



Trabajo Fin de Grado  
Grado en Medicina

# Revisión de la estrategia terapéutica del glioblastoma multiforme y su aplicación en el Hospital Universitario de Basurto.

Autor:

**Raúl Rodríguez Sierra**

Director/a:

**Francisco Javier Fuertes Velez**



## ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>1</b>
1.1 UN GRAN AVANCE: LA NUEVA CLASIFICACIÓN DE LOS TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL. <sup>4</sup> .....	4
1.2 EVOLUCIÓN DEL TRATAMIENTO DEL GLIOBLASTOMA MULTIFORME .....	10
1.2.1 Cirugía en el glioblastoma multiforme .....	11
1.2.2 La radioterapia en el glioblastoma multiforme .....	12
1.2.3 La quimioterapia en el glioblastoma multiforme .....	15
1.2.4 La unión de la radioterapia + quimioterapia en el glioblastoma multiforme. ....	16
1.3 EL FUTURO DE LA ESTRATEGIA TERAPÉUTICA EN EL GLIOBLASTOMA MULTIFORME .....	17
<b>2. OBJETIVOS .....</b>	<b>20</b>
<b>3. MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>20</b>
<b>4. RESULTADOS.....</b>	<b>21</b>
4.1 EDAD AL DIAGNÓSTICO.....	21
4.2 SEXO DE LAS PERSONAS DIAGNOSTICADAS.....	21
4.3 HISTOLOGÍA.....	22
4.4 CLÍNICA AL DIAGNÓSTICO .....	22
4.5 LOCALIZACIÓN DE LA NEOPLASIA AL DIAGNÓSTICO.....	22
4.6 RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR A LAS 6 SEMANAS POST-RADIOTERAPIA .....	23
4.7 SUPERVIVENCIA SEGÚN EL TRATAMIENTO RECIBIDO .....	24
<b>5. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.....</b>	<b>27</b>
<b>6. CONCLUSIONES.....</b>	<b>30</b>
<b>7. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>31</b>

## 1. INTRODUCCIÓN

El Glioblastoma multiforme (GBM) es el tumor primario cerebral maligno más común en adultos, representando el 10-15% de todas las neoplasias intracraneales. Se trata de una neoplasia con un origen glial, actuando estas últimas como un complemento a la acción de las propias neuronas. Su localización predominante es supratentorial, presentando una alta capacidad de infiltrar el tejido cerebral circundante y presenta una característica fundamental que es la imposibilidad de ser curado con los tratamientos actuales.<sup>1</sup>

La incidencia de este tumor se incrementa con la edad, siendo la séptima década de la vida la más frecuente. Sin embargo, una parte de los pacientes son jóvenes menores de 60 años lo que se relaciona con un aumento de la supervivencia.<sup>1</sup> La incidencia anual de la enfermedad en los Estados Unidos es de 10.000 nuevos casos cada año.<sup>1</sup> En España existe una tasa de incidencia de 3-6 casos por cada 100.000 habitantes. En la Comunidad Autónoma del País Vasco, de acuerdo con los datos provenientes de los 6 registros hospitalarios del cáncer (pertenecientes a los hospitales de Txagorritxu, Santiago, Cruces, Basurto, Galdakao y Donostia) los tumores malignos del SNC representaron, en el período 1995-2003, el 3,1% del total de casos de cáncer. Esta proporción fue de 3,8% en las mujeres y 2,7% en los hombres.<sup>2</sup>

Los tumores que afectan al sistema nervioso central siguen una clasificación especial, realizada por la Organización Mundial de la salud (WHO). La **Figura 1** es la clasificación del 2007, pero recientemente ha salido una nueva clasificación que más tarde hablaré sobre ella y de ahí la importancia de la actualización en la estrategia terapéutica debido a los cambios presentes en la nueva clasificación que conllevarán cambios en las estrategias terapéuticas de cara al futuro.

<b>Tumores del tejido neuroepitelial</b>					
1. Tumores astrocíticos					
- Astrocitoma pilocítico	9421/1	- Tumor glioneuronal formador de rosetas del IV ventrículo	9509/1	• Papilar	9538/3
• Astrocitoma pilomixóide	9425/3	- Paraganglioma	8680/1	• Rabdoideo	9538/3
- Astrocitoma subependimario de células gigantes	9384/1	8. Tumores del parénquima pineal		• Meningioma anaplásico	9530/3
- Xantastrocitoma pleomórfico	9424/3	- Pineocitoma	9361/1	2. Tumores mesenquimales no meningoeliales	
- Astrocitoma difuso	9400/3	- Pineoblastoma	9362/3	- Lipoma	8850/0
• Astrocitoma fibrilar	9420/3	- Tumor del parénquima pineal de diferenciación intermedia	9362/3	- Angiolipoma	8861/0
• Astrocitoma gemistocítico	9411/3	- Tumor papilar de la región pineal	9395/3	- Hibernoma	8880/0
• Astrocitoma protoplasmático	9410/3	9. Tumores embrionarios		- Tumor fibroso solitario	8815/0
- Astrocitoma anaplásico	9401/3	- Meduloblastoma	9470/3	- Fibrosarcoma	8810/3
- Glioblastoma	9440/3	• Meduloblastoma desmoplásico	9471/3	- Histiocitoma fibroso maligno	8830/3
• Glioblastoma a células gigantes	9441/3	• Meduloblastoma con modularidad extensa	9471/3	- Leiomioma	8890/0
• Gliosarcoma	9442/3	• Meduloblastoma anaplásico	9474/3	- Leiomiomasarcoma	8890/3
- Gliomatosis cerebro	9381/3	• Meduloblastoma de células grandes	9474/3	- Rabdomioma	8900/0
2. Tumores oligodendrogiales		- Tumor neuroectodérmico primitivo supratentorial (PNET)	9473/3	- Rabdomyosarcoma	8900/3
- Oligodendroglioma anaplásico	9450/3	• Neuroblastoma	9500/3	- Condroma	9220/0
- Oligodendroglioma anaplásico	9451/3	• Ganglioneuroblastoma	9490/3	- Condrosarcoma	9220/3
3. Gliomas mixtos		• Meduloepitelioma	9501/3	- Osteoma	9180/0
- Oligoastrocitoma	9382/3	• Ependimoblastoma	9392/3	- Osteosarcoma	9180/3
- Oligoastrocitoma anaplásico	9491/3	- Tumor atípico teratoide/rabdoide	9508/3	- Osteocondroma	9210/0
4. Tumores ependimarios		<b>Tumores de nervios periféricos</b>		- Hemangioma	9120/0
- Subependimoma	9383/1	1. Schwannoma (neurilemoma, neurinoma)	9560/0	- Hemangioendotelioma epitelióide	9133/1
- Ependimoma mixopapilar	9394/1	- Celular	9560/0	- Hemangiopericitoma	9150/1
- Ependimoma	9391/3	- Plexiforme	9560/0	- Hemangiopericitoma anaplásico	9150/3
• Celular	9391/3	- Melanótico	9560/0	- Angiosarcoma	9120/3
• Papilar	9393/3	2. Neurofibroma	9540/0	- Sarcoma de Kaposi	9140/3
• Células claras	9391/3	- Plexiforme	9550/0	- Sarcoma Ewing-PNET	9364/3
• Tanicítico	9391/3	3. Perineurioma	9571/0	3. Lesiones primarias melanocíticas	
- Ependimoma anaplásico	9392/3	- Perineurioma intraneural	9571/0	- Melanocitosis difusa	8728/0
5. Tumores de plexos coroideos		- Perineurioma maligno	9571/3	- Melanocitoma	8728/1
- Papiloma de plexo coroideo	9390/0	4. Tumores malignos de las vainas de los nervios periféricos (TMVNP)		- Melanoma maligno	8720/3
- Papiloma de plexo coroideo atípico	9390/1	- Epitelióide	9540/3	- Melanomatosis meníngea	8728/3
- Carcinoma de plexo coroideo	9390/3	- TMVNP con divergencia mesenquimática y/o diferenciación epitelial	9540/3	4. Tumores de histogénesis incierta	
6. Tumores gliales de origen incierto		- Melanótico	9540/3	- Hemangioblastoma	9161/1
- Astroblastoma	9430/3	- Con diferenciación glandular	9540/3	- Liposarcoma (intracraneal)	8850/3
- Glioma cordoide del 3 <sup>er</sup> ventrículo	9444/1	<b>Tumores de las meninges</b>		<b>Linfomas y neoplasias hematopoyéticas</b>	
- Glioma angiocéntrico	9431/1	1. Tumores de las células meningoeliales		- Linfomas malignos	9590/3
7. Tumores neuronales y neuro-gliales mixtos		- Meningioma	9530/0	- Plasmocitoma	9731/3
- Gangliocitoma displásico de cerebelo (Lhermitte-Duclos)	9493/0	• Meningoendotelial	9531/0	- Sarcoma granulocítico	9930/3
- Desmoplásico infantil astrocitoma/ganglioglioma	9412/1	• Fibroso (fibroblástico)	9532/0	<b>Tumores de células germinales</b>	
- Tumor disembrionoplásico neuroepitelial	9413/0	• Transicional (mixto)	9537/0	- Germinoma	9064/3
- Gangliocitoma	9492/0	• Psamomatoso	9533/0	- Carcinoma embrionario	9070/3
- Ganglioglioma	9505/1	• Angiomatoso	9534/0	- Tumor del Seno endodérmico	9071/3
- Ganglioglioma anaplásico	9505/3	• Microquistico	9530/0	- Coriocarcinoma	9100/3
- Neurocitoma central	9506/1	• Secretante	9530/0	- Teratoma	9080/1
- Neurocitoma extraventricular	9506/1	• Linfoplasmocítico-rico	9530/0	• Maduro	9080/0
- Liponeurocitoma cerebeloso	9506/1	• Metaplásico	9530/0	• Inmaduro	9080/3
- Tumor papilar glioneuronal	9509/1	• A células claras	9538/1	• Teratoma con transformación maligna	9084/3
		• Cordoide	9538/1	- Tumores mixtos de células germinales	9085/3
		• Atípico	9539/1	<b>Tumores de la región selar</b>	
				- Craneofaringioma	9350/1
				• Adamantinomatoso	9351/1
				• Papilar	9352/1
				- Tumor de células granulares	9582/0
				- Pituiticoma	9432/1
				- Oncocitoma de células fusiformes de la adenohipofisis	8291/0
				<b>Tumores metastásicos</b>	

Figura 1: Clasificación de los tumores del sistema nervioso central según la Organización Mundial de la Salud (WHO). Año de publicación 2007.<sup>3</sup>

Como se puede observar, la antigua clasificación del 2007 divide a los tumores del sistema nervioso central en 7 grupos distintos dependiendo de las características de cada tumor.

Estos 7 grupos son: Tumores del tejido neuroepitelial, tumores del sistema nervioso periférico, tumores de las meninges, neoplasias hematológicas, tumores de células germinales, tumores de las región selar y por último las metástasis. Dentro del primer grupo y en el que hago especial hincapié se subdivide a su vez en 9 subgrupos: Astrocitarios, oligodendrogiales, gliomas mixtos, ependimarios, tumores de plexos coroideos, tumores gliales de significado incierto, tumores pineales y tumores embrionarios. De todos ellos los más importantes por la frecuencia y por el objetivo de este trabajo es caracterizar al subgrupo astrocitarios que diferencia 4 grados dependiendo de las características histológicas.<sup>3</sup>

En primer lugar destacar el astrocitoma pilocítico, WHO grado 1, el cual se trata de un tumor bien delimitado y de baja malignidad que presenta un aspecto sólido-quístico con un nódulo mural. En segundo lugar diferenciamos el astrocitoma difuso, WHO grado 2; se trata de un tipo de tumores infiltrativos, con aumento de la celularidad y atipia pero caracterizados por la ausencia de mitosis, proliferación endotelial o necrosis. En tercer lugar clasificamos el astrocitoma anaplásico, WHO grado 3: este tipo de tumores presentan celularidad alta, mayor atipia nuclear e hiper cromasia, caracterizándose por la presencia de mitosis pero con ausencia de necrosis o proliferación endotelial y por último está el Glioblastoma multiforme, WHO grado 4 , que presenta una gran densidad celular y se caracteriza por una proliferación micro vascular y necrosis; los cuales son los rasgos que caracterizan al Glioblastoma y que lo diferencia del resto.

Hasta ahora, con la anterior clasificación, los factores pronósticos en el glioma eran la edad, el grado tumoral, la puntuación de karnofsky y la extensión tumoral. Como vemos esto se trata de elementos externos al propio tumor; desde hace unos años se intenta buscar elementos que sean internos al tumor como los marcadores tumorales que predigan y ayuden a la hora de pronosticar un grado de malignidad y una supervivencia de la persona.

## **1.1 UN GRAN AVANCE: LA NUEVA CLASIFICACIÓN DE LOS TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.<sup>4</sup>**

Recientemente se ha publicado la nueva clasificación que ha sido acordada para los tumores del sistema nervioso central. Esta nueva clasificación representada por la **Figura 2** es una continuación de la clasificación del 2007, la cual por primera vez usa parámetros moleculares, lo que supone un gran cambio y avance, ya que gracias a la introducción de esos parámetros moleculares se han creado nuevas entidades en la clasificación.

Anteriormente la clasificación se basaba en la diferencia que existía a nivel histológico y su relación con la atipia, necrosis y proliferación celular; separando en la misma entre astrocitomas y oligodendrogliomas sin importar la clínica de ninguno de los tumores, basándose únicamente en la apariencia al microscopio.<sup>5</sup> Los estudios durante las últimas dos décadas han dejado claro que los parámetros moleculares juegan un papel importante en la genética de estos tumores por lo que consideran que es necesario que esa importancia se vea reflejada a nivel de la clasificación.<sup>6</sup>



<b>Diffuse astrocytic and oligodendroglial tumours</b>		<b>Neuronal and mixed neuronal-glia tumours</b>	
Diffuse astrocytoma, IDH-mutant	9400/3	Dysembryoplastic neuroepithelial tumour	9413/0
Gemistocytic astrocytoma, IDH-mutant	9411/3	Gangliocytoma	9492/0
<i>Diffuse astrocytoma, IDH-wildtype</i>	9400/3	Ganglioglioma	9505/1
Diffuse astrocytoma, NOS	9400/3	Anaplastic ganglioglioma	9505/3
Anaplastic astrocytoma, IDH-mutant	9401/3	Dysplastic cerebellar gangliocytoma (Lhermitte-Duclos disease)	9493/0
<i>Anaplastic astrocytoma, IDH-wildtype</i>	9401/3	Desmoplastic infantile astrocytoma and ganglioglioma	9412/1
Anaplastic astrocytoma, NOS	9401/3	Papillary glioneuronal tumour	9509/1
Glioblastoma, IDH-wildtype	9440/3	Rosette-forming glioneuronal tumour	9509/1
Giant cell glioblastoma	9441/3	<i>Diffuse leptomeningeal glioneuronal tumour</i>	
Gliosarcoma	9442/3	Central neurocytoma	9506/1
<i>Epithelioid glioblastoma</i>	9440/3	Extraventricular neurocytoma	9506/1
Glioblastoma, IDH-mutant	9445/3*	Cerebellar liponeurocytoma	9506/1
Glioblastoma, NOS	9440/3	Paraganglioma	8693/1
Diffuse midline glioma, H3 K27M-mutant	9385/3*	<b>Tumours of the pineal region</b>	
Oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted	9450/3	Pineocytoma	9361/1
Oligodendroglioma, NOS	9450/3	Pineal parenchymal tumour of intermediate differentiation	9362/3
Anaplastic oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted	9451/3	Pineoblastoma	9362/3
<i>Anaplastic oligodendroglioma, NOS</i>	9451/3	Papillary tumour of the pineal region	9395/3
<i>Oligoastrocytoma, NOS</i>	9382/3	<b>Embryonal tumours</b>	
<i>Anaplastic oligoastrocytoma, NOS</i>	9382/3	Medulloblastomas, genetically defined	
<b>Other astrocytic tumours</b>		Medulloblastoma, WNT-activated	9475/3*
Pilocytic astrocytoma	9421/1	Medulloblastoma, SHH-activated and TP53-mutant	9476/3*
Piloxyoid astrocytoma	9425/3	Medulloblastoma, SHH-activated and TP53-wildtype	9471/3
Subependymal giant cell astrocytoma	9384/1	Medulloblastoma, non-WNT/non-SHH	9477/3*
Pleomorphic xanthoastrocytoma	9424/3	<i>Medulloblastoma, group 3</i>	
Anaplastic pleomorphic xanthoastrocytoma	9424/3	<i>Medulloblastoma, group 4</i>	
<b>Ependymal tumours</b>		Medulloblastomas, histologically defined	
Subependymoma	9383/1	Medulloblastoma, classic	9470/3
Myxopapillary ependymoma	9394/1	Medulloblastoma, desmoplastic/nodular	9471/3
Ependymoma	9391/3	Medulloblastoma with extensive nodularity	9471/3
Papillary ependymoma	9393/3	Medulloblastoma, large cell / anaplastic	9474/3
Clear cell ependymoma	9391/3	Medulloblastoma, NOS	9470/3
Tanyctic ependymoma	9391/3	Embryonal tumour with multilayered rosettes, C19MC-altered	9478/3*
Ependymoma, RELA fusion-positive	9396/3*	<i>Embryonal tumour with multilayered rosettes, NOS</i>	9478/3
Anaplastic ependymoma	9392/3	Medulloepithelioma	9501/3
<b>Other gliomas</b>		CNS neuroblastoma	9500/3
Chordoid glioma of the third ventricle	9444/1	CNS ganglioneuroblastoma	9490/3
Angiocentric glioma	9431/1	CNS embryonal tumour, NOS	9473/3
Astroblastoma	9430/3	Atypical teratoid/rhabdoid tumour	9508/3
<b>Choroid plexus tumours</b>		<i>CNS embryonal tumour with rhabdoid features</i>	9508/3
Choroid plexus papilloma	9390/0	<b>Tumours of the cranial and paraspinal nerves</b>	
Atypical choroid plexus papilloma	9390/1	Schwannoma	9560/0
Choroid plexus carcinoma	9390/3	Cellular schwannoma	9560/0
		Plexiform schwannoma	9560/0
Melanotic schwannoma	9560/1	Osteochondroma	9210/0
Neurofibroma	9540/0	Osteosarcoma	9180/3
Atypical neurofibroma	9540/0	<b>Melanocytic tumours</b>	
Plexiform neurofibroma	9550/0	Meningeal melanocytosis	8728/0
Perineurioma	9571/0	Meningeal melanocytoma	8728/1
Hybrid nerve sheath tumours		Meningeal melanoma	8720/3
Malignant peripheral nerve sheath tumour	9540/3	Meningeal melanomatosis	8728/3
Epithelioid MPNST	9540/3	<b>Lymphomas</b>	
MPNST with perineurial differentiation	9540/3	Diffuse large B-cell lymphoma of the CNS	9680/3
<b>Meningiomas</b>		Immunodeficiency-associated CNS lymphomas	
Meningioma	9530/0	AIDS-related diffuse large B-cell lymphoma	
Meningothelial meningioma	9531/0	EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma, NOS	
Fibrous meningioma	9532/0	Lymphomatoid granulomatosis	9766/1
Transitional meningioma	9537/0	Intravascular large B-cell lymphoma	9712/3
Pssammomatous meningioma	9533/0	Low-grade B-cell lymphomas of the CNS	
Angiomatous meningioma	9534/0	T-cell and NK/T-cell lymphomas of the CNS	
Microcystic meningioma	9530/0	Anaplastic large cell lymphoma, ALK-positive	9714/3
Secretory meningioma	9530/0	Anaplastic large cell lymphoma, ALK-negative	9702/3
Lymphoplasmacyte-rich meningioma	9530/0	MALT lymphoma of the dura	9699/3
Metaplastic meningioma	9530/0	<b>Histiocytic tumours</b>	
Chordoid meningioma	9538/1	Langerhans cell histiocytosis	9751/3
Clear cell meningioma	9538/1	Erdheim-Chester disease	9750/1
Atypical meningioma	9539/1	Rosai-Dorfman disease	
Papillary meningioma	9538/3	Juvenile xanthogranuloma	
Rhabdoid meningioma	9538/3	Histiocytic sarcoma	9755/3
Anaplastic (malignant) meningioma	9530/3	<b>Germ cell tumours</b>	
<b>Mesenchymal, non-meningothelial tumours</b>		Germinoma	9064/3
Solitary fibrous tumour / haemangiopericytoma**		Embryonal carcinoma	9070/3
Grade 1	8815/0	Yolk sac tumour	9071/3
Grade 2	8815/1	Choriocarcinoma	9100/3
Grade 3	8815/3	Teratoma	9080/1
Haemangioblastoma	9161/1	Mature teratoma	9080/0
Haemangioma	9120/0	Immature teratoma	9080/3
Epithelioid haemangi endothelioma	9133/3	Teratoma with malignant transformation	9084/3
Angiosarcoma	9120/3	Mixed germ cell tumour	9085/3
Kaposi sarcoma	9140/3	<b>Tumours of the sellar region</b>	
Ewing sarcoma / PNET	9364/3	Craniopharyngioma	9350/1
Lipoma	8850/0	Adamantinomatous craniopharyngioma	9351/1
Angiolipoma	8861/0	Papillary craniopharyngioma	9352/1
Hibernoma	8880/0	Granular cell tumour of the sellar region	9582/0
Liposarcoma	8850/3	Pituicytoma	9432/1
Desmoid-type fibromatosis	8821/1	Spindle cell oncocytoma	8290/0
Myofibroblastoma	8825/0	<b>Metastatic tumours</b>	
Inflammatory myofibroblastic tumour	8825/1		
Benign fibrous histiocytoma	8830/0		
Fibrosarcoma	8810/3		
Undifferentiated pleomorphic sarcoma / malignant fibrous histiocytoma	8802/3		
Leiomyoma	8890/0		
Leiomyosarcoma	8890/3		
Rhabdomyoma	8900/0		
Rhabdomyosarcoma	8900/3		
Chondroma	9220/0		
Chondrosarcoma	9220/3		
Osteoma	9180/0		

Figura 2: Clasificación del 2016 sobre los tumores del sistema nervioso central realizada por la WHO. <sup>4</sup>

La integración de los parámetros fenotípicos más los genotípicos en los tumores del sistema nervioso central añaden un nivel de objetividad que en el pasado no se tenía.<sup>4</sup> Con esta clasificación se espera que exista una mayor homogeneidad biológica, lo que conllevará una mayor precisión del diagnóstico que tendrá su repercusión en el tratamiento y el pronóstico de los distintos tumores. Me voy a centrar en la clasificación del glioblastoma y en los cambios que existen comparándose con la clasificación anterior.<sup>7</sup>

Destacar que lo que se pudo observar con la anterior clasificación es que a nivel histológico el astrocitoma y el oligodendroglioma sí que se diferenciaban, pero si la búsqueda de este tipo de tumores incluía algún tipo de estudio a nivel genético y molecular, se observó como a veces presentaban patrones genéticos idénticos<sup>8</sup>, de ahí la necesidad de poner nombre a estos fenómenos; ya que teníamos una histología diferente pero una genética semejante. Eso sí, siempre teniendo en cuenta que no puede pasar todavía a ser una clasificación únicamente genética, sino que debe ser histológica y genética a la vez, ya que hay que hacer el diagnóstico del glioma para entender la significación neurológica y clínica de la genética específica. Además los grados tumorales siguen realizándose en base a criterios histológicos como antes he explicado.<sup>8</sup>

El objetivo con el tiempo es que aumenten los parámetros genéticos y disminuyan los histológicos, destacando la importancia que están adquiriendo los parámetros genéticos porque ya se incluyen las características genéticas en el nombre de los distintos tumores dentro de la nueva clasificación. En esta última, existe el término NOS; el cual no define una entidad específica, si no que define un grupo de lesiones que no pueden clasificarse en ninguna categoría. Se trata de un grupo especial en los que no conocemos todos los aspectos a nivel clínico y/o genético por lo que irán produciéndose cambios en las próximas clasificaciones.<sup>4</sup>



Formulating concept of how CNS tumor diagnoses are structured in the molecular era

Major restructuring of diffuse gliomas, with incorporation of genetically defined entities

Major restructuring of medulloblastomas, with incorporation of genetically defined entities

Major restructuring of other embryonal tumors, with incorporation of genetically defined entities and removal of the term “primitive neuroectodermal tumor”

Incorporation of a genetically defined ependymoma variant

Novel approach distinguishing pediatric look-alikes, including designation of novel, genetically defined entity

Addition of newly recognized entities, variants and patterns

IDH-wildtype and IDH-mutant glioblastoma (entities)

Diffuse midline glioma, H3 K27M–mutant (entity)

Embryonal tumour with multilayered rosettes, C19MC-altered (entity)

Ependymoma, RELN fusion–positive (entity)

Diffuse leptomeningeal glioneuronal tumor (entity)

Anaplastic PXA (entity)

Epithelioid glioblastoma (variant)

Glioblastoma with primitive neuronal component (pattern)

Multinodular and vacuolated pattern of ganglion cell tumor (pattern)

Deletion of former entities, variants and terms

Gliomatosis cerebri

Protoplasmic and fibrillary astrocytoma variants

Cellular ependymoma variant

“Primitive neuroectodermal tumour” terminology

Addition of brain invasion as a criterion for atypical meningioma

Restructuring of solitary fibrous tumor and hemangiopericytoma (SFT/HPC) as one entity and adapting a grading system to accommodate this change

Expansion and clarification of entities included in nerve sheath tumors, with addition of hybrid nerve sheath tumors and separation of melanotic schwannoma from other schwannomas

Expansion of entities included in hematopoietic/lymphoid tumors of the CNS (lymphomas and histiocytic tumors)

Figura 3: Se exponen los cambios existentes en la nueva clasificación de los tumores del sistema nervioso central publicada en el año 2016 respecto a la anterior que fue publicada en el 2007.<sup>4</sup> Los rectángulos de rojo indican los cambios relacionados con los gliomas y explicados en este trabajo.

En esta nueva clasificación han sido añadidos nuevas entidades, variantes y patrones recientemente reconocidos como se observa en la **Figura 3**. Son entidades que están suficientemente bien caracterizadas patológicamente para lograr un lugar en la clasificación y tener potencial en la utilidad clínica.<sup>4</sup> Los patrones son rasgos histológicos que son fácilmente reconocibles, pero que en general no se tiene claro su significado clínico.<sup>4</sup> Como he dicho anteriormente, me voy a centrar en los cambios que han existido en los gliomas y en concreto en el glioblastoma multiforme.

Los cambios más notables en esta nueva clasificación se relacionan con los gliomas; mientras que en el pasado los tumores gliales estaban separados; ahora todos los gliomas infiltrantes (tanto astrocitomas como oligodendrogliomas) están en el mismo grupo como se observa en la **Figura 4**.<sup>4</sup> No solo se agrupan teniendo en cuenta su patrón de crecimiento y comportamientos; si no también de las mutaciones compartidas en sus genes IDH1, IDH2. Esto último proporciona una clasificación dinámica que se basa tanto en el fenotipo como el genotipo.<sup>4</sup> Desde el punto de vista pronóstico, agrupa tumores que comparten marcadores pronósticos similares y desde el punto de vista de la gestión del paciente, guía el uso de terapias para las entidades genéticamente similares.

WHO grades of select CNS tumours			
<b>Diffuse astrocytic and oligodendroglial tumours</b>			
Diffuse astrocytoma, IDH-mutant	II	Desmoplastic infantile astrocytoma and ganglioglioma	I
Anaplastic astrocytoma, IDH-mutant	III	Papillary glioneuronal tumour	I
Glioblastoma, IDH-wildtype	IV	Rosette-forming glioneuronal tumour	I
Glioblastoma, IDH-mutant	IV	Central neurocytoma	II
Diffuse midline glioma, H3 K27M-mutant	IV	Extraventricular neurocytoma	II
Oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted	II	Cerebellar liponeurocytoma	II
Anaplastic oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted	III		
<b>Other astrocytic tumours</b>		<b>Tumours of the pineal region</b>	
Pilocytic astrocytoma	I	Pineocytoma	I
Subependymal giant cell astrocytoma	I	Pineal parenchymal tumour of intermediate differentiation	II or III
Pleomorphic xanthoastrocytoma	II	Pineoblastoma	IV
Anaplastic pleomorphic xanthoastrocytoma	III	Papillary tumour of the pineal region	II or III
<b>Ependymal tumours</b>		<b>Embryonal tumours</b>	
Subependymoma	I	Medulloblastoma (all subtypes)	IV
Myxopapillary ependymoma	I	Embryonal tumour with multilayered rosettes, C19MC-altered	IV
Ependymoma	II	Medulloepithelioma	IV
Ependymoma, <i>RELA</i> fusion-positive	II or III	CNS embryonal tumour, NOS	IV
Anaplastic ependymoma	III	Atypical teratoid/rhabdoid tumour	IV
<b>Other gliomas</b>		CNS embryonal tumour with rhabdoid features	IV
Angiocentric glioma	I		
Chordoid glioma of third ventricle	II	<b>Tumours of the cranial and paraspinal nerves</b>	
<b>Choroid plexus tumours</b>		Schwannoma	I
Choroid plexus papilloma	I	Neurofibroma	I
Atypical choroid plexus papilloma	II	Perineurioma	I
Choroid plexus carcinoma	III	Malignant peripheral nerve sheath tumour (MPNST)	II, III or IV
<b>Neuronal and mixed neuronal-gliial tumours</b>		<b>Meningiomas</b>	
Dysembryoplastic neuroepithelial tumour	I	Meningioma	I
Gangliocytoma	I	Atypical meningioma	II
Ganglioglioma	I	Anaplastic (malignant) meningioma	III
Anaplastic ganglioglioma	III	<b>Mesenchymal, non-meningothelial tumours</b>	
Dysplastic gangliocytoma of cerebellum (Lhermitte-Duclos)	I	Solitary fibrous tumour / haemangiopericytoma	I, II or III
		Haemangioblastoma	I
		<b>Tumours of the sellar region</b>	
		Craniopharyngioma	I
		Granular cell tumour	I
		Pituicytoma	I
		Spindle cell oncocytoma	I

**Figura 4: Grados de los tumores del sistema nervioso central según la Organización Mundial de la Salud (WHO).<sup>4</sup> Los rectángulos en rojo corresponden a los gliomas.**

Históricamente las diferencias pronosticas según la OMS entre astrocitoma difuso grado 2 y anaplásico grado 3 fueron muy significativas.<sup>9</sup> Actualmente, en los estudios realizados recientemente, sugieren que las diferencias pronosticas entre ellos si ambos son IDH positivos a nivel genético, no son tan marcadas por lo que el presentar un IDH positivo sugiere un mejor pronóstico y aumento de la supervivencia.<sup>10,11</sup> Además también hay que destacar que se suprimen dos variantes que estaban en la anterior clasificación como eran el astrocitoma protoplásmico y astrocitoma fibrilar, quedando únicamente el astrocitoma gemistocítico.<sup>4</sup>

Respecto al glioblastoma en la nueva clasificación, se divide en dos grupos como explica la **Figura 5**: por un lado encontramos el grupo IDH wildtype que corresponde al 90% de los pacientes con glioblastoma, cuando la inmunohistoquímica del IDH es negativa. Predomina este genotipo en pacientes mayores de 55 años; y tiene una clara relación con aquellos glioblastomas que aparecen de novo.<sup>4,9</sup> Por otro lado está el IDH mutante, cuando la inmunohistoquímica para el IDH es positiva; ocurren en un 10% de los casos y se relaciona con aquellos pacientes que han tenido anteriormente glioblastomas de menor grado.<sup>9</sup> Por último encontramos los glioblastomas NOS, este diagnóstico se guarda para aquellos glioblastomas en los que no se puede realizar o estudiar el IDH.<sup>9</sup>

Se ha añadido un subtipo nuevo a la clasificación, se trata del glioblastoma epiteloide. Este es una mezcla entre el glioblastoma de células gigantes y el gliosarcoma, presenta predilección por los niños y por los adultos jóvenes y se presenta como masas superficiales a nivel cerebral y diencefálica. Suelen presentar una mutación BRAF V600E. Encontramos también un nuevo patrón que se ha añadido en la nueva clasificación, se trata del glioblastoma con componente neuronal primitivo.<sup>12,13,14</sup>

Este patrón aparece en la literatura como glioblastoma con componente PNET. Está formado por un astrocitoma difuso y nódulos bien definidos que contienen células primitivas las cuales pueden presentar Rosetones Homer-Wright, aumento de la positividad para la sinaptofisina y pérdida de la expresión del GFAP. Estos últimos tumores tienen tendencia a difundir por el líquido cefalorraquídeo.<sup>15</sup>

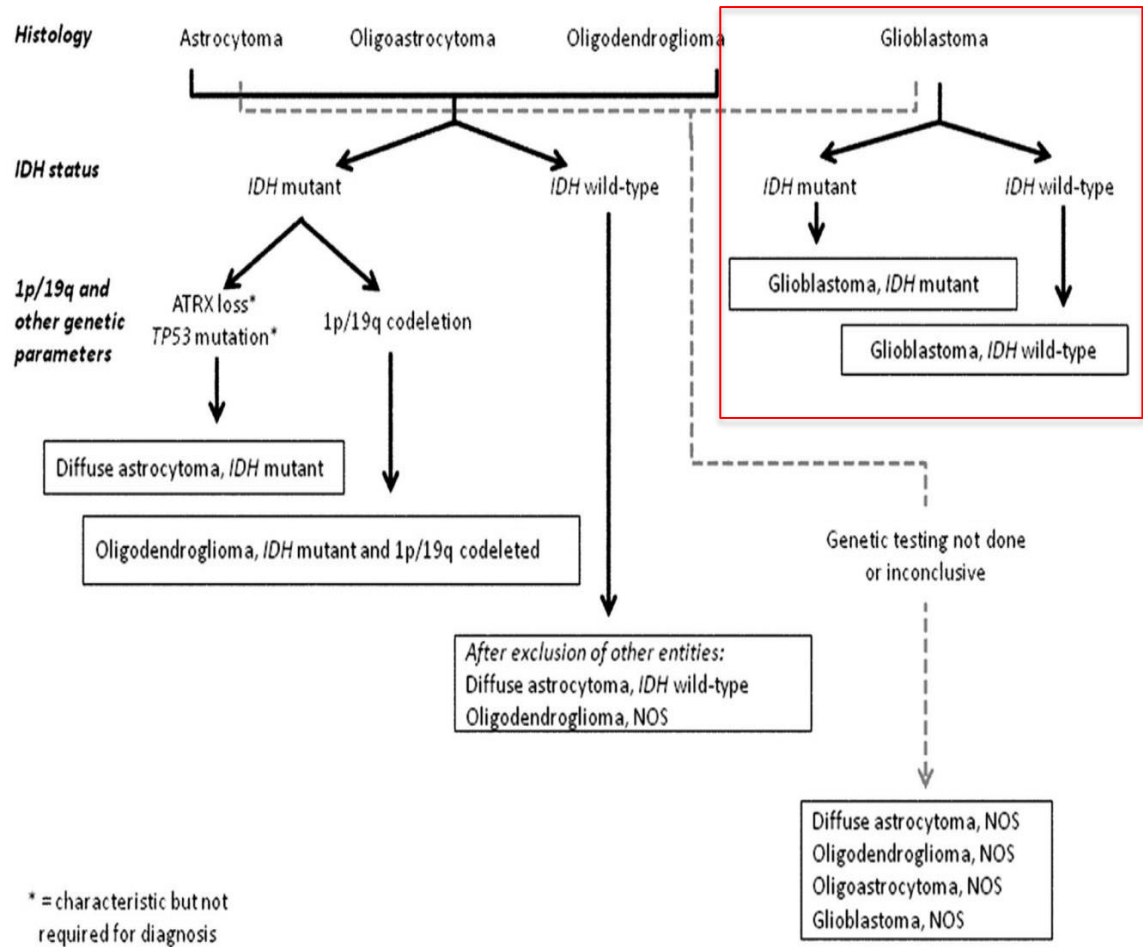


Figura 5: Explica en forma de resumen las distintas características moleculares que podemos encontrar en los distintos tumores gliales.<sup>4</sup> Destacar las 3 posibilidades del glioblastoma multiforme: Glioblastoma IDH mutante, Glioblastoma IDH Wild-type, Glioblastoma Nos.<sup>4</sup>

## 1.2 EVOLUCIÓN DEL TRATAMIENTO DEL GLIOBLASTOMA MULTIFORME

A lo largo de la historia han existido distintas guías terapéuticas acerca de los tumores del sistema nervioso central, pero en concreto acerca del glioblastoma multiforme. Se ha ido intentando probar distintos mecanismos de acción a todos los niveles y poco a poco se ha ido forjando una acción terapéutica combinada y aceptada por todos los profesionales.

Actualmente aceptamos como tratamiento base la cirugía acompañada de la radioterapia y un tipo especial de quimioterapia. Hay que tener en cuenta que este es el planning que se sigue en la mayoría de los casos pero existen distintas excepciones.

Los 3 pilares del tratamiento, como hemos comentado anteriormente, son: Cirugía, Radioterapia, Quimioterapia.

### **1.2.1 Cirugía en el glioblastoma multiforme**

Respecto a la cirugía <sup>16</sup>, generalmente, es el primer paso en el tratamiento de los glioblastomas; aunque no tiene porqué usarse siempre, ya que depende de la localización del tumor la posibilidad de realizarla.<sup>16</sup> Con las técnicas modernas actuales, la cirugía generalmente es segura para la mayoría de los pacientes. Los objetivos de la cirugía son obtener tejido tumoral para el diagnóstico y la planificación del tratamiento, extirpar la mayor cantidad posible de tumor y reducir los síntomas provocados por la presencia del tumor.<sup>16</sup> En algunas circunstancias, como por ejemplo determinadas afecciones o preocupaciones médicas sobre la ubicación del tumor, se puede realizar una biopsia en lugar de una cirugía.<sup>16</sup> El tejido obtenido durante la biopsia se usa luego para confirmar el diagnóstico. La realización de una resección quirúrgica proporciona una gran cantidad de células, lo que permite un diagnóstico más exacto, que puede afectar en gran forma a las opciones de manejo y tratamiento. En el mejor de los casos, el neurocirujano deseará extirpar la mayor cantidad posible de tumor.

No obstante, debido a la ubicación del tumor, donde se puedan ver afectados el movimiento, la sensibilidad o el habla, algunos tumores no pueden ser extirpados en su totalidad, pudiéndose realizar una extirpación parcial del tumor para disminuir la inflamación en el cerebro o para reducir la actividad convulsiva.<sup>16</sup>

La cirugía para extirpar un tumor cerebral se lleva a cabo realizando una abertura en el cráneo sobre el tumor lo que se conoce como craneotomía.<sup>16</sup> El cirujano tiene a su disposición varias piezas de instrumental especializado. El mapeo del cerebro y las MRI funcionales ayudan al neurocirujano a determinar dónde se encuentran las áreas vitales del cerebro y así evitarlas durante la cirugía.<sup>16</sup>

El cirujano puede usar equipo computarizado estereotáxico, técnicas guiadas por imagen o MRI intra-operatorias como instrumentos de navegación, algo muy parecido a un sistema GPS. Estas herramientas ayudan a guiar el acceso del neurocirujano a algunas áreas difíciles o profundas en el cerebro.

Se pueden usar distintos láser durante la cirugía para vaporizar células tumorales. Los aspiradores ultrasónicos son instrumentos que pueden dividir y succionar el tumor. Los microscopios de alta potencia ayudan al neurocirujano a ver mejor el tumor. Debido a que las células de un astrocitoma, similares a tentáculos, crecen dentro del tejido circundante, estos tumores son difíciles de extirpar en su totalidad.<sup>16</sup> No obstante, la cirugía es útil ya que la extirpación parcial puede ayudar a disminuir los síntomas y el tejido obtenido durante la cirugía confirma el tipo de tumor. Luego se usa radiación y/o quimioterapia; pero siempre teniendo en cuenta las condiciones del tumor junto con las condiciones del enfermo con el objetivo de búsqueda de la mejor terapia posible.<sup>16</sup>

### **1.2.2 La radioterapia en el glioblastoma multiforme**

La radioterapia<sup>17</sup> juega un papel fundamental en el tratamiento del glioblastoma y en el aumento de la supervivencia de los pacientes que lo presentan.<sup>17</sup> La radioterapia ha sido la técnica que más ha avanzado durante los últimos años en el tratamiento de este tipo de tumores.<sup>17</sup> En el pasado hubo una evolución de la técnica radioterápica además de una disminución de la mortalidad de la cirugía conforme se iba estudiando y teniendo un mayor conocimiento de la neuroanatomía e iban mejorando las distintas técnicas de imagen.<sup>17</sup>

En los años 40, los clínicos únicamente utilizaban la radioterapia para el tratamiento de los tumores cerebrales utilizando X-ray Kilo voltaje.<sup>18</sup> Más tarde en los años 60 se utilizó X-ray Mega voltaje o la terapia de cobalto con el objetivo de radiar toda la masa encefálica con dosis que se encontraban entre 45-60Gy.<sup>19</sup> Después en los años 70, se comenzó con una terapia doble<sup>20</sup>; las personas que defendían esta técnica explicaban que no se podía utilizar dosis tan altas a nivel del todo el cerebro porque traía más perjuicios que beneficios. Ellos defendían hacerlo en dos etapas, la primera de ellas radiar todo el cerebro con 30-46Gy seguido de otra radiación más a nivel del



tumor y sus alrededores con dosis de 20-30Gy con el objetivo de radiar más la zona del tumor y menos el resto del parénquima cerebral.<sup>20</sup>

Por lo que vemos anteriormente, primero se discutió la forma de la técnica y más tarde se discutió la cantidad de radiación que había que dar. Se observó que con dosis entre 50-60 Gy se asociaba a una mayor supervivencia comparando con dosis menores de 45 Gy, estas diferencias fueron estadísticamente significativas.<sup>21</sup> Se observó también que la supervivencia en el primer grupo era 2.3 veces mayor que aquellos que no recibían ningún tipo de radiación. Por último en otro artículo se observó como aquellos que se daba un tratamiento completo de radioterapia (50-60Gy) post-cirugía tenían una mediana de supervivencia de 35 semanas frente a aquellos que no era así cuya supervivencia era de 14 semanas.<sup>21</sup>

Poco a poco fueron pasando los años y se dio un gran avance en las técnicas de imagen lo que ayudaría mucho al diagnóstico, estudio y tratamiento de este tipo de neoplasias. Durante los años 70 la tomografía computarizada (TAC) se comenzó a incorporar en el planning del tratamiento; esto nos ayudaba a definir con mejor precisión los límites del tumor para así mejorar de cara al tratamiento.<sup>17</sup> Ya en los años 80 se incorporó la resonancia magnética con contraste de gadolinio, por lo que todavía aumentó más la calidad de la imagen y la capacidad para definir mejor el área tumoral.<sup>17</sup>

Tras hablar acerca de la importancia del cambio de la técnica, así como la importancia de la imagen; los científicos del pasado se preguntaron acerca de la posible realización de una escalada de la dosis de radiación.<sup>22</sup> Estos observaron como a nivel que se aumentaba la cantidad de radiación morían más células malignas pero por el contrario se afectaba más tejido sano.<sup>22</sup> Se observó que si nosotros subíamos la dosis de los 60 Gy que estaban establecidos conseguíamos que el riesgo fuera mayor que el beneficio, por lo que se pensó que si se conseguía aumentar esa dosis pero sólo a nivel tumoral se conseguiría un gran beneficio y sin apenas daño tóxico para los tejidos circundantes.<sup>22</sup> Es aquí cuando nació la braquiterapia, mecanismo que consiste en llevar la radiación hasta el tumor o el lugar más cercano al tumor, para aumentar mucho la dosis de radiación sin que afecte a los tejidos circundantes.<sup>22</sup>

Se intentó también el uso de radio-sensibilizadores, los cuales se tratan de una sustancia que ayuda a que las células tumorales sean más sensibles a la radiación.<sup>23,24</sup> En estos estudios utilizaron el metronidazol y misonidazole como radio-sensibilizadores. En el primero de ellos se utiliza de forma concomitante con radioterapia a razón de 6 Gy por sesión con un total de 42 Gy; como vemos utiliza un hipo-fraccionamiento consiguiendo una supervivencia media de 9.4 meses.<sup>23</sup> En el segundo utiliza el misonidazole con un fraccionamiento normal de 2 Gy sesión, observándose un aumento de la supervivencia comparándolo con un tratamiento de radioterapia normal y sin radio-sensibilizador.<sup>24</sup>

La radioterapia se basa en el uso de la técnica IMRT (se trata de un tipo de radioterapia que se denomina de intensidad modulada). Este tipo de radioterapia permite conseguir una gran dosis en los lugares que nosotros decidamos y una disminución de la dosis en las estructuras vitales o cercanas a las mismas que no queramos lesionar, como por ejemplo sería la órbita y el troncoencéfalo.<sup>17,29</sup> Esta técnica permite realizar volúmenes y marcar en 3 dimensiones los lugares de la localización de la radiación demostrándose una gran mejoría y supervivencia de los mismos.

El objetivo ya hemos hablado de cuál es, alcanzar la máxima dosis de radiación en la zona tumoral y la menor dosis posible en los lugares críticos. Destacar que al realizarlo con la técnica IMRT tenemos dos opciones de actuación, por un lado un fraccionamiento normal y básico de 2 Gy por sesión y por otro lado está el hipo-fraccionamiento, que consiste en dar más dosis cada día para conseguir menos días de tratamiento.<sup>29</sup>

La opción del hipo-fraccionamiento presenta características deseables, ya que conseguimos al dar más dosis en menos días que el tratamiento dure menos, que sea menos incordio para el paciente y sobre todo el objetivo principal que es una disminución de la velocidad de reproducción celular.<sup>26</sup> Pero es importante destacar en todo esto que el hipo-fraccionamiento no aumentan la supervivencia.<sup>30,31</sup>

Otro punto en discusión durante la historia es la cantidad de margen que hay que dejar y que es considerado como de riesgo o que forme parte del tumor.<sup>19</sup> Antiguamente se dejaban 2 cm de margen y se irradiaban igual que el tumor primario a la misma dosis. Actualmente se ha decidido dejarlo en 5mm, observándose una gran diferencia en el paso de 2 cm a 5 mm, pero se ha comprobado que no existe disminución de la supervivencia.<sup>32</sup>

### **1.2.3 La quimioterapia en el glioblastoma multiforme**

El último gran avance del pasado, antes de llegar a lo que actualmente es la estrategia terapéutica de este tipo de tumores, fue la adición de la quimioterapia como tratamiento adyuvante de la radioterapia.<sup>17</sup> Durante los tiempos pasados se han intentado distintos esquemas de quimioterapia entre los que se encuentran el 5-fluoracilo, carmustina, lamustina, cisplatino y procarbacin. Hay distintos ensayos clínicos que nos hablan sobre ello, en primer lugar nos explican acerca de la mejora de la supervivencia utilizando lamustina junto con radioterapia frente a la radioterapia sola, observándose diferencias estadísticamente significativas.<sup>25,26</sup>

Por otro lado se utilizó la mezcla de Procarbacin + lamustina + radioterapia, frente a la acción de la lamustina + radioterapia, no encontrándose ninguna diferencia significativa.<sup>26</sup> Pero no fue hasta la introducción de la temozolamida, el cual es un agente alquilante, cuando de verdad se observaron diferencias estadísticamente significativas.<sup>27</sup> Primero se observó a nivel de las recaídas del glioblastoma y después en el tratamiento de los glioblastomas cerebrales primarios.<sup>27</sup> Además aquellos que eran tratados con radioterapia más adyuvancia de temozolamida tenían una supervivencia a los 2 años del 27.2% frente al 10.9% del grupo que era tratado únicamente con radioterapia; por lo que se observa la existencia de diferencias estadísticamente significativas.<sup>28</sup>

#### **1.2.4 La unión de la radioterapia + quimioterapia en el glioblastoma multiforme.**

En todo lo explicado anteriormente, destacar que no se hacía distinción por edad en el tratamiento de las personas con este tipo de neoplasia. Actualmente se ha dividido en dos grupos, por un lado los pacientes jóvenes, aquellos que tienen menos de 65 años y por otro lado, aquellas personas mayores de 65 años.<sup>33</sup> Se vio que la combinación de quimioterapia junto con radioterapia en mayores de 65 años puede aumentar el riesgo tóxico pero no estaba del todo claro si aumentan la supervivencia.<sup>33</sup> En estudios recientes se observa de forma retrospectiva que existe evidencia que el tratamiento conjunto de quimioterapia + radioterapia aumenta la supervivencia sobre la población anciana pasando de una supervivencia media de 7.6 meses a 9.3 meses.<sup>34,35,36,37</sup> Además también se ha observado como en este grupo de pacientes tratados con ambos tratamientos la supervivencia a los 2 años es del 10.4%, en cambio aquellos únicamente tratados con radioterapia es del 2.8%.<sup>38</sup>

Por último además de la importancia de la cantidad de supervivencia, es importante hablar sobre la calidad de esa supervivencia. Se ha visto que no existen diferencias significativas a nivel cognitivo, emocional y función social entre ambos grupos por lo que podemos concluir que en los pacientes ancianos tratados con la doble terapia se consigue un aumento de la supervivencia respecto a los tratados sólo con radioterapia. Esa supervivencia es de la misma calidad en ambos grupos sin aumentar los efectos tóxicos en el primer grupo.<sup>34,35,36,37</sup>

Otro punto importante a tratar en este grupo de mayores de 65 años, es lo relativo al hipo-fraccionamiento, observándose que no existen diferencias significativas entre dos tratamientos, uno de ellos consistía en dar 40 Gy en 15 fracciones y otro dar 25 Gy en 5 fracciones.<sup>39</sup> Por lo que también podemos concluir que toda la técnica radioterápica se va dirigiendo hacia el hipo-fraccionamiento, ya que ante igual supervivencia conseguimos una disminución de los días de tratamiento, conllevando eso una mejoría tanto a nivel del enfermo como a nivel de gestión. Existe otra opción, que es simplificar el tratamiento lo máximo posible con el objetivo de ganar calidad de vida en el paciente, comparándose la posibilidad de realizar por un lado un tratamiento únicamente con hipo-fraccionamiento y por otro lado únicamente con temozolamida.

Se obtuvieron unas supervivencias de 7.4 meses frente a 8.4 respectivamente, por lo que no se vieron diferencias significativas. El único problema de estos tratamientos individuales es que precisan tener una alteración a nivel genético para que se beneficien de la Temozolamida, esta alteración se trata de una metilación a nivel del MGMT.<sup>40,41</sup>

En el pasado hemos visto la importancia que tuvo en el tratamiento de estos tumores la inclusión de las técnicas de imagen como el TAC y la RM.<sup>17,42,43</sup> Actualmente en el presente tiene gran importancia la incorporación del PET.<sup>17,42,43</sup> A nivel de la neurorradiología se utiliza como marcadores preferentemente dos sustancias, por un lado tenemos la metionina (met) y por otro tenemos el fluoracilo (fet).<sup>17,42</sup> El objetivo del PET a nivel del glioblastoma, no es tanto a nivel pre-radioterapia, si no que su idea principal es su uso post-radioterapia. Su objetivo es ayudar a diferenciar de si se trata de una progresión tumoral o si son cambios producidos por la radioterapia (radionecrosis).<sup>17,42,43</sup> El PET presenta para este objetivo una sensibilidad del 75-100% y una especificidad del 60-100%, además de que nos permite delimitar mejor el volumen y los límites tumorales.<sup>42,43</sup>

Por último en la actualidad se encuentra en debate la opción de re-irradiar cuando exista una nueva progresión del tumor.<sup>43</sup> Inicialmente esta re-irradiación se realizaba de forma esterotáxica<sup>43</sup> con el objetivo de llegar a recurrencias tumorales pequeñas. Actualmente se está utilizando la re-irradiación a nivel de masas tumorales de grandes dimensiones y siempre unido a bevacizumab con el objetivo de disminuir el posible potencial tóxico de necrosis producido por la radioterapia.<sup>44,45</sup>

### **1.3 EL FUTURO DE LA ESTRATEGIA TERAPÉUTICA EN EL GLIOBLASTOMA MULTIFORME**

El futuro del tratamiento de estos tumores se basa en los siguientes pilares: por un lado encontramos la tractografía y mapeo funcional en la planificación de la radioterapia (MRI), por otro lado el uso de marcadores capaces de marcar las células de mayor malignidad dentro del tumor; así como la inmunoterapia que está en crecimiento exponencial.<sup>17</sup>

Con el tiempo crecerá en importancia el uso de la inmunoterapia, la cual se encuentra en fases muy avanzadas en el tratamiento de otros tumores, pero a nivel cerebral lleva una velocidad de desarrollo menor debido a distintas características especiales. Estas características son la localización del tumor, el ambiente inmune especial del cerebro y el desarrollo del edema y la inflamación masiva consecuente de la terapia a nivel cerebral. Aun así, se trata de un campo nuevo que sufrirá una gran expansión en el futuro y que tendrá un papel fundamental en el tratamiento de esta neoplasia.<sup>17</sup>

La inmunoterapia se trata de una opción de tratamiento que está en constante aumento. La industria farmacéutica le está dando mucha importancia y está decidida a explotar esta vía de tratamiento. El objetivo es la creación de sustancias que interactúen con las proteínas tumorales específicas con el claro objetivo de dañar al tumor.<sup>17</sup>

Los últimos estudios acerca de la inmunoterapia explican la existencia de sustancias, que actuando frente al CTLA-4 y ligando 1 (PDL/PDL1) han dado expectativas muy grandes desde los primeros ensayos.<sup>48</sup> Una de estas sustancias es el uso del nivolumab que se trata de un PDL1 inhibidor, el cual ha demostrado una mejoría en el pronóstico y en la supervivencia en los estudios recientes que se han realizado sobre diversos tumores, pero todavía quedan más estudios por realizar.<sup>48</sup> Otras sustancias utilizadas en la inmunoterapia son el rindopepimut, la cual se da tras finalizar todo el proceso de la radioterapia.<sup>48</sup> Se ha visto como ha mejorado la supervivencia de 15 meses sin él hasta los 26 meses con él de tratamiento como media, por lo que vemos que existe diferencias significativas entre ambos.<sup>48</sup> Por último destacar el uso de nano-partículas con el objetivo muy parecido al de la inmunoterapia, ya que se trata de objetivos de tratamientos más individualizados y con objetivos tumorales especiales.<sup>17</sup>

Respecto al mapeo funcional en la planificación de la radioterapia también conocida como MRI, el objetivo es unificar en un mismo estudio imágenes anatómicas junto con imágenes funcionales. Las anatómicas nos las aporta un TAC o RM mientras que las funcionales son aportadas por un PET con un radio-marcador denominado FET.



Este estudio que se realiza al completo en una única visita al hospital, mejora la calidad de vida del enfermo evitándole varias visitas al hospital para realizarle los distintos estudios.<sup>17,42,43</sup> Esta técnica presenta una sensibilidad del 98% y una especificidad del 81% en delimitar la masa tumoral, la infiltración tumoral en sus límites y aquel tejido cerebral que es normal. Utilizando este tipo de técnicas mejoramos la calidad de vida del paciente, la gestión clínica y disminuimos la toxicidad a los tejidos circundantes que se encuentran sanos.<sup>17,42,43</sup>

Otro paso que se espera que se dé en el futuro es el uso de marcadores de las células de mayor malignidad.<sup>42</sup> El glioblastoma se trata de un tumor muy heterogéneo que tiene distintas zonas con características celulares distintas, en las que unas son hipóxicas y otras zonas están bien oxigenadas. Con estos marcadores queremos reconocer aquellas zonas de peor pronóstico (mayor número de células hipóxicas) con el objetivo de aumentar la dosis de radiación en ese lugar y disminuir en aquellas zonas que se encuentren bien oxigenadas, debido a que una célula tumoral hipóxica necesitará una mayor dosis de radiación que una bien oxigenada. El marcador que se utiliza es el 18F-FMISO.<sup>43</sup>

Además existen otras formas para realizar un tratamiento de radioterapia individualizado como es el uso de un algoritmo matemático, que se basa en las características del tumor y que nos indicaría dónde hay que dar mayores y menores dosis.<sup>47</sup> Nos hablan de dosis ente 100-130 Gy, estas dosis pasan el nivel máximo de necrosis, por lo que son necesarios más estudios para tener esta opción en cuenta.<sup>47</sup>

Por último encontramos la vacuna dirigida contra la proteína de choque térmico 96<sup>47</sup> que está siendo actualmente evaluada en distintos ensayos clínicos. Además existe otro tipo de vacunas dirigidas contra las células dendríticas, la cual está formada por células dendríticas autólogas pulsadas con la sangre del propio paciente a nivel del laboratorio. Esta vacuna ayuda a aumentar la acción del sistema inmune frente al tumor y se ha visto como se produce un aumento de la supervivencia de estos pacientes.<sup>47</sup> En un futuro cercano este tipo de sustancias se podrán añadir al esquema básico de tratamiento del glioblastoma multiforme.

## **2. OBJETIVOS**

Evaluar la estrategia terapéutica seguida en los pacientes con diagnóstico de Glioblastoma Multiforme en el Hospital Universitario de Basurto dependiendo del tratamiento realizado y su relación con la supervivencia.

## **3. MATERIAL Y MÉTODOS**

El trabajo consta de dos partes, por un lado se habla acerca de la revisión de la clasificación de los tumores del sistema nervioso central y más en concreto acerca del glioblastoma multiforme y su relación con el tratamiento, así como los cambios que se han ido produciendo en la fase diagnóstica y terapéutica de este tumor; por lo que se realiza una búsqueda bibliográfica con estos fines.

La estrategia de búsqueda que se ha seguido ha sido la siguiente: En primer lugar busqué “Treatment glioblastoma multiforme” en el que me aparecieron 1062 artículos, utilizando como filtros Review, Full text y 5 years. Además añadí “AND radioterapy con los mismos filtros y apareciendo 260 artículos y terminé añadiendo AND temozolomide apareciendo 113 artículos. Todos los artículos utilizados aparecen citados durante el trabajo y se encuentran en la bibliografía.

Por otro lado se estudian los casos existentes de este tumor de Enero de 2012 a Diciembre de 2015 en el Hospital Universitario de Basurto. Durante este periodo, 62 pacientes (35 varones y 27 mujeres) con una edad media de 67 años (rango de 42 a 82) con reciente diagnóstico de Glioblastoma Multiforme fueron tratados en el Hospital de Basurto. La supervivencia fue calculada mediante los métodos de Kaplan-Meier y Long Rank (Mantel Cox).

El protocolo de tratamiento consistió en exéresis total, parcial o biopsia, seguido de radioterapia externa y quimioterapia concomitante con Temozolamida (TMZ 75 mg/m<sup>2</sup>/día) y posterior Temozolamida en monoterapia adyuvante en ciclos. Se valoran distintas variables en los pacientes, empezando por la edad al diagnóstico, el sexo, la localización del tumor, el tratamiento seguido, el resultado de la RMN a las 6 semanas post-tratamiento radioterápico y por último supervivencia de los mismos.

## 4. RESULTADOS.

### 4.1 EDAD AL DIAGNÓSTICO

En primer lugar voy a hablar sobre la primera variable que es la edad, observamos como existe una edad media de 67 años, con un rango existente entre 42 años de la persona más joven hasta los 82 años de la persona más adulta.

### 4.2 SEXO DE LAS PERSONAS DIAGNOSTICADAS.

En segundo lugar voy a hablar acerca del sexo; existen 35 casos de hombres que representan un 56% del total y por otro lado encontramos 27 casos de mujeres siendo estas un 43 % del total. Como se observa en la **Figura 6** existe un ligero predominio en el varón sin que se sepa la causa del mismo.<sup>1</sup>

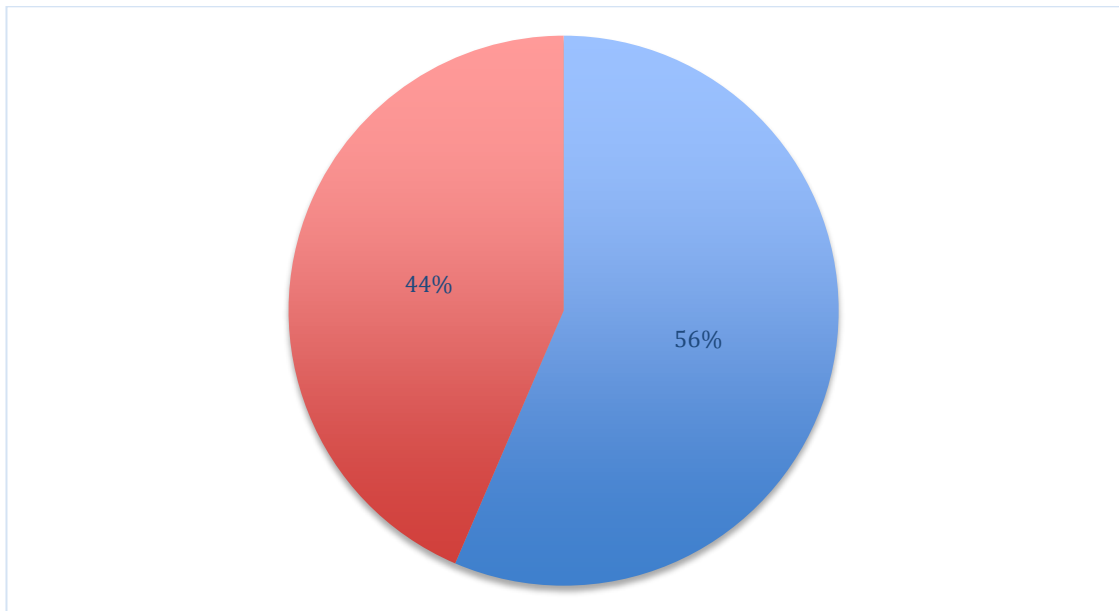


Figura 6: Explica las características respecto al sexo de las personas diagnosticadas de glioblastoma multiforme. Se observa un 56% de hombres representado de color azul y un 44% de mujeres representadas de color rojo.

### **4.3 HISTOLOGÍA**

Destacar que respecto a la histología de todos los pacientes, fue catalogada como glioblastoma multiforme de forma clara e inequívoca por los patólogos del hospital. Las muestras para el diagnóstico se obtuvieron de dos formas, por un lado gracias a la realización de una biopsia estereotáxica o por otro lado gracias a la cirugía con su consiguiente extracción de la neoplasia para estudio. Siempre se realiza una de las dos técnicas a no ser que el paciente rechace cualquier tipo de tratamiento o en defecto, su familia si sus capacidades están mermadas.

### **4.4 CLÍNICA AL DIAGNÓSTICO**

La mayoría de los pacientes llegan a la urgencia con distinta clínica de focalidad neurológica. Posterior a la realización del TAC se observa la presencia de una masa a nivel cerebral, por lo que hay que filiar el origen de esa masa. Por ello en todos se realiza un TAC body con el objetivo de encontrar una neoplasia primaria, si este estudio resulta negativo se pasa al siguiente punto que sería el estudio histológica de las lesiones encontradas a nivel cerebral.

### **4.5 LOCALIZACIÓN DE LA NEOPLASIA AL DIAGNÓSTICO**

La localización de los tumores puede ser amplia y encontrarse a cualquier nivel de la masa encefálica. La localización predominante fue el lóbulo frontal con 22 casos que representan el 35% del total, por otro lado en segundo lugar tenemos la localización temporal con 17 casos, representando un 27% del total. Le siguen los multifocales con 15 casos que representan un 24% del total, con esto me refiero a que en ellos el tumor estaba ocupando en el momento del diagnóstico distintos lóbulos a nivel de la masa encefálica, por lo que estaba esparcido y progresando.

De forma residual y en menor medida encontramos a nivel parietal con 4 casos que se corresponden con el 6% de los pacientes y por último con dos casos cada uno, tenemos la localización occipital y en el cerebelo representando cada una el 3 % del total. En definitiva observamos como la localización principal es el lóbulo frontal y esto está íntimamente relacionado con la clínica que presentan los pacientes a la hora del diagnóstico, ya que aparecen con cuadros de clínica frontal.

Lo mismo ocurre con el resto de localizaciones, aunque el síntoma predominante es la alteración del comportamiento, la cefalea y la desorientación como motivos de consulta más frecuentes a la urgencia el día del diagnóstico.

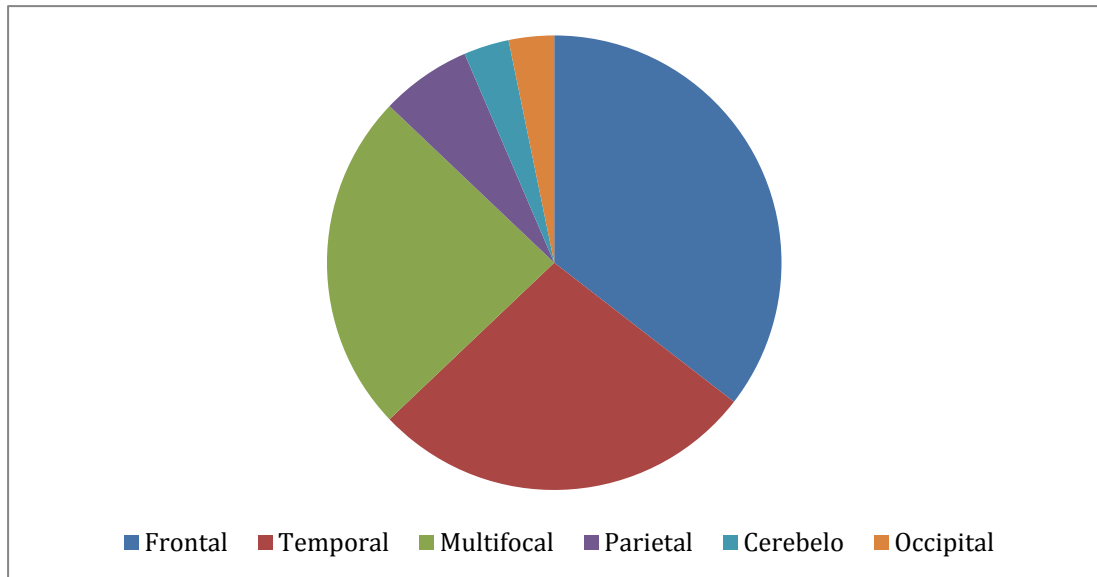


Figura 7: Explica la localización del tumor al momento del diagnóstico.

#### 4.6 RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR A LAS 6 SEMANAS POST-RADIOTERAPIA

Otro punto estudiado es acerca de la utilidad de la realización de una resonancia magnética cerebral como está protocolizado a las 6 semanas post-finalización del tratamiento de radioterapia. Durante el estudio de los distintos casos en el hospital observo que se trata de otro marcador pronóstico acerca de la evolución que va a presentar la enfermedad.

Si en esa RMN existen signos de progresión de la enfermedad, nos indica que la supervivencia será baja y que el curso será fatal. Por el contrario si en esa RMN, se aprecia únicamente el lecho quirúrgico o ausencia de lesiones compatibles con el glioblastoma; esto nos indica la presencia de un curso más duradero de la enfermedad y de mayor supervivencia.

#### **4.7 SUPERVIVENCIA SEGÚN EL TRATAMIENTO RECIBIDO**

Uno de los puntos más importantes de los que voy a hablar en los resultados es acerca del tratamiento recibido por estos pacientes en nuestro hospital, y su relación con la supervivencia de los mismos. Destacar que el tratamiento se dividió en 4 grupos principalmente entre los que encontramos los siguientes:

En primer lugar, aquel grupo en el que se siguió un proceso terapéutico de cirugía con intención curativa de extracción completa de la neoplasia, seguida de Radioterapia externa (simulación con TAC, máscara termoplástica de inmovilización, planificación y fusión TAC/RMN con radioterapia conformada 3 D, técnica isocéntrica y campos no coplanares a dosis de 60 Gy, con un fraccionamiento de 2 Gy/día), acompañado de quimioterapia concomitante con temozolamida (TMZ 75 mg/m<sup>2</sup>/día) y posterior temozolamida en monoterapia adyuvante en ciclos fueron 20 de los 62 estudiados, que corresponden a un 33% del total.

El siguiente grupo de tratamiento que está formado por 8 personas, que corresponden con el 13%, siguieron el esquema terapéutico de cirugía parcial, y el resto del tratamiento como el primer grupo, es decir radioterapia + quimioterapia concomitante. Por otro lado 29 personas que corresponden a un 47% del total siguieron el esquema de Biopsia con neuronavegador junto con la terapia anterior de Radioterapia y Quimioterapia.

La última opción de tratamiento es aquella que se llevó a cabo en 4 pacientes que corresponden con 6% del total, en los cuales se realizó una biopsia con neuronavegador que se acompañó de tratamiento paliativo. Esta opción en dos casos fue propuesta por el comité de tumores debido al estado que presentaba la paciente y los otros dos casos fueron rechazados más tratamientos por la familia, debido a la edad de los pacientes y su estado general. Destacar que en total suman 61 casos sobre 62. El caso que falta es porque se carece de información, ya que esta paciente únicamente fue diagnosticada aquí en Bilbao, pero se fue a continuar el tratamiento a Badajoz, por lo que no se tiene conocimiento ni del tratamiento que continuó después de la biopsia, ni las pruebas de imagen ni el tiempo de supervivencia.

Tras hablar del tratamiento recibido por cada grupo, es importante relacionarlo con la supervivencia para llegar a las conclusiones.



La supervivencia la he dividido en varios apartados, en primer lugar he realizado una supervivencia general que incluye a todos los pacientes de los cuales tenemos datos independientemente del tratamiento recibido, esta supervivencia se estima en 14 meses. Después he separado las supervivencias dependiendo del tratamiento siempre teniendo en cuenta la fecha de realización de este trabajo Enero 2017 para la estimación de la media de meses de supervivencia.

Aquellos que siguieron el primer tratamiento (cirugía con intención curativa con exéresis completa, Radioterapia externa y quimioterapia concomitante) presentan una supervivencia media de 19,15 meses. Por otro lado aquellos que siguieron la dinámica del segundo tratamiento (Cirugía con exéresis parcial, radioterapia externa, quimioterapia concomitante) tienen una supervivencia media de 18,10 meses. Otra opción son aquellos que optaron por el tercer tratamiento (biopsia, radioterapia, quimioterapia) tuvieron una supervivencia media de 8,5 meses. Por último aquellos que optaron por un tratamiento de biopsia + tratamiento paliativo tuvieron una esperanza de vida media de 2 meses.

De acuerdo con el método de Long Rank se observa una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia entre la realización únicamente de biopsia y la exéresis parcial ( $p=0,016$ ) así como con la exéresis total ( $p=0,004$ ). No se observa diferencia entre la exéresis total y parcial ( $p=0,861$ ).

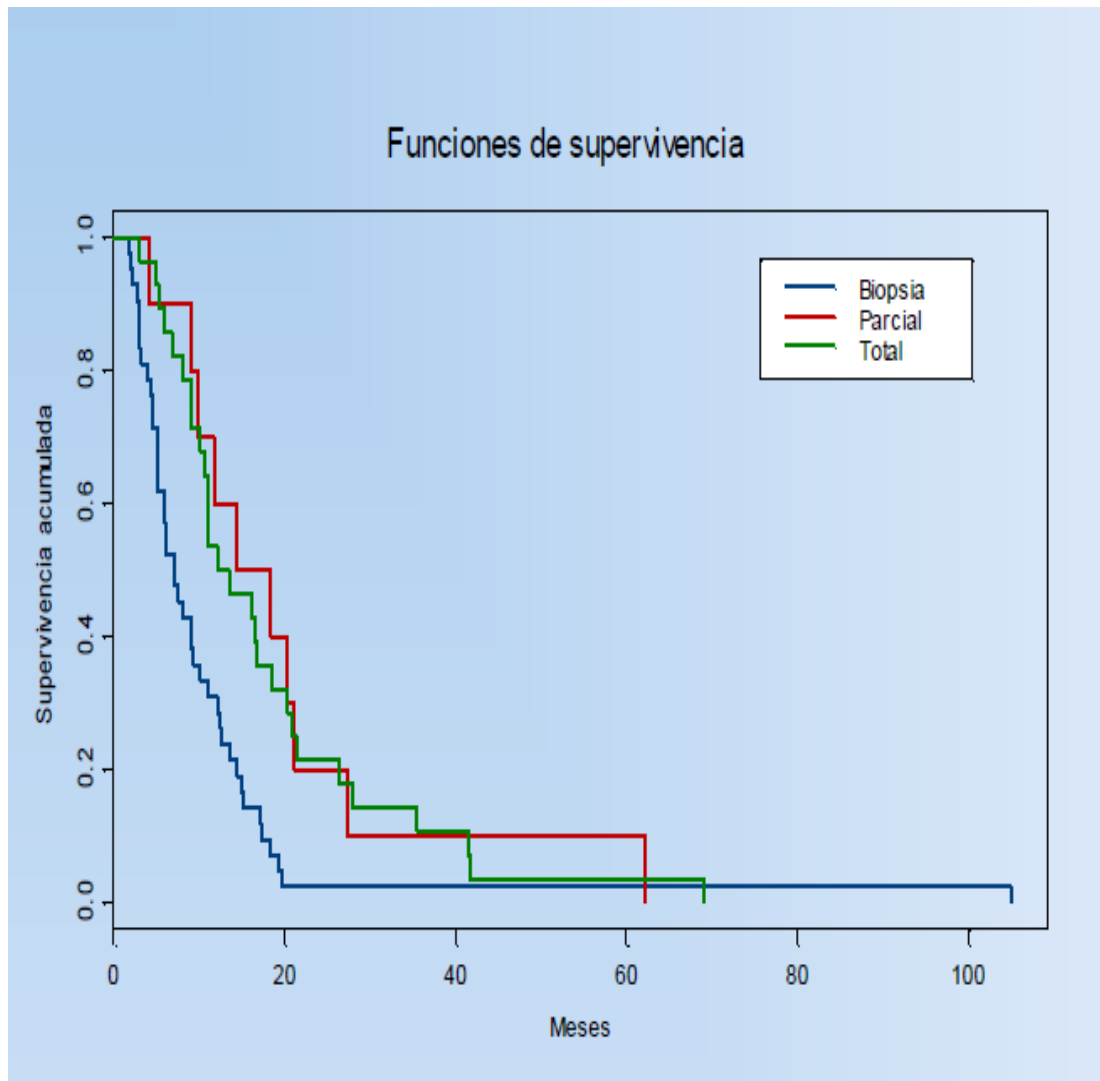


Figura 8: Se observa los resultados estadísticos realizados mediante el análisis de la supervivencia de Kaplan-Meier. Se observa como la supervivencia en aquellos que recibieron una exéresis completa o parcial es semejante, pero si se aprecia una diferencia entre estos últimos y aquellos en los que se realizó biopsia.

## 5. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

El glioblastoma multiforme es el tumor primario más frecuente a nivel cerebral <sup>1</sup>. Es una neoplasia de origen glial y presenta una localización predominante a nivel supratentorial. Tiene una alta capacidad de infiltrar el tejido cerebral circundante.<sup>1</sup> Una característica que le hace ser especial es la imposibilidad de ser curados con los tratamientos actuales. Presenta una supervivencia media entre 10-14 meses.<sup>1</sup> Los factores de riesgo del Glioblastoma son desconocidos.

La edad de diagnóstico media en el hospital de Basurto fue a los 67 años presentando unos valores comprendidos entre 42 años de la persona más joven y 82 de la persona más adulta; esto puesto en relación con la media a nivel mundial es ligeramente mayor a nivel de nuestro hospital.<sup>4</sup> La edad media al diagnóstico a nivel mundial es de 61 años.<sup>4</sup> Esta diferencia de edades al diagnóstico puede ser por multitud de factores comenzando por los genéticos y su relación con los factores medioambientales de cada país. La exposición constante a radiación iónica, químicos y cloruro polivinilo pueden incrementar el desarrollo del GBM. Dietas grasas, el tabaco y el uso de móviles no han sido definitivamente vinculados con el GBM. La gran mayoría de pacientes con GBM tienen tumores esporádicos, es decir no necesariamente heredaron el gen que significativamente predispuso al cáncer. Los hijos de estos pacientes no son más propensos al GBM. Respecto al sexo de los pacientes, destacar que existía un 56% de hombres y 43% de mujeres. Esto va en relación con la mayor prevalencia de esta neoplasia en el género masculino.<sup>1</sup>

La histología de este tumor es característica, encontrándose necrosis, proliferación microvascular y un alto índice mitótico lo que al patólogo le llevan al diagnóstico.<sup>3</sup> Las piezas que se presentan ante al patólogo son casi siempre características y diagnósticas ya que se mandan tanto muestras operatorias durante la resección completa o parcial, o por otro lado también se realiza una biopsia en todos los casos con el objetivo de contextualizar la neoplasia.<sup>3</sup> En caso de duda con la histología, se suele relacionar con la clínica del paciente, su evolución y las pruebas radiológicas facilitando llegar a la conclusión de que se trata de un glioblastoma multiforme.

La localización de estos tumores es a nivel supratentorial <sup>1</sup>. Destacar que tanto en nuestro hospital como a nivel mundial el lóbulo frontal es el lugar más frecuente y a nivel occipital y cerebeloso los lugares menos frecuentes. La localización va relacionado con la clínica al diagnóstico de la neoplasia.<sup>1</sup>

Los pacientes llegaron a la Urgencia con clínica de focalidad neurológica muy diversa, pero remarcando la alteración de la personalidad. Este fue un signo encontrado en la mayoría de los pacientes y siendo la causa más frecuente de la llegada del paciente a la Urgencia, seguida también de las crisis convulsivas y la cefalea. Todo ello está relacionado con su localización más frecuente a nivel de los lóbulos frontales y temporales como he explicado anteriormente.

Las técnicas de imagen juegan un papel fundamental a la hora del diagnóstico de esta neoplasia, siendo la resonancia magnética nuclear la Gold estándar.<sup>17,42,43</sup> Se ha visto a lo largo de la historia como una buena prueba de imagen nos aporta más información y ayuda sobre todo a la hora de planificar la cirugía y la radioterapia.<sup>16,17</sup> La RMN también es importante a nivel post-tratamiento de radioterapia como mencionan algunos artículos y se realiza a nivel de nuestro hospital.<sup>17,42,43</sup> Esta resonancia se debe de realizar a las 6 semanas post-radioterapia y es utilizada como factor pronóstico. La RMN antes de las seis semanas se asocia al fenómeno de Pseudoprogresión radiológica, motivo por el que la RMN se realiza tras completar el tratamiento con Radioterapia. Si en esa RMN a las 6 semanas post-radioterapia existen signos de progresión de la enfermedad, nos indica que la supervivencia será baja y que el curso será fatal, al contrario de lo que ocurre cuando en esa RMN, se aprecia únicamente el lecho quirúrgico o ausencia de lesiones compatibles con el glioblastoma; esto nos indica la presencia de un curso más duradero de la enfermedad y de mayor supervivencia.

Respecto al tratamiento y su relación con la supervivencia, en nuestro Hospital se siguieron 4 grupos posibles de tratamiento entre los que encontramos por un lado cirugía completa + radioterapia + quimioterapia, otra opción fue cirugía parcial + radioterapia + quimioterapia, el siguiente grupo fue biopsia + radioterapia + quimioterapia y por último biopsia + tratamiento paliativo debido a lo extendido que se encontraba la lesión.

Como podemos observar después de los resultados obtenidos, la cirugía con intención curativa juega un papel fundamental y se trata de un factor pronóstico en este tumor. Dentro de la cirugía debemos diferenciar dos posibilidades, aquellos en los que se pudo hacer una cirugía completa y por otro lado aquellos en los que únicamente se pudo realizar una cirugía parcial del tumor debido a su localización cercana a zonas sensibles. La cirugía completa se realizó en el 33% de los pacientes. La cirugía parcial se realizó en un 13% de los pacientes. En todos ellos se presenta una mayor supervivencia en meses, incluso algunos siguen vivos; de ahí la importancia de la cirugía. Por otro lado también debemos recalcar que la radioterapia junto con la quimioterapia concomitante tiene importancia en la supervivencia de estos pacientes, y no únicamente fijarnos en la cirugía, como así se aprecia en las medias de supervivencia.

Aquellos en los que se realizó una cirugía completa presentan una media de supervivencia de 19,15 meses, mientras que en aquellos que se realizó una cirugía parcial presenta una media de supervivencia de 18,10 meses. Se observa que la cirugía es un factor importante pronóstico, pero la radioterapia y la quimioterapia también tienen importancia. Por otro lado el tratamiento basado en la biopsia + radioterapia + quimioterapia se realizó en el 47% de los pacientes, siendo este el grupo más numeroso. Esta opción presenta una media de supervivencia de 8,5 meses, mientras que si únicamente se realiza biopsia y tratamiento paliativo presentan una supervivencia media de 2 meses. Se observan las diferencias significativas existentes y la importancia en el tratamiento de esta neoplasia de la radioterapia y la quimioterapia, por lo que este tratamiento de radioterapia + quimioterapia juega un papel fundamental en aquellas personas que por su edad, condición física o condición general no puedan enfrentarse a una cirugía de esta envergadura o debido a la gran progresión que presentan. Esta opción de tratamiento les ofrece un aumento de la esperanza de vida sin realizar digamos tratamientos muy invasivos o incómodos para los pacientes. Aun así debemos reflexionar y pararnos a pensar de que siguen siendo una supervivencia media con cirugía menor a los 2 años, que comparándolo con otros tipos de tumores sigue siendo muy bajo.

## 6. CONCLUSIONES

El glioblastoma multiforme se trata de la neoplasia primaria cerebral más frecuente, presentando una incidencia entre 3-6 casos por cada 100.000 habitantes. El Hospital Universitario de Basurto se atendieron 62 pacientes entre el año 2012-2015 presentando unas medias de supervivencia semejantes a las que existen a nivel mundial. Es importante destacar que la cirugía es un factor pronóstico importante que va ligado a una mayor supervivencia y la no existencia de diferencias significativas en la supervivencia entre la realización de una cirugía completa y la parcial en nuestro hospital demuestra la importancia del tratamiento adyuvante de radioterapia y quimioterapia. La nueva clasificación de los tumores del sistema nervioso central, la cual es la primera en la que se introducen parámetros genéticos, pretende ser un punto de inflexión en el diagnóstico, caracterización y tratamiento de los mismos, por lo que suponga un avance en la utilización de terapias y tratamientos; siempre desde una perspectiva multidisciplinar entre los distintos profesionales pero abordando cada caso desde el punto de vista individualizado con el objetivo de aumentar la supervivencia de las personas manteniendo a raya la posible toxicidad secundaria a los tratamientos. Aunque se presente unas medias parecidas al resto del mundo,<sup>1</sup> debemos pararnos a pensar en la estrategia que se está siguiendo frente a este tumor porque no estamos consiguiendo unos buenos datos comparando con otros tumores. El futuro en el tratamiento de este tumor se va basar en una mejora de los robots y neuronavegadores para el neurocirujano, en mejoras en las técnicas radioterápicas (SBRT; IGRT) junto con un hipo-fraccionamiento de la dosis con objetivo de una disminución de las visitas hospitalarias para aumentar la calidad de vida de los pacientes y mejorar la gestión en los hospitales. Por último hasta que se encuentre medicamentos o moléculas mejores que la temozolamida, esta seguirá teniendo la misma importancia hasta ahora; aunque las nuevas terapias como la inmunoterapia deben pasar a jugar un papel fundamental en el tratamiento de los tumores en general, pero más en concreto en este tumor viendo los negativos resultados conseguidos hasta ahora.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumor diagnosed in the United States in 2007-2011. *Neuro Oncol.* 2014;16 Suppl 4:iv 1-63.
2. Samprón, N. Ruiz, I. Sesiones Monográficas del servicio de neurocirugía 2000-2010. Recuperado a partir de: [Http://server2.docfoc.com/uploads/Z2015/12/02/omXt8xDmFn/9c4f97fecf67d758bde345de79ea144.pdf#page=51](http://server2.docfoc.com/uploads/Z2015/12/02/omXt8xDmFn/9c4f97fecf67d758bde345de79ea144.pdf#page=51).
3. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, Von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, Ohgaki H, Wistler OD, Kleihues P, Ellison DW. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol* 2016; 131: 803-820.
4. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK World Health Organization Histological Classification of Tumours of the Central Nervous System. International Agency for Research on Cancer, France. 2016
5. Louis DN The next step in brain tumor classification: Let us now praise famous men or molecules. *Acta Neurophatol* 2012;124: 761-762.
6. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK. World Health Organization Histological classification of tumors of the central nervous system. International Agency for Resarch on Cancer, Lyon. 2007
7. Louis DN, Perry A, Burger P, Ellison DW, Reifenberger G, Von Deimling A, Aldape K, Brat D, Collins VP, Eberhart C et al. International Society Of Neuropathology-Haarlem consensus guidelines for nervous system tumor classification and grading. *Grain Pathol* 2014; 24: 429-435.

8. Van den Bent MJ. Interobserver variation of the histopathological diagnosis in clinical trial of glioma: a clinician`s perspective. *Acta Neuropathol* 2010;120: 297-304.
9. Ohgaki H, Kleihues P Population-based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas. *J Neuropathol Exp Neurol* 2005; 64: 479-489.
10. Olar A, Wani KM, Alfaro-Munoz KD, Heathcock LE, van Thuijl HF, Gilbert MR, Armstrong TS, Sulman EP, Cahill DP, Vera-Bolanos E et al IDH mutation status and role of WHO grade and mitotic index in overall survival in grade II-III diffuse gliomas. *Acta Neurophatol* 2015;129: 585-596.
11. Reuss DE, Mamatjan Y, Schrimpf D, Capper D, Hovestadt V, Kratz A, Saham F, Koelsche C, Korshunov A, Olar A et al IDH mutant diffuse anaplastic astrocytomas have similar age at presentation and Little difference in survival: a grading problema for WHO. *Acta Neuropathol* 2015;129:867-873.
12. Broniscer A, Tatevossian RG, Sabin ND, Klimo P Jr, Dalton J, Lee R, Gajjar A, Ellison DW. Clinical, radiological, histological and molecular characteristics of paediatric epithelioid glioblastoma. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2014; 40: 327-336.
13. Kleinschmidt-DeMasters BK, Ainsler DL, Birks DK, Foreman NK Epithelioid GBMs show a high percentage of BRAF V600E mutation. *Am J surge Pathol* 2013; 37: 685-698.
14. Kleinschmidt-DeMasters BK, Ainsler DL, Foreman NK BRAF VE1 immunoreactivity patterns in epithelioid glioblastoma positive for BRAF V600E mutation. *Am J Surg Pathol* 2015;3 9: 528-540.



15. Perry A, Miller CR, Gujrati M, Scheithauer BW, Zambrano SC, Jost SC, Raghavan R, Qian J, Cochran EJ, Huse JT et al Malignant gliomas with primitive neuroectodermal tumor-like components: a clinicopathologic and genetic study of 53 cases. *Brain Pathol* 2009; 19: 81-90-91.
16. Hentschel, S. and Lang, F. Current Surgical Management of Glioblastoma. *The Cancer Journal* 2003; 9(2), pp.113-125.
17. Gzell, C., Back, M., Wheeler, H., Bailey, D. and Foote, M. Radiotherapy in Glioblastoma: the Past, the Present and the Future. *Clinical Oncology* 2017; 29(1), pp.15-25.
18. Walker, M., Strike, T. and Sheline, G. An analysis of dose-effect relationship in the radiotherapy of malignant gliomas. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 1979; 5(10), pp.1725-1731.
19. WILSON, C. Glioblastoma Multiforme. *Archives of Neurology* 1964; 11(5), p.562.
20. Salazar, O. Philip Rubin, M., Feldstein, M. and Pizzutiello, R. High dose radiation therapy in the treatment of malignant gliomas: Final Report. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 1979; 5(10), pp.1733-1740.
21. Walker, M., Strike, T. and Sheline, G. An analysis of dose-effect relationship in the radiotherapy of malignant gliomas. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 1979; 5(10), pp.1725-1731.
22. Gutin, P., Shrieve, D., Larson, D. and Sneed, P. Interstitial brachytherapy and hyperthermia for malignant gliomas. *Journal of Neuro-Oncology* 1993; 17(2), pp.161-166.

23. Kapp, D., Wagner, F. and Lawrence, R. Glioblastoma multiforme: Treatment by large dose fraction irradiation and metronidazole. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 1982; 8(3-4), pp.351-355.
24. Urtasun, R., Band, P., Chapman, J., Feldstein, M., Mielke, B. and Fryer, C. Radiation and High-Dose Metronidazole in Supratentorial Glioblastomas. *New England Journal of Medicine* 1976; 294(25), pp.1364-1367.
25. Brisman, R., Housepian, E., Chang, C., Duffy, P. and Balis, E. Adjuvant Nitrosourea Therapy for Glioblastoma. *Archives of Neurology* 1976; 33(11), pp.745-750.
26. Hochberg, F. Quality and duration of survival in glioblastoma multiforme. Combined surgical, radiation, and lomustine therapy. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 1979; 241(10), pp.1016-1018.
27. Stupp, R. Promising Survival for Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme Treated With Concomitant Radiation Plus Temozolomide Followed by Adjuvant Temozolomide. *Journal of Clinical Oncology* 2002; 20(5), pp.1375-1382.
28. MIRIMANOFF, R., MASON, W., KORTMANN, R., VANDENBENT, M., FISHER, B., TAPHOORN, M., RENI, M., CURSCHMANN, J., VILLA, S. and CAIRNCROSS, G. Radiotherapy (RT) and concomitant and adjuvant temozolomide (TMZ) versus radiotherapy alone for newly diagnosed glioblastoma (GBM): Overall results and recursive partitioning analysis (RPA) of a phase III randomized trial of the EORTC brain tumor and radiotherapy groups and the NCIC clinical trial group. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2004; 60, pp.S162-S162.

29. Vlachaki, M., Panet-Raymond, V., Zavgorodni, S., Bendorffe, W., Nichol, A., Beckham, W., Truong, P. and Ansbacher, W. Coplanar vs. Non-coplanar Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) and Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT) Treatment Planning for Fronto-Temporal High Grade Glioma (HGG). *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2010; 78(3), pp.S832.
30. Reddy, K., Damek, D., Gaspar, L., Ney, D., Waziri, A., Lillehei, K., Stuhr, K., Kavanagh, B. and Chen, C. Phase II Trial of Hypofractionated IMRT With Temozolomide for Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2012; 84(3), pp.655-660.
31. Sultanem, K., Patrocinio, H., Lambert, C., Corns, R., Leblanc, R., Parker, W., Shenouda, G. and Souhami, L. The use of hypofractionated intensity-modulated irradiation in the treatment of glioblastoma multiforme: preliminary results of a prospective trial. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2004; 58(1), pp.247-252.
32. Grossman, S., Ye, X., Piantadosi, S., Desideri, S., Nabors, L., Rosenfeld, M. and Fisher, J. Survival of Patients with Newly Diagnosed Glioblastoma Treated with Radiation and Temozolomide in Research Studies in the United States. *Clinical Cancer Research* 2010; 16(8), pp.2443-2449.
33. Gzell, C., Wheeler, H., Guo, L., Kastelan, M. and Back, M. Elderly patients aged 65–75 years with glioblastoma multiforme may benefit from long course radiation therapy with temozolomide. *Journal of Neuro-Oncology* 2014; 119(1), pp.187-196.
34. Behm, T., Horowski, A., Schneider, S., Bock, H., Mielke, D., Rohde, V. and Stockhammer, F. Concomitant and adjuvant temozolomide of newly diagnosed glioblastoma in elderly patients. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2013; 115(10), pp.2142-2146.

35. Tanaka S, Meyer FB, Buckner JC, Uhum JH, Yan Es, Parney. IF Presentation, management and outcome of newly diagnosed glioblastoma in elderly patientes. *Journal of neuro-oncology* 2013; 118: 786-798.
36. Combs SE, Wagner J, Bischof M, et al. Postoperative treatment of primary glioblastoma multiforme with radiation and concomitant temozolomide in elderly patientes. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2004; 70: 987-992.
24. 37 Sijben AE, McIntyre JB, Roldán GB, et al. Toxicity from chemoradiotherapy in older patients with glioblastoma multiforme. *Journal of neuro-oncology* 2008; 89: 97-103.
38. Perry JR, Laperriere N, O Callaghan, et al. A phase III randomized controlled trial of short-course radiotherapy with or without concomitant and adjuvant temozolomide in elderly patients with glioblastoma. *Asco Meet Abstr* 2016; 34: LBA2.
39. International Atomic Energy Agency randomized phase III study of radiation therapy in elderly and/or frail patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme. Available at: <http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2015.62.6606>
40. Bienkowski M, Berghoff AS, Marosi C, et al. Clinical neuropathology practice guide 5-2015: MGMT methylation pyrosequencing in glioblastoma: unresolved issues and open questions. *Clin Neuropathol* 2015; 34: 250-257.
41. Dullea A, Marginol L. MGMT testing allows for personalised therapy in the temozolomide era. *Tumor Biol J Int Soc Oncodevelopmental Biol Med* 2016; 37: 87-96.
42. Gotz I, Grosu AL. 18F FET-PET imaging for treatment and response monitoring of radiation therapy in malignant glioma patients. *Frint Oncol* 2013; 3:104.

43. Grosu AL, Weber WA, Franz M, et al. Reirradiation of recurrent high-grade gliomas using amino acid PET( SPECT)/ CT/ MRI image fusion to determine gross tumor volume for stereotactic fractionated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 511-519.
44. Cuneo KC, Vredenburgh JJ, Sampson JH, et al. Safety and efficacy of stereotactic radiosurgery and adjuvant bevacizumab in patients with recurrent malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82: 2018-2024.
45. Niyazi M, Ganswindt U, Schwarz SB, et al. Irradiation and bevacizumab in high-grade glioma retreatment settings. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82: 67-76.
46. Back M, Gzell CE, Kastelan M, Guo L, Wheeler HR. Large volume re-irradiation with bevacizumab is a feasible salvage option for patients with refractory high-grade glioma. *Neuro-Oncol Pract* 2015; 2: 48-53.
47. Corwin D, Holdsworth C, Rockne RC, et al. Toward patient-specific, biologically optimized radiation therapy plans for the treatment of glioblastoma. *Plos ONE* 2013; 8: e79115.
48. Dunn GP, Okada H. Principles of immunology and its nuances in the central nervous system. *Neuro-Oncology* 2015; 17 (Suppl. 7): vii3-vii8.
49. Sampson JH, Heimberger AB, Archer GE, et al. Immunologic escape after prolonged progression-free survival with epidermal growth factor receptor variant III peptide vaccination in patients with newly diagnosed glioblastoma. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4722-4729.
50. Sampson JH, Mitchell DA. Vaccination strategies for neuro-oncology. *Neuro-oncology* 2015; 17 (Suppl. 7) vii 15-vii 25.