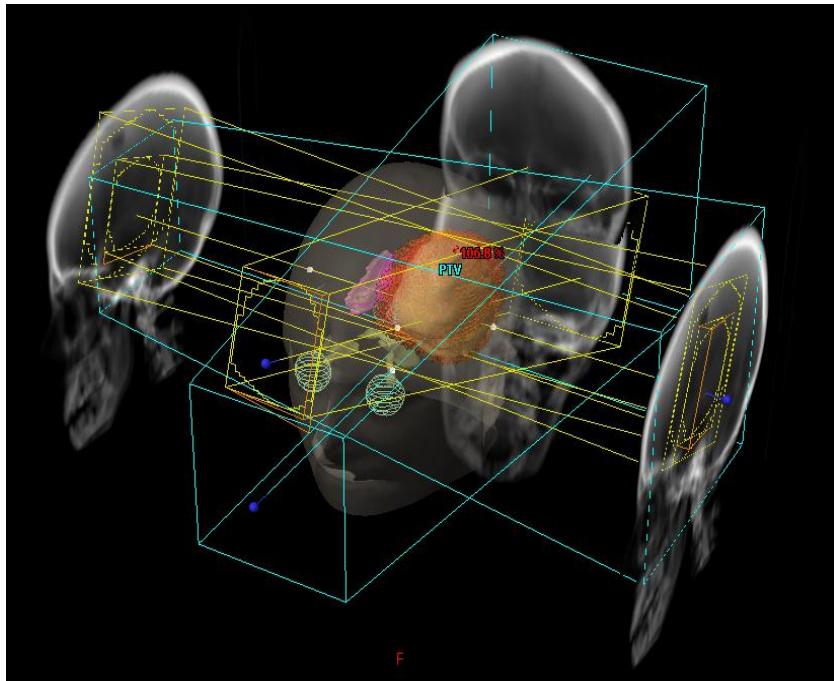
OAR	Diseño	Límites de dosis	Toxicidad
<b>Cóclea</b>	Anterior al límite lateral del canal auditivo interno (identificable en ventana ósea en TC)	$D_{mean} < 45 \text{ Gy}$ $D_{mean} < 32 \text{ Gy}$	Sordera Tinitus
<b>Cristalino</b>	Intraocular. Margen anterior globo ocular (identificable en TC)	$D_{0.03 \text{ cc}} < 10 \text{ Gy}^*$	Cataratas
<b>Glándulas lacrimales</b>	Fosa lacrimal. Margen supero-externo de cada órbita.	$D_{max} < 40 \text{ Gy}$ $D_{mean} < 25 \text{ Gy}$	Queratoconjuntivitis seca
<b>Hipocampos</b>	En el interior de la parte medial e interna del lóbulo temporal, bajo la superficie cortical	$D_{40\%} \leq 7,3 \text{ GY}$	Pérdida de memoria
<b>Hipófisis</b>	Base del cerebro, en la silla turca, en el hueso esfenoides.	$D_{max} < 50 \text{ Gy}$ $D_{mean} < 45 \text{ Gy}$ $D_{mean} < 20 \text{ Gy}$	Panhipopituitarismo Deficiencia hormona del crecimiento
<b>Quiasma</b>	Fosa cerebral anterior, por delante y superior a la silla turca.	$D_{max} < 55 \text{ Gy}$ $D_{0.03 \text{ cc}} < 55 \text{ Gy}$	
<b>Nervio Óptico</b>	Primer segmento: intraocular (no se contornea) Segundo segmento: intra-orbitario. El nervio queda comprendido en un cono formado por los músculos rectos del ojo y se sumerge en la grasa retro-ocular. Tercer segmento: intra-canicular. El nervio atraviesa el foramen óptico acompañado por la arteria oftálmica. Cuarto segmento: intracraneal. Mide 1 cm y el nervio está comprendido entre el foramen óptico y el quiasma óptico.	$D_{max} \leq 54 \text{ Gy}$ $D_{0.03 \text{ cc}} < 55 \text{ Gy}$	Neuropatía óptica
<b>Cornea</b>	Interior del globo ocular	$D_{0.03 \text{ cc}} \leq 50 \text{ Gy}$	Erosión/ Ulceración
<b>Retina</b>		$D_{0.03 \text{ cc}} \leq 45 \text{ Gy}$	Pérdida de visión
<b>Tronco cerebral</b>	Límite Superior: Mesencéfalo Límite Inferior: foramen magno	Superficie: $D_{0.03 \text{ cc}} \leq 60 \text{ Gy}$ Interior: $D_{0.03 \text{ cc}} \leq 54 \text{ Gy}$	Neuropatía craneal permanente o necrosis
<b>Piel</b>	Superficie calota	$D_{0.03 \text{ cc}} \leq 25 \text{ Gy}$	Alopecia permanente

**Tabla 7** Tabla de limitación de dosis a OAR. \*Al contornear los OAR en RM siempre debe corroborarse con la imagen de la TC. \*Dado el fácil tratamiento de las cataratas, dosis máximas superiores al límite establecido nunca deben comprometer la cobertura del PTV.

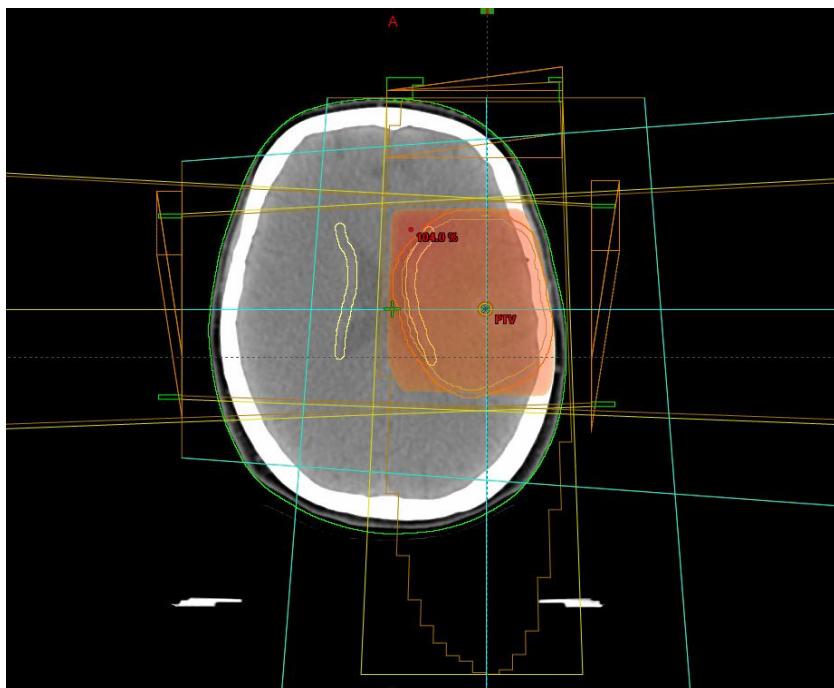
La prescripción se realizó siguiendo las guías ICRU 50 & 62 (238,239), al 100% en el iso-centro, asegurando una cobertura del al menos el 95% del volumen del PTV con la isodosis del 95%. Para los tratamientos con IMRT (*Intensity Modulated Radiotherapy*) /VMAT (*Volumetric Arc Therapy*) se siguieron las especificaciones de la ICRU 83 (240).

La RDT se administró mediante una técnica conformada en 3 dimensiones o bien con una técnica de IMRT tipo VMAT empleando fotones de una energía mínima de 6 MV. La selección de la energía apropiada de los fotones y la distribución de los campos de tratamiento se basó en la optimización de la dosis de radiación dentro del volumen diana y la reducción de dosis en tejido sano no diana (*Figura 15 a,b*).

Durante el tratamiento se procedió a la verificación diaria del posicionamiento mediante imágenes ortogonales o mediante imágenes de TC realizadas con el mismo acelerador lineal (ConebeamCT).



**Figura 15 a.** Imagen volumétrica de la planificación de los campos de tratamiento. Delimitación del volumen cerebral cubierto por la isodosis del 95%.



**Figura 15 b.** Imagen en plano axial de la planificación de los campos de tratamiento. Delimitación del volumen cerebral cubierto por la isodosis del 95%.

### 5.3.3. Especificaciones de la quimioterapia y otras terapias:

La mayoría de los pacientes incluidos en la muestra realizaron un tratamiento estándar según recomendaciones de la EORTC y el NCI de Canada (105) con TMZ a dosis de 75 mg/m<sup>2</sup> diaria concurrente a la RDT, seguido de hasta 6 ciclos de TMZ adyuvante 150-200 mg/m<sup>2</sup>/día, durante 5 días, cada 28 días.

Algunos de los pacientes de la serie se incluyeron en estudios clínicos (EC), lo que condicionó en algunos casos, variaciones en el tratamiento farmacológico administrado. A continuación, se detallan los EC y los pacientes incluidos en cada uno de ellos.

- EORTC\_26082-22081 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01019434) (241): Estudio Fase II diseñado para documentar la eficacia del Temsirolimus (CCI-779) en pacientes con diagnóstico primario de GB sin metilación del promotor de MGMT, tratados con Temsirolimus neoadyuvante, concomitante y adyuvante a la RDT estándar. Grupo control con tratamiento estándar combinado RDT-TMZ según esquema Stupp.

*3 pacientes incluidos: 2 de ellos aleatorizados al brazo experimental y 1 al brazo control*

- AVAglio (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00943826) (121): Estudio Fase III aleatorizado BVZ, TMZ y RDT seguido de BVZ y TMZ adyuvantes vs placebo, TMZ y RDT seguido de placebo y TMZ adyuvante en pacientes con diagnóstico primario de GB.

*6 pacientes incluidos: 4 de ellos aleatorizados al brazo experimental y 2 al brazo con placebo*

- GENOM\_009 (EudraCT Number: 2009-010337-45) (242): Ensayo Fase II aleatorizado de tratamiento neoadyuvante con 2 ciclos de TMZ a dosis extendidas, previos al tratamiento concomitante de RDT-TMZ y posterior adyuvancia con TMZ vs el mismo esquema de tratamiento con BVZ, en pacientes afectos de GB resecable.

*18 pacientes incluidos: 11 de ellos aleatorizados a recibir BVZ adicional*

- EF-14 (clinicaltrials.gov Identifier: NCT00916409) (243): Estudio aleatorizado para documentar el efecto en la supervivencia del TTFIELDS asociado a la adyuvancia con TMZ vs adyuvancia con TMZ sola en pacientes con diagnóstico primario de GB.

*5 pacientes incluidos, 3 en el brazo experimental TTFIELDS*

- GENOM\_008 (EudraCT Number: 2008-006728-73): Ensayo Clínico Fase II, de tratamiento neoadyuvante de Sunitinib (SU11248) previo al tratamiento con irradiación y concomitante a la misma, en pacientes con GB biopsiado.

*1 paciente incluido*

- GEINO14 (EudraCT number: 2014-000838-39): Estudio Fase II de continuación o no continuación con 6 ciclos de TMZ tras los 6 primeros ciclos de tratamiento estándar en primera línea en pacientes con GB.

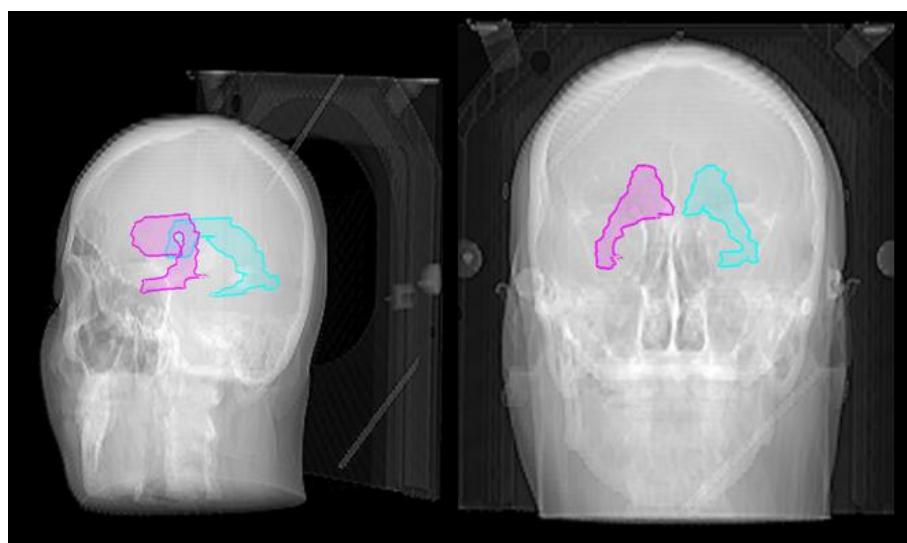
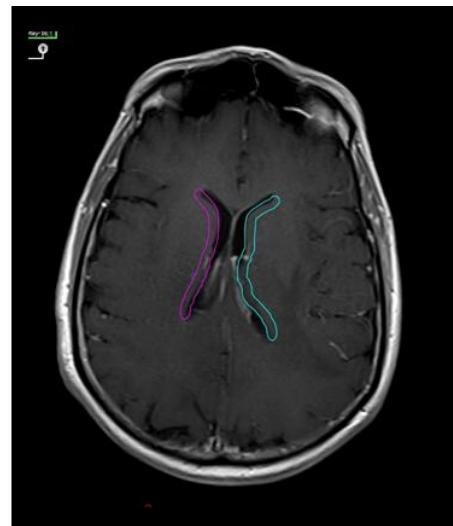
*7 pacientes incluidos: 4 de ellos aleatorizados a recibir 6 ciclos adicionales de TMZ adyuvante*

- CA209-498 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02617589): Ensayo Clínico Fase III aleatorizado de Nivolumab-TMZ vs TMZ en combinación con RDT en pacientes con reciente diagnóstico de GB sin metilación del promotor de MGMT.

*1 paciente incluido*

#### **5.4. Diseño de la Zona subventricular**

El diseño de la ZSV se realizó en base a las recomendaciones de contorno de Barani (219) sobre la imagen inicial de la TC de planificación del tratamiento. La ZSV se definió como el área que comprende un margen lateral de 4 mm a lo largo de los ventrículos laterales, incluyendo ambas astas temporales (*Figura 16*). Se delimitaron de manera individual la ZSV\_IL al tumor, la ZSV\_CL al tumor y el área comprendida por la ZSV\_BL. El epicentro tumoral se empleó para determinar la lateralidad del tumor, a pesar de que éste alcance o rebasase la línea media (223).



**Figura 16.** Diseño de los volúmenes subventriculares

## 5.5. Recogida de datos dosimétricos

Se generaron histogramas dosis-volumen (HDV) de tratamiento sobre el plan de radioterapia original para cada uno de los pacientes, obteniendo para cada individuo los valores de dosis media ( $D_{mean}$ ) y dosis mediana ( $D_{median}$ ) recibidas de manera incidental durante el curso de la RDT sobre la ZSV\_IL, la ZSV\_CL y la ZSV\_BL. En el subgrupo de pacientes tratados con 60 Gy normofraccionados se recogieron, para cada uno de los 3 volúmenes de ZSV, los valores en % del volumen de estructura que

recibió 10, 20, 30, 40, 50 y 60 Gy (V(10 Gy), V(20 Gy), V(30 Gy), V(40 Gy), V(50 Gy) y el V(60 Gy)), respectivamente.

Asimismo, se registraron los volúmenes en centímetros cúbicos de la ZSV\_IL, la ZSV\_CL y la ZSV\_BL, así como los volúmenes de los CTVs para cada paciente.

Para poder realizar de manera conjunta el análisis de los diferentes fraccionamientos, en aquellos pacientes tratados con cualquier esquema de RDT que difiriese de los 2 Gy/fr, se calculó la Dosis Equivalente a 2 Gy (EQD2, del inglés *Equivalent Dose*) para los valores de  $D_{mean}$  y  $D_{median}$  recibidos en los volúmenes de la ZSV. Este concepto hace referencia a la dosis total en fracciones de 2 Gy que causaría la misma cantidad de muerte celular en un determinado tejido, siendo su fórmula de cálculo:

$$EQD2 = D \times \frac{d + \alpha/\beta}{2 + \alpha/\beta}$$

Siendo:

**D**, dosis total administrada

**d**, dosis/fracción (Gy)

**$\alpha/\beta$  (Gy)** del tejido: En este estudio la ZSV se valoró como un órgano de riesgo y se calculó la dosis biológica efectiva recibida tomando un valor  $\alpha/\beta$  de 2,1 para tejido normal (225).

## 5.6. Evaluación del patrón de recaída

En el espacio de 4 a 6 semanas tras la finalización del tratamiento con radiación se realizó una RM multiparamétrica y, posteriormente, se realizaron con un intervalo de 3 meses hasta la recaída.

Cualquier situación de sospecha de pseudoprogresión fue confirmada o descartada con una ulterior RM. Para la diferenciación de los casos de progresión y pseudoprogresión, se emplearon los criterios RANO (42) y todas las recurrencias

fueron revisadas y confirmadas por un neuro-radiólogo con experiencia dentro de un Comité Multidisciplinar de Tumores Cerebrales del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.

Para el análisis del patrón de recurrencia se empleó la clasificación de Adeberg et al. (201) en local, ipsilateral, ipsilateral + contralateral, contralateral y local + ipsilateral. También se clasificó la recaída según la focalidad en focal o multifocal y su extensión en contralateral y no contralateral.

Las imágenes de RM potenciadas en T1-Gado que definían la recaída fueron importadas al sistema de planificación EclipseTM (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA) y fusionadas de manera retrospectiva con las imágenes de la TC de planificación. De esta manera se aplicó otro sistema de clasificación de la recaída según la relación con las líneas de isodosis (228). Se clasificó la recidiva en central (dentro de la dosis del 95%), *in-field* (entre las isodosis del 80-95%), marginal (entre las isodosis del 20-80%) y distal (más allá de la isodosis del 20%).

## 5.7. Metodología Estadística

Se realizó un análisis descriptivo en el que los datos se expresaron en frecuencia y porcentaje en el caso de variables categóricas y en media o mediana e intervalo para las variables continuas. Para la comparación entre grupos de datos cualitativos se empleó un test de Chi-cuadrado, aplicando el test exacto de Fisher en caso necesario.

Las tablas y curvas de supervivencia se elaboraron según el método de estimación de Kaplan Meier, sirviéndonos de un test de Log-Rank para la comparación de las curvas.

La supervivencia libre de progresión (SLP) se definió como el tiempo entre la cirugía y la primera recaída tras completar la RDT confirmada radiológicamente o, en su defecto, fecha de la recaída clínica confirmada por un médico especialista. Los pacientes que todavía no habían presentado progresión y permanecían vivos en el momento del análisis, fueron censurados a fecha del último seguimiento médico registrado para el cálculo de la supervivencia.

Se definió la supervivencia global (SG) como el tiempo transcurrido entre la fecha de la cirugía y la muerte del paciente o, en caso de censura, el último seguimiento médico registrado.

En cuanto a los datos dosimétricos, se extrajeron los valores de la  $D_{mean}$  y la  $D_{median}$  recibidas en cada uno de los tres volúmenes de ZSV (ZSV\_IL, ZSV\_CL y ZSV\_BL) y se calculó el valor EQD2 correspondiente a estas variables citadas, en aquellos pacientes que no fueron tratados de manera normofraccionada (dosis 2 Gy/fr). Se realizó un primer análisis de toda la población ( $n=133$ ) y, a continuación, un análisis en solitario del subgrupo de pacientes tratados con el esquema de 60 Gy normofraccionado ( $n=103$ ).

Adicionalmente, sólo en el grupo de pacientes tratados con el esquema clásico de RDT de 60 Gy en 30 fracciones, se dicotomizó a los pacientes empleando como punto de corte las  $D_{mean}$  publicadas como significativas de 40 Gy (224) y 43 Gy (218) para cada una de las estructuras de la ZSV. También se recogieron, únicamente para el grupo tratado con 60 Gy normofraccionados y para cada uno de los volúmenes de ZSV, los datos del porcentaje de volumen que recibió 10, 20, 30, 40, 50 y 60 Gy.

Se realizó un análisis univariante para la identificación de factores pronósticos de SLP y SG: en este caso se empleó la estimación de Kaplan-Meier y el test de log-rank al considerar las variables como categóricas y un modelo de regresión de Cox al tratarlas como variables continuas.

Tanto para  $D_{mean}$ ,  $D_{median}$  como para los valores V10, V20, V30, V40, V50 y V60 Gy para cada uno de los 3 volúmenes de ZSV, se empleó el paquete “maxstat” del software R v 3.4 para estudiar la existencia de un punto de corte con mayor significación estadística de cara a SLP y a SG. Este método nos permitió analizar puntos de corte óptimos con el enfoque de valor de  $p$  mínimo que nos pudiesen definir dos grupos diferenciados (un grupo de “alta dosis” y un grupo de “baja dosis”) de cara a las curvas de SLP y SG.

Se realizó un análisis multivariante de la supervivencia (SLP y SG) utilizando el modelo de regresión de Cox y únicamente se incluyeron las variables que resultaron estadísticamente significativas en el análisis univariante.

Para todo el análisis estadístico se consideró significación estadística si  $p < 0,05$ . El análisis estadístico se ejecutó mediante los programas estadísticos SPSSv.24 y R v 3.4.



## **6. Descripción de la muestra y resultados**



## **6.1. Características clínicas y radiológicas de los pacientes al diagnóstico**

Se incluyeron en el estudio 133 pacientes consecutivos con confirmación anatomo-patológica de GB en el ICO Badalona – Hospital Universitari Germans Trias i Pujol (Badalona, Barcelona) entre enero de 2010 y julio de 2016. La muestra se componía de 84 hombre (63%) y 49 mujeres (37%), siendo la mediana de edad al diagnóstico de 63 años (intervalo 30-78 años).

La localización temporal de la lesión tumoral fue la más frecuente, hallándose en 65 pacientes (49%), siendo la frontal la segunda en frecuencia con 39 casos (29%). En 26 pacientes (20%) se detectó una presentación parietal, siendo la occipital la menos frecuente apreciándose en 3 casos (2%). Al diagnóstico, se apreciaron 102 (77%) lesiones focales y 31 (23%) multifocales.

Un total de 68 (51%) de las lesiones en nuestro estudio presentaban al diagnóstico contacto directo entre la lesión con captación de contraste y la ZSV. Al incluir en la valoración el contacto con el córtex cerebral, observamos un porcentaje importante de las lesiones al diagnóstico, un total de 44 (33%), se presentaron como lesiones periféricas, en contacto con el córtex cerebral, pero no con la ZSV. Hasta 39 (29%) lesiones presentaban únicamente contacto con la ZSV, sin afectar al córtex, mientras que 29 (22%) presentaban contacto con ambas estructuras y sólo 21 (16%) lesiones no presentaban contacto con ninguna de ellas. Únicamente se observó contacto leisional con el CC en 12 pacientes (9%).

En cuanto al tipo de cirugía, 62 (47%) pacientes fueron sometidos a una biopsia, mientras que en 59 (44%) pacientes pudo realizarse una resección parcial de la lesión y en 12 (9%) casos una resección completa.

El estado de metilación del promotor de MGMT fue evaluado en 121/133 (91%) de las lesiones, detectándose metilación en 63 (52%) de los casos, resultando los 58 (48%) restantes no metilados.

Cabe destacar que 41 (31%) pacientes fueron incluidos en algún EC.

Todos los pacientes completaron un curso de RDT adyuvante a la cirugía. Un total de 105 (79%) pacientes fueron tratados con un esquema clásico de 60 Gy normofraccionados mientras que 24 (18%) recibieron un esquema de 40 Gy hipofraccionados. En un caso (1%) se adaptó la dosis total y el fraccionamiento a 55,8 Gy en fracciones de 1,8 Gy para una mejor tolerancia y en 3 (2%) pacientes se limitó la

dosis total a 54 Gy normofraccionados para no superar la dosis máxima de tolerancia en alguno de los OAR (nervio óptico, quiasma y/o tronco cerebral). Un total de 126 (95%) pacientes recibió tratamiento concomitante con TMZ y 100 (75%) recibieron TMZ adyuvante, con una media de 4 ciclos (intervalo 1 y 12 ciclos). En 13 (10%) casos se administró BVZ adicional durante la concomitancia dentro del EC AVaro (244).

En el momento del análisis, tras una mediana de tiempo de seguimiento de 18,6 meses (IC95% 15,9 – 21,2), el 97,7% de los pacientes había progresado una vez completado el curso de RDT. Respecto al resto, un paciente murió por un infarto de miocardio sin haberse objetivado recaída y dos pacientes seguían libres de progresión tras finalizar la RDT.

De los pacientes con progresión de la enfermedad, 102 (78,5%) casos presentaron una progresión objetivada radiológicamente en una de las RM de seguimiento. Estos pacientes han sido clasificados como progresión de tipo radiológico, mientras que en 28 (21,5%) pacientes de la muestra se apreció un tipo de progresión calificada como “clínica”, es decir, por empeoramiento súbito del estado clínico del paciente sin llegar a confirmar radiológicamente con RM la recaída. Este segundo grupo de pacientes, tenían, en su mayoría, una TC cerebral realizada de manera urgente para descartar hemorragia y/o edema.

Se evaluó detalladamente el patrón de recaída de los 102 pacientes con progresión confirmada radiológicamente. En 59 (58%) casos la lesión se presentó con un patrón de recaída multifocal, mientras que en los 43 (42%) restantes se presentó focalmente.

Al emplear la clasificación de Adeberg (201) se observó una recaída local, en el foco inicial de enfermedad, asociada a algún o algunos focos de enfermedad ipsilateral en 41 (40%) pacientes. El siguiente patrón en frecuencia fue la recaída puramente local, hallándose en 39 (38%) de los casos. Un total de 13 (13%) pacientes presentaron simultáneamente focos de enfermedad ipsilaterales y contralaterales a la recaída, mientras que el foco de recaída fue ipsilateral en seis (6%) casos y contralateral en tres (3%) casos.

El análisis del patrón de progresión según las isodosis del tratamiento aplicando la clasificación de Chua (228) se realizó en 101 pacientes dado que, para uno de los 102 pacientes con progresión radiológica sólo estaban disponibles las imágenes de neuronavegador. Entre estos 101 pacientes, un total de 83 (83%) presentaron una recaída central (dentro de la isodosis del 95%), apreciándose en 5 (5%) casos una

recaída *in-field* (entre las isodosis del 80-95%), en otros cinco (5%) pacientes una recaída marginal (entre las isodosis del 20-80%) y en ocho (8%) de los pacientes una recaída distal (más allá de la isodosis del 20%).

Adicionalmente nuestro grupo realizó una adaptación de la clasificación de Chua, originariamente basada en la secuencia T1-Gado, aplicándola a la secuencia T2/FLAIR. Con esta modificación observamos que en 44 (44%) pacientes la recaída se presentó como central (dentro de la isodosis del 95%), en 10 (9%) casos la recaída fue *in-field* (entre las isodosis del 80-95%), en 36 (36%) marginal (entre las isodosis del 20-80%) y en 11 (11%) pacientes el patrón de recaída resultó distal (más allá de la isodosis del 20%).

Las características clínicas y radiológicas de los pacientes quedan recogidas en la siguiente tabla (*Tabla 8a y 8b*).

Características Clínicas	N = 133
<b>Edad al diagnóstico (años)</b> (mediana, intervalo)	63 (30-78)
<b>Sexo</b>	
Hombre	84 (63%)
Mujer	49 (34%)
<b>Tipo de cirugía</b>	
Biopsia	62 (47%)
Resección parcial	59 (44%)
Resección completa	12 (9%)
<b>Estado MGMT</b>	
No metilado	58 (44%)
Metilado	63 (47%)
No valorado	12 (9%)
<b>KPS</b>	
≤ 70	80 (60%)
> 70	53 (40%)
<b>Esquema RDT</b>	
60 Gy a 2 Gy/f	105 (79%)
40 Gy a 2,66 Gy/f	24 (18 %)
56 Gy a 1,8 Gy/f	1 (1%)
54 Gy a 2 Gy/fr	3 (2%)
<b>TMZ concomitante</b>	

No	7 (5%)
Sí	126 (95%)
<b>BVZ concomitante</b>	
No	120 (90%)
Sí	13 (10%)
<b>TMZ adyuvante</b>	
No	33 (25%)
Si	100 (75%)
n ciclos (media, intervalo)	4 (1-12)
<b>Adyuvancia adicional</b>	
No	124 (93%)
Sí	9 (7%)
<b>Tipo de progresión (n=130)</b>	
Radiológica	102 (78,5%)
Clínica	28 (21,5%)

**Tabla 8 a.** Datos descriptivos clínicos de la población de estudio

Características Radiológicas	N=133
<b>Localización tumoral</b>	
Frontal	39 (29%)
Temporal	65 (49%)
Parietal	26 (20%)
Occipital	3 (2%)
<b>Afectación al diagnóstico del CC</b>	
No	121 (91%)
Sí	12 (9%)
<b>Focalidad tumoral al diagnóstico</b>	
Focal	102 (77%)
Multifocal	31 (23%)
<b>Contacto con ZSV</b>	
No	65 (49%)
Sí	68 (51%)
<b>Clasificación de Lim</b>	
ZSV +, cortex +	29 (22%)
ZSV +, cortex -	39 (29%)
ZSV -, cortex +	44 (33%)
ZSV -, cortex -	21 (16%)

Características Radiológicas	N=102
<b>Recaída</b>	
<b>Focalidad tumoral en la recaída</b>	
Focal	43 (42%)
Multifocal	59 (58%)
<b>Clasificación de Adeberg en la recaída</b>	
IPL + CTL	13 (13%)
IPL	6 (6%)
Local	39 (38%)
CTL	3 (3%)
Local + IPL	41 (40%)
<b>Clasificación de Chua (T1Gadolinio)</b>	
central (95%)	83 (82%)
<i>in-field</i> (80-95%)	5 (5%)
marginal (20-80%)	5 (5%)
distal (>20%)	8 (8%)
<b>Clasificación de Chua (FLAIR)</b>	
central (95%)	44 (44%)
<i>in-field</i> (80-95%)	10 (9%)
marginal (20-80%)	36 (36%)
distal (>20%)	11 (11%)

**Tabla 8 b.** Datos descriptivos radiológicos de la población de estudio

## 6.2. Análisis estadístico 1: Análisis de supervivencia y del patrón de recaída según la relación anatómica de la lesión con la zona subventricular

Para el análisis del efecto que ejerce el contacto de la lesión con la ZSV sobre la supervivencia y sobre el patrón de recaída se emplearon dos clasificaciones distintas basadas en la relación anatómica al diagnóstico entre la lesión GB y la ZSV y el córtex cerebral.

Por un lado, se aplicó una clasificación dicotómica, considerando únicamente la ZSV, y los pacientes se agruparon en **GB\_ZSV+** (n= 68; 51,13%), en los casos en que

la lesión presentaba contacto físico con la ZSV, y **GB\_ZSV-** (n=65; 48,87%), en aquellos casos en los que no se apreciaba tal contacto.

Por otro lado, los pacientes se categorizaron según la clasificación propuesta por Lim et al. (212), separandolos en 4 grupos basados en el contacto radiológico de la lesión con captación de contraste con la ZSV y el córtex cerebral: **Grupo 1: ZSV+/Córtex+** (n=29; 21,81%); **Grupo 2: ZSV+/Córtex-** (n=39; 29,32%); **Grupo 3: ZSV-/Córtex+** (n=44; 33,08%) y **Grupo 4: ZSV-/Córtex-** (n=21; 15,79%).

### **6.2.1. Efecto en la supervivencia**

El grupo de pacientes con lesiones **GB\_ZSV-** presentaron, respecto al grupo con lesiones **GB\_ZSV+**, una mayor mediana de SLP (8,7 vs 6,1 meses; p=0,006) así como una mediana de SG superior (17,9 vs 10,6 meses; p=0,037). En el análisis multivariante, la ausencia de contacto con la ZSV se mantuvo como factor pronóstico para una mejor SLP (HR [IC 95%]: 1,6 [1,02 – 2,5]; p=0,041) junto el estado de metilación del promotor de MGMT (HR [IC 95%]: 2,6 [1,8 – 3,9]; p<0,001) y la administración de TMZ concomitante a la RDT (HR [IC 95%]: 3,9 [1,6 – 9,9]; p=0,002). En cambio, de cara a la SG, el contacto o no con la ZSV perdió su significación estadística en favor de la resección completa frente a la biopsia (HR [IC 95%]: 2,2 [1,03 – 4,7]; p=0,040), el estado de metilación del promotor de MGMT (HR [IC 95%]: 2,2 [1,5 – 3,3]; p<0,001), la toma de TMZ concomitante a la RDT (HR [IC 95%]: 2,9 [1,3 – 6,9]; p=0,013) y la edad por debajo o igual a 65 años (HR [IC 95%]: 2,1 [1,4 – 3,3]; p=0,001).

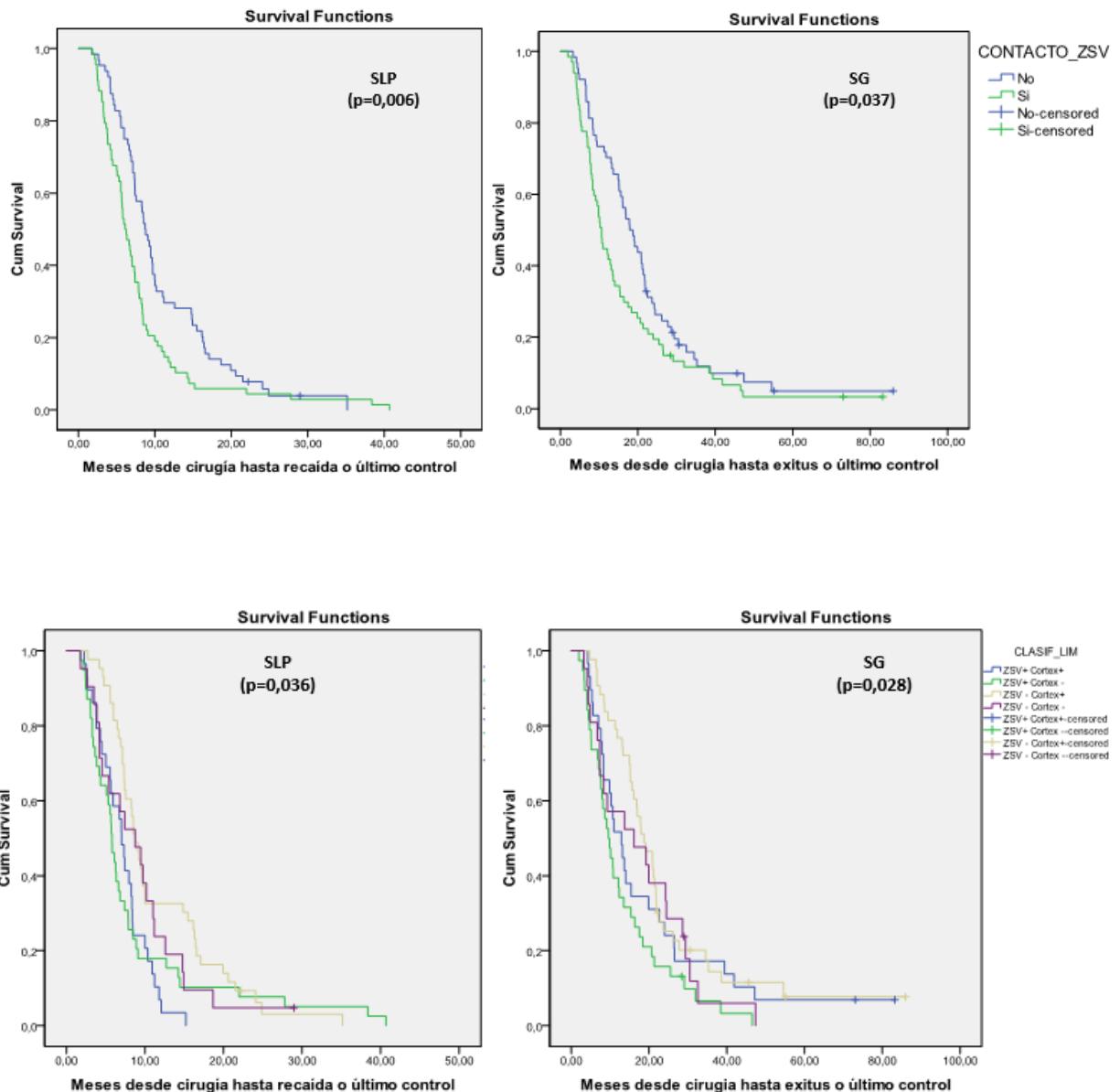
Al aplicar la clasificación de Lim, los grupos **1: ZSV+/Córtex+** y **2: ZSV+/Córtex-** fueron los que se asociaron con una menor SLP (mediana SLP [IC 95%]: 7 meses [6 – 8,1] y 5,8 meses [5,1 – 6,5], respectivamente, en contraposición a los grupos **3: ZSV-/Córtex+** y **Grupo 4: ZSV-/Córtex-**, los cuales presentaron unas medianas de SLP [IC 95%] de 8,8 meses [7,6 – 10] y 8,7 meses [4,8 – 12,7], respectivamente, siendo estas diferencias estadísticamente significativas (p=0,036). Asimismo, los grupos **1: ZSV+/Córtex+** y **2: ZSV+/Córtex-** resultaron ser los que presentaron menores medianas de SG [IC 95%] 12,9 meses [8,5 – 17,3] y 9,6 meses [7,4 – 11,7] en comparación con los grupos **3: ZSV-/Córtex+** y **Grupo 4: ZSV-/Córtex-**, con medianas de SG [IC 95%] de 18,7 meses [13,7 – 23,8] y 16,1 meses [1,3 – 30,9], respectivamente. En este caso las diferencias dentro del grupo también resultaron estadísticamente significativas (p=0,028) (*Tabla 9*).

Las curvas de Kaplan-Meier para SLP y SG se muestran en la figura 17.

El análisis multivariante mostró que la variable clasificación de Lim se mantenía como significativa para la SLP junto a las variables estado de metilación del gen promotor de MGMT (HR [IC 95%]: 2,8 [1,9 – 4,2]; p<0,001) y la administración de TMZ concomitante al curso de RDT (HR [IC 95%]: 3,9 [1,6 – 9,4]; p=0,003). En cambio, la variable clasificación de Lim perdió la significación estadística para SG en el análisis multivariante, manteniéndose el estado de metilación del promotor de MGMT (HR [IC 95%]: 2,3 [1,5 – 3,5]; p<0,001), la toma de TMZ concomitante (HR [IC 95%]: 3,3 [1,4 – 7,9]; p=0,007), y añadiéndose la edad (HR [IC 95%]: 2,3 [1,4 – 3,5]; p<0,001) (*Tabla 10*).

	Mediana de SLP (IC 95%)	p valor	Mediana de SG (IC 95%)	p valor
<b>GB_ZSV-</b>	8,7 (7,7 – 9,8)	<b>0,006</b>	17,9 (14,1 – 21,7)	<b>0,037</b>
<b>GB_ZSV+</b>	6,1 (5,1 – 7,1)		10,6 (9,2 – 12,1)	
<b>Grupo 1: ZSV+/Cáortex+</b>	7 (6 – 8,1)	<b>0,036</b>	12,9 (8,5 – 17,3)	<b>0,028</b>
<b>Grupo 2: ZSV+/Cáortex-</b>	5,8 (5,1 – 6,5)		9,6 (7,4 – 11,7)	
<b>Grupo 3: ZSV-/Cáortex+</b>	8,8 (7,6 – 9,9)		18,7 (13,7 – 23,8)	
<b>Grupo 4: ZSV-/Cáortex-</b>	8,7 (4,8 - 12,7)		16,1 (1,3 – 30,9)	

**Tabla 9.** Tabla de SLP y de SG en meses para las clasificaciones GB\_ZSV+/GB\_ZSV- y de Lim.



**Figura 17.** Curvas de Kaplan-Meier para SLP y SG para la clasificación ZSV+/ZSV- y para la clasificación de Lim et al.

		Clasificación de Lim				ZSV+/ZSV-	
Variables		SLP		SG		SLP	SG
		HR (IC 95%); p valor		HR (IC 95%); p valor		HR (IC 95%); p valor	HR (IC 95%); p valor
Clasificación de Lim (categoría de referencia: Grupo 4: ZSV-/Córtex-)	Grupo 1: ZSV+/Córtex+	1,4 (0,7 - 2,7); 0,334	p valor global <b>0,047</b>	0,7 (0,3 - 1,3); 0,210	p valor global <b>0,276</b>		
	Grupo 2: ZSV+/Córtex-	1,02 (0,6 - 1,9); 0,962		1,2 (0,6 - 2,2); 0,630			
	Grupo 3: ZSV-/Córtex+	0,6 (0,3 - 1,2); 0,125		0,9 (0,5, 1,7); 0,741			
ZSV+/ZSV-						1,6 (1,02 - 2,5); <b>0,041</b>	0,9 (0,6 - 1,4); 0,721
Tipo de cirugía (categoría referencia: Resección completa)	Biopsia	1,2 (0,6 - 2,6); 0,615	p valor global 0,844	2 (0,9 - 4,4); 0,072	p valor global 0,179	1,2 (0,6 - 2,5); 0,652	p valor global 0,058
	Resección parcial	1,2 (0,6 - 2,6); 0,568		1,5 (0,7 - 3,2); 0,246		1,2 (0,6 - 2,3); 0,626	
Estado metilación MGMT		2,8 (1,9 - 4,2); <b>&lt;0,001</b>	2,3 (1,5 - 3,5); <b>&lt;0,001</b>		2,6 (1,8 - 3,9); <b>&lt;0,001</b>	2,2 (1,5 - 3,3); <b>&lt;0,001</b>	
TMZ concomitante		3,9 (1,6 - 9,4); <b>0,003</b>	3,3 (1,4 - 7,9); <b>0,007</b>		3,9 (1,6 - 9,5); <b>0,002</b>	2,9 (1,3 - 6,9); <b>0,013</b>	
KPS ( $\leq 70$ vs >70)		1,3 (0,8 - 1,9); 0,267	1,2 (0,8 - 1,8); 0,464		1,2 (0,8 - 1,8); 0,313	1,1 (0,7 - 1,6); 0,742	
Edad ( $\leq 65$ vs >65)		1,3 (0,9 - 2,01); 0,205	2,3 (1,4 - 3,5); <b>&lt;0,001</b>		1,5 (0,9 - 2,2); 0,066	2,1 (1,4 - 3,3); <b>&lt;0,001</b>	

**Tabla 10.** Análisis multivariante de supervivencia (meses) para las clasificaciones GB\_ZSV+/GB\_ZSV- y de Lim

### 6.2.2. Efecto en el tipo de progresión

Ambos métodos de clasificación de las lesiones con relación a la ZSV, el dicotómico y el de Lim, demostraron una asociación estadística con el tipo de progresión que presentaron los pacientes. Por un lado, las lesiones **GB\_ZSV+** fueron las que presentaron una mayor proporción de “progresiones clínicas” agresivas (30,9% vs 11,3%) ( $p=0,007$ ). El mismo efecto se observó en las lesiones pertenecientes a los grupos **Grupo 1: ZSV+/Córtex+** (37,9%) y **Grupo 2: ZSV+/Córtex-** (25,6%), frente a aquellas lesiones de los grupos 3: **ZSV-/Córtex+** (7,1%) y **Grupo 4: ZSV-/Córtex-** (20%) ( $p=0,017$ ).

### **6.2.3. Efecto en la focalidad al diagnóstico**

A continuación, se analizó la relación entre los subgrupos de pacientes dentro de cada clasificación y la presentación focal o multifocal al diagnóstico. Observamos que la clasificación simple de los pacientes en **GB\_ZSV+ / GB\_ZSV-** no permite detectar diferencias en cuanto al tipo de focalidad de la lesión al diagnóstico, pues en ambos grupos se observaron un 76% de presentaciones focales y un 23% de presentaciones multifocales. Por otro lado, sí se observaron diferencias estadísticamente significativas al aplicar a nuestra población la clasificación de Lim. En este caso fueron las lesiones del **Grupo 2: ZSV+/Córtex-** las que se asociaron con una mayor tasa de afectación multifocal al diagnóstico (35,9%) seguidas de las lesiones del **Grupo 4: ZSV-/Córtex-** (33,3%) ( $p=0,022$ ). Aquellas lesiones con menor asociación a presentación multifocal fueron las correspondientes a los grupos **3: ZSV-/Córtex+** (18,2%) y **1: ZSV+/Córtex+** (6,9%). En un análisis consecutivo se asociaron los pacientes de los grupos **1: ZSV+/Córtex+** y **3: ZSV-/Córtex+** y a los de los grupos **2: ZSV+/Córtex-** y **4: ZSV-/Córtex-**, separando a los pacientes en **GB\_Córtex+** y **GB\_Córtex-**. Se observó que las lesiones **córtex-** se asociaban a más lesiones multifocales al diagnóstico en comparación con las lesiones **córtex+** (35% vs 13,7%;  $p=0,004$ )

### **6.2.4. Efecto en la focalidad a la recaída**

Sin embargo, en cuanto a la relación con la unicidad o la multifocalidad a la recaída ninguna de las dos clasificaciones permitió detectar diferencias estadísticamente significativas en el grupo. De todos modos, si pudimos observar una tendencia a presentar una mayor proporción de recaídas multifocales en el grupo de **GB\_ZSV+** en comparación con las lesiones con ausencia de contacto con la ZSV (68,1% vs 49,1%;  $p=0,053$ ). Al aplicar la clasificación de Lim, se observó una mayor proporción de recaídas multifocales en los grupos **1: ZSV+/Córtex+** (66,6%) y **2: ZSV+/Córtex-** (69%), correspondiendo a >60% dentro de cada grupo, y en comparación con los grupos **3: ZSV-/Córtex+** (46,2%) y **Grupo 4: ZSV-/Córtex-** (56,3%). De todos modos, estas diferencias no resultaron estadísticamente significativas ( $p=0,236$ ). Tampoco el contacto inicial con el córtex resultó diferencial de cara a la focalidad en el momento de la recaída ( $p=0,230$ ), apreciándose un 52,6% de recaídas multifocales en las lesiones **GB\_córtex+** y un 64,4% en las **GB\_córtex-**. Realizamos un análisis específico del **Grupo 2: ZSV+/Córtex-** enfrentándolo al resto de grupos de la clasificación de Lim, pero éste no reveló diferencias estadísticamente significativas en

cuanto a la tasa de recaídas multifocales en comparación con los otros tres (69% de recaídas multifocales en el **Grupo 2: ZSV+/Córtex-** vs 53,4% en el cómputo de los 3 otros grupos; p=0,152).

#### **6.2.5. Efecto en el patrón de recaída**

A continuación, se analizó la influencia del contacto de la lesión inicial en el patrón de recaída, empleando la clasificación publicada por Adeberg et al. (214). Las lesiones **GB\_ZSV+** presentaron mayoritariamente un patrón de recaída local+ipsilateral (42,6%) seguido del local (27,7%) y el ipsilateral + contralateral (19,1%). En cambio, en el grupo **GB\_ZSV-**, casi la mitad de la muestra presentó un patrón de recaída local (47,3%). El siguiente patrón en frecuencia fue el local + ipsilateral (38,2%), pero en este caso, las recaídas con patrón ipsilateral + contralateral fueron residuales (7,3%). De todos modos, las diferencias dentro del grupo no resultaron estadísticamente significativas (p=0,197). Un análisis posterior del patrón de recaída, categorizándolo en “contralateral” y “no contralateral”, evidenció un mayor porcentaje de recaídas contralaterales en las lesiones **GB\_ZSV+**, alcanzando un 23,4% frente al 9,1% de las lesiones **GB\_ZSV-** (p=0,048).

En cuanto al análisis del patrón de recaída en relación con las líneas de isodosis de la dosis recibida durante la RDT, observamos que, en ambos grupos, **GB\_ZSV+** y **GB\_ZSV-**, aproximadamente el 80% de las recaídas de la lesión con captación de contraste se produjeron dentro de la isodosis del 95%, correspondiendo a recaídas centrales. En cuanto a la tasa de recidivas más allá de la isodosis del 20%, observamos que fue mayor en las lesiones **GB\_ZSV+** (10,9% vs 5,5%), aunque estas diferencias no resultaron estadísticamente significativas (p=0,511). Tampoco se observaron diferencias al tomar como punto de corte la isodosis del 80%.

En el análisis del patrón de recaída, también en relación con las líneas de isodosis, pero esta vez con la adaptación del patrón de Chua a la secuencia FLAIR, tampoco se observó ninguna relación significativa entre las variables **GB\_ZSV+** y **GB\_ZSV-** y la isodosis de recaída. Sí pudimos objetivar que en ambos grupos se producía un fenómeno de disminución de las recaídas locales, en esta ocasión del 41,4% (**GB\_ZSV+**) y del 45,4% (**GB\_ZSV-**), a expensas de un aumento de los patrones marginales, con recaídas entre las isodosis del 80 y del 20% (30,4% (**GB\_ZSV+**) y 40% (**GB\_ZSV**)).

Todos estos resultados descriptivos quedan recogidos en la *Tabla 11*.

	N (%)		Valor p	N (%)				Valor p	Total N (%)
	GB_ZSV+	GB_ZSV-		ZSV+ /Cortex+	ZSV+ /Cortex-	ZSV- /Cortex+	ZSV- /Cortex-		
<b>Focalidad Diagnóstico</b> Focal Multifocal	52 (76,5%) 16 (23,5%)	50 (76,9%) 15 (23,1%)	0,951	27 (93,1%) 2 (6,9%)	25 (64,1%) 14 (35,9%)	36 (81,8%) 8 (18,2%)	14 (66,7%) 7 (33,3%)	<b>0,022</b>	102 (76,7%) 31 (23,3%)
				<b>Cortex-</b> <b>Focal</b> <b>Multifocal</b>	39 (65%) 21 (35%)	63 (86,3%) 10 (13,7%)		<b>0,004</b>	
<b>Focalidad Recaída</b> Focal Multifocal	15 (31,9%) 32 (68,1%)	28 (50,9%) 27 (49,1%)	0,053	6 (43,4%) 12 (66,6%)	9 (31%) 20 (69%)	21 (53,8%) 18 (46,2%)	7 (43,7%) 9 (56,3%)	0,236	43 (42,2%) 59 (57,8%)
<b>Patrón recaída Adeberg</b> IPL + CTL IPL Local CTL Local + IPL	9 (19,1%) 3 (6,4%) 13 (27,7%) 2 (4,2%) 20 (42,6%)	4 (7,3%) 3 (5,4%) 26 (47,3%) 1 (1,8%) 21 (38,2%)	0,197	1 (5,5%) 2 (11,1%) 5 (27,8%) 1 (5,5%) 9 (50%)	8 (27,6%) 1 (3,4%) 8 (27,6%) 1 (3,4%) 11 (37,9%)	4 (10,2%) 2 (5,1%) 19 (48,7%) 1 (2,6%) 13 (33,33%)	0 1 (6,3%) 7 (43,7%) 0 8 (50%)	NA	13 (12,7%) 6 (5,9%) 39 (38,2%) 3 (2,9%) 41 (40,3%)
<b>Patrón recaída</b> CTL No CTL	11 (23,4%) 36 (76,6%)	5 (9,1%) 50 (90,9%)		<b>0,048</b>					16 (15,7%) 86 (84,3%)
<b>Recaída (Chua T1GADO)</b> central (95%) <i>in-field</i> (80-95%) marginal (20-80%) distal (>20%)	38 (82,6%) 1 (2,1%) 2 (4,3%) 5 (10,9%)	45 (81,8%) 4 (7,2%) 3 (5,5%) 3 (5,5%)	0,511	16 (88,9%) 0 1 (5,5%) 1 (5,5%)	22 (78,6%) 1 (3,6%) 1 (3,6%) 4 (14,3%)	32 (79,5%) 3 (7,7%) 2 (5,1%) 3 (7,7%)	14 (87,5%) 1 (6,2%) 1 (6,2%) 0	NA	83 (81,1%) 5 (5%) 5 (5%) 8 (7,9%)
<b>Recaída (Chua T1GADO)</b> Central/ <i>in-field</i> ≤ isodosis 80%  marginal/distal > isodosis 80%	39 (84,8%)  7 (15,2%)	49 (89,1%)  6 (10,9%)		0,871					88 (87,1%)  13 (12,9%)
<b>Recaída (Chua FLAIR)</b> central (95%) <i>in-field</i> (80-95%) marginal (20-80%) distal (>20%)	19 (41,4%) 6 (13%) 14 (30,4%) 7 (15,2%)	25 (45,4%) 4 (7,3%) 22 (40%) 4 (7,3%)	0,511	7 (38,9%) 3 (16,7%) 5 (27,8%) 3 (16,7%)	12 (42,8%) 3 (10,7%) 9 (32,1%) 4 (14,3%)	16 (41%) 3 (7,7%) 16 (41%) 4 (10,3%)	9 (47,4%) 1 (6,25%) 6 (37,5%) 0	NA	44 (43,6%) 10 (9,9%) 36 (35,6%) 11 (10,9%)
<b>Recaída (Chua FLAIR)</b> Central/ <i>in-field</i> ≤ isodosis 80%  marginal/distal > isodosis 80%	25 (54,3%)  21 (45,7%)	29 (52,7%)  26 (47,3%)		0,511					54 (53,5%)  47 (46,5%)
<b>Tipo de progresión (133)</b> Radiológica Clínica	47 (69,1%) 21 (30,9%)	55 (88,7%) 7 (11,3%)	<b>0,007</b>	18 (62,1%) 11 (37,9%)	29 (74,4%) 10 (25,6%)	39 (92,9%) 3 (7,1%)	16 (80%) 4 (20%)	<b>0,017</b>	102 (78,5%) 28 (21,5%)

**Tabla 11.** Tabla resumen de los resultados para focalidad al diagnóstico, patrón de recaída y tipo de progresión observados para las clasificaciones GB\_ZSV+/GB\_ZSV- vs clasificación de Lim.

## **6.3 Análisis estadístico 2: Análisis de la supervivencia según los parámetros dosimétricos en la zona subventricular**

### ***6.3.1. Análisis de toda la población, incluyendo todos los esquemas de radioterapia.***

En la cohorte que incluye toda la población, 133 pacientes tratados con diferentes esquemas de radiación, las medianas de SLP y de SG fueron **7,5 meses (IC95% 6,7 – 8,3)** y **13,9 meses (IC95% 10,9 – 16,9)** respectivamente. La media de seguimiento fue de 18,6 (IC95% 15,9 – 21,2) meses y en el momento del análisis el 97,7% de los pacientes habían muerto. Las dosis promedio para la  $D_{mean}$  en los volúmenes ZSV\_IL, ZSV\_CL y ZSV\_BL (corregidas con EQD2) fueron 49,5; 36,6 y 42,6 Gy, respectivamente. Los mismos valores promedio correspondientes a la  $D_{median}$  (también corregidas con EQD2) fueron 52,9; 38,9 y 43,1 Gy (*Tabla 12*).

Volumen	Promedio $D_{mean}$ poblacional	Promedio $D_{median}$ poblacional	Volumen (cc)
ZSV_IL	49,5 (IC95% 47,6 – 51,4)	52,9 (IC95% 50,8 – 55,1)	6,7
ZSV_CL	36,6 (IC95% 34,4 – 38,9)	38,9 (IC95% 36,4 – 41,4)	7,3
ZSV_BL	42,6 (IC95% 40,6 – 44,5)	43,1 (IC95% 40,7 – 45,6)	14

**Tabla 12.** Tabla de valores promedio para  $D_{mean}$ ,  $D_{median}$  y Volumen (cc) para las estructuras ZSV\_IL, ZSV\_CL y ZSV\_BL.

Sirviéndonos del paquete “Maxstat” del programa R se realizó la búsqueda para  $D_{mean}$  y  $D_{median}$  en cada uno de los volúmenes de ZSV del valor de dosis que pudiese ejercer la función de punto de corte, permitiendo separar a los pacientes en dos grupos diferenciados de cara a SG. Posteriormente a la obtención del valor de dosis se aplicó el test de Log-rank para valorar su efecto en la supervivencia de los pacientes. La dicotomización de los pacientes en grupo de alta dosis y grupo de baja dosis a partir de la dosis umbral hallada mostró que los pacientes correspondientes al grupo de alta dosis presentaban un aumento tanto de la SLP como de la SG, aunque las diferencias no alcanzaron significación estadística. Este efecto se observó tanto para  $D_{mean}$  como  $D_{median}$  y para todos los volúmenes de ZSV (*Tabla 13*).

Punto de corte	Mediana SLP (IC95%) (meses)	p valor	Punto de corte	Mediana SG (IC95%) (meses)	p valor
<b>Dosis media (EQD2)</b>					
$D_{mean\_ZSV\_IL}$ ≤47	6,6 (5,4 – 7,9)	0,840	$D_{mean\_ZSV\_IL}$ ≤38	12,1 (3,7 – 20,5)	0,111
>47	7,9 (6,9 – 8,8)		>38	14 (11,5 – 16,6)	
$D_{mean\_ZSV\_CL}$ ≤26	5,8 (3,8 – 7,9)	0,206	$D_{mean\_ZSV\_CL}$ ≤49	13,6 (10,9 – 16,4)	0,331
>26	7,4 (6,5 – 8,4)		>49	17,5 (13,1 – 21,9)	
$D_{mean\_ZSV\_BL}$ ≤38	6,8 (6 – 7,6)	0,107	$D_{mean\_ZSV\_BL}$ ≤37	11 (6,2 – 15,8)	0,215
>38	7,9 (7 – 8,7)		>37	15,2 (12,3 – 18)	
<b>Dosis mediana (EQD2)</b>					
$D_{median\_ZSV\_IL}$ ≤55	6,8 (6 – 7,7)		$D_{median\_ZSV\_IL}$ ≤55	13,3 (8,8 – 17,8)	
>55	8,3 (7,6 – 9,1)	0,362	>55	16 (11,8 – 20,3)	0,559
$D_{median\_ZSV\_CL}$ ≤32	6,9 (6 – 7,9)	0,936	$D_{median\_ZSV\_CL}$ ≤46	13,6 (10,7 – 16,6)	0,391
>32	7,4 (6,3 – 8,5)		>46	17,5 (9,5 – 25,5)	
$D_{median\_ZSV\_BL}$ ≤32	5,8 (4,2 – 7,4)	0,304	$D_{median\_ZSV\_BL}$ ≤60	13,7 (10,9 – 16,4)	0,734
>32	7,4 (6,3 – 8,5)		>60	17,5 (9,8 – 25,2)	

**Tabla 13.** Análisis univariante de los datos pronósticos dosimétricos en la ZSV (alta dosis vs baja dosis) para supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG).

### 6.3.2. Análisis del subgrupo poblacional tratado con el esquema de radioterapia 60 Gy en 30 fracciones.

La mediana de SLP de los pacientes tratados de manera homogénea con el esquema de 60 Gy normofraccionados fue de **8 meses (IC95% 7,2 – 8,8 meses)**, mientras que la mediana de SG fue de **17,1 meses (IC95% 13,6 – 20,6)**. La media de seguimiento de esta cohorte fue de 20,9 (IC95% 17,8 – 24,1) meses y en el momento del análisis el 91,4% de los pacientes habían muerto. Se perdió el seguimiento de 2 pacientes. Las dosis promedio para la  $D_{mean}$  en los volúmenes ZSV\_IL, ZSV\_CL y ZSV\_BL fueron 51,9; 37,9 y 44,9 Gy respectivamente. Los mismos valores promedio correspondientes a la  $D_{median}$  fueron 55,8; 40,2 y 44,7 Gy (*Tabla 14*).

Volumen	Promedio D <sub>mean</sub> poblacional	Promedio D <sub>median</sub> poblacional	Volumen (cc)
ZSV_IL	51,9 (IC95% 50,4 – 53,6)	55,8 (IC95% 54 – 57,7)	6,7
ZSV_CL	37,9 (IC95% 35,7 – 40)	40,2 (IC95% 37,8 – 42,7)	7,3
ZSV_BL	44,9 (IC95% 43,2 – 46)	44,7 (IC95% 42,3 – 47,2)	13,9

**Tabla 14.** Tabla de valores promedio para D<sub>mean</sub>, D<sub>median</sub> y Volúmen (cc) para las estructuras ZSV\_IL, ZSV\_CL y ZSV\_BL.

La siguiente tabla (*Tabla 15*) muestra los puntos de corte para los valores de D<sub>mean</sub> y D<sub>median</sub> en cada uno de los volúmenes de ZSV en esta población, así como los resultados del log-rank test de cada una de estas variables.

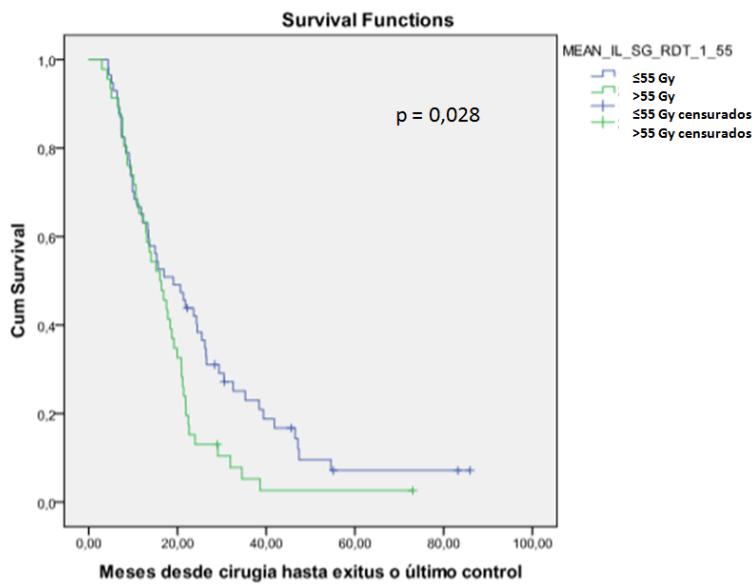
En cuanto a la SG, dosis medias por encima de los 55 Gy en la ZSV\_IL se relacionaron con una disminución estadísticamente significativa de la supervivencia (16 vs 19,1 meses; p=0,028) (*Figura 18*). De nuevo, una dosis mediana por encima de los 60 Gy sobre la ZSV\_IL se relacionó con una disminución de la SG (16 vs 17,8 meses; p=0,040) (*Figura 19*). No se detectó ninguna otra relación significativa de las D<sub>mean</sub> ni de las D<sub>median</sub> de cara a la SG para ZSV\_CL ni ZSV\_BL.

En el análisis dosimétrico no se detectó ninguna D<sub>mean</sub> ni ningún valor de D<sub>median</sub> que ejerciera el papel de dosis umbral y aportara diferencias estadísticamente significativas de cara a la SLP en ninguno de los volúmenes de la ZSV (ZSV\_IL, ZSV\_CL ni en ZSV\_BL).

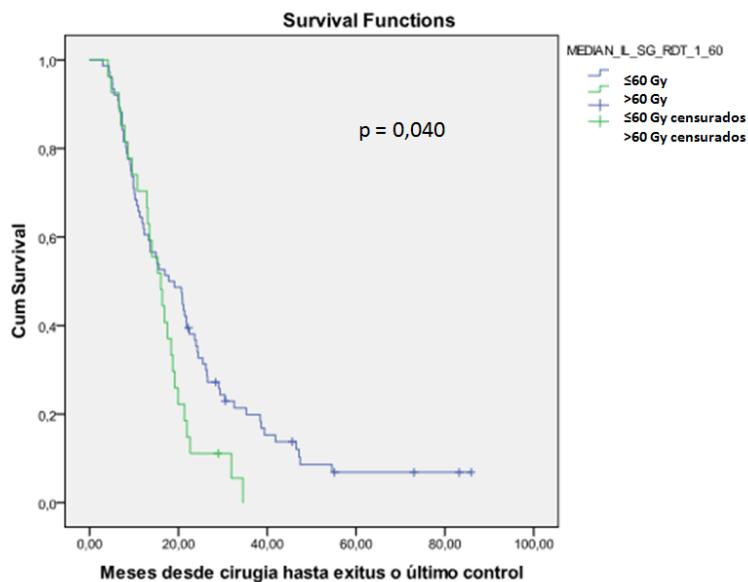
Punto de corte	Mediana SLP (IC95%) (meses)	p valor	Punto de	Mediana SG (IC95%) (meses)	p valor
<b>Dosis media</b>					
D <sub>mean</sub> _ZSV_IL ≤59	7,9 (6,9 – 8,8)	0,156	D <sub>mean</sub> _ZSV_IL ≤55	19,1 (11,9 – 26,3)	<b>0,028</b>
>59	8,3 (6,7 – 10)		>55	16 (11,8 – 20,3)	
<b>Dosis mediana</b>					
D <sub>median</sub> _ZSV_CL ≤30	7,9 (5,9 – 8,1)	0,257	D <sub>median</sub> _ZSV_CL ≤53	17 (12,8 – 21,1)	0,147
>30	8,3 (7,4 – 9,3)		>53	13,5 (3,2 – 23,8)	
D <sub>median</sub> _ZSV_BL ≤54	8,2 (7,2 – 9,3)	0,371	D <sub>median</sub> _ZSV_BL ≤43	17 (8,1 – 25,8)	0,474
>54	6,3 (4,1 – 8,6)		>43	16,4 (13,3 – 19,4)	

<b>≤31</b>	6,9 (5,8– 8,1)	0,121	<b>≤42</b>	15,2 (11,8 – 18,6)	0,168
<b>&gt;31</b>	8,3 (7,4 – 9,3)		<b>&gt;42</b>	19,2 (14,9 – 23,5)	
<b>D<sub>median</sub>_ZSV_BL</b>			<b>D<sub>median</sub>_ZSV_BL</b>		
<b>≤38</b>	7,4 (6,4 – 8,4)	0,693	<b>≤44</b>	15,2 (12,4 – 17,9)	0,115
<b>&gt;38</b>	8,3 (7,2 – 9,3)		<b>&gt;44</b>	19,2 (14,5 – 23,8)	
<b>43 Gy</b>					
<b>D<sub>mean</sub>_ZSV_IL</b>					
<b>≤43</b>	7,1 (6,3 – 7,9)	0,621		19,1 (8,5 – 29,6)	0,660
<b>&gt;43</b>	8,3 (7,3 – 9,4)			16 (12,1 – 20)	
<b>D<sub>mean</sub>_ZSV_CL</b>					
<b>≤43</b>	8,2 (6,9 – 9,5)	0,667		17 (12,6 – 21,3)	0,870
<b>&gt;43</b>	7,6 (6,5 – 8,7)			13,5 (6,9 – 20,1)	
<b>D<sub>mean</sub>_ZSV_BL</b>					
<b>≤43</b>	8 (6,4 – 9,5)	0,350		19,1 (10,9 – 27,3)	0,465
<b>&gt;43</b>	7,9 (6,7 – 9,1)			16 (11,6 – 20,5)	
<b>40 Gy</b>					
<b>D<sub>mean</sub>_ZSV_IL</b>					
<b>≤40</b>	7,1 (6,5 – 7,8)	0,238		19,1 (6,9 – 31,3)	0,955
<b>&gt;40</b>	8,3 (7,5 – 9,2)			16 (12 – 20,1)	
<b>D<sub>mean</sub>_ZSV_CL</b>					
<b>≤40</b>	7,9 (6,6 – 9,1)	0,943		15,6 (13,1 – 18,1)	0,213
<b>&gt;40</b>	7,9 (6,9 – 8,9)			18,4 (10,9 – 25,9)	
<b>D<sub>mean</sub>_ZSV_BL</b>					
<b>≤40</b>	7,1 (6,8 – 7,4)	0,711		17 (6,9 – 27)	0,868
<b>&gt;40</b>	8,4 (7,5 – 9,3)			16,4 (12,3 – 20,4)	

**Tabla 15.** Análisis univariante de los datos pronósticos dosimétricos en la ZSV (alta dosis vs baja dosis) para supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG).



**Figura 18.** Curva de supervivencia que ilustra la diferencia de SG entre el grupo de pacientes que recibieron una  $D_{mean} > 55 \text{ Gy}$  en ZSV<sub>IL</sub> y aquellos que recibieron una  $D_{mean} \leq 55 \text{ Gy}$  en ZSV<sub>IL</sub>. ( $p=0,028$  Log-Rank Test)



**Figura 19.** Curva de supervivencia que ilustra la diferencia de SG entre el grupo de pacientes que recibió una  $D_{median} > 60 \text{ Gy}$  en ZSV<sub>IL</sub> y aquellos que recibieron una  $D_{median} \leq 60 \text{ Gy}$  en ZSV<sub>IL</sub>. ( $p=0,040$  Log-Rank Test)

El análisis de Kaplan-Meier de la dosificación, tomando como punto de corte los valores históricos publicados de dosis medias de 40 Gy y 43 Gy, no demostró diferencias significativas para SLP ni para SG en ninguno de los volúmenes de ZSV.

En cuanto al análisis de los datos dosis-volumen V10Gy, V20Gy, V30Gy, V40Gy, V50Gy y V60 Gy para cada uno de los 3 volúmenes de ZSV (ZSV\_IL, ZSV\_CL y ZSV\_BL), inicialmente se aplicó un análisis de regresión de Cox, sin identificarse en ninguna de las variables una relación estadísticamente significativa con la SLP ni la SG. En consecuencia, el análisis con el paquete “Maxstat” de R tampoco fue capaz de identificar ningún valor de dosis adecuado para separar la cohorte en dos grupos diferenciados en cuanto a supervivencia (*Tabla 16*).

	SLP		SG	
VARIABLE	HR (IC95%)	p valor	HR (IC95%)	p valor
ZSV_IL_V10	0,99 (0,95 – 1,02)	0,405	0,99 (0,95 – 1,027)	0,530
ZSV_IL_V20	0,99 (0,98 – 1,002)	0,115	1 (0,99 – 1,018)	0,600
ZSV_IL_V30	0,99 (0,98 – 1,008)	0,515	1 (0,99 – 1,019)	0,402
ZSV_IL_V40	0,99 (0,99 – 1,008)	0,631	1 (0,99 – 1,020)	0,170
ZSV_IL_V50	0,99 (0,99 – 1,007)	0,735	1 (0,99 – 1,015)	0,123
ZSV_IL_V60	1 (0,99 – 1,01)	0,370	1 (0,99 – 1,011)	0,204
ZSV_CL_V10	1 (0,99 – 1,01)	0,983	1 (0,99 – 1,020)	0,231
ZSV_CL_V20	0,99 (0,99 – 1,005)	0,453	1 (0,99 – 1,011)	0,625
ZSV_CL_V30	0,99 (0,99 – 1,005)	0,480	1 (0,99 – 1,010)	0,778
ZSV_CL_V40	0,99 (0,99 – 1,005)	0,744	0,99 (0,99 – 1,004)	0,503
ZSV_CL_V50	1 (0,99 – 1,008)	0,611	0,99 (0,99 – 1,006)	0,814
ZSV_CL_V60	1 (0,99 – 1,009)	0,983	0,99 (0,99 – 1,006)	0,455
ZSV_BL_V10	0,99 (0,98 – 1,015)	0,826	1 (0,99 – 1,031)	0,299
ZSV_BL_V20	0,99 (0,98 – 1,004)	0,241	1 (0,99 – 1,015)	0,609
ZSV_BL_V30	0,99 (0,98 – 1,006)	0,400	1 (0,99 – 1,014)	0,564
ZSV_BL_V40	0,99 (0,99 – 1,006)	0,577	1 (0,99 – 1,009)	0,943
ZSV_BL_V50	1 (0,99 – 1,011)	0,831	1 (0,99 – 1,011)	0,733
ZSV_BL_V60	1 (0,99 – 1,010)	0,99	1 (0,99 – 1,011)	0,832

**Tabla 16.** Valores del estadístico log-rang para cada uno de los volúmenes en relación a la supervivencia libre de progresión (SLP) y a la supervivencia global (SG).

## **7. Discusión**



La relación entre los gliomas y las CTNs es un tema controvertido y no existe un acuerdo médico generalizado acerca del óptimo manejo de las áreas neurogénicas del cerebro en los pacientes afectos de GB. Adicionalmente, la incorporación de nuevos factores pronósticos de supervivencia en los pacientes afectos de GB es de gran importancia, ya que permitiría realizar una valoración más detallada e individualizada dentro de la gran heterogeneidad de comportamiento clínico de la enfermedad.

En la presente tesis nos hemos centrado en valorar el efecto en la supervivencia y en los patrones de recidiva de la enfermedad que tienen diversos factores relacionados con la ZSV. Se dedicará la primera parte de este apartado a comentar las características específicas de la muestra de pacientes. A continuación, se abordarán los resultados obtenidos respecto al efecto del contacto anatómico de la lesión de GB con la ZSV, y cómo éste incide en el comportamiento de la enfermedad, la supervivencia y el patrón de recaída. En una tercera parte se discutirá la influencia en la supervivencia de la dosis incidental de radiación recibida en los diferentes volúmenes de ZSV. En un cuarto apartado se comentarán las fortalezas y limitaciones con las que cuenta nuestro trabajo.

## **7.1. Características de nuestros pacientes**

Las características de nuestros pacientes son similares a las registradas en estudios previos en cuanto a la ratio hombre/mujer, la cual parece encontrarse alrededor del 2:1 (218,222–224,227,229).

En cuanto al estado clínico del paciente, la mayoría de las publicaciones previas estratifican a los pacientes a partir del KPS de 90% (222,224,227). En nuestro caso decidimos estratificarlos a partir del KPS de 70%, ya que es uno de los parámetros clínicos junto con la edad que nuestro grupo emplea para la selección del esquema de radiación más adecuado al caso. Otros grupos han empleado una estratificación clínica equivalente a la nuestra separando a los pacientes en ECOG PS 0-1 vs ECOG PS 2-4 (229). Nuestra serie incluye una mayor tasa de pacientes con un estado clínico deteriorado ( $KPS \leq 70$ , equivalente a ECOG PS  $\geq 2$ ) en comparación con las series previamente publicadas. Esta situación radica en el hecho de que nuestra muestra es una recolección consecutiva y prospectiva de todos los pacientes que fueron tratados con RDT tras el diagnóstico de GB durante un determinado periodo de tiempo en nuestra institución y, por lo tanto, no se realizó ninguna selección previa de pacientes

en mejores condiciones clínicas, incluyéndose en el análisis hasta un 18% de pacientes hipofraccionados.

En cuanto a la cirugía, nuestra población muestra unas tasas de resecciones quirúrgicas completas inferiores a las publicadas en otros trabajos. Debemos tener en cuenta que en varias publicaciones se aúnan las resecciones completas y casi completas (222,229), mientras que nuestro grupo fue estricto en la clasificación del tipo de cirugía, considerando como resecciones completas únicamente aquellos pacientes que no presentaran captación de contraste sugestiva de tumoración residual en la RM postoperatoria. También nuestra serie cuenta con una tasa de pacientes únicamente biopsiados por encima de la reportada en otros trabajos. Nuestras tasas de resecciones completas y de biopsias están evidentemente influenciadas por tratarse de una muestra con una proporción de pacientes con peor estado clínico mayor a las publicadas hasta el momento en este tipo de análisis de la ZSV. Cabe destacar que también contamos con una tasa de enfermedad multifocal más elevada de lo habitual, hecho en el que puede influir también el uso sistemático para el diagnóstico radiológico de técnicas de RM multiparamétrica, con mayor sensibilidad para la determinación de presencia de infiltración a distancia.

En cuanto a la tasa de tumores con y sin metilación del promotor de MGMT, son pocos los artículos en los que se recoge la información. Nuestros valores, con una ratio de 1:1, son similares a los publicados por Gupta et al. (222), pero difieren de la población estudiada por Khalifa et al. (229), quienes presentaron una ratio 1:2 de pacientes metilados vs no metilados.

Nuestra ratio de contacto de la lesión con la ZSV es similar a las registradas en estudios previos (224,227).

## **7.2. Influencia del contacto de la lesión con la zona subventricular en la supervivencia y el patrón de recaída**

Algunos autores relacionan las diferencias respecto a la supervivencia y los patrones de recaída observadas entre pacientes afectos de GB con la localización de la lesión tumoral inicial y su relación con los nichos de CTNs (211). Existe una evidencia creciente que sugiere una relación directa entre el potencial agresivo del GB y la proximidad del tumor a los VLs y la ZSV, el mayor nicho neurogénico del cerebro humano adulto.

### **7.2.1. Efecto en la supervivencia**

Nuestros resultados sugieren que el contacto inicial de la lesión del GB con la ZSV es un fuerte factor pronóstico de supervivencia. Al dicotomizar nuestra muestra de 133 pacientes en **GB\_ZSV+/GB\_ZSV-**, según el contacto radiológico al diagnóstico con la ZSV, observamos mayores SLP y SG en las lesiones pertenecientes al grupo **GB\_ZSV-**, es decir, en aquellos pacientes que no presentan contacto con la ZSV (8,7 vs 6,1 meses para SLP; p=0,006 y 17,9 vs 10,6 meses para SG; p=0,037). Este hallazgo está en concordancia con varias publicaciones anteriores. Chaichana et al. (202) observaron una disminución de la SG media (8 vs 11 meses; p=0,02) en pacientes con lesiones en contacto con la ZSV, mientras que Jafri et al. (211) describieron, en pacientes operados, una disminución tanto de la SLP a 6 meses como de la SG a 2 años en aquellas lesiones que presentaban contacto inicial con la ZSV (p=0,002 en ambos casos). En este último trabajo, al incluir en el análisis únicamente pacientes operados podría pensarse que, aquellos que presentan lesiones en contacto con la ZSV, al acceder al ventrículo durante la resección tumoral, ocurriese tal vez una diseminación de células tumorales a través del LCR y, en consecuencia, disminuyese la supervivencia, pero dos estudios posteriores señalaron que la interrupción quirúrgica de la pared ventricular no se correlacionaba con la supervivencia (214,245). Adeberg et al. (216) relacionaron también el contacto o la proximidad (<10 mm) al sistema ventricular como un factor determinante de peor pronóstico. Este grupo describió que los pacientes con una supervivencia acortada (<12 meses) presentaban una mayor frecuencia de lesiones en proximidad al sistema ventricular (p=0,05) o en contacto directo con la ZSV (p=0,05), en comparación con aquellos pacientes que vivían >36 meses, los llamados largos supervivientes. De todos modos, se ha descrito que, aproximadamente, sólo un 2,2% de los pacientes afectos de GB sobreviven más allá de los 3 años desde el diagnóstico inicial (105). También Mistry et al. (203) identificaron en su metaanálisis diferencias significativas en SG (12,9 vs 16,6 meses; HR 1,3 [IC95% 1,2 – 1,5]) y en SLP (4,5 vs 6,3 meses; HR 1,4 [IC95% 1,2 – 1,6]) entre lesiones que presentan contacto con la pared ventricular y aquellas que no lo presentan, con una p<0,0001 en ambos casos.

Nuestro grupo realizó un análisis adicional de la supervivencia considerando la relación de la lesión inicial con el córtex cerebral. Para dicho objetivo empleamos la clasificación propuesta por Lim et al. (212) en los grupos **1: ZSV+/Córtex+**, **2: ZSV+/Córtex-**, **3: ZSV-/Córtex+** y **4: ZSV-/Córtex-**. También en esta ocasión observamos una mejoría estadísticamente significativa de la supervivencia, tanto SLP

como SG, en aquellos pacientes pertenecientes a los grupos 3: **ZSV-/Córtex+** y 4: **ZSV-/Córtex-**, ambos caracterizados por la ausencia de contacto con la ZSV. De todas maneras, también se objetivaron diferencias entre estos dos grupos que venían determinadas por el contacto con el córtex. La razón de que las lesiones del grupo 3: **ZSV-/Córtex+** resultaran ser las que se asociaban con una mayor SLP y SG puede explicarse por el hecho de que se trata de lesiones más periféricas, mientras que las del grupo 4: **ZSV-/Córtex-** corresponderían a lesiones centrales, localizadas en la sustancia blanca y, por tanto, más cercanas a la ZSV. Este hallazgo se contradice, en cierto modo, con las publicaciones de Lim (212) y Jafri (211), quienes hallaron que eran las lesiones del grupo 4: **ZSV-/Córtex-** las que tenían un mejor pronóstico. Adeberg et al. (201) confirmaron, en la mayor serie publicada hasta el momento de 607 pacientes, una reducción de la SLP (4,8 vs 6,9 meses; p<0,001) y de la SG (12,3 vs 16,3 meses; p<0,001) en aquellas lesiones de los grupos 1: **ZSV+/Córtex+** y 2: **ZSV+/Córtex-** en comparación con las de los grupos 3: **ZSV-/Córtex+** y 4: **ZSV-/Córtex-**.

Entre los posibles factores de confusión asociados con los tumores profundos, es decir, aquellos que guardan contacto con la ZSV o una estrecha proximidad, se incluyen una mayor dificultad en su resección, una mayor afectación de sustancia blanca profunda y una posibilidad aumentada de diseminación por el LCR.

En nuestra serie, el contacto con la ZSV se mantuvo como factor pronóstico independiente para SLP en el análisis multivariante, tanto al considerar la influencia del contacto con el córtex al aplicar la clasificación de Lim (p=0,047) como sin considerarla, al dicotomizar a los pacientes en **GB\_ZSV+/GB\_ZSV-** (p=0,041). Nuestro estudio sugiere, al igual que publicaciones anteriores (204), que la categorización de las lesiones de GB en **GB\_ZSV+** y **GB\_ZSV-** resulta en unas asociaciones clínicas significativas similares al método de clasificación de Lim para SLP. Por otro lado, ambas clasificaciones pierden la significación en el análisis multivariante al valorar la SG.

Para el análisis multivariante nuestro grupo empleó como variables factores pronósticos conocidos en GB como la edad (estratificada en <65 vs ≥65 años), la puntuación de KPS previa a la RDT (estratificado en <70 vs ≥70), el grado de resección (resección completa vs resección parcial vs biopsia), el tratamiento con TMZ concomitante a la RDT y el estado de metilación del promotor de MGMT (metilado vs no metilado). Confirmamos, en línea con publicaciones previas (246), la metilación del promotor de MGMT y el tratamiento con TMZ concomitante al curso de RDT como factores pronósticos independientes de SLP y de SG. La edad al diagnóstico por

debajo o igual a 65 años se evidenció como factor pronóstico independiente de mejor SG, así como el tipo de cirugía al comparar biopsia vs resección completa, tal y como se había también descrito previamente (213,216). Slotman et al. (221) describieron que la extensión de la cirugía era el único factor con una correlación significativa tanto con la SLP ( $p=0,008$ ) como con la SG ( $p=0,002$ ) en el análisis multivariable.

Debemos señalar que esta asociación entre una área neurogénica y la supervivencia es específica para la ZSV y nuestro grupo no halló relación con el córtex cerebral. Tampoco Jafri et al. (211) describieron diferencias estadísticamente significativas en SLP al comparar los tumores con afectación de la corteza cerebral y aquellos que no la presentaban.

Mistry et al. (204) analizaron la influencia en supervivencia del contacto de la lesión con la ZSV, la ZSG, el CC y el córtex cerebral. Sólo se observó asociación significativa con la supervivencia específicamente con la ZSV. Otros estudios previos sí habían observado que el contacto de la lesión con el CC era un factor predictivo de supervivencia en el análisis multivariante (247,248). Por otro lado, el grupo de Mistry et al. (204) sí apreció en estas lesiones en contacto con el CC una mayor proporción de tumores multifocales en comparación con aquellas que no lo contactaban (17,3% vs 65%;  $p=0,03$ ). No observaron diferencias significativas en la frecuencia de recaídas distantes entre lesiones en contacto con áreas neurogénicas o CC y aquellas lesiones que no presentaban dicha asociación anatómica. Es interesante destacar que el 92% (48/52) de las lesiones en contacto con el CC también contactaban la ZSV, mientras que sólo el 41% (63/155) de las lesiones sin contacto con el CC se asociaban a la ZSV ( $p<0,0001$ ). Por otro lado, Liang et al. (217) observaron una disminución de la SG cuando la lesión afectaba de manera sincrónica a la ZSV y al CC (18,6 vs 26,4 meses;  $p=0,005$ ), así como patrones de progresión específicos.

Aunque se registró, nosotros no incluimos en el análisis la valoración de la influencia del CC, debido a que únicamente el 9% de nuestros pacientes presentaban contacto, siendo un número muy reducido para estudiar estadísticamente su influencia en la población. Decidimos asimismo omitir la valoración de la influencia de la ZSG debido a que estudios publicados anteriormente y que valoraron dicha zona confirmaron de manera unánime que ésta no presentaba una asociación significativa con la supervivencia (204).

### **7.2.2. Efecto en el tipo de progresión**

En nuestra serie, el contacto anatómico inicial con la ZSV resultó predictivo de cara a aumentar las probabilidades de presentar una progresión lo suficientemente agresiva clínicamente en tiempo y deterioro del estado general del paciente, que imposibilitaba la confirmación radiológica con RM cerebral debido al deterioro clínico o por la falta de beneficio en cuanto a la aportación de información. Este tipo de progresión la identificamos en nuestro estudio como “progresión clínica”. El hecho de que el porcentaje de progresiones clínicas sea mayor en los pacientes cuya lesión guarda contacto con la ZSV, ya sea **GB\_ZSV+** ( $p=0,007$ ) ó Grupo 1: **ZSV+/Córtex+** y 2: **ZSV+/Córtex-** ( $p=0,017$ ), refuerza la tesis del mayor potencial agresivo de estos tumores. Esta relación no había sido valorada en ninguna publicación previa, pues no contamos con ninguna otra serie que especifique el porcentaje de pacientes en recaída que disponen y que no disponen de RM cerebral confirmatoria.

### **7.2.3. Efecto en la focalidad al diagnóstico**

En cuanto a la relación entre el contacto con la ZSV y la presentación focal o multifocal, no encontramos ninguna asociación significativa con la dicotomización de los pacientes en **GB\_ZSV+/GB\_ZSV-**. Hasta el día de hoy se han publicado estudios con resultados contradictorios entre sí respecto a esta relación. Lim (212) y Adeberg (201) hallaron una mayor frecuencia de lesiones multifocales en contacto con la ZSV al debut, mientras que Kappadakunnel (208) no halló una correlación significativa al respecto. En el caso de Lim et al. (212), tanto el contacto con la ZSV ( $p=0,004$ ) como el contacto con el córtex cerebral ( $p=0,01$ ) presentaban una asociación significativa con la focalidad al diagnóstico en el análisis univariable. Por otro lado, también nosotros observamos que la variable “córtex” sí guardaba relación, al objetivarse que las lesiones con ausencia de contacto con el **córtex-** se asociaban con una mayor frecuencia de lesiones multifocales al diagnóstico al compararlas con las lesiones **córtex+** (35% vs 13,7%;  $p=0,004$ ). Al categorizar las lesiones según la clasificación de Lim et al., observamos que las lesiones de los grupos 2: **ZSV+/Córtex-** y 4: **ZSV-/Córtex-** eran las que se asociaban con mayor frecuencia a presentaciones multifocales (35,9% y 33,3% respectivamente;  $p=0,022$ ). Este hallazgo encajaría con la teoría de que las lesiones relacionadas con la ZSV presentan un patrón más agresivo, ya que ambos grupos incluyen lesiones bien centrales y con una mayor cercanía a la ZSV o bien lesiones en contacto directo con la ZSV. El hecho de que las

lesiones del grupo 1: **ZSV+/Córtex+**, pese a mantener contacto con la ZSV, no cuenten con una proporción elevada de presentaciones multifocales, podría ser debido a que, al tratarse de lesiones extensas por definición, la multifocalidad quede encubierta por la misma extensión de la lesión, actuando como un factor de confusión.

#### **7.2.4. Efecto en la focalidad a la recaída**

En la situación de recaída, la proporción de lesiones multifocales aumentó considerablemente, pasando de un 23,3% al diagnóstico a un 57,8%. Sin embargo, no detectamos ningún factor anatómico, ya fuese contacto con la ZSV ( $p=0,053$ ) o el córtex cerebral ( $p=0,23$ ), que predijese una mayor probabilidad de recaída multifocal. De todos modos, objetivamos que en el grupo de **GB\_ZSV+** se apreciaba una tendencia a presentar una mayor proporción de recaídas multifocales, aunque la relación entre ambas variables no alcanzó significancia estadística ( $p=0,053$ ). Así mismo, se observó una mayor proporción de recaídas multifocales en los grupos 1: **ZSV+/Córtex+** y 2: **ZSV+/Córtex-**, correspondiendo a >60% dentro de cada grupo. Lim et al. (212) y Jafri (211) habían descrito una asociación estadísticamente significativa con un mayor número de recaídas multifocales en el grupo 1. Previamente hemos comentado que las lesiones del grupo 1 no contaban con una proporción elevada de presentaciones multifocales, pero que su misma extensión podría actuar como factor de confusión. El hecho de que a la recaída se señalen como un grupo con alta proporción de multifocalidad podría explicarse por el hecho de que combinan el factor extensión (lesiones, en general, más extensas) junto el contacto con la principal área neurogénica del cerebro, la ZSV, así como el contacto con los pequeños nichos de CTNs localizados a nivel del córtex. La combinación de todos estos factores les confiere una especial agresividad.

Cabe mencionar que un 9,8% de nuestros pacientes recibieron tratamiento concomitante con el antiangiogénico BVZ junto a la TMZ. Algunos autores han descrito un aumento en la incidencia de recurrencias a distancia o difusas en pacientes con GB tras el tratamiento con BVZ, sugiriendo una transición hacia un fenotipo más agresivo, aunque no hay evidencias concluyentes (249). Nuestro bajo porcentaje de pacientes sometidos a este tratamiento no permitió valorar estadísticamente el efecto del mismo en la focalidad a la recaída ni en el patrón de recaída. De todos modos, no podemos descartar que actúe como un posible factor de confusión.

### **7.2.5. Efecto en el patrón de recaída**

Tradicionalmente, al realizar el tratamiento con radiación de las lesiones de GB se han empleado márgenes generosos con el objetivo de cubrir las áreas de enfermedad subclínica. Estudios sobre los patrones de recaída han evidenciado que al emplear estos márgenes para la creación del CTV, las recaídas tumorales son principalmente locales, ya sea al emplear la radiación como tratamiento único o al combinarla con quimioterapia (250,251). De todos modos, los patrones de recaída en GB están cambiando, detectándose en los últimos años un aumento de recaídas distales (252), posiblemente debido al uso estandarizado y frecuente de la RM de seguimiento, a la valoración con imágenes de RM multiparamétricas, y a la mejora en la supervivencia derivada de las terapias de rescate con SRS, nuevos agentes quimioterápicos y/o tratamientos moleculares.

En concordancia con la literatura, observamos que los patrones de recaída más frecuentes de las lesiones de GB eran locales, en el foco de enfermedad inicial (38,2%), y la combinación de una recaída local asociada a otra lesión ipsilateral (40,3%). De todos modos, no pudimos relacionar el contacto inicial de la lesión con el área periventricular y la predicción de un patrón de recaída concreto según la clasificación publicada por Adeberg et al. (214). Al igual que nosotros, también este último grupo detectó como patrones más frecuentes el local (61,6%) y el local+ipsilateral (17,7%).

En la misma línea que estudios previos, hemos observado que existe una correlación entre la afectación de la ZSV y un fenotipo tumoral más agresivo, con una mayor proporción de recaídas a distancia. Nuestro análisis sugiere que el patrón de recidiva difiere entre las lesiones **GB\_ZSV+** y **GB\_ZSV-**, siendo las recaídas contralaterales más frecuentes en los tumores **GB\_ZSV+** (23,4% vs 9,1%; p=0,048), en comparación con las lesiones que no presentan contacto con la ZSV. Este hallazgo confirma resultados previamente publicados por Adeberg et al. (216), quienes describieron un aumento de las progresiones multifocales (39,8%; p=0,008) y a distancia en las lesiones de GB que se hallaban en contacto con la ZSV (43,8%; p=0,005). Liang et al. (217) observaron en estos pacientes un aumento de las recaídas contralaterales.

Una posible explicación es que los tumores en contacto con la ZSV puede que se encuentren más próximos a una red más densa de fibras subcorticales o a un tejido más neurológicamente crítico en comparación con lesiones que se inicien distalmente.

También es posible que las lesiones **GB\_ZSV+** presenten una composición celular diferente a los **GB\_ZSV-**. Los **GB\_ZSV+** puede que contengan una mayor proporción de células potentes, haciéndolos más invasivos e infiltrativos.

Sirviéndonos de la clasificación propuesta por Chua et al. (228) nuestro grupo analizó las recaídas en relación con las líneas de isodosis del tratamiento con radiación. En nuestra serie, el 81,1% de las recaídas, al considerar únicamente la lesión con captación de contraste en la secuencia T1-Gado, fueron centrales, dentro de la isodosis del 95%. Las tasas obtenidas en cada grupo de isodosis se correlacionan con los valores observados por Chua: 88% central, 2% *in-field*, 6% marginal y 4% distal. Nuestra tasa de recaídas distales fue ligeramente más elevada que en el estudio de Chua, alcanzando el 7,9%. Ha sido descrito previamente que la mayoría de las lesiones de GB recae localmente dentro del campo de irradiación o *in-field*, en un área de 2 cm alrededor de dónde se encontraba la lesión inicial (34,253,254). La mayoría de los patrones de progresión tras el tratamiento con RDT y TMZ son centrales y dentro del campo de irradiación (72-93%), siendo las tasas de recaídas fuera de la zona irradiada mucho menos frecuentes (2-28%) (217,255).

Los estudios del patrón de recaída publicados hasta el momento se limitan, en su mayoría, a la valoración de la porción de GB con captación de contraste. De todas maneras, hay que tener en cuenta que, mientras que los componentes con captación de contraste representan una zona de disrupción de la barrera hemato-encefálica, sabemos que los gliomas de alto grado también están compuestos por un componente que no capta contraste y que se evidencia en las secuencias T2/FLAIR.

Teniendo en cuenta la infiltración subclínica característica del GB, realizamos el mismo análisis focalizándonos en las alteraciones observadas en la secuencia T2/FLAIR. Con la incorporación en la valoración de la secuencia T2/FLAIR, el número de recaídas centrales se redujo hasta corresponder a un 43,6% a expensas de un aumento de las recaídas marginales, es decir, entra las isodosis del 80 y el 20% de tratamiento.

Algunos autores han descrito, a la recaída, un aumento de la proporción de lesiones en contacto con áreas neurogénicas del cerebro humano adulto. Chen et al. (215) incluyó en el análisis las dos áreas neurogénicas, ZSV y la ZSG, observando una propensión de las lesiones de GB a recurrir en contacto con dichas áreas.

Modelos animales han demostrado que las células de GB presentan cierto tropismo por la ZSV, donde adquieren fenotipo de célula troncal y, a modo de

precursores neuronales, se vuelven capaces de originar tumores al ser trasplantadas (158). Este tropismo también se ha sugerido en una porción de GBs humanos en los que el tumor se origina fuera de la ZSV, pero posteriormente se extiende hasta dicha zona (195). Se ha visto que las células progenitoras que expresan el proteoglicano sulfato de condroitina NG2 (neuronal / glial 2) se encuentran en todo el cerebro humano adulto. En el ratón, las células progenitoras NG2- tienen un potencial de migración limitado, mientras que las células NG2 + de la ZSV migran largas distancias (256).

Así pues, es posible que la ZSV sea capaz de atraer y alojar células iniciadoras de GB, las cuales son capaces de mediar en la recurrencia tanto local como a distancia, sirviéndose de las mismas rutas migratorias utilizadas por los precursores celulares neuronales (257). También Zhu et al. (194) describieron anomalías celulares microscópicas en la ZSV de ratones con lesiones de GB corticales, no contiguas a la ZSV.

La hipótesis de células progenitoras tumorales migratorias puede explicar los hallazgos en la RM de tumores del grupo 3: **ZSV-/Córtex+**: las anomalías celulares de ZSV podrían estar por debajo del umbral de detección por RM, siendo las lesiones distales consecuencia de una progenie de CTCs de la ZSV evidenciables radiológicamente. El análisis postmortem de pacientes con GB del grupo 3 sería útil para investigar esta hipótesis.

En conclusión, el contacto de la lesión de GB al diagnóstico con la ZSV actúa como factor pronóstico de una progresión más acelerada, con reducción de la supervivencia. Asimismo, lesiones en contacto con las ZSV han demostrado una asociación con recaídas más agresivas, en forma de lesiones multifocales y de localización distante y contralateral. Estos hallazgos ponen de manifiesto un potencial agresivo de la ZSV clínicamente relevante en pacientes con GB.

### **7.3. Influencia de la dosis recibida en la zona subventricular sobre la supervivencia**

En la presente tesis doctoral, se testa la hipótesis de que la dosis de radiación recibida de manera incidental en el nicho neurogénico de la ZSV impacta en la efectividad de la RDT, influyendo en la supervivencia de los pacientes. En base a

estudios previos negativos (218), se obvió la evaluación de la formación hipocampal en referencia a la supervivencia, focalizándonos en el estudio de la ZSV.

Hasta el momento, varios grupos han establecido una correlación entre un determinado nivel de dosis en la ZSV y la supervivencia de los pacientes. De todos modos, los resultados publicados hasta el momento son extremadamente heterogéneos en sus conclusiones, así como en los métodos aplicados para determinar los valores de dosis umbral en los diferentes volúmenes de ZSV que pueden resultar significativas de cara a la SLP y/o a la SG. En general se trata de hallazgos con significaciones estadísticas puntuales y que no son constantes entre los diferentes grupos.

El primer estudio de Evers et al. (218) halló que la **D<sub>mean</sub> >43Gy en la ZSV\_BL** era un factor pronóstico independiente de cara a la SLP, manteniéndose como un factor pronóstico en el análisis multivariante. Cabe destacar que en este estudio se incluyeron tanto gliomas de grado III como de grado IV y que el efecto en la SG no se evaluó debido a que, tras la recaída, los pacientes habían recibido diferentes líneas de tratamiento. Posteriormente Lee et al. (223) actualizaron la población de Evers incluyendo únicamente gliomas de grado IV de la OMS, pero en esta ocasión no hallaron ninguna correlación entre la ZSV\_BL y la SLP. Sí encontraron que una dosis **>59,4Gy en la ZSV\_IL**, cercana a la dosis total de prescripción, actuaba como un factor pronóstico independiente para SLP en el análisis multivariante (HR 0,45 [IC95% 0,25 – 0,82]). Tal vez, la mayor agresividad de las lesiones incluidas en la muestra requiriesen una mayor dosis de radiación en la ZSV para reflejar un efecto en la supervivencia. También Gupta et al. (222) hallaron en su análisis multivariante que las **D<sub>mean</sub> >59,9 Gy en la ZSV\_IL** se asociaban a un aumento de la supervivencia, pero en este caso, se trataba de la SG (HR 0,87 [IC95% 0,77 – 0,98]; p=0,025), y no de la SLP.

Chen et al. (224) reportaron que la irradiación con alta dosis en la **ZSV\_IL** era un factor pronóstico independiente de cara a la SLP y a la SG, pero en esta ocasión la dosis umbral se marcó en una **D<sub>mean</sub>> 40 Gy**, resultando significativo únicamente en el grupo con una resección quirúrgica completa. Es posible que los pacientes con resección parcial recayeran preferentemente debido a la presencia de volumen tumoral residual, superando el beneficio aportado por la irradiación de los “nichos” de CTNs de la ZSV. Este resultado fué validado posteriormente por Adeberg et al. (225), quienes observaron un aumento significativo de la SLP (8,5 vs 5,2 meses; p=0,013) al

irradiar con una  $D_{mean}>40\text{Gy}$  la **ZSV\_IL**. Este hallazgo se mantuvo como factor pronóstico independiente en el análisis multivariante (HR 0,40 [IC95% 0,24 – 0,78]; p= 0,002). Ravind et al. (230) destacaron de nuevo el papel de la **ZSV\_IL**, describiendo que **dosis >50 Gy** mejoraban de manera significativa la SG (19,83 vs 6,07 meses; p= 0,031).

Si bien, la **ZSV\_IL** parece tener cierto protagonismo recidivante en la literatura, la asociación entre la dosis recibida a nivel de la **ZSV\_CL** y la supervivencia también es un punto de discrepancia entre diferentes estudios. Gupta et al. (222) registró un detrimiento de la SG (p=0,05) y de la SLP (p=0,02) al irradiar el volumen de **ZSV\_CL con  $D_{mean}>57,9\text{ Gy}$** . También el grupo de Elicin et al. (227) relacionó las  **$D_{mean}>59,2\text{Gy}$  sobre la ZSV\_CL** con un empeoramiento significativamente estadístico de la SLP (7,1 vs 10,47 meses; p=0,009). Este efecto podría explicarse por el hecho de que lesiones que implican una irradiación incidental tan elevada en el hemisferio contralateral fuesen de inicio lesiones centrales, con afectación del CC y de la ZSV y, por lo tanto, con un peor pronóstico de base. Contrariamente, en el análisis de Adeberg et al. (225) una  **$D_{mean}>30\text{ Gy}$  en la ZSV\_CL** actuaba como un factor pronóstico independiente de mejor SLP (10,1 vs 6,9 meses; p=0,025), confirmándose en el multivariante (HR 0,44 [IC95% 0,21 – 0,92]; p= 0,03). También Ravind et al. (230) habían descrito un aumento no significativo de la SG al irradiar la **ZSV\_CL** con dosis >37 Gy.

También podemos encontrar en la literatura trabajos que no pudieron confirmar la hipótesis de que exista una asociación entre la dosis recibida en la ZSV y la supervivencia de los pacientes. Slotman et al. (221) no pudieron encontrar una correlación entre las altas dosis de radiación en los volúmenes de ZSV (IL: 48,7Gy, CL: 29,4Gy y BL: 37,5Gy) y la SLP o la SG en su serie de 40 GBs tratados con el esquema clásico de 60 Gy normofraccionados.

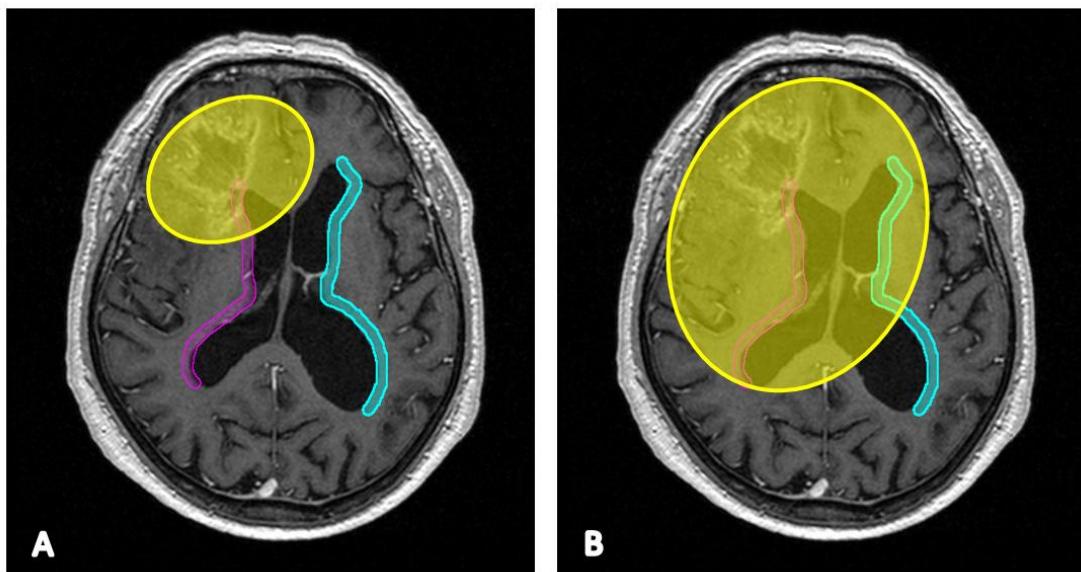
La publicación más reciente al respecto, la del grupo de Khalifa et al. (229), describe resultados significativos únicamente al evaluar de manera parcial el volumen de la ZSV, descartando las astas temporales. En estos casos, observaron un aumento de la SLP al irradiar la **ZSV\_BL con  $D_{mean}> 40\text{ Gy}$**  (9,4 vs 4,6 meses; p=0,023).

Es importante destacar que la práctica totalidad de los estudios publicados hasta la fecha realizan una selección “arbitraria” de la dosis que ejerce la función de dosis umbral o punto de corte en cada uno de los volúmenes de la ZSV y posteriormente evalúan su significación estadística de cara a la SLP y a la SG. La mayoría de las publicaciones consideran para el análisis las  $D_{mean}$  recibidas en cada uno de los

diferentes volúmenes de ZSV, definiendo los umbrales de corte como el promedio de los valores obtenidos, o en algún caso, emplean los percentiles 25th, 50th y 75th de estos valores de  $D_{mean}$ . Algun estudio parte de la media de dosis total prescrita (222,223,227).

Nuestro enfoque pretende ganar en eficiencia a la hora de determinar o de encontrar el valor de dosis diferencial con una asociación más significativa con la SLP y la SG. Por este motivo, analizamos nuestras variables sirviéndonos de un programa estadístico cuyo objetivo es determinar el valor capaz de separar mejor dos grupos diferenciados en cuanto al comportamiento en supervivencia. De esta manera, la búsqueda de la dosis de corte más representativa es dirigida, buscando de antemano el menor valor de  $p$  posible.

Adicionalmente, a la hora de realizar el análisis dosis-supervivencia se planteó qué parámetro representaría de manera más fiel la dosis recibida en el volumen de ZSV. La ZSV la consideraríamos como un órgano con una organización celular en paralelo, es decir, compuesto por varias subunidades. En este caso, los parámetros ideales para representar la dosis recibida por este órgano deben dar una idea del volumen. La  $D_{mean}$  sería el parámetro más representativo de la realidad cuando la  $D_{median}$  es muy pequeña, pero cuando los valores de ambos parámetros se acercan, la  $D_{median}$  sería más adecuada. Por lo tanto, podríamos decir que el parámetro ideal dependería de la manera cómo se ha distribuido la dosis en el conjunto de la estructura. En la siguiente imagen (Figura 20) se representa de una manera gráfica y simplificada este efecto. El área amarilla representa la zona irradiada a dosis alta, el volumen fucsia la ZSV derecha y el volumen azul la ZSV izquierda. En el caso (A), una porción relativamente limitada del volumen de la ZSV derecha recibe altas dosis de radiación, mientras el resto de volumen no recibirá nada o dosis muy bajas. En este supuesto, el parámetro  $D_{mean}$  sería el más adecuado a la hora de representar como se distribuye la dosis de manera homogénea en todo el volumen. En el supuesto (B), los valores de  $D_{mean}$  y  $D_{median}$  se acercan más, por lo que sería más representativo conocer el valor con el que se irradian el 50% de los píxeles que componen el volumen en la imagen, es decir, la  $D_{median}$ .



**Figura 20.** Cortes axiales que representan dos maneras distintas de distribución de la dosis de irradiación (área amarilla) de la zona subventricular.

La incorporación de la evaluación del efecto que ejerce la  $D_{median}$  recibida en la ZSV sobre la SLP y la SG representa una aportación novedosa a la literatura publicada hasta el momento.

Los resultados en supervivencia del presente estudio difieren al evaluar por separado la subpoblación tratada con 60 Gy normofraccionados y al incluir en el análisis el esquema de RDT hipofraccionada.

Al valorar de manera conjunta diferentes fraccionamientos a partir de valores EQD2, se observó que, en general, se obtuvieron mayores SLP y SG en los pacientes irradiados con “alta dosis” en cualquiera de los tres volúmenes de ZSV, aunque estas diferencias no alcanzaron la significación estadística.

Por otro lado, al analizar por separado la supervivencia del subgrupo de pacientes tratados con 60 Gy normofraccionados se halló una influencia, en este caso, negativa sobre la SG de la irradiación con  **$D_{mean}>55$  Gy en la ZSV\_IL**, así como  **$D_{median}>60$  Gy sobre la ZSV\_IL**. La irradiación de la ZSV\_IL por encima de ambos umbrales de dosis se relacionó con una **reducción de la SG mediana**, 16 vs 19,1 ( $p=0,028$ ) y 16 vs 17,8 meses ( $p=0,040$ ), respectivamente. Este efecto resultó ser específico para la ZSV\_IL. También el grupo de Elicin et al. (227) halló que las Dosis  $> 62,25$  Gy en la ZSV\_IL se relacionaban con un detrimiento, en este caso, de la SLP, aunque únicamente en aquellos pacientes con  $IK>90$  y, curiosamente, en aquellos cuyo tumor inicial no

contactaba la ZSV, es decir, pacientes, a priori, de mejor pronóstico clínico. Este mismo grupo hipotizó que tal vez, las altas dosis de radiación sobre las CTNs residentes en la ZSV fueran capaces de eliminar dicha población celular y, con ello, reducir el potencial inmunológico antitumoral que autores previos habían adjudicado a estas células (258).

Tal vez, este fenómeno se deba a que lesiones que reciben tales dosis en la ZSV<sub>IL</sub>, cercanas a la dosis total de prescripción, son lesiones, en general, centrales, en contacto o muy cercanas a la ZSV y, es posible que el peor pronóstico intrínseco de tales tumores supere el efecto de las altas dosis a nivel del nicho neurogénico. De todos modos, es destacable el hecho de que la significación de la alta dosis en la ZSV<sub>IL</sub> para SG en la población de 60 Gy normofraccionados, no sólo desaparece al aumentar la población incluyendo los demás esquemas de tratamiento, sino que adicionalmente se invierte. Tal vez este efecto se explique porque el análisis completo de nuestra población implica la inclusión en él de pacientes hipofraccionados, es decir, pacientes con un peor pronóstico, ya sea por edad ( $\geq 65-70$  años) o por el KPS ( $<70$ ).

Si nos fijamos, las dosis promedio equivalentes extraídas a partir de las  $D_{mean}$  y las  $D_{median}$  recibidas en la ZSV<sub>IL</sub> para cada una de las poblaciones son muy similares (*Tabla 17*).

	Valores de dosis promedio recibida en ZSV <sub>IL</sub>	
	$D_{mean}$	$D_{median}$
<b>Subpoblación 60 Gy normofraccionados</b>	51,9 Gy	55,8 Gy
<b>Población completa incluyendo todos los esquemas de RDT</b>	49,5 Gy	52,9 Gy

**Tabla 17.** Valores promedio para  $D_{mean}$  y  $D_{median}$  recogidas en la ZSV<sub>IL</sub>.

Podemos decir que el área periventricular ipsilateral al tumor de ambas poblaciones se irradió de manera parecida. Por lo tanto, las diferencias observadas en supervivencia parecerían responder a un factor de confusión clínico, más que anatómico o dosimétrico. De todos modos, el peso de una significación estadística en la SG en este tipo de enfermedad es relativo, ya que la SG queda influenciada por la heterogeneidad de los tratamientos de rescates que recibieron los pacientes.

El resto de las relaciones dosis-volumen de ZSV en la subpoblación de 60 Gy reflejaron la heterogeneidad de resultados que también podemos observar en la literatura, sin obtenerse ningún resultado concluyente, ni siquiera observar una tendencia.

Para completar el análisis de supervivencia, se testaron sobre la población tratada a 60 Gy normofraccionados dos de las  $D_{mean}$  descritas como significativas en la literatura. Al igual que otros previamente (219,221–223), no se halló asociación significativa entre la supervivencia y el umbral de dosis de 43 Gy (218) ni con el de 40 Gy (224,225) sobre ninguno de los volúmenes de ZSV de la serie.

Adicionalmente, se consideró que, en concordancia con las indicaciones de la ICRU83 (240), un acercamiento interesante sería un análisis más profundo del HDV, abordando el parámetro dosis-volumen de ZSV ( $V(Gy)/\%$ ) y analizando la influencia que éste tiene en la supervivencia de los pacientes. Algunos autores previamente ya han explorado este acercamiento, aunque de manera tímida. Chua et al. (228) seleccionaron el parámetro  $V(50Gy) = 100\%$  volumen, observando que aquellos pacientes que lo cumplían en el volumen de ZSV\_IL experimentaron una mejoría de la SLP, pero sin que las diferencias alcanzaran significación estadística (HR 0,52 [IC95% 0,27-1,02];  $p=0,055$ ). No observaron asociación con la SG. Khalifa et al. (229) realizaron un análisis más profundo de la distribución de dosis en relación con el volumen. Determinaron para la ZSV\_IL, la ZSV\_CL y la ZSV\_BL, el porcentaje de volumen que recibía 10, 20, 30, 40, 50 y 60 Gy. A partir de aquí, trataron de hallar un punto de corte óptimo relevante para los parámetros dosis-volumen, aplicando un método estadístico exploratorio similar al utilizado en esta tesis. Identificaron la relación  $V(20Gy)>84\%$  en la ZSV\_BL (sin la inclusión en el contorno de la asta temporal) como un factor pronóstico independiente para una mejor SLP (17,7 vs 5,2 meses;  $p=0,017$ ). Nuestro acercamiento sigue la línea del de Khalifa et al. con la diferencia de que se analizaron los volúmenes de ZSV incluyendo en todos los casos las astas temporales. Este último análisis se realizó sobre la subpoblación tratada a 60 Gy y tampoco pudo establecerse una relación entre cualquiera de las relaciones dosis-volumen y la supervivencia.

Toda la literatura publicada hasta el momento sobre el efecto de la dosimetría en la ZSV en la supervivencia de los pacientes afectos de GB tratados con RDT son análisis retrospectivos en los que se recogieron las dosis administradas de manera incidental

en la ZSV. Se entiende que, al tratarse de series retrospectivas, su análisis contiene algunas limitaciones, las cuales podrían dar explicación a las discordancias entre ellos.

La población no es homogénea en todos ellos, incluyéndose en algunos casos gliomas de grado III de las OMS (218) y los pacientes podían recibir fármacos distintos a la TMZ en dos de los estudios (218,223). El estado de metilación del promotor de MGMT, que constituye un fuerte factor predictivo (246), no se valoró o la información reportada era deficiente en varios estudios. También cabe destacar la variabilidad en la delineación de los volúmenes de tratamiento, según si el centro hospitalario seguía las guías europeas (EORTC) o las americanas (RTOG) y la variabilidad en el contorno de la ZSV entre estudios, al incluir o no el hasta temporal en el volumen. De hecho, uno de los principales factores de confusión a la hora de evaluar el papel de la ZSV es la discrepancia entre los diferentes estudios a la hora de diseñar el volumen de la ZSV. El área de la ZSV fue descrita por Barani como el área que comprende 3-5 mm adyacentes a la pared lateral de los VLs (219). Ravind et al. (230) obtuvieron diferencias en los valores de supervivencia mediana al comparar el área de 3mm y al ampliar a los 5 mm. La mayoría de los estudios incluyen en el volumen el asta temporal bilateral (218,223–225,227,228), mientras que otros la omiten (222). Únicamente el grupo de Khalifa et al. (229) incluye en el análisis los dos métodos de diseño del volumen periventricular, obteniendo, de hecho, resultados dispares en supervivencia entre ambas estrategias. Nuestro volumen de ZSV fue diseñado como el área de 4 mm lateral a la pared del VL e incluía las astas temporales.

Cabe mencionar que la localización del tumor respecto a la ZSV representa en sí misma una variable de confusión, ya que, en los casos de los tumores en contacto con la ZSV, esta zona recibirá inherentemente una mayor dosis. Por todo ello, es difícil analizar de manera retrospectiva hasta qué punto podría tener más influencia en la supervivencia, si el mismo contacto de la lesión con la ZSV o bien la dosis de radiación recibida de manera incidental sobre esta zona. Una dosis más elevada de radiación en la ZSV, según la hipótesis, tendría como diana las células que se supone, por otro lado, conferirían un peor pronóstico al paciente por su supuesta capacidad de radioresistencia y de repoblar el tumor. Por tanto, esto representa dos factores potencialmente competitivos que influenciarían la supervivencia del paciente y el comportamiento de la lesión. Piccirillo et al. (195) observaron que, para tejido de GB de un mismo paciente, las células derivadas de la zona sub-ependimal eran más resistentes a diferentes quimioterápicos que las células de fuera de esta zona, lo que

sugiere que las lesiones de GB que implican a la ZSV precisan de terapias más agresivas.

El papel de la ZSV como abastecedora de clonas resistentes no se ha demostrado todavía en modelos *in vivo*, pero los razonamientos a su favor resultan plausibles. Los hallazgos preclínicos, junto a un número considerable de estudios retrospectivos, confieren una evidencia que, a pesar de no permitir la adopción de medidas terapéuticas especiales sobre la ZSV, es suficiente como para generar hipótesis testables de que la irradiación u otra maniobra sobre la ZSV podría mejorar los resultados del tratamiento en pacientes afectos de GB. Entonces, parece lógico plantear tratamientos específicos sobre dicha zona para intentar eliminar las CTCs residentes, incluyéndola, por ejemplo, en el campo de irradiación e, incluso, tal vez, plantear una escalada de dosis en dicha área. De todos modos, en la práctica clínica rutinaria actual no se realiza ninguna acción deliberada sobre la ZSV o la formación hipocampal para el tratamiento con radiación del GB. Cualquier dosis que llegue a dichas áreas lo hace de manera totalmente incidental como consecuencia de las expansiones para cubrir adecuadamente la enfermedad subclínica y las incertidumbres de posicionamiento y movimiento.

Antes de poder realizar un estudio de la eficacia de irradiar deliberadamente la ZSV, es preciso establecer la seguridad y la plausibilidad de la estrategia en el contexto de un ensayo clínico prospectivo. A fecha de hoy disponemos de un estudio prospectivo abierto en fase de reclutamiento promovido por el Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center con el identificador de ClinicalTrials.gov NCT02177578. Se trata de un estudio fase II en el que los pacientes afectos de GB son tratados con un esquema clásico de 6 semanas de RDT y TMZ, pero el plan de RDT es modificado para administrar deliberadamente una dosis de 60 Gy en la ZSV IL y 46 Gy en la ZSV BL. El objetivo primario del estudio es observar si los pacientes tratados con esta técnica modificada de radiación presentan una mayor SLP. Se espera completar la población de 60 participantes en noviembre de 2020.

Por otro lado, el enfoque de incluir de manera expresa las áreas neurogénicas dentro del campo de irradiación en el tratamiento del GB no está exento de controversia. Sabemos que la irradiación de grandes áreas de cerebro conlleva efectos deletéreos significativos entre los que se incluyen la toxicidad neurocognitiva (259), o la reducción de la materia gris cerebral y la linfopenia (260). Redmond et al. publicaron un estudio prospectivo en el que se describía una relación entre la irradiación de las áreas ricas en progenitores neuronales en la ZSV y una reducción de

las capacidades neurocognitivas (261). Huang et al. (262) encontraron una asociación estadísticamente significativa entre una reducción de la supervivencia, la limfopenia y el volumen cerebral que recibía dosis de 25 Gy. Por este motivo, algunos grupos han sugerido la limitación de los márgenes de irradiación. Nuestro grupo no analizó en profundidad el aspecto neurocognitivo de los pacientes para este estudio.

La evidencia que avala el papel de las CTNs como mediadores de la neurocognición y la neuroregeneración (141,263,264) por un lado y como potenciales iniciadores de gliomas por otro, conlleva un complejo reto a la hora de valorar la irradiación de las áreas neurogénicas como la ZSV en el contexto de tratamiento del GB. Clásicamente, la irradiación cerebral se ha relacionado con la aparición de déficits de aprendizaje y de memoria a medio y largo plazo. La patogenia de este efecto se basa en una disfunción secundaria de la proliferación celular. De hecho, la exclusión del campo de irradiación de los hipocampos, dónde se encuentra la ZSG, parece mejorar la preservación de las funciones neurocognitivas superiores en pacientes que reciben RDT a nivel cerebral (265). El grado aceptable de declive neurocognitivo en un contexto de mejorar la supervivencia es un tema debatido, en especial en pacientes con tumores de pronóstico tan infausto.

El efecto deletéreo de la irradiación a nivel neurocognitivo ha sido documentado para la ZSV a partir de modelos animales. En humanos, existe poca información al respecto. Chen (224) no halló una correlación significativa entre la dosis en la ZSV\_IL y cambios agudos en el estado general de los pacientes ( $p=0.592$ ). Iuchi et al. (226) encontraron que, a pesar de que las dosis elevadas sobre la ZSV eran suficientes como para provocar necrosis, éstas se asociaban a una mejoría de la SG, manteniéndose estable el estado general de estos pacientes.

Otra consideración a tener en cuenta es la dosis a la que se irradiaría la ZSV. No disponemos de evidencia consistente respecto a la dosis, pero parece ser que dosis superiores a los 62,25 Gy tienen un efecto nocivo. Parece ser razonablemente segura la posibilidad de cubrir la ZSV\_IL con una dosis de 60 Gy, pues en la práctica clínica esta es una situación probable en pacientes con lesiones extensas centrales y en contacto con la ZSV. Los estudios publicados apoyan la restricción de las altas dosis intencionadas sólo a la ZSV\_IL.

Por tanto, parece existir una ventana de acción terapéutica para la irradiación deliberada sobre los nichos neurogénicos, concretamente sobre la ZSV, pero sigue siendo crítico considerar la toxicidad de la estrategia a nivel cognitivo.

Paralelamente a la estrategia terapéutica con radiación, algunos grupos están estudiando fármacos cuya diana son las CTNs de la ZSV. Estudios in vitro y en modelos animales han demostrado que la dopamina, mediante su efecto sobre los receptores D3, tiene impacto sobre la proliferación y la migración de las CTNs localizadas en la ZSV (266,267). El uso de fármacos bloqueadores de los receptores D2 y D3 como el haloperidol y la sulpirida, o el uso de agentes agonistas dopaminérgicos como el pramipexol han demostrado bloquear la proliferación y migración de estas células en la ZSV en modelos animales (268). Algunos autores incluso han sugerido que el bloqueo farmacológico de los receptores D3 podría mejorar la supervivencia al inhibir las capacidades regenerativas del tumor y que residen en las CTNs de la ZSV (269).

A pesar de la limitada evidencia experimental y clínica publicadas hasta el momento, la hipótesis del rol de los nichos de CTNs en la ZSV como diana en la terapéutica del GB es un campo de especial interés científico. La relación entre la localización del GB, la dosimetría registrada sobre la ZSV y los efectos en supervivencia es un tema no exento de controversia y debate.

## **7.4. Fortalezas y limitaciones del estudio**

El presente trabajo presenta varios puntos fuertes.

1. En cuanto al análisis dosimétrico de la ZSV, analiza una de las cohortes más amplias publicadas hasta el momento de pacientes tratados de manera uniforme con un esquema clásico de radiación de 60 Gy normofraccionados (n= 105) por detrás de Lee y Chen, con series de 173 i 116 pacientes respectivamente.
2. El cálculo de la EQD2 ha permitido ampliar la cohorte de pacientes estudiados hasta 133, convirtiéndose en la segunda serie más extensa y en la única que analiza simultáneamente esquemas normo e hipofraccionados. Este es un punto diferencial respecto al resto de estudios publicados, los cuales únicamente incluyeron pacientes tratados con el esquema de 60 Gy normofraccionados.
3. Todos los pacientes fueron tratados de manera homogénea en una misma institución (Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, ICO Badalona), siendo valorados de manera multidisciplinar por un comité de expertos en neurooncología.

4. El diseño de los volúmenes de tratamiento, elaborado siguiendo un mismo protocolo de contorno (EORTC), así como el plan dosimétrico de tratamiento, fueron realizados de manera homogénea por un mismo equipo de neuro-radiooncólogos y radiofísicos
5. En el estudio se incluyeron única y específicamente pacientes diagnosticados de GB primario de cara a eliminar el elemento de confusión ejercido por los tratamientos previos y la influencia que un glioma previo tratado podría tener en la supervivencia.
6. Para el análisis de la influencia en supervivencia de la dosis de radiación recibida en la ZSV se abordó la evaluación clásica de la  $D_{mean}$ , introduciendo asimismo el abordaje novedoso de la  $D_{median}$  y, el que consideramos más interesante, la valoración de la curva dosis-volumen.
7. La selección de los puntos de corte o dosis umbral no es aleatoria y está basada en un análisis estadístico.
8. A diferencia de la mayoría de los trabajos publicados con anterioridad, en la presente serie, el estado de metilación del promotor MGMT resultó disponible en la gran mayoría de pacientes, así como el resto de los factores pronósticos clásicos en GB.
9. El análisis radiológico se caracteriza por el uso sistemático de la RM multiparamétrica, permitiendo una determinación más precisa y sensible de la extensión de las lesiones tumorales y de la identificación de las recidivas.
10. Para el análisis del patrón de recidiva se incorporó la valoración de las secuencias T2/FLAIR, considerando por tanto el componente de infiltración subclínica.
11. En el análisis multivariante se incluyeron como variables los factores pronósticos clásicos conocidos para GB (edad, KPS, extensión de la cirugía, tratamiento concomitante con TMZ, metilación del promotor MGMT).

Por otro lado, el estudio cuenta con algunas limitaciones:

1. Existencia de un *byass* inherente a la naturaleza retrospectiva del estudio.
2. Una limitación que considerar, compartida con el resto de los estudios previos, es la ausencia de información sobre la mutación IDH. Algunos autores han descrito diferencias en el estado de metilación del promotor MGMT o la mutación IDH (210,214,270) en lesiones en contacto con la ZSV, pero estas diferencias no alcanzaban significación estadística.

3. La técnica de planificación del tratamiento con radiación de los pacientes incluidos en el estudio, ha ido variando durante el periodo comprendido entre enero de 2010 y abril de 2016. En comparación con la IMRT o VMAT, las cuales emplean un sistema de planificación inversa con limitaciones de dosis a ciertos OAR predefinidas, la RDT3D emplea un número determinado de campos y una modulación del rayo definida por un operador, lo que podría introducir un factor de cierta confusión a la hora de determinar la dosis recibida en la ZSV. Por la dificultad de valorar dicho factor de confusión se decidió no incluir esta variable en el análisis.
4. En cuanto al uso del parámetro SG como objetivo primario de valoración, puede ser problemático, debido a la potencial influencia de otros tratamientos y terapias de soporte recibidos previa o posteriormente a la terapia a estudio. Las terapias de rescate tras la recaída no fueron homogéneas y éstas incluyeron TMZ, BVZ, Fotemustina, re-resecciones quirúrgicas y re-irradiaciones con SRS. La mayoría de los pacientes recibieron diversas líneas de terapia de rescate, factor de confusión que podría tener influencia en la SG pero no en la SLP.

## **8. Conclusiones**



**A. 1.**

- a.** El contacto anatómico inicial de la lesión de glioblastoma con la zona subventricular actúa como factor pronóstico asociado a una disminución de la supervivencia libre de progresión y de la supervivencia global.
- b.** El contacto al diagnóstico de la lesión de glioblastoma con la zona subventricular se relaciona con una mayor proporción de recaídas clínicamente más agresivas.
- c.** Existe una relación entre la clasificación de Lim y la focalidad al diagnóstico de las lesiones de GB. No se evidencia relación estadísticamente con la focalidad de las lesiones en la recaída.
- d.** El contacto inicial de la lesión de GB con la ZSV se asocia con una mayor tasa de recaídas contralaterales.

**A. 2.** La categorización de las lesiones de glioblastoma en GB\_ZSV+ y GB\_ZSV- resulta en unas asociaciones clínicas estadísticamente significativas similares al método de clasificación de Lim para supervivencia libre de progresión, supervivencia global y agresividad de la recaída.

**B. 1.** La irradiación de la zona subventricular ipsilateral con  $D_{mean} > 55$  Gy y/o  $D_{median} > 60$  Gy se relaciona con una disminución de la supervivencia global en pacientes tratados con un esquema normofraccionado hasta 60 Gy.



## **9. Líneas futuras**



Para comprender mejor el papel de la ZSV en la biología del glioma y desarrollar nuevas terapias, además de estudios clínicos con mayores cohortes de pacientes, es necesaria la investigación molecular y celular para descifrar la base de la supervivencia disminuida asociada con el contacto de la lesión de GB con la ZSV.

En cuanto al efecto de la dosis en la ZSV y su implicación en la supervivencia, en el presente todavía quedan varios interrogantes por responder. ¿Existe realmente una relación real entre la dosimetría sobre la ZSV y la supervivencia de nuestros pacientes? Siendo así, ¿Existe un grupo de pacientes específico, ya sea por las características clínicas o por las características anatómicas de la lesión que puedan beneficiarse en mayor medida de una acción terapéutica dirigida en la ZSV? ¿Es, en todo caso, la irradiación deliberada sobre la ZSV suficiente para reflejar cambios en la supervivencia o es necesario algún tipo de coadyuvante farmacológico dirigido? La realización de estudios prospectivos diseñados cuidadosamente es necesaria para poder responder a todas estas incógnitas y, en un futuro, plantearse el incorporar esta acción en nuestros pacientes.



## Bibliografia



1. 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-oncology*. octubre de 2014;16 (Suppl 4):iv1-63.
2. Ostrom QT, Gittleman H, de Blank PM, Finlay JL, Gurney JG, McKean-Cowdin R, et al. American Brain Tumor Association Adolescent and Young Adult Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2008-2012. *Neuro-Oncology*. enero de 2016;18(suppl 1):i1-50.
3. Ohgaki H, Kim Y-H, Steinbach JP. Nervous system tumors associated with familial tumor syndromes. *Curr Opin Neurol*. diciembre de 2010;23(6):583-91.
4. Neglia JP, Robison LL, Stovall M, Liu Y, Packer RJ, Hammond S, et al. New primary neoplasms of the central nervous system in survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst*. 1 de noviembre de 2006;98(21):1528-37.
5. Minniti G, Traish D, Ashley S, Gonsalves A, Brada M. Risk of second brain tumor after conservative surgery and radiotherapy for pituitary adenoma: update after an additional 10 years. *J Clin Endocrinol Metab*. febrero de 2005;90(2):800-4.
6. Benson VS, Pirie K, Schuz J, Reeves GK, Beral V, Green J, et al. Mobile phone use and risk of brain neoplasms and other cancers: prospective study. *Int J Epidemiol*. 1 de junio de 2013;42(3):792-802.
7. Scheurer ME, Amirian ES, Davlin SL, Rice T, Wrensch M, Bondy ML. Effects of antihistamine and anti-inflammatory medication use on risk of specific glioma histologies. *Int. J. Cancer*. 1 de noviembre de 2011;129(9):2290-6.
8. Wick W, Platten M. CMV infection and glioma, a highly controversial concept struggling in the clinical arena. *Neuro-oncology*. marzo de 2014;16(3):332-3.
9. Wrensch M, Jenkins RB, Chang JS, Yeh R-F, Xiao Y, Decker PA, et al. Variants in the CDKN2B and RTEL1 regions are associated with high-grade glioma susceptibility. *Nature Genet*. agosto de 2009;41(8):905-8.
10. Schwartzbaum JA, Xiao Y, Liu Y, Tsavachidis S, Berger MS, Bondy ML, et al. Inherited variation in immune genes and pathways and glioblastoma risk. *Carcinogenesis*. 1 de octubre de 2010;31(10):1770-7.
11. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol*. junio de 2016;131(6):803-20.
12. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. *Acta Neuropathol*. 12 de julio de 2007;114(2):97-109.
13. Schultz S, Pinsky GS, Wu NC, Chamberlain MC, Rodrigo AS, Martin SE. Fine needle aspiration diagnosis of extracranial glioblastoma multiforme: Case report and review of the literature. *Cytology*. 2005;2(1):19.

14. Takano S. Glioblastoma angiogenesis: VEGF resistance solutions and new strategies based on molecular mechanisms of tumor vessel formation. *Brain Tumor Pathol.* abril de 2012;29(2):73-86.
15. Kleihues P, Louis DN, Scheithauer BW, Rorke LB, Reifenberger G, Burger PC, et al. The WHO classification of tumors of the nervous system. *J Neuropathol Exp Neurol.* marzo de 2002;61(3):215-25; discussion 226-229.
16. Babu R, Sharma R, Karikari IO, Owens TR, Friedman AH, Adamson C. Outcome and prognostic factors in adult cerebellar glioblastoma. *J Clin Neurosci.* agosto de 2013;20(8):1117-21.
17. Weber DC, Miller RC, Villà S, Hanssens P, Baumert BG, Castadot P, et al. Outcome and prognostic factors in cerebellar glioblastoma multiforme in adults: a retrospective study from the Rare Cancer Network. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 de septiembre de 2006;66(1):179-86.
18. Djalilian HR, Shah MV, Hall WA. Radiographic incidence of multicentric malignant gliomas. *Surg Neurol Int.* 1 de mayo de 1999;51(5):554-8.
19. Herrlinger U, Förschler H, Küker W, Meyermann R, Bamberg M, Dichgans J, et al. Leptomeningeal metastasis: survival and prognostic factors in 155 patients. *J Neurol Sci.* 30 de agosto de 2004;223(2):167-78.
20. Schweitzer T, Vince GH, Herbold C, Roosen K, Tonn J-C. Extraneural Metastases of Primary Brain Tumors. *J Neurooncol.* 1 de junio de 2001;53(2):107-14.
21. Berger MS, Weller M., Hans-Georg Wirsching, Emantha Galanis and Michael Weller. Chapter 23: Glioblastoma. *Handbook of Clinical Neurology*, Vol. 134 (3rd series) Gliomas. 2016;134:381.
22. 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.* mayo de 2004;22(9):1583-8.
23. Pérez-Larraya JG, Ducray F, Chinot O, Catry-Thomas I, Taillandier L, Guillamo J-S, et al. Temozolomide in Elderly Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma and Poor Performance Status: An ANOCEF Phase II Trial. *J Clin Oncol.* Agosto 2011; 29 (22); 3050-3055.
24. Urbańska K, Sokołowska J, Szmidt M, Sysa P. Glioblastoma multiforme – an overview. *Contemp Oncol (Pozn).* 2014;18(5):307-12.
25. Yuile P, Dent O, Cook R, Biggs M, Little N. Survival of glioblastoma patients related to presenting symptoms, brain site and treatment variables. *J Clin Neurosci.* agosto de 2006;13(7):747-51.
26. Sanli AM, Turkoglu E, Dolgun H, Sekerci Z. Unusual manifestations of primary Glioblastoma Multiforme: A report of three cases. *Surg Neurol Int.* 22 de diciembre de 2010;1:87.

27. Chaichana KL, Parker SL, Olivi A, Quiñones-Hinojosa A. Long-term seizure outcomes in adult patients undergoing primary resection of malignant brain astrocytomas. *J Neurosurg.* 3 de abril de 2009;111(2):282-92.
28. Wick W, Menn O, Meisner C, Steinbach J, Hermisson M, Tatagiba M, et al. Pharmacotherapy of Epileptic Seizures in Glioma Patients: Who, When, Why and How Long? *ORT.* 2005;28(8\_9):391-6.
29. Kerkhof M, Dielemans JCM, Breemen V, S M, Zwinkels H, Walchenbach R, et al. Effect of valproic acid on seizure control and on survival in patients with glioblastoma multiforme. *Neuro Oncol.* 1 de julio de 2013;15(7):961-7.
30. Shukla G, Alexander GS, Bakas S, Nikam R, Talekar K, Palmer JD, et al. Advanced magnetic resonance imaging in glioblastoma: a review. *Chin Clin Oncol.* agosto de 2017;6(4):40-40.
31. Kumar AJ, Leeds NE, Fuller GN, Van Tassel P, Maor MH, Sawaya RE, et al. Malignant gliomas: MR imaging spectrum of radiation therapy- and chemotherapy-induced necrosis of the brain after treatment. *Radiology.* noviembre de 2000;217(2):377-84.
32. Kalpathy-Cramer J, Gerstner ER, Emblem KE, Andronesi OC, Rosen B. Advanced Magnetic Resonance Imaging of the Physical Processes in Human Glioblastoma. *Cancer Res.* 1 de septiembre de 2014;74(17):4622-37.
33. Sanghvi D. Post-treatment imaging of high-grade gliomas. *Indian J Radiol Imaging.* junio de 2015;25(2):102-8.
34. Mark W. McDonald, Cascino T. L., Schold S.C. Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. *J Clin Oncol.* julio 1990;8 (7): 1277-1280
35. Levin VA, Crafts DC, Norman DM, Hoffer PB, Spire J-P, Wilson CB. Criteria for evaluating patients undergoing chemotherapy for malignant brain tumors. *J Neurosurg.* 1 de septiembre de 1977;47(3):329-35.
36. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer.* 1 de enero de 1981;47(1):207-14.
37. 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.* 15 de julio de 2008;113(2):405-10.
38. 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.* 1 de mayo de 2008;26(13):2192-7.
39. Balaña C, Capellades J, Pineda E, Estival A, Puig J, Domenech S, et al. Pseudoprogression as an adverse event of glioblastoma therapy. *Cancer Med.* diciembre de 2017;6(12):2858-66.

40. Hygino da Cruz LC, Rodriguez I, Domingues RC, Gasparetto EL, Sorensen AG. Pseudoprogression and Pseudoresponse: Imaging Challenges in the Assessment of Posttreatment Glioma. *Am J Neuroradiol.* 1 de diciembre de 2011;32(11):1978-85.
41. Norden AD, Drappatz J, Wen PY. Novel anti-angiogenic therapies for malignant gliomas. *Lancet Neurol.* 2008;7(12):1152-1160.
42. 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. *J Clin Oncol.* 10 de abril de 2010;28(11):1963-72.
43. Okada H, Weller M, Huang R, Finocchiaro G, Gilbert MR, Wick W, et al. Immunotherapy response assessment in neuro-oncology: a report of the RANO working group. *Lancet Oncol.* noviembre de 2015;16(15):e534-42.
44. Yan H, Parsons DW, Jin G, McLendon R, Rasheed BA, Yuan W, et al. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med.* 19 de febrero de 2009;360(8):765-73.
45. Waitkus MS, Diplas BH, Yan H. Isocitrate dehydrogenase mutations in gliomas. *Neuro Oncol.* 1 de enero de 2016;18(1):16-26.
46. Network TCGAR. Comprehensive, Integrative Genomic Analysis of Diffuse Lower-Grade Gliomas. *N Eng J Med.* 25 de junio de 2015;372(26):2481-98.
47. Liu X-Y, Gerges N, Korshunov A, Sabha N, Khuong-Quang D-A, Fontebasso AM, et al. Frequent ATRX mutations and loss of expression in adult diffuse astrocytic tumors carrying IDH1/IDH2 and TP53 mutations. *Acta Neuropathol.* noviembre de 2012;124(5):615-25.
48. Lovejoy CA, Li W, Reisenweber S, Thongthip S, Bruno J, de Lange T, et al. Loss of ATRX, genome instability, and an altered DNA damage response are hallmarks of the alternative lengthening of telomeres pathway. *PLoS Genet.* 2012;8(7):e1002772.
49. Wiestler B, Capper D, Holland-Letz T, Korshunov A, von Deimling A, Pfister SM, et al. ATRX loss refines the classification of anaplastic gliomas and identifies a subgroup of IDH mutant astrocytic tumors with better prognosis. *Acta Neuropathol.* septiembre de 2013;126(3):443-51.
50. Muller PAJ, Vousden KH. p53 mutations in cancer. *Nat Cell Biol.* enero de 2013;15(1):2-8.
51. Ohgaki H, Kleihues P. Genetic Pathways to Primary and Secondary Glioblastoma. *Am J Pathol.* mayo de 2007;170(5):1445-53.
52. Weller M, Stupp R, Hegi ME, van den Bent M, Tonn JC, Sanson M, et al. Personalized care in neuro-oncology coming of age: why we need MGMT and 1p/19q testing for malignant glioma patients in clinical practice. *Neuro Oncol.* septiembre de 2012;14(Suppl 4):iv100-8.
53. Gerson SL. MGMT: its role in cancer aetiology and cancer therapeutics. *Nat Rev Cancer.* abril de 2004;4(4):296-307.

54. Weller M, Stupp R, Reifenberger G, Brandes AA, van den Bent MJ, Wick W, et al. MGMT promoter methylation in malignant gliomas: ready for personalized medicine? *Nat Rev Neurol.* enero de 2010;6(1):39-51.
55. Hegi ME, Liu L, Herman JG, Stupp R, Wick W, Weller M, et al. Correlation of O6-Methylguanine Methyltransferase (MGMT) Promoter Methylation With Clinical Outcomes in Glioblastoma and Clinical Strategies to Modulate MGMT Activity. *J Clin Oncol.* 1 de septiembre de 2008;26(25):4189-99.
56. Herrlinger U. Phase II Trial of Lomustine Plus Temozolamide Chemotherapy in Addition to Radiotherapy in Newly Diagnosed Glioblastoma: UKT-03. *J Clin Oncol.* 22 de agosto de 2006;24(27):4412-7.
57. Wick W, Weller M, van den Bent M, Sanson M, Weiler M, von Deimling A, et al. MGMT testing—the challenges for biomarker-based glioma treatment. *Nat Rev Neurol.* 10 de junio de 2014;10(7):372-85.
58. Hatanpaa KJ, Burma S, Zhao D, Habib AA. Epidermal Growth Factor Receptor in Glioma: Signal Transduction, Neuropathology, Imaging, and Radioresistance. *Neoplasia.* septiembre de 2010;12(9):675-84.
59. Ayuso-Sacido A, Moliterno JA, Kratovac S, Kapoor GS, O'Rourke DM, Holland EC, et al. Activated EGFR signaling increases proliferation, survival, and migration and blocks neuronal differentiation in post-natal neural stem cells. *J Neuro-Oncol.* mayo de 2010;97(3):323-37.
60. Chen J-R, Xu H-Z, Yao Y, Qin Z-Y. Prognostic value of epidermal growth factor receptor amplification and EGFRvIII in glioblastoma: meta-analysis. *Acta Neurol Scand.* noviembre de 2015;132(5):310-22.
61. Batchelor TT, Betensky RA, Esposito JM, Pham L-DD, Dorfman MV, Piscatelli N, et al. Age-dependent prognostic effects of genetic alterations in glioblastoma. *Clin Cancer Res.* 1 de enero de 2004;10(1 Pt 1):228-33.
62. Hobbs J, Nikiforova MN, Fardo DW, Bortoluzzi S, Cieply K, Hamilton RL, et al. Paradoxical relationship between the degree of EGFR amplification and outcome in glioblastomas. *Am J Surg Pathol.* agosto de 2012;36(8):1186-93.
63. Eckel-Passow JE, Lachance DH, Molinaro AM, Walsh KM, Decker PA, Sicotte H, et al. Glioma Groups Based on 1p/19q, IDH, and TERT Promoter Mutations in Tumors. *N Engl J Med.* 25 de junio de 2015;372(26):2499-508.
64. Nonoguchi N, Ohta T, Oh J-E, Kim Y-H, Kleihues P, Ohgaki H. TERT promoter mutations in primary and secondary glioblastomas. *Acta Neuropathol.* diciembre de 2013;126(6):931-7.
65. Labussière M, Boisselier B, Mokhtari K, Di Stefano A-L, Rahimian A, Rossetto M, et al. Combined analysis of TERT, EGFR, and IDH status defines distinct prognostic glioblastoma classes. *Neurology.* 23 de septiembre de 2014;83(13):1200-6.
66. Verhaak RGW, Hoadley KA, Purdom E, Wang V, Qi Y, Wilkerson MD, et al. An integrated genomic analysis identifies clinically relevant subtypes of glioblastoma

- characterized by abnormalities in PDGFRA, IDH1, EGFR and NF1. *Cancer Cell.* 19 de enero de 2010;17(1):98.
67. Sottoriva A, Spiteri I, Piccirillo SGM, Touloumis A, Collins VP, Marioni JC, et al. Intratumor heterogeneity in human glioblastoma reflects cancer evolutionary dynamics. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 5 de marzo de 2013;110(10):4009-14.
  68. Simpson JR, Horton J, Scott C, Curran WJ, Rubin P, Fischbach J, et al. Influence of location and extent of surgical resection on survival of patients with glioblastoma multiforme: results of three consecutive Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 20 de mayo de 1993;26(2):239-44.
  69. Sturm D, Witt H, Hovestadt V, Khuong-Quang D-A, Jones DTW, Konermann C, et al. Hotspot Mutations in H3F3A and IDH1 Define Distinct Epigenetic and Biological Subgroups of Glioblastoma. *Cancer Cell.* octubre de 2012;22(4):425-37.
  70. Lacroix M, Abi-Said D, Fournier 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):190–198.
  71. Curran WJ, Scott CB, Horton J, Nelson JS, Weinstein AS, Fischbach AJ, et al. Recursive partitioning analysis of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group malignant glioma trials. *J Natl Cancer Inst.* 5 de mayo de 1993;85(9):704-10.
  72. 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.* junio de 2006;24(16):2563-9.
  73. Li J, Wang M, Won M, Shaw EG, Coughlin C, Curran WJ, et al. Validation and Simplification of the Radiation Therapy Oncology Group Recursive Partitioning Analysis Classification for Glioblastoma. *Int J Rad Oncol Biol Phys.* noviembre de 2011;81(3):623-30.
  74. Villa S, Balana C, Comas S. Radiation and concomitant chemotherapy for patients with glioblastoma multiforme. *Chin J Cancer.* 5 de enero de 2014;33(1):25-31.
  75. Moliterno JA, Patel TR, Piepmeier JM. Neurosurgical approach. *Cancer J.* febrero de 2012;18(1):20-5.
  76. Roder C, Bisdas S, Ebner FH, Honegger J, Naegele T, Ernemann U, et al. Maximizing the extent of resection and survival benefit of patients in glioblastoma surgery: high-field iMRI versus conventional and 5-ALA-assisted surgery. *Eur J Surg Oncol.* marzo de 2014;40(3):297-304.
  77. Senft C, Bink A, Franz K, Vatter H, Gasser T, Seifert V. Intraoperative MRI guidance and extent of resection in glioma surgery: a randomised, controlled trial. *Lancet Oncol.* 1 de octubre de 2011;12(11):997-1003.

78. Saito T, Muragaki Y, Maruyama T, Tamura M, Nitta M, Okada Y. Intraoperative functional mapping and monitoring during glioma surgery. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2015;55(1):1-13.
79. Prada F, Bene MD, Fornaro R, Vetrano IG, Martegani A, Aiani L, et al. Identification of residual tumor with intraoperative contrast-enhanced ultrasound during glioblastoma resection. *Neurosurg Focus*. 1 de marzo de 2016;40(3):E7.
80. Pang B, Wan W, Lee C, Khu KJ, Ng W. The role of surgery in high-grade glioma—is surgical resection justified? A review of the current knowledge. *Ann Acad Med Singapore*. 2007;36(5):358.
81. Marko NF, Weil RJ, Schroeder JL, Lang FF, Suki D, Sawaya RE. Extent of Resection of Glioblastoma Revisited: Personalized Survival Modeling Facilitates More Accurate Survival Prediction and Supports a Maximum-Safe-Resection Approach to Surgery. *J Clin Oncol*. 10 de marzo de 2014;32(8):774-82.
82. 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.
83. 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*. 1 de enero de 2014;16(1):113-22.
84. Li YM, Suki D, Hess K, Sawaya R. The influence of maximum safe resection of glioblastoma on survival in 1229 patients: Can we do better than gross-total resection? *J Neurosurg*. abril de 2016;124(4):977-88.
85. Chaichana KL, Halthore AN, Parker SL, Olivi A, Weingart JD, Brem H, et al. Factors involved in maintaining prolonged functional independence following supratentorial glioblastoma resection. *J Neurosurg*. marzo de 2011;114(3):604-12.
86. Walker MD, Alexander E, Hunt WE, MacCarty CS, Mahaley MS, Mealey J, et al. Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. A cooperative clinical trial. *J Neurosurg*. septiembre de 1978;49(3):333-43.
87. Walker MD, Strike TA, Sheline GE. An analysis of dose-effect relationship in the radiotherapy of malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. octubre de 1979;5(10):1725-31.
88. Walker MD, Green SB, Byar DP, Alexander E, Batzdorf U, Brooks WH, et al. Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery. *N Engl J Med*. 4 de diciembre de 1980;303(23):1323-9.
89. Kristiansen K, Hagen S, Kollevold T, Torvik A, Holme I, Nesbakken R, et al. Combined modality therapy of operated astrocytomas grade III and IV. Confirmation of the value of postoperative irradiation and lack of potentiation of bleomycin on survival time: a prospective multicenter trial of the Scandinavian Glioblastoma Study Group. *Cancer*. 15 de febrero de 1981;47(4):649-52.

90. Wick W, Platten M, Meisner C, Felsberg J, Tabatabai G, Simon M, et al. Temozolamide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. julio de 2012;13(7):707-15.
91. Malmström A, Grønberg BH, Marosi C, Stupp R, Frappaz D, Schultz H, et al. Temozolamide 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):916–926.
92. 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. 16 de marzo de 2017;376(11):1027-37.
93. Gzell C, Back M, Wheeler H, Bailey D, Foote M. Radiotherapy in Glioblastoma: the Past, the Present and the Future. Clin Oncol. enero de 2017;29(1):15-25.
94. Onoyama Y, Abe M, Yabumoto E, Sakamoto T, Nishidai T. Radiation therapy in the treatment of glioblastoma. AJR Am J Roentgenol. marzo de 1976;126(3):481-92.
95. Edland RW, Javid M, Ansfield FJ. Glioblastoma multiforme. An analysis of the results of postoperative radiotherapy alone versus radiotherapy and concomitant 5-fluorouracil. (A prospective randomized study of 32 cases). Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med. febrero de 1971;111(2):337-42.
96. Marsa GW, Goffinet DR, Rubinstein LJ, Bagshaw MA. Megavoltage irradiation in the treatment of gliomas of the brain and spinal cord. Cancer. noviembre de 1975;36(5):1681-9.
97. Brisman R, Housepian EM, Chang C, Duffy P, Balis E. Adjuvant nitrosourea therapy for glioblastoma. Arch Neurol. noviembre de 1976;33(11):745-50.
98. Ten Haken RK, Thornton AF, Sandler HM, LaVigne ML, Quint DJ, Fraass BA, et al. A quantitative assessment of the addition of MRI to CT-based, 3-D treatment planning of brain tumors. Radiother Oncol. octubre de 1992;25(2):121-33.
99. Gutin PH, Prados MD, Phillips TL, Wara WM, Larson DA, Leibel SA, et al. External irradiation followed by an interstitial high activity iodine-125 implant «boost» in the initial treatment of malignant gliomas: NCOG study 6G-82-2. Int J Radiat Oncol Biol Phys. agosto de 1991;21(3):601-6.
100. Selker RG, Shapiro WR, Burger P, Blackwood MS, Arena VC, Gilder JC, et al. The Brain Tumor Cooperative Group NIH Trial 87-01: a randomized comparison of surgery, external radiotherapy, and carmustine versus surgery, interstitial radiotherapy boost, external radiation therapy, and carmustine. Neurosurg. agosto de 2002;51(2):343-55; discussion 355-357.
101. Stea B, Kittelson J, Cassady JR, Hamilton A, Guthkelch N, Lulu B, et al. Treatment of malignant gliomas with interstitial irradiation and hyperthermia. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1992;24(4):657-67.

102. Salazar OM, Rubin P, Feldstein ML, Pizzutiello R. High dose radiation therapy in the treatment of malignant gliomas: final report. Int J Radiat Oncol Biol Phys. octubre de 1979;5(10):1733-40.
103. Souhami L, Seiferheld W, Brachman D, Podgorsak EB, Werner-Wasik M, Lustig R, et al. Randomized comparison of stereotactic radiosurgery followed by conventional radiotherapy with carmustine to conventional radiotherapy with carmustine for patients with glioblastoma multiforme: report of Radiation Therapy Oncology Group 93-05 protocol. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1 de noviembre de 2004;60(3):853-60.
104. Niyazi M, Brada M, Chalmers AJ, Combs SE, Erridge SC, Fiorentino A, et al. ESTRO-ACROP guideline “target delineation of glioblastomas”. Radiother Oncol . enero de 2016;118(1):35-42.
105. Stupp R, Mason WP, Van Den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. N Eng J Med. 2005;352(10):987–996.
106. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Janzer RC, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. Lancet Oncol. 2009;10(5):459–466.
107. Combs SE, Wagner J, Bischof M, Welzel T, Wagner F, Debus J, et al. Postoperative treatment of primary glioblastoma multiforme with radiation and concomitant temozolomide in elderly patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 15 de marzo de 2008;70(4):987-92.
108. Minniti G, De Sanctis V, Muni R, Filippone F, Bozzao A, Valeriani M, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma in elderly patients. J Neurooncol. mayo de 2008;88(1):97-103.
109. Gerstein J, Franz K, Steinbach JP, Seifert V, Fraunholz I, Weiss C, et al. Postoperative radiotherapy and concomitant temozolomide for elderly patients with glioblastoma. Radiother Oncol. diciembre de 2010;97(3):382-6.
110. Villà S, Viñolas N, Verger E, Yaya R, Martínez A, Gil M, et al. Efficacy of radiotherapy for malignant gliomas in elderly patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1 de diciembre de 1998;42(5):977-80.
111. Smith GL, Smith BD. Radiation Treatment in Older Patients: A Framework for Clinical Decision Making. J Clin Oncol. 20 de agosto de 2014;32(24):2669-78.
112. 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):916–926.
113. Ammirati M, Chotai S, Newton H, Lamki T, Wei L, Grecula J. Hypofractionated intensity modulated radiotherapy with temozolomide in newly diagnosed glioblastoma multiforme. J Clin Neurosci. abril de 2014;21(4):633-7.

114. Reddy K, Damek D, Gaspar LE, Ney D, Waziri A, Lillehei K, et al. Phase II trial of hypofractionated IMRT with temozolomide for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 de noviembre de 2012;84(3):655-60.
115. Hochberg FH, Linggood R, Wolfson L, Baker WH, Kornblith P. Quality and duration of survival in glioblastoma multiforme. Combined surgical, radiation, and lomustine therapy. *JAMA.* 9 de marzo de 1979;241(10):1016-8.
116. Comella G, Scoppa G, De Marco M, Ianniello GP, Melillo G, Coucourde F, et al. Radiotherapy and combination chemotherapy with carmustine, vincristine, and procarbazine (BVP) in primary brain tumors. *J Neurooncol.* 1985;3(1):13-7.
117. Nelson DF, Diener-West M, Horton J, Chang CH, Schoenfeld D, Nelson JS. Combined modality approach to treatment of malignant gliomas--re-evaluation of RTOG 7401/ECOG 1374 with long-term follow-up: a joint study of the Radiation Therapy Oncology Group and the Eastern Cooperative Oncology Group. *NCI Monogr.* 1988;(6):279-84.
118. Stupp R, Dietrich P-Y, Ostermann Kraljevic S, Pica A, Maillard I, Maeder P, et al. Promising survival for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme treated with concomitant radiation plus temozolomide followed by adjuvant temozolomide. *J Clin Oncol.* 1 de marzo de 2002;20(5):1375-82.
119. Batchelor TT, Reardon DA, de Groot JF, Wick W, Weller M. Antiangiogenic Therapy for Glioblastoma: Current Status and Future Prospects. *Clin Cancer Res.* 15 de noviembre de 2014;20(22):5612-9.
120. Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong TS, Wefel JS, Blumenthal DT, Vogelbaum MA, et al. A Randomized Trial of Bevacizumab for Newly Diagnosed Glioblastoma. *N Eng J Med.* 20 de febrero de 2014;370(8):699-708.
121. Chinot OL, Wick W, Mason W, Henriksson R, Saran F, Nishikawa R, et al. Bevacizumab plus Radiotherapy-Temozolomide for Newly Diagnosed Glioblastoma. *N Eng J Med.* 20 de febrero de 2014;370(8):709-22.
122. 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):1100–1108.
123. Piao Y, Liang J, Holmes L, Henry V, Sulman E, de Groot JF. Acquired resistance to anti-VEGF therapy in glioblastoma is associated with a mesenchymal transition. *Clin Cancer Res.* 15 de agosto de 2013;19(16):4392-403.
124. Iwadate Y. Epithelial-mesenchymal transition in glioblastoma progression. *Oncol Lett.* marzo de 2016;11(3):1615-20.
125. Behnau J, Isakson P, Joel M, Cilio C, Langmoen IA, Vik-Mo EO, et al. Recruited brain tumor-derived mesenchymal stem cells contribute to brain tumor progression. *Stem Cells.* mayo de 2014;32(5):1110-23.

126. Reardon DA, Wen PY, Wucherpfennig KW, Sampson JH. Immunomodulation for glioblastoma. *Curr Opin Neurol.* 1 de junio de 2017;30(3):361-9.
127. Stupp R, Taillibert S, Kanner A, Read W, Steinberg D, Lhermitte B, et al. Effect of Tumor-Treating Fields Plus Maintenance Temozolomide vs Maintenance Temozolomide Alone on Survival in Patients With Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 19 de 2017;318(23):2306-16.
128. Perry JR, Bélanger K, Mason WP, Fulton D, Kavan P, Easaw J, et al. Phase II trial of continuous dose-intense temozolomide in recurrent malignant glioma: RESCUE study. *J Clin Oncol.* 20 de abril de 2010;28(12):2051-7.
129. Wick W, Puduvalli VK, Chamberlain MC, van den Bent MJ, Carpentier AF, Cher LM, et al. Phase III study of enzastaurin compared with lomustine in the treatment of recurrent intracranial glioblastoma. *J Clin Oncol.* 1 de marzo de 2010;28(7):1168-74.
130. 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.* 1 de octubre de 2009;27(28):4733-40.
131. Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE, Marcello J, Reardon DA, Quinn JA, et al. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol.* 20 de octubre de 2007;25(30):4722-9.
132. Kreisl TN, Kim L, Moore K, Duic P, Royce C, Stroud I, et al. Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol.* 10 de febrero de 2009;27(5):740-5.
133. Stupp R, Wong ET, Kanner AA, Steinberg D, Engelhard H, Heidecke V, et al. NovoTTF-100A versus physician's choice chemotherapy in recurrent glioblastoma: a randomised phase III trial of a novel treatment modality. *Eur J Cancer.* septiembre de 2012;48(14):2192-202.
134. Cohen BA, Knopp EA, Rusinek H, Babb JS, Zagzag D, Gonen O. Assessing Global Invasion of Newly Diagnosed Glial Tumors with Whole-Brain Proton MR Spectroscopy. *Am J Neuroradiol.* 1 de octubre de 2005;26(9):2170-7.
135. Morrison SJ, Kimble J. Asymmetric and symmetric stem-cell divisions in development and cancer. *Nature.* junio de 2006;441(7097):1068-74.
136. Singh SK, Hawkins C, Clarke ID, Squire JA, Bayani J, Hide T, et al. Identification of human brain tumour initiating cells. *Nature.* 18 de noviembre de 2004;432(7015):396-401.
137. Lathia JD, Heddleston JM, Venere M, Rich JN. Deadly Teamwork: Neural Cancer Stem Cells and the Tumor Microenvironment. *Cell Stem Cell.* mayo de 2011;8(5):482-5.
138. Cavallucci V, Fidaleo M, Pani G. Neural Stem Cells and Nutrients: Poised Between Quiescence and Exhaustion. *Trends in Endocrinol Metabol.* noviembre de 2016;27(11):756-69.

139. Bradshaw A, Wickremsekera A, Tan ST, Peng L, Davis PF, Itinteang T. Cancer Stem Cell Hierarchy in Glioblastoma Multiforme. *Front Surg.* 15 de abril de 2016;3.
140. Sanai N, Tramontin AD, Quiñones-Hinojosa A, Barbaro NM, Gupta N, Kunwar S, et al. Unique astrocyte ribbon in adult human brain contains neural stem cells but lacks chain migration. *Nature.* 19 de febrero de 2004;427(6976):740-4.
141. Eriksson PS, Perfilieva E, Björk-Eriksson T, Alborn AM, Nordborg C, Peterson DA, et al. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med.* noviembre de 1998;4(11):1313-7.
142. Alvarez-Buylla A, Lim DA. For the long run: maintaining germinal niches in the adult brain. *Neuron.* 4 de marzo de 2004;41(5):683-6.
143. Recabal A, Caprile T, García-Robles M de LA. Hypothalamic Neurogenesis as an Adaptive Metabolic Mechanism. *Front Neurosci.* 2017;11:190.
144. Doetsch F, García-Verdugo JM, Alvarez-Buylla A. Cellular Composition and Three-Dimensional Organization of the Subventricular Germinal Zone in the Adult Mammalian Brain. 1997;16.
145. Dulken BW, Leeman DS, Boutet SC, Hebestreit K, Brunet A. Single-Cell Transcriptomic Analysis Defines Heterogeneity and Transcriptional Dynamics in the Adult Neural Stem Cell Lineage. *Cell Reports.* enero de 2017;18(3):777-90.
146. Hale JS, Sinyuk M, Rich JN, Lathia JD. Decoding the cancer stem cell hypothesis in glioblastoma. *CNS Oncology.* julio de 2013;2(4):319-30.
147. Bátiz LF, Castro MA, Burgos PV, Velásquez ZD, Muñoz RI, Lafourcade CA, et al. Exosomes as Novel Regulators of Adult Neurogenic Niches. *Front Cell Neurosci.* 19 de enero de 2016;9.
148. Ihrie RA, Álvarez-Buylla A. Lake-Front Property: A Unique Germinal Niche by the Lateral Ventricle of the Adult Brain. *Neuron.* mayo de 2011;70(4):674-86.
149. Doetsch F, Alvarez-Buylla A. Network of tangential pathways for neuronal migration in adult mammalian brain. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 10 de diciembre de 1996;93(25):14895-900.
150. Levison SW, Goldman JE. Both oligodendrocytes and astrocytes develop from progenitors in the subventricular zone of postnatal rat forebrain. *Neuron.* febrero de 1993;10(2):201-12.
151. Paredes MF, James D, Gil-Perotin S, Kim H, Cotter JA, Ng C, et al. Extensive migration of young neurons into the infant human frontal lobe. *Science.* 7 de octubre de 2016;354(6308).
152. Ernst A, Alkass K, Bernard S, Salehpour M, Perl S, Tisdale J, et al. Neurogenesis in the Striatum of the Adult Human Brain. *Cell.* febrero de 2014;156(5):1072-83.
153. Nunes MC, Roy NS, Keyoung HM, Goodman RR, McKhann G, Jiang L, et al. Identification and isolation of multipotential neural progenitor cells from the

subcortical white matter of the adult human brain. *Nature Med.* abril de 2003;9(4):439-47.

154. Roy NS, Wang S, Harrison-Restelli C, Benraiss A, Fraser RA, Gravel M, et al. Identification, isolation, and promoter-defined separation of mitotic oligodendrocyte progenitor cells from the adult human subcortical white matter. *J Neurosci.* 15 de noviembre de 1999;19(22):9986-95.
155. Armstrong RC, Dorn HH, Kufta CV, Friedman E, Dubois-Dalcq ME. Pre-oligodendrocytes from adult human CNS. *J Neurosci.* 1992;12(4):1538-1547.
156. Uchida N, Buck DW, He D, Reitsma MJ, Masek M, Phan TV, et al. Direct isolation of human central nervous system stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 19 de diciembre de 2000;97(26):14720-5.
157. Chang EH, Adorjan I, Mundim MV, Sun B, Dizon MLV, Szele FG. Traumatic Brain Injury Activation of the Adult Subventricular Zone Neurogenic Niche. *Front Neurosci.* 2 de agosto de 2016;10.
158. Kroonen J, Nassen J, Boulanger Y-G, Provenzano F, Capraro V, Bours V, et al. Human glioblastoma-initiating cells invade specifically the subventricular zones and olfactory bulbs of mice after striatal injection. *Int J Cancer.* 1 de agosto de 2011;129(3):574-85.
159. Goffart N, Kroonen J, Rogister B. Glioblastoma-Initiating Cells: Relationship with Neural Stem Cells and the Micro-Environment. *Cancers.* 14 de agosto de 2013;5(3):1049-71.
160. van Wijngaarden P, Franklin RJM. Ageing stem and progenitor cells: implications for rejuvenation of the central nervous system. *Development.* junio de 2013;140(12):2562-75.
161. Reya T, Morrison SJ, Clarke MF, Weissman IL. Stem cells, cancer, and cancer stem cells. *Nature.* 1 de noviembre de 2001;414(6859):105-11.
162. Foreman KE, Rizzo P, Osipo C, Miele L. The Cancer Stem Cell Hypothesis. En: Teicher BA, Bagley R. *Stem Cells Cancer;* 2009. p. 3-14.
163. Odoux C, Fohrer H, Hoppo T, Guzik L, Stoltz DB, Lewis DW, et al. A stochastic model for cancer stem cell origin in metastatic colon cancer. *Cancer Res.* 1 de septiembre de 2008;68(17):6932-41.
164. Nourallah B, Digpal R, Jena R, Watts C. Irradiating the Subventricular Zone in Glioblastoma Patients: Is there a Case for a Clinical Trial? *Clin Oncol.* enero de 2017;29(1):26-33.
165. Sell S. Stem cell origin of cancer and differentiation therapy. *Crit Rev Oncol/Hematol.* julio de 2004;51(1):1-28.
166. Ignatova TN, Kukekov VG, Laywell ED, Suslov ON, Vrionis FD, Steindler DA. Human cortical glial tumors contain neural stem-like cells expressing astroglial and neuronal markers in vitro. *Glia.* septiembre de 2002;39(3):193-206.

167. Katsatos CD, Del Valle L, Geddes JF, Aldape K, Boyd JC, Legido A, et al. Localization of the neuronal class III beta-tubulin in oligodendroglomas: comparison with Ki-67 proliferative index and 1p/19q status. *J Neuropathol Exp Neurol.* abril de 2002;61(4):307-20.
168. Yamashita YM, Jones DL, Fuller MT. Orientation of asymmetric stem cell division by the APC tumor suppressor and centrosome. *Science.* 12 de septiembre de 2003;301(5639):1547-50.
169. Alcantara Llaguno SR, Parada LF. Cell of origin of glioma: biological and clinical implications. *Br J Cancer.* 6 de diciembre de 2016;115(12):1445-50.
170. Liu C, Sage JC, Miller MR, Verhaak RGW, Hippenmeyer S, Vogel H, et al. Mosaic analysis with double markers reveals tumor cell of origin in glioma. *Cell.* 22 de julio de 2011;146(2):209-21.
171. Morokoff A, Ng W, Gogos A, Kaye AH. Molecular subtypes, stem cells and heterogeneity: Implications for personalised therapy in glioma. *J Clin Neurosci.* agosto de 2015;22(8):1219-26.
172. Alcantara Llaguno S, Chen J, Kwon C-H, Jackson EL, Li Y, Burns DK, et al. Malignant astrocytomas originate from neural stem/progenitor cells in a somatic tumor suppressor mouse model. *Cancer Cell.* 6 de enero de 2009;15(1):45-56.
173. Jiang Y, Marinescu VD, Xie Y, Jarvius M, Maturi NP, Haglund C, et al. Glioblastoma Cell Malignancy and Drug Sensitivity Are Affected by the Cell of Origin. *Cell Rep.* enero de 2017;18(4):977-90.
174. Capdevila C, Rodríguez Vázquez L, Martí J. Glioblastoma Multiforme and Adult Neurogenesis in the Ventricular-Subventricular Zone: A Review. *J Cell Physiol.* 1 de julio de 2017;232(7):1596-601.
175. Patel AP, Tirosh I, Trombetta JJ, Shalek AK, Gillespie SM, Wakimoto H, et al. Single-cell RNA-seq highlights intratumoral heterogeneity in primary glioblastoma. *Science.* 20 de junio de 2014;344(6190):1396-401.
176. Mehta S, Lo Cascio C. Developmentally regulated signaling pathways in glioma invasion. *Cell Mol Life Sci.* 18 de agosto de 2017
177. Matos Rojas IA, Bertholdo D, Castillo M. Células madre: implicaciones en el desarrollo de tumores cerebrales. *Radiología.* mayo de 2012;54(3):221-30.
178. Jin X, Yin J, Kim S-H, Sohn Y-W, Beck S, Lim YC, et al. EGFR-AKT-Smad signaling promotes formation of glioma stem-like cells and tumor angiogenesis by ID3-driven cytokine induction. *Cancer Res.* 15 de noviembre de 2011;71(22):7125-34.
179. Son MJ, Woolard K, Nam D-H, Lee J, Fine HA. SSEA-1 is an enrichment marker for tumor-initiating cells in human glioblastoma. *Cell Stem Cell.* 8 de mayo de 2009;4(5):440-52.
180. Bao S, Wu Q, Li Z, Sathornsumetee S, Wang H, McLendon RE, et al. Targeting cancer stem cells through L1CAM suppresses glioma growth. *Cancer Res.* 1 de agosto de 2008;68(15):6043-8.

181. Ogden AT, Waziri AE, Lochhead RA, Fusco D, Lopez K, Ellis JA, et al. Identification of A2B5+CD133+ tumor-initiating cells in adult human gliomas. *Neurosurg.* febrero de 2008;62(2):505-14; discussion 514-515.
182. Galli R, Binda E, Orfanelli U, Cipelletti B, Gritti A, De Vitis S, et al. Isolation and characterization of tumorigenic, stem-like neural precursors from human glioblastoma. *Cancer Res.* 1 de octubre de 2004;64(19):7011-21.
183. Chen R, Nishimura MC, Bumbaca SM, Kharbanda S, Forrest WF, Kasman IM, et al. A hierarchy of self-renewing tumor-initiating cell types in glioblastoma. *Cancer Cell.* 13 de abril de 2010;17(4):362-75.
184. Wang J, Wakeman TP, Lathia JD, Hjelmeland AB, Wang X-F, White RR, et al. Notch promotes radioresistance of glioma stem cells. *Stem Cells.* enero de 2010;28(1):17-28.
185. Bao S, Wu Q, McLendon RE, Hao Y, Shi Q, Hjelmeland AB, et al. Glioma stem cells promote radioresistance by preferential activation of the DNA damage response. *Nature.* 7 de diciembre de 2006;444(7120):756-60.
186. Carruthers R, Ahmed SU, Strathdee K, Gomez-Roman N, Amoah-Buahin E, Watts C, et al. Abrogation of radioresistance in glioblastoma stem-like cells by inhibition of ATM kinase. *Mol Oncol.* enero de 2015;9(1):192-203.
187. Mao P, Joshi K, Li J, Kim S-H, Li P, Santana-Santos L, et al. Mesenchymal glioma stem cells are maintained by activated glycolytic metabolism involving aldehyde dehydrogenase 1A3. *Proc Natl Acad Sci USA.* 21 de mayo de 2013;110(21):8644-9.
188. Stieber D, Golebiowska A, Evers L, Lenkiewicz E, Brons NHC, Nicot N, et al. Glioblastomas are composed of genetically divergent clones with distinct tumourigenic potential and variable stem cell-associated phenotypes. *Acta Neuropathol.* febrero de 2014;127(2):203-19.
189. Sundar SJ, Hsieh JK, Manjila S, Lathia JD, Sloan A. The role of cancer stem cells in glioblastoma. *Neurosurg focus.* 2014;37(6):E6.
190. Codrici E, Enciu A-M, Popescu I-D, Mihai S, Tanase C. Glioma Stem Cells and Their Microenvironments: Providers of Challenging Therapeutic Targets. *Stem Cells Int.* 2016; 2016
191. Abou-Antoun TJ, Hale JS, Lathia JD, Dombrowski SM. Brain Cancer Stem Cells in Adults and Children: Cell Biology and Therapeutic Implications. *Neurotherap.* abril de 2017;14(2):372-84.
192. Lantos PL. The role of the subependymal plate in the origin of gliomas induced by ethylnitrosourea in the rat brain. *Experientia.* 15 de abril de 1977;33(4):521-2.
193. Vick NA, Lin MJ, Bigner DD. The role of the subependymal plate in glial tumorigenesis. *Acta Neuropathol.* 26 de septiembre de 1977;40(1):63-71.
194. Zhu Y, Guignard F, Zhao D, Liu L, Burns DK, Mason RP, et al. Early inactivation of p53 tumor suppressor gene cooperating with NF1 loss induces malignant astrocytoma. *Cancer Cell.* agosto de 2005;8(2):119-30.

195. Piccirillo SG, Spiteri I, Sottoriva A, Touloumis A, Ber S, Price SJ, et al. Contributions to drug resistance in glioblastoma derived from malignant cells in the sub-ependymal zone. *Cancer Res.* 1 de enero de 2015;75(1):194-202.
196. Stiles CD, Rowitch DH. Glioma stem cells: a midterm exam. *Neuron.* 26 de junio de 2008;58(6):832-46.
197. Bohman L-E, Swanson KR, Moore JL, Rockne R, Mandigo C, Hankinson T, et al. Magnetic Resonance Imaging Characteristics of Glioblastoma Multiforme: Implications for Understanding Glioma Ontogeny. *Neurosurg.* noviembre de 2010;67(5):1319-28.
198. Goffart N, Kroonen J, Di Valentin E, Dedobbeleer M, Denne A, Martinive P, et al. Adult mouse subventricular zones stimulate glioblastoma stem cells specific invasion through CXCL12/CXCR4 signaling. *Neuro-oncol.* enero de 2015;17(1):81-94.
199. Gage FH, Temple S. Neural stem cells: generating and regenerating the brain. *Neuron.* 30 de octubre de 2013;80(3):588-601.
200. Silva-Vargas V, Maldonado-Soto AR, Mizrak D, Codega P, Doetsch F. Age-Dependent Niche Signals from the Choroid Plexus Regulate Adult Neural Stem Cells. *Cell Stem Cell.* 03 de 2016;19(5):643-52.
201. Adeberg S, König L, Bostel T, Harrabi S, Welzel T, Debus J, et al. Glioblastoma Recurrence Patterns After Radiation Therapy With Regard to the Subventricular Zone. *Int J Rad Oncol Biol Phys.* noviembre de 2014;90(4):886-93.
202. Chaichana KL, McGirt MJ, Frazier J, Attenello F, Guerrero-Cazares H, Quinones-Hinojosa A. Relationship of glioblastoma multiforme to the lateral ventricles predicts survival following tumor resection. *J Neuro-Oncol.* septiembre de 2008;89(2):219-24.
203. Mistry AM, Hale AT, Chambliss LB, Weaver KD, Thompson RC, Ihrie RA. Influence of glioblastoma contact with the lateral ventricle on survival: a meta-analysis. *Journal of Neuro-Oncol.* enero de 2017;131(1):125-33.
204. Mistry AM, Dewan MC, White-Dzuro GA, Brinson PR, Weaver KD, Thompson RC, et al. Decreased survival in glioblastomas is specific to contact with the ventricular-subventricular zone, not subgranular zone or corpus callosum. *J Neuro-Oncol.* abril de 2017;132(2):341-9.
205. Sonoda Y, Saito R, Kanamori M, Kumabe T, Uenohara H, Tominaga T. The Association of Subventricular Zone Involvement at Recurrence with Survival after Repeat Surgery in Patients with Recurrent Glioblastoma. *Neurologia medico-chirurg.* 2014;54(4):302-9.
206. Bardella C, Al-Shammari AR, Soares L, Tomlinson I, O'Neill E, Szele FG. The role of inflammation in subventricular zone cancer. *Progr Neurobiol.* abril de 2018
207. Engelhardt B, Vajkoczy P, Weller RO. The movers and shapers in immune privilege of the CNS. *Nature Immunol.* febrero de 2017;18(2):123.

208. Kappadakunnel M, Eskin A, Dong J, Nelson SF, Mischel PS, Liau LM, et al. Stem cell associated gene expression in glioblastoma multiforme: relationship to survival and the subventricular zone. *J Neuro-Oncol.* febrero de 2010;96(3):359-67.
209. Tomita T, Akimoto J, Haraoka J, Kudo M. Clinicopathological significance of expression of nestin, a neural stem/progenitor cell marker, in human glioma tissue. *Brain Tumor Pathol.* julio de 2014;31(3):162-71.
210. Han S, Li X, Qiu B, Jiang T, Wu A. Can lateral ventricle contact predict the ontogeny and prognosis of glioblastoma? *J Neurooncol.* agosto de 2015;124(1):45-55.
211. Jafri NF, Clarke JL, Weinberg V, Barani IJ, Cha S. Relationship of glioblastoma multiforme to the subventricular zone is associated with survival. *Neuro-Oncol.* 1 de enero de 2013;15(1):91-6.
212. Lim DA, Cha S, Mayo MC, Chen M-H, Keles E, VandenBerg S, et al. Relationship of glioblastoma multiforme to neural stem cell regions predicts invasive and multifocal tumor phenotype. *Neuro Oncol.* 10 de enero de 2007;9(4):424-9.
213. Young GS, Macklin EA, Setayesh K, Lawson JD, Wen PY, Norden AD, et al. Longitudinal MRI evidence for decreased survival among periventricular glioblastoma. *J Neuro-Oncol.* agosto de 2011;104(1):261-9.
214. Adeberg S, König L, Bostel T, Harrabi S, Welzel T, Debus J, et al. Glioblastoma Recurrence Patterns After Radiation Therapy With Regard to the Subventricular Zone. *Int J Rad Oncol Biol Phys.* noviembre de 2014;90(4):886-93.
215. Chen L, Chaichana KL, Kleinberg L, Ye X, Quinones-Hinojosa A, Redmond K. Glioblastoma recurrence patterns near neural stem cell regions. *Rad Oncol.* agosto de 2015;116(2):294-300.
216. Adeberg S, Bostel T, König L, Welzel T, Debus J, Combs SE. A comparison of long-term survivors and short-term survivors with glioblastoma, subventricular zone involvement: a predictive factor for survival? *Radiat Oncol.* 23 de abril de 2014;9:95.
217. Liang TH-K, Kuo S-H, Wang C-W, Chen W-Y, Hsu C-Y, Lai S-F, et al. Adverse prognosis and distinct progression patterns after concurrent chemoradiotherapy for glioblastoma with synchronous subventricular zone and corpus callosum invasion. *Radiother Oncol.* enero de 2016;118(1):16-23.
218. Evers P, Lee PP, DeMarco J, Agazaryan N, Sayre JW, Selch M, et al. Irradiation of the potential cancer stem cell niches in the adult brain improves progression-free survival of patients with malignant glioma. *BMC cancer.* 2010;10(1):1.
219. Barani IJ, Cuttino LW, Benedict SH, Todor D, Bump EA, Wu Y, et al. Neural Stem Cell-Preserving External-Beam Radiotherapy of Central Nervous System Malignancies. *Int J Rad Oncol Biol Phys.* julio de 2007;68(4):978-85.
220. Chera BS, Amdur RJ, Patel P, Mendenhall WM. A radiation oncologist's guide to contouring the hippocampus. *Am J Clin Oncol.* febrero de 2009;32(1):20-2.

221. Slotman BJ, Eppinga WSC, de Haan PF, Lagerwaard FJ. Is irradiation of potential cancer stem cell niches in the subventricular zones indicated in GBM? *Int J Rad Oncol Biol Phys.* 2011;81(2):S184.
222. Gupta T, Nair V, Paul SN, Kannan S, Moiyadi A, Epari S, et al. Can irradiation of potential cancer stem-cell niche in the subventricular zone influence survival in patients with newly diagnosed glioblastoma? *J Neuro-Oncol.* agosto de 2012;109(1):195-203.
223. Lee P, Eppinga W, Lagerwaard F, Cloughesy T, Slotman B, Nghiempuh PL, et al. Evaluation of High Ipsilateral Subventricular Zone Radiation Therapy Dose in Glioblastoma: A Pooled Analysis. *Int J Rad Oncol Biol Phys.* julio de 2013;86(4):609-15.
224. Chen L, Guerrero-Cazares H, Ye X, Ford E, McNutt T, Kleinberg L, et al. Increased Subventricular Zone Radiation Dose Correlates With Survival in Glioblastoma Patients After Gross Total Resection. *Int J Rad Oncol Biol Phys.* julio de 2013;86(4):616-22.
225. Adeberg S, Harrabi SB, Bougatf N, Bernhardt D, Mohr A, Rieber J, et al. Do Increased Doses to Stem-Cell Niches during Radiation Therapy Improve Glioblastoma Survival? *Stem Cells International.* 2016;2016:1-10.
226. Iuchi T, Hatano K, Kodama T, Sakaida T, Yokoi S, Kawasaki K, et al. Phase 2 Trial of Hypofractionated High-Dose Intensity Modulated Radiation Therapy With Concurrent and Adjuvant Temozolomide for Newly Diagnosed Glioblastoma. *Int J Rad Oncol Biol Phys.* marzo de 2014;88(4):793-800.
227. Elicin O, Inac E, Uzel EK, Karacam S, Uzel OE. Relationship between survival and increased radiation dose to subventricular zone in glioblastoma is controversial. *J Neuro-Oncol.* junio de 2014;118(2):413-9.
228. Chua M, Kusumawidjaja G, Gan P, Ong WS, Teyateeti A, Dankulchai P, et al. Dose-escalated intensity-modulated radiotherapy and irradiation of subventricular zones in relation to tumor control outcomes of patients with glioblastoma multiforme. *OncoTarg Ther.* marzo de 2016;1115.
229. Khalifa J, Tensaouti F, Lusque A, Plas B, Lotterie J-A, Benouaich-Amiel A, et al. Subventricular zones: new key targets for glioblastoma treatment. *Rad Oncol.* diciembre de 2017;12(1).
230. Ravind RR, Prameela CG, Dinesh M. P0111 Sub-ventricular zone irradiation in glioblastoma: Can it increase survival? *Eur J Cancer.* 1 de julio de 2015;51(Supplement 2):e23.
231. Malik M, Akram KS, Joseph D, Valiyaveettil D, Ahmed SF. Prospective study of irradiation of potential stem cell niches in glioblastoma. *Int J Rad Oncol Biol Phys.* 2015;93(3):S111.
232. Tonse R, Sood S, Gupta T, Moiyadi A, Upreti R, Shastri J, et al. P09.61 Detailed analysis and correlation of survival with subventricular zone dosimetry in patients diagnosed with glioblastoma treated with focal conformal radiotherapy: results of a prospective trial. *Neuro Oncol. Mayo* 2017; P09.61

233. Anker CJ, Bagshaw HP, Sarkar V, Dritto M, Boucher K, Jensen RL, et al. Impact of Subventricular Zone Dose and Relationship to Glioblastoma Tumor Location on Outcomes. *Int J Rad Oncol Biol Phys.* noviembre de 2015;93(3):E110-1.
234. Foro P, Pera O, Dios NRD, Sanz J, Castillejo AR, Conejo IM, et al. Relationship Between Subventricular Zone Dose and Survival in Patients With Glioblastoma Multiforme Treated With Surgery Followed Radiation Chemotherapy. *Int J Rad Oncol Biol Phys.* 1 de noviembre de 2015;93(3):E81.
235. Sakuramachi M, Igaki H, Nomoto A, Sekiya N, Takahashi W, Sakumi A, et al. Radiation Dose to Ipsilateral Subventricular Zone as a Prognostic Factor in Malignant Glioma Patients. *Int J Rad Oncol Biol Phys.* 1 de noviembre de 2015;93(3):E68.
236. Vogelbaum MA, Jost S, Aghi MK, Heimberger AB, Sampson JH, Wen PY, et al. Application of Novel Response/Progression Measures for Surgically Delivered Therapies for Gliomas: Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) Working Group. *Neurosurg.* enero de 2012;70(1):234-44.
237. Lambrecht M, Eekers DBP, Alapetite C, Burnet NG, Calugaru V, Coremans IEM, et al. Radiation dose constraints for organs at risk in neuro-oncology; the European Particle Therapy Network consensus. *Radiother Oncol.* 2018;128(1):26-36.
238. Landberg T, Chavaudra J, Dobbs J, Hanks G, Johansson K-A, Möller T, et al. Report 50. *J ICRU.* 1 de septiembre de 1993;os26(1):NP-NP.
239. Landberg T, Chavaudra J, Dobbs J, Gerard J-P, Hanks G, Horiot J-C, et al. Report 62. *J ICRU.* 1 de noviembre de 1999;os32(1):NP-NP.
240. Report 83. *J ICRU.* 1 de abril de 2010;10(1):NP-NP.
241. Wick W, Gorlia T, Bady P, Platten M, van den Bent MJ, Taphoorn MJB, et al. Phase II Study of Radiotherapy and Temsirolimus versus Radiochemotherapy with Temozolomide in Patients with Newly Diagnosed Glioblastoma without MGMT Promoter Hypermethylation (EORTC 26082). *Clin Cancer Res.* 1 de octubre de 2016;22(19):4797-806.
242. Balana C, De Las Penas R, Sepúlveda JM, Gil-Gil MJ, Luque R, Gallego O, et al. Bevacizumab and temozolomide versus temozolomide alone as neoadjuvant treatment in unresected glioblastoma: the GENOM 009 randomized phase II trial. *J Neurooncol.* mayo de 2016;127(3):569-79.
243. 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.* 15 de diciembre de 2015;314(23):2535-43.
244. 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.* mayo de 2013;13(5).

245. Nestler U, Lutz K, Pichlmeier U, Stummer W, Franz K, Reulen H-J, et al. Anatomic features of glioblastoma and their potential impact on survival. *Acta Neurochir (Wien)*. febrero de 2015;157(2):179-86.
246. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJB, Janzer RC, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol*. mayo de 2009;10(5):459-66.
247. 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*. diciembre de 2014;120(3):625-34.
248. Mickevicius NJ, Carle AB, Bluemel T, Santarriaga S, Schloemer F, Shumate D, et al. Location of brain tumor intersecting white matter tracts predicts patient prognosis. *J Neurooncol*. noviembre de 2015;125(2):393-400.
249. Li Y, Ali S, Clarke J, Cha S. Bevacizumab in Recurrent Glioma: Patterns of Treatment Failure and Implications. *Brain Tumor Res Treat*. abril de 2017;5(1):1-9.
250. Lee SW, Fraass BA, Marsh LH, Herbst K, Gebarski SS, Martel MK, et al. Patterns of failure following high-dose 3-D conformal radiotherapy for high-grade astrocytomas: a quantitative dosimetric study. *Int J Rad Oncol Biol Phys*. 1999;43(1):79-88.
251. Brandes AA, Tosoni A, Franceschi E, Sotti G, Frezza G, Amistà P, et al. Recurrence Pattern After Temozolomide Concomitant With and Adjuvant to Radiotherapy in Newly Diagnosed Patients With Glioblastoma: Correlation With MGMT Promoter Methylation Status. *J Clin Oncol*. 10 de marzo de 2009;27(8):1275-9.
252. Wolfgang Wick. A novel tool to analyze MRI recurrence patterns in glioblastoma. *Neuro-Oncol*.
253. Sherriff J, Tamangani J, Senthil L, Cruickshank G, Spooner D, Jones B, et al. Patterns of relapse in glioblastoma multiforme following concomitant chemoradiotherapy with temozolomide. *Br J Radiol*. febrero de 2013;86(1022):20120414.
254. Oh J, Sahgal A, Sanghera P, Tsao MN, Davey P, Lam K, et al. Glioblastoma: patterns of recurrence and efficacy of salvage treatments. *Can J Neurol Sci*. julio de 2011;38(4):621-5.
255. Chamberlain MC. Radiographic patterns of relapse in glioblastoma. *J Neuro-Oncol*. enero de 2011;101(2):319-23.
256. Aguirre A, Gallo V. Postnatal neurogenesis and gliogenesis in the olfactory bulb from NG2-expressing progenitors of the subventricular zone. *J Neurosci*. 17 de noviembre de 2004;24(46):10530-41.

257. Farin A, Suzuki SO, Weiker M, Goldman JE, Bruce JN, Canoll P. Transplanted glioma cells migrate and proliferate on host brain vasculature: a dynamic analysis. *Glia*. junio de 2006;53(8):799-808.
258. Mercapide J, Rappa G, Anzanello F, King J, Fodstad O, Lorico A. Primary gene-engineered neural stem/progenitor cells demonstrate tumor-selective migration and antitumor effects in glioma. *Int J Cancer*. 1 de marzo de 2010;126(5):1206-15.
259. Chang EL, Wefel JS, Hess KR, Allen PK, Lang FF, Kornguth DG, et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2009;10(11):1037-1044.
260. 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*. 15 de agosto de 2011;17(16):5473-80.
261. Redmond KJ, Mahone EM, Terezakis S, Ishaq O, Ford E, McNutt T, et al. Association between radiation dose to neuronal progenitor cell niches and temporal lobes and performance on neuropsychological testing in children: a prospective study. *Neuro-Oncol*. 1 de marzo de 2013;15(3):360-9.
262. Huang J, DeWees TA, Badiyan SN, Speirs CK, Mullen DF, Fergus S, et al. Clinical and Dosimetric Predictors of Acute Severe Lymphopenia During Radiation Therapy and Concurrent Temozolomide for High-Grade Glioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 de agosto de 2015;92(5):1000-7.
263. Quiñones-Hinojosa A, Sanai N, Soriano-Navarro M, Gonzalez-Perez O, Mirzadeh Z, Gil-Perotin S, et al. Cellular composition and cytoarchitecture of the adult human subventricular zone: A niche of neural stem cells. *J Comp Neurol*. 20 de enero de 2006;494(3):415-34.
264. Arvidsson A, Collin T, Kirik D, Kokaia Z, Lindvall O. Neuronal replacement from endogenous precursors in the adult brain after stroke. *Nature Med*. 5 de agosto de 2002;8(9):963-70.
265. Gondi V, Pugh SL, Tome WA, Caine C, Corn B, Kanner A, et al. Preservation of Memory With Conformal Avoidance of the Hippocampal Neural Stem-Cell Compartment During Whole-Brain Radiotherapy for Brain Metastases (RTOG 0933): A Phase II Multi-Institutional Trial. *J Clin Oncol*. 1 de diciembre de 2014;32(34):3810-6.
266. Lao CL, Lu C-S, Chen J-C. Dopamine D3 receptor activation promotes neural stem/progenitor cell proliferation through AKT and ERK1/2 pathways and expands type-B and -C cells in adult subventricular zone. *Glia*. abril de 2013;61(4):475-89.
267. Yang P, Arnold SA, Habas A, Hetman M, Hagg T. Ciliary neurotrophic factor mediates dopamine D2 receptor-induced CNS neurogenesis in adult mice. *J Neurosci*. 27 de febrero de 2008;28(9):2231-41.
268. Merlo S, Canonico PL, Sortino MA. Distinct effects of pramipexole on the proliferation of adult mouse sub-ventricular zone-derived cells and the

- appearance of a neuronal phenotype. Neuropharmacol. mayo de 2011;60(6):892-900.
269. Kast RE, Ellingson BM, Marosi C, Halatsch M-E. Glioblastoma treatment using perphenazine to block the subventricular zone's tumor trophic functions. J Neurooncol. enero de 2014;116(2):207-12.
270. Batista KMP, Vega IF, Eulate-Beramendi SA de, Morales JCG, Kurbanov A, Asnel D, et al. Original article Prognostic significance of the markers IDH1 and YKL40 related to the subventricular zone. Folia Neuropathol. 2015;1:52-9.