



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

HOSPITAL DE ONCOLOGÍA

“SOBREVIDA GLOBAL Y PERIODO LIBRE DE ENFERMEDAD A 3 AÑOS
EN PACIENTES CON GLIOMAS DE BAJO GRADO CON MUTACIÓN DEL
CODÓN 132 EN EL GEN DE LA ENZIMA ISOCITRATO
DESHIDROGENASA 1 EN EL SERVICIO DE RADIONCOLOGIA DE
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI”

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN

RADIO ONCOLOGÍA

PRESENTA:

DR. EVER GAMIZ TARANGO

ASESOR DE TESIS:

DR. MAURICIO SALCEDO VARGAS

R-2015-3602-21

CIUDAD DE MEXICO, JUNIO 2018





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
SUBDIRECCION GENERAL MÉDICA
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
PROGRAMAS DE POSGRADO**

TITULO:

SOBREVIDA GLOBAL Y PERIODO LIBRE DE ENFERMEDAD A 3 AÑOS EN PACIENTES CON GLIOMAS DE BAJO GRADO CON MUTACIÓN DEL CODÓN 132 EN EL GEN DE LA ENZIMA ISOCITRATO DESHIDROGENASA 1 EN EL SERVICIO DE RADIONCOLOGIA DE CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Que presenta como tema de tesis para obtener la Especialidad de Radio-Oncología.

TESISTA:

DR. EVERARDO GAMIZ TARANGO

Matrícula IMSS 98376810 UNAM

Médico residente de radio oncología. UMAE Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Tel: 5543957026

Correo electrónico: evergamiz@hotmail.com

ASESORES:

DR. MAURICIO SALCEDO VARGAS

Genetista y biólogo molecular. Miembro del sistema nacional de investigadores de México. Investigador titular adscrito al laboratorio de oncología genómica, unidad de investigación médica en enfermedades oncológicas, UMAE Hospital de Oncología del Centro Médico nacional siglo XXI.

Tel (55) 5627 6900, extensión 2270

Correo electrónico: maosal89@yahoo.com

INDICE

| | | |
|-------|--|----|
| 1. | RESUMEN | 4 |
| 2. | MARCO TEORICO..... | 5 |
| 2.1. | EPIDEMIOLOGIA Y FACTORES DE RIESGO..... | 5 |
| 2.2. | CLASIFICACION DE LOS GLIOMAS DE BAJO GRADO..... | 6 |
| 2.3 | CARACTERISTICAS BIOLÓGICAS Y BIOLOGIA MOLECULAR..... | 7 |
| 2.4 | ABORDAJE DIAGNOSTICO..... | 9 |
| 2.5 | FACTORES PRONOSTICOS..... | 10 |
| 2.6 | TRATAMIENTO DE LOS GLIOMAS DE BAJO GRADO..... | 10 |
| 2.6.1 | TRATAMIENTO QUIRURGICO..... | 11 |
| 2.6.2 | TRATAMIENTO CON RADIOTERAPIA..... | 11 |
| 2.6.3 | TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA..... | 12 |
| 2.6.4 | PRONÓSTICO DE LA MUTACIÓN DE IDH 1 EN PACIENTES CON GLIOMAS DE BAJO GRADO | 13 |
| 3 | JUSTIFICACIÓN | 13 |
| 4 | PREGUNTA DE INVESTIGACION..... | 13 |
| 5 | HIPÓTESIS..... | 13 |
| 6 | OBJETIVO GENERAL..... | 14 |
| 7 | OBJETIVOS ESPECIFICOS..... | 14 |
| 8 | MATERIALES Y METODOS..... | 14 |
| 8 | DISEÑO DE ESTUDIO..... | 14 |
| 9 | UNIVERSO..... | 14 |
| 10 | MUESTRA..... | 14 |
| 11 | TIPO DE MUESTREO..... | 15 |
| 12 | VARIABLES..... | 15 |
| 13 | CRITERIOS DE INCLUSION..... | 16 |
| 14 | CRITERIOS DE EXCLUSION Y NO MUESTREO..... | 16 |
| 15 | ANÁLISIS ESTADÍSTICO..... | 16 |
| 16 | FACTIBILIDAD..... | 16 |
| 17 | ASPECTOS ETICOS..... | 16 |
| 18 | RECURSOS..... | 16 |
| 19 | ANEXOS..... | 17 |
| 19.1 | HOJA DE RECOLECCION DE DATOS..... | 17 |
| 19.2 | CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES..... | 18 |
| 20 | REFERENCIAS..... | 19 |

RESUMEN

Los gliomas son los tumores primarios cerebrales más frecuentes, e incluyen una gran variedad de tipos histológicos y grados de malignidad según la clasificación de la OMS, siendo responsables de aproximadamente 13.000 muertes al año. Su historia natural depende principalmente de la histopatología y edad del paciente. Los de bajo grado a pesar de haber sido considerados como tumoraciones benignas, la mayoría de estos tumores se comportan de una manera agresiva, incluso después de la cirugía y la radioterapia.

En México no se encuentra documentado un registro específico por morfología de las neoplasias primarias del sistema nervioso central, en el 2008 la incidencia reportada según el GLOBOCAN (México) para los tumores primarios del sistema nervioso central fue de 2998 casos representando el 2.3% de los casos. (1)

La caracterización biológica y molecular de los gliomas de bajo grado es de gran ayuda para predecir cuales pacientes van a requerir una terapia más agresiva. A la inversa puede ayudar a determinar que pacientes pueden ser solamente observados y ofrecer el tratamiento al detectar la progresión de la enfermedad. Hasta la fecha los hallazgos moleculares se utilizan con poca frecuencia para la toma de decisiones clínicas. La mayoría de los hallazgos aún son pronósticos y no predictivos para tener un tratamiento específico por falta de ensayos clínicos.

Mutaciones somáticas puntuales en el gen de la enzima isocitrato deshidrogenasa (IDH1) son frecuentes en gliomas de bajo grado, la mayoría transiciones de una sola base: 395G-A y están asociadas a una mayor supervivencia de esos pacientes con gliomas cuando los comparamos con aquellos que no tienen la mutación. Motivo por el cual en esta enmienda se pretende analizar la sobrevida global y el periodo libre de enfermedad a 3 años de los pacientes con gliomas de bajo grado con mutación del codón 132 en el gen de la enzima isocitrato deshidrogenasa 1 en el servicio de radioncología de Centro Médico Nacional Siglo XXI.

MARCO TEORICO

Históricamente, los gliomas de bajo grado se han considerado dentro del grupo de neoplasias asociado con un comportamiento benigno. (2) En realidad, son un grupo heterogéneo de neoplasias del sistema nervioso central, su historia natural depende principalmente de la histopatología y edad del paciente. A pesar de haber sido considerados como tumoraciones benignas, la mayoría de estos tumores se comportan de una manera agresiva, incluso después de la cirugía y la radioterapia.

Estas neoplasias a menudo tienen un pico de incidencia en una edad joven entre la segunda y cuarta década de la vida, más comunes en hombres y en la raza blanca, constituyen el 40% de todos los tumores primarios del sistema nervioso central.

El estándar para el diagnóstico de los gliomas de bajo grado es por medio de la clasificación histológica, a nivel internacional se están detectando anomalías genéticas en estos tipos de tumores que pueden entrar a nuevas categorías con la finalidad de predecir la agresividad del tumor, ejemplos de ello es la frecuencia en la que hay anomalías en la proteína tumoral p53, deleciones del cromosoma 1p y 19q, el estatus de la metilación de la *O*⁶-metilguanina-DNA metiltransferasa, anomalías en el gen supresor tumoral PTEN y oncogén BRAF además de mutaciones en la enzima isocitrato deshidrogenasa. (3- 6)

EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

En el 2010 en los Estados Unidos de Norte América se diagnosticaron 22,000 casos nuevos de tumores primarios del sistema nervioso central. La incidencia de tumores primarios del sistema nervioso central en ambos sexos en 2008 reportada por GLOBOCAN fue de 237,913 casos representando 1.9% de las neoplasias malignas.

(7- 9)

La prevalencia de los gliomas en general a nivel mundial es de 34 por 100,000 habitantes, la incidencia es de 6 por cada 100,000 personas al año, y por subtipos de gliomas la incidencia es de 0.14, 0.30 y 0.10 nuevos casos por 100,000 personas con astrocitomas, oligodendrogliomas y oligoastrocitomas respectivamente. (10-11).

En México no se encuentra documentado un registro específico por morfología de las neoplasias primarias del sistema nervioso central, en el 2008 la incidencia reportada según el GLOBOCAN (México) para los tumores primarios del sistema nervioso central fue de 2998 casos representando el 2.3% de los casos. (1)

Los factores etiológicos para los gliomas de bajo grado son desconocidos. Los astrocitomas de bajo grado han sido asociados con enfermedad de neurofibromatosis tipo 1 y neurofibromatosis tipo 2. Adicionalmente existe una asociación directa entre los astrocitomas de células gigantes subependimarios con la esclerosis tuberosa. (12) La supervivencia a 5 años para oligodendroglioma es del 70%, oligoastrocitoma 56% y astrocitoma 37%. (3)

CLASIFICACIÓN DE LOS GLIOMAS DE BAJO GRADO

La clasificación de la Organización Mundial De La Salud (OMS) para los tumores primarios del sistema nervioso central, los gliomas los categoriza del grado I al IV, se conocen como de bajo grado los tumores clasificados en grado I y II, se consideran tumores de alto grado del III y IV, estas categorías dependen en general de la presencia de la proliferación vascular y necrosis. (11)

Los tumores de bajo grado incluidos son los astrocitomas subependimarios de células gigantes, astrocitoma pilocítico, astrocitoma polimixóide, astrocitoma difuso, astrocitoma pleomorfo, xantastrocitoma, oligodendroglioma, oligoastrocitoma y ependimomas. (11).

El concepto de dividir los astrocitomas en bajo grado asociado con un pronóstico clínico distinto remonta principios de 1930 Bailey y Cushing que reconoce un subconjunto de los astrocitomas que tenía pronóstico más favorable que el glioblastoma. (13).

Históricamente han existido muchos sistemas de clasificación (por ejemplo, Kernohan, St. Anne-Mayo y Ringertz), y la mayoría de estos sistemas de clasificación comparten una evaluación de anormalidades nuclear, mitosis, proliferación endotelial, y la necrosis, pero el sistema de clasificación más ampliamente utilizado y aceptado hoy en día es el de la OMS: lesiones de grado I tienen un bajo potencial proliferativo, con la posibilidad de curación después de la cirugía sola. Grado II neoplasias infiltrantes, recurren a menudo, y tienden a progresar a mayores grados de malignidad (por ejemplo, grado II astrocitoma transforma a grado III astrocitoma anaplásico) a pesar de bajo nivel la actividad proliferativa.

Se prevé que los futuros sistemas de clasificación de la OMS incorporarán imágenes y pruebas de biología molecular para este tipo de neoplasias.

| GLIOMAS DE BAJO GRADO | |
|---|-----------|
| TIPO | GRADO OMS |
| TUMORES ASTROCITICOS | |
| Astrocitoma de células gigantes subependimarias | I |
| Astrocitoma pilocítico | I |
| Xanto astrocitoma pleomorfo | II |
| Astrocitoma Pilomixóide | II |
| Astrocitoma Difuso | II |
| TUMORES OLIGODENDROGLIALES | |
| Oligodendrogliomas | II |
| TUMORES OLIGOASTROCITICOS | |
| Oligoastrocitoma | II |
| GLIOMAS DE ALTO GRADO | |
| TIPO | GRADO OMS |
| Astrocitoma Anaplásico | III |
| Oligodendroglioma Anaplásico | III |
| Oligoastrocitoma Anaplásico | III |
| Glioblastoma | IV |

Tabla 1. Clasificación de los gliomas por la Organización Mundial De La Salud

CARACTERISTICAS BIOLÓGICAS Y BIOLOGÍA MOLECULAR.

Desde 1990 el interés por conocer la biología molecular de los gliomas de bajo grado ha aumentado, incluyendo estudios de la proliferación tumoral, moleculares y genéticos.

ESTUDIOS DE PROLIFERACION

La proliferación tumoral se puede medir con la detección cuantitativa del Ki-67, Valores incrementados de Ki67/MIB-1 incrementa el grado de malignidad. ⁽¹⁴⁾ El estudio antes citado demuestra que el MIB-1 puede diferenciar un astrocitoma grado II de la OMS de los astrocitomas anaplásicos grados III y del glioblastoma multiforme. Sin embargo, estos resultados son operadores dependientes por lo cual no se usa de rutina en todos los centros de patología.

ESTUDIOS DE GENETICA Y MOLECULARES.

La caracterización biológica y molecular de los gliomas de bajo grado es de gran ayuda para predecir cuales pacientes van a requerir una terapia más agresiva. A la inversa puede ayudar a determinar que pacientes pueden ser solamente observados y ofrecer el tratamiento al detectar la progresión de la enfermedad. Hasta la fecha los hallazgos moleculares se utilizan con poca frecuencia para la toma de decisiones clínicas. La mayoría de los hallazgos aún son pronósticos y no predictivos para tener un tratamiento específico por falta de ensayos clínicos.

Las mutaciones del TP53 y la codelección del 1p/19q ocurren en la mayoría de los oligoastrocitomas. En los oligodendrogliomas la presencia de codelección del 1p/19q confiere un mejor pronóstico con tasas de crecimiento menores en comparación a los que no tienen la codelección. ⁽¹⁵⁻¹⁶⁾

Cerca del 50 al 60% de los astrocitomas tienen mutaciones en el TP53, y en algunos estudios esta tendencia ha sido aún mayor en la variante de astrocitoma gemistocítico. ⁽¹⁷⁾

La enzima IDH1, que se encarga de transformar el isocitrato a alfa - cetoglutarato mediante descarboxilación oxidativa, tiene tres isoformas. Las isoformas 1 y 2 utilizan nicotinamin adenina dinucleótido fosfato (NADP) como cosustrato mientras que la isoforma 3 requiere de nicotinamin adenina dinucleótido (NAD). La mutación de la IDH1, en el codón G395A, se traduce en el aminoácido arginina situado en la posición 132 de la proteína y situado en el centro activo del enzima donde tiene lugar la conversión del sustrato. Además, la IDH1 mutada usa alfa-cetoglutarato como sustrato para producir 2-hidroxiglutarato y resulta en una fuerte disminución en la producción del NADPH, poder reductor para muchas rutas biosintéticas.

La reciente identificación de las mutaciones en la enzima IDH 1 ocurre del 70 al 80% de los gliomas de bajo grado, esta mutación ocurre por igual sin importar se tengan mutaciones en el TP53 y delección del 1p/19q. (18-19) Con la evidencia que se tiene sugiere que esta mutación en el IDH1 ocurre en las etapas más tempranas de la tumorigenesis y no es una mutación adquirida a lo largo del crecimiento tumoral. A la fecha hay una información limitada del impacto clínico las mutaciones del IDH1 e IDH2, en un estudio la presencia de mutaciones en IDH1 se tenía un pronóstico más favorable en los astrocitomas de bajo grado sin importar el adicionar o no tratamiento con temozolomida. (20)

La O₆-Metilguanina DNA Metiltransferasa (MGMT) es una enzima reparadora del ADN que remueve los grupos alquilo de la posición O₆ de la guanina del ADN, por lo tanto, repara los daños ocasionados por los agentes alquilantes como la temozolomida. La metilación del promotor de la O₆-Metilguanina-metiltransferasa se ha observado de un 40 a un 95% de los tumores de bajo grado, este rango tan largo de expresión del MGMT con análisis inmunohistoquímico ocurre por las diferentes técnicas de laboratorio como observador dependiente según el centro donde se realice, lo que puede plantear preguntas sobre la utilidad de ofrecer tratamiento con temozolomida en pacientes de gliomas de bajo grado. (21-23)

En el astrocitoma y oligoastrocitoma, la presencia de la mutación TP53 se correlaciona con la supervivencia. En adición, la activación de la vía PI3K/Mtor se encontró es predictor de la supervivencia. La vía de PI3K/Mtor se encuentra activada en la mayoría de los adultos con gliomas de bajo grado, con metilación del promotor de la región PTEN en un tercio de los pacientes. (24)

Un estudio en 98 gliomas de bajo grado del North Central Cancer Center Treatment Group (NCCTG) la codelección del 1p/19q se observó en el 57%, 32% y 0% de los oligodendrogliomas, oligoastrocitomas y astrocitomas respectivamente. (25) En pacientes con oligodendrogliomas la mediana de supervivencia es de 13 años en 96% de los pacientes con codelección 1p/19q contra 10.8 años en 70% de los que no tienen la codelección. Para los oligoastrocitomas la mediana de supervivencia son 11 años 90% tienen la codelección mientras que es de 8.3 años los pacientes que no tienen la codelección. Estudios demuestran un mejor resultado en los pacientes a los que tenían la codelección 1p/19q versus los que no presentaban la codelección en tumores oligodendrogliales. (26).

ABORDAJE DIAGNÓSTICO

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Los gliomas de bajo grado es una enfermedad que se presenta generalmente en las décadas 20,30 y 40 con una media de presentación a los 37 años, existen casos reportados en la literatura en pacientes jóvenes de hasta 7 meses y en su extremo en pacientes de 78 años, son más comunes en hombres que en mujeres en 1.4:1.

El síntoma más común son las convulsiones ocurriendo en 2 tercios de los pacientes, convulsiones tónico-clónicas generalizadas, parciales simples y parciales complejas ocurren en el 43%, 23% y 34% de los pacientes respectivamente. Cefalea y debilidad ocurre en un tercio de los pacientes, el resto de la sintomatología como cambios en la personalidad, déficit visual, alteraciones del lenguaje, náusea y vómito, ocurren aproximadamente en el 15% de los casos según el autor. La mediana de duración de los síntomas al diagnóstico ocurre entre el 6 a 17 meses. Signos neurológicos asociados en pacientes con gliomas de bajo grado no están bien establecidos dependen de su localización, cerca del 50% de los pacientes tienen alguna alteración a la exploración neurológica, déficit motor 42%, alteración del estatus mental 23%, papiledema 22% afasia 20% y un 8% con la función neurológica normal. (27)

IMAGEN

Los tumores comúnmente se encuentran en los lóbulos frontal y temporal. Los gliomas en la región insular puede ser una categoría única en cuanto a su comportamiento clínico y el desafío quirúrgico que representan. (28-30)

En las tomografías computarizadas las lesiones no están bien definidos y aparecerán como una lesión isodensa o hipodensa al parénquima cerebral. La resonancia magnética es más útil en la definición de la topografía y exacta localización del tumor y su relación con el área elocuente.

Los estudios de imagen son fundamentalmente en la detección temprana de los gliomas, además de valorar progresión o respuesta al tratamiento. Las características radiográficas de los gliomas de bajo grado se han correlacionado con el pronóstico en varias series retrospectivas. Pignatti y colaboradores desarrollaron un sistema de puntuación pronóstica utilizando imágenes, y las características del tumor derivan de las bases de datos de dos ensayos fase III en adultos con gliomas de bajo grado (estudios de la EORTC 22844-22845). (31)

FACTORES PRONÓSTICOS

Los pacientes con tumores gliales de bajo grado tienen significativamente mejor supervivencia libre de progresión y sobrevida global en comparación con aquellos con gliomas de alto grado. Los pacientes llevan vidas productivas durante muchos años después del diagnóstico inicial. Sin embargo, estas lesiones son de comportamiento heterogéneo y pueden tener eventual progresión a gliomas malignos de alto grado.

El efecto de la resección quirúrgica se ha fundamentado en muchos estudios una mayor extensión de la resección y el volumen tumoral residual menor reducen el riesgo de degeneración maligna, progresión y mejora la sobrevida global.

Mediante análisis de Cox, se identificaron y validaron los siguientes factores de riesgo de mal pronóstico: edad mayor de 40 años o más, subtipo histológico astrocitoma, diámetro mayor del tumor de 6 cm o más, tumor que cruza la línea media y déficit neurológico posterior a la cirugía. La presencia de dos de estos factores o menos identificado se catalogan en un grupo de bajo riesgo (supervivencia media, 7,7 años), mientras que tres factores de riesgo o más identificado se catalogan como un grupo de alto riesgo (supervivencia media de 3,2 años).⁽³¹⁾

TRATAMIENTO DE LOS GLIOMAS DE BAJO GRADO

El manejo de pacientes con gliomas de bajo grado es un tema complejo que debe ser cuidadosamente individualizado. La terapia multimodal que comprenden la resección quirúrgica, radioterapia y quimioterapia juegan un papel importante, los beneficios de cada uno deben ser equilibrados cuidadosamente contra los riesgos o complicaciones asociadas con su uso. Factores a tener en cuenta en la toma de decisiones terapéuticas incluye: edad del paciente, síntomas de su presentación, la función neurológica y el estado funcional, la ubicación, tamaño de tumor y su relación con las estructuras elocuentes o críticas, la presencia de realce del contraste en la resonancia magnética, hallazgos histopatológicos y genéticos. El objetivo inicial es controlar los síntomas, reducir el volumen tumoral y obtener un diagnóstico histológico y genético claro, sin embargo, para preservar la calidad de vida, las administraciones de terapias adyuvantes se basan en los factores mencionados anteriormente.⁽³²⁻³⁶⁾

Los gliomas grado I de la OMS son tumores indolentes los cuales a menudo pueden ser curados con resección quirúrgica sin requerir de tratamiento adyuvante con radioterapia o quimioterapia, los gliomas grado II son lentamente progresivos pobremente circunscritos que infiltran la corteza cerebral adyacente, haciendo que la resección quirúrgica quede incompleta en gran porcentaje de los casos.⁽³⁾

TRATAMIENTO QUIRURGICO

La mejor estrategia de manejo para los gliomas de bajo grado infiltrativos, no ha sido bien definida. La cirugía permanece como una herramienta importante de diagnóstico y modalidad terapéutica. El objetivo de la cirugía es proveer tejido adecuado para el diagnóstico histopatológico y adecuada categorización. Las biopsias con aguja son realizadas cuando las lesiones son profundas o se encuentran en regiones críticas. Las biopsias por estereotaxia resultan inespecíficas ya que los gliomas a menudo tienen varios grados de celularidad, mitosis o necrosis de una región a otra, y entonces las muestras pequeñas pueden proveer histologías de bajo grado. El rol de la resección tumoral máxima en astrocitomas de bajo grado permanece sin resolver (37-39)

TRATAMIENTO CON RADIOTERAPIA

La radioterapia tiene un papel integral en el manejo de pacientes con gliomas de bajo grado. El debate es sobre el momento, la dosis optima de radiación y la necesidad para el tratamiento de tumores astrocíticos y oligodendrogiales. (40)

La organización europea para la investigación y tratamiento del cáncer (EORTC) en su estudio 22845 que analizó en que momento es más conveniente indicar la radioterapia en pacientes con gliomas de bajo grado, después del diagnóstico inicial o al momento de presentar la recurrencia, En los dos brazos de aleatorizaron 157 pacientes, se utilizó una dosis de 54 Gy en fraccionamiento convencional. La conclusión fue que no se observó diferencia en la sobrevida global entre los 2 grupos, pero los pacientes irradiados al inicio tenían una supervivencia libre de progresión más larga que los no irradiados de 5.3 años vs 3.4 años respectivamente con una p 0.0001. (40, 41)

En cuanto a los beneficios potenciales de las dosis más altas de radioterapia en comparación con dosis más bajas, dos ensayos clínicos aleatorios prospectivos (EORTC 22844 y NCCTG 86-72-51) no mostraron un mejor resultado con mayores dosis de radioterapia. (40, 42)

Los patrones de falla en pacientes tratados con radioterapia sugieren que cuando se produce la progresión del tumor, que casi siempre se presenta en el sitio del tumor primario en el volumen de tratamiento previamente incluido, lo que implica que la radiación parcial del cerebro es apropiada. Esto fue confirmado en NCCTG 86-72-51 estudio prospectivo con el 92% de las fallas se producen en el campo de tratamiento, el 3% a 2 cm del campo de tratamiento, y un 5% más de 2 cm más allá del campo de tratamiento. Estos datos apoyan la seguridad de la irradiación parcial del cerebro. (42)

La radiación no aumenta ni disminuye la probabilidad de transformación maligna, lo que sugiere que la desdiferenciación es un fenómeno biológico observado en gliomas de bajo grado independiente del tratamiento. (16) Las dosis estándar son de 45 a 54 Gy en fracciones de 1.8 Gy a 2 Gy fracciones con lo cual se ha logrado un beneficio en la supervivencia libre de progresión, mas no en la supervivencia global.

(3)

La radiación tiene varios otros efectos benéficos además el retraso en la recurrencia del tumor. En una pequeña serie de 25 pacientes con epilepsia intratable médicamente con diagnóstico de un glioma de bajo grado cerebral subyacente, 19 (76%) alcanzaron una reducción significativa (>50 % de disminución) en la frecuencia de convulsiones después de la radioterapia. (43)

TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA

La quimioterapia tradicionalmente se ha reservado para los tumores no susceptibles de cirugía, oligodendrogliomas de bajo grado recidivantes después de la cirugía, o los pacientes en los que se prefiere evitar o retrasar la radioterapia o los menores de 3 años de edad. Entre los adultos con gliomas grado I, Las tasas de respuesta a la quimioterapia varían entre el 10 y el 60% con estabilización de la enfermedad, el control de las convulsiones, la menor necesidad de corticoesteroides, y el mantenimiento de la calidad de vida. La quimioterapia usados para los gliomas grado II son generalmente las mismas que se usan para tratar los gliomas malignos.

(44)

La temozolomida es un agente alquilante activo por vía oral con una excelente penetración en el sistema nervioso central de casi el 100% de biodisponibilidad, y un buen perfil de seguridad que ha ganado popularidad. La respuesta a la temozolomida se reporta en 31 a 62% de los pacientes con gliomas G II. Los Oligodendrogliomas típicos grado II tienen codelección 1p/ 19q. Este cambio genético se asocia con respuestas superiores en supervivencia libre de progresión y sobrevida global en los pacientes con oligodendrogliomas de bajo grado y es predictivo de la respuesta a la temozolomida y PCV (lomustina+ procarbacin+ vincristina) en primera línea. (44, 45).

Estudios fase 2 han demostrado la factibilidad de quimioterapia con PCV y temozolomida como salvamento y como terapia primaria. Se encontró una ventaja en supervivencia libre de progresión en los pacientes con glioma de bajo grado de alto riesgo tratados con PCV más radioterapia versus radioterapia sola en el estudio de la RTOG 9802. (46).

La temozolomida para gliomas GII se administra generalmente a 200 mg/m²/d en los días 1 a 5 de un ciclo de 28 días similar a la pauta utilizada para gliomas malignos. (44- 46)

PRONÓSTICO DE LA MUTACIÓN DE IDH 1 EN PACIENTES CON GLIOMAS DE BAJO GRADO

Las mutaciones somáticas del gen IDH1 han sido frecuentemente encontradas en tumores de bajo grado y secundariamente en glioblastomas y son asociada a una edad más temprana a la edad del diagnóstico y una mayor sobrevida global. La incidencia de la mutación de IDH 1 en astrocitomas de bajo grado es de 85%-90%. El presentar esta mutación parece ser un fuerte factor pronostico independiente de la sobrevida y periodo libre de enfermedad en comparación con los pacientes tipo silvestre del gen IDH1, como se ha descrito en varios estudios mostrando en promedio una sobrevida global de 30 meses y un periodo libre de enfermedad de 14 meses. (47-52)

JUSTIFICACIÓN

Se ha reportado en varios estudios internacionales que los pacientes que presentan la mutación del codón 132 de la enzima isocitrato deshidrogenasa 1. Tienen un mejor pronóstico de vida, motivo por el cual se determinará la relevancia clínica en términos de sobrevida global y periodo libre de enfermedad a 3 años en los pacientes que tuvieron la mutación del codón 132 de la enzima isocitrato deshidrogenasa 1. (47-52)

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la sobrevida global y el periodo libre de enfermedad a 3 años de los pacientes con diagnóstico de gliomas de bajo grado con la mutación del codón 132 de la enzima isocitrato deshidrogenasa 1, valorados en el Hospital de Oncología de Centro Médico Nacional Siglo XXI?

HIPOTESIS

Considerando la información en las referencias internacionales, en pacientes con gliomas de bajo grado con mutación del codón 132 de la enzima isocitrato deshidrogenasa 1, valorados en el Hospital de Oncología de Centro Médico Nacional Siglo XXI, la sobrevida global media se espera alcanzar los 30.2 meses y el periodo libre de enfermedad 16.2 meses. (47)

OBJETIVO GENERAL

Determinar el factor pronóstico en cuanto a supervivencia global y periodo libre de enfermedad a 3 años de pacientes con gliomas de bajo grado con mutación del codón 132 de la enzima isocitrato deshidrogenasa 1, valorados en el Hospital de Oncología de Centro Médico Nacional Siglo XXI

OBJETIVOS ESPECIFICOS

Determinar la supervivencia global a 3 años en pacientes con gliomas de bajo grado con mutación del codón 132 de la enzima isocitrato deshidrogenasa 1, valorados en el Hospital de Oncología de Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Determinar el Periodo libre de enfermedad a 3 años pacientes con gliomas de bajo grado con mutación del codón 132 de la enzima isocitrato deshidrogenasa 1, valorados en el Hospital de Oncología de Centro Médico Nacional Siglo XXI.

MATERIALES Y METODOS

DESCRIPCION GENERAL

Se realizará un estudio retrospectivo con revisión de los expedientes clínicos donde se determinará el periodo libre de enfermedad y la supervivencia global en pacientes con diagnóstico de glioma de bajo grado con mutación del codón 132 de la enzima isocitrato deshidrogenasa 1, valorados en el Hospital de Oncología de Centro Médico Nacional Siglo XXI.

DISEÑO DE ESTUDIO

Es un estudio observacional, retrospectivo, analítico.

UNIVERSO

Todos los pacientes con diagnóstico de glioma de bajo grado con mutación del codón 132 de la enzima isocitrato deshidrogenasa 1, valorados en el Hospital de Oncología de Centro Médico Nacional Siglo XXI del 2011 al 2015.

MUESTRA

Todos los pacientes con diagnóstico de glioma de bajo grado con mutación del codón 132 de la enzima isocitrato deshidrogenasa 1, valorados en el Hospital de Oncología de Centro Médico Nacional Siglo XXI del 2011 al 2015.

TIPO DE MUESTREO

Muestreo no probabilístico

DEFINICIÓN DE VARIABLES

| Nombre de la variable | Tipo de Variable | Definición conceptual | Definición operacional | Categorías | Escala de medición |
|-------------------------------------|------------------|---|--|---|------------------------|
| Edad | Independiente | Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la actualidad | Se medirá la edad al diagnóstico de la enfermedad | Años | Cualitativa continua |
| Tipo Histológico | Independiente | Característica de correlación clínico-patológica que corresponde con el comportamiento biológico de la enfermedad | Se tomará el reportado en la biopsia de patología, como se menciona en el expediente | Astrocitoma de células gigantes subependimarias. Astrocitoma pilocítico Xantastrocitoma pleomorfo Astrocitoma pilomixóide Astrocitoma difuso Oligodendroglioma Oligoastrocitoma | Cualitativa Nominal |
| Dosis de Radioterapia | Independiente | Dosis de tratamiento otorgada en Gy | Se tomará de la hoja de tratamiento | Cantidad descrita en Grays (Gy) | Cuantitativa continua |
| Mutación en el gen de la enzima IDH | Independiente | Cambio de una base nucleotídica que origina cambio de aminoácido | Se realizó el estudio mediante secuencialización de ADN | Positivo o Negativo | Cualitativa dicotómica |
| Sobrevida Global | Independiente | Valora el tiempo transcurrido de la enfermedad hasta que la persona fallece. | Se tomarán los meses de supervivencia posterior al tratamiento | Meses | Cuantitativa continua |
| Periodo libre de enfermedad | Independiente | Valora el tiempo transcurrido desde la desaparición de la evidencia clínica, radiológica o metabólica hasta a la recurrencia de la misma. | Se tomarán los meses a los cuales aparece nuevamente la enfermedad | Meses | Cuantitativa continua |

CRITERIOS DE INCLUSION

Pacientes con diagnóstico de glioma de bajo grado con mutación del codón 132 de la enzima isocitrato deshidrogenasa 1, valorados en el Hospital de Oncología de Centro Médico Nacional Siglo XXI del 2011 al 2015.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes sin expediente o expediente incompleto

Pacientes que no terminaron su tratamiento establecido

Pacientes en los que no se tenga seguimiento en su expediente clínico.

Pacientes pediátricos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizará el análisis de correlación de las variables clínico-patológicas con la presencia de la mutación en el codón 132 de la IDH 1, realizando graficas de Kaplan Meier utilizando el programa estadístico SPSS V15.0

CONSIDERACIONES ETICAS Y FACTIBILIDAD

De acuerdo con la secretaria de salud y de su reglamento de ley general de salud en su título segundo, de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos en su artículo No 17, esta investigación es considerada como de riesgo mínimo para lo cual no se requirió de la firma de consentimiento informado.

Este estudio se ajusta a las normas éticas Institucionales y a la Ley General de Salud y así como a la declaración de Helsinky, con modificación en el congreso de Tokio, Japón en 1983.

La obtención de la información se realizó haciendo una revisión del expediente clínico de cada paciente.

No se atentó en ningún momento con las garantías de cada uno de los pacientes.

RECURSOS

El grupo de trabajo cuenta con los medios para llevar a cabo el presente trabajo de correlación clínica y biología molecular.

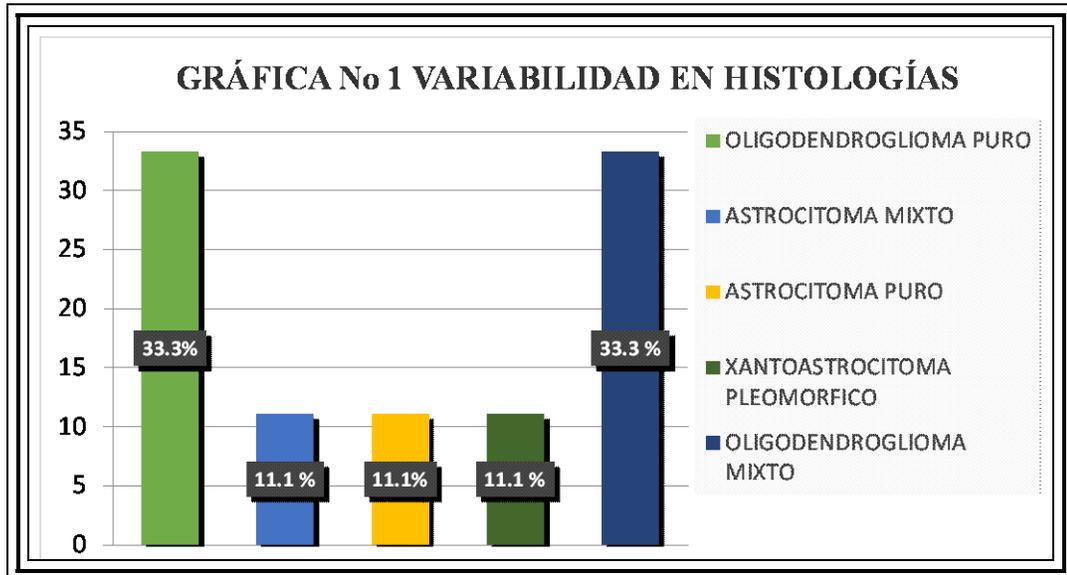
RESULTADOS

En el periodo de enero del año 2011 a abril del año 2018, en el servicio de radioterapia del Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI se valoraron un total de 20 pacientes con el diagnóstico de glioma de bajo grado. De los cuales 9 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión.

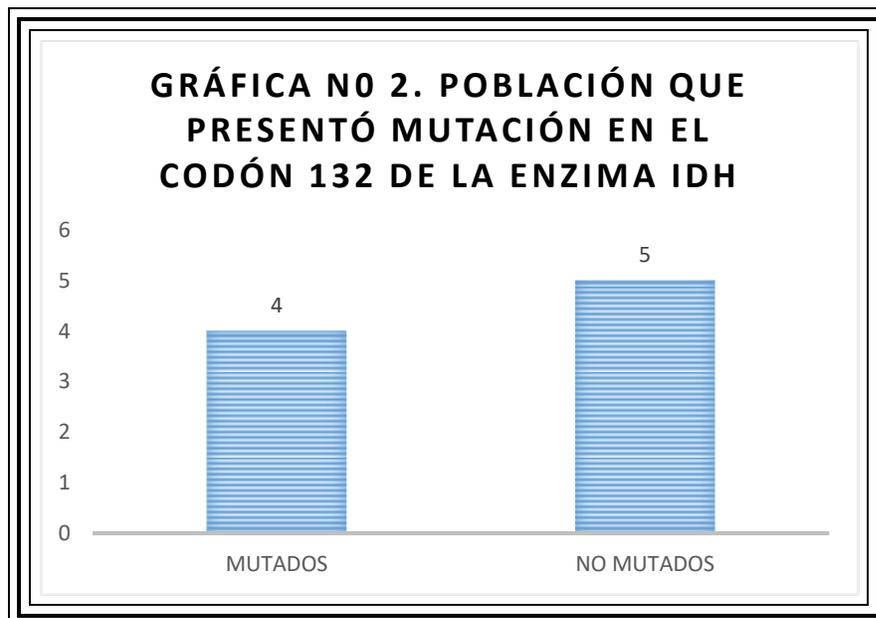
El 44.4% (4/5) de los pacientes mostraron la presencia de la mutación en el codón 132, mientras que el 55.6% (5/9) pacientes no presentaron la mutación. De las mutaciones encontradas, 75% (3/4) corresponden a la mutación más frecuente (395G>A) la cual es la sustitución del aminoácido Arginina por una Histidina en la posición 132, mientras que la restante corresponde (394C>G) a la sustitución del aminoácido Arginina por Glicina en la posición 132, en ambos casos fueron heterocigotas. Así mismo se realizó la comparación estadística con las variables clínico-patológicas como edad, sexo, histología, si recibieron tratamiento adyuvante, tamaño tumoral, presencia de mutación, periodo libre de enfermedad en meses, supervivencia. Además, se valoraron dos muestras de grupo control en tejidos que no tenían el diagnóstico de glioma de bajo grado. Mismas que se detallan en la tabla demográfica a continuación.

| CARACTERÍSTICAS | NÚMERO (%) | p = |
|------------------------------------|------------|-------|
| Total de pacientes | 9 | |
| Sexo | | 0.294 |
| Hombres | 5 (55.6%) | |
| Mujeres | 4 (44.4%) | |
| Edad | | 0.332 |
| Mínima | 18 años | |
| Máxima | 44 años | |
| Media | 31.1 años | |
| Variabilidad en histologías | | 0.463 |
| Puro | 5 (55.6%) | |
| Mixto | 4 (44.4%) | |
| Astrocitoma | 1 (11.1%) | |
| Astrocitoma mixto | 1 (11.1%) | |
| Oligodendroglioma | 3 (33.3%) | |
| Oligodendroglioma mixto | 3 (33.3%) | |
| Xantastrocitoma pleomorfo | 1 (11.1%) | |

| CARACTERÍSTICAS | NÚMERO (%) | p = |
|------------------------------------|------------|-------|
| Tratamiento adyuvante | | |
| Quimioterapia | 0 | |
| Radioterapia | 2 (22.2%) | |
| QT /RT | 2 (22.2%) | |
| Reporte de cirugía | | |
| Resección completa | 9 (100%) | |
| Tamaño tumoral | | 0.756 |
| Menor 6 cm | 7 (77.7%) | |
| Mayor 6 cm | 2 (22.2%) | |
| Tumor cruzó la línea media | 1 (11.1%) | |
| Mutación codón 132 | 4 (44.4%) | |
| 395 G>A | 3 (75%) | |
| 394 C>G | 1 (25%) | |
| Recurrencia | 5 (55.6%) | 0.294 |
| Con mutación codón 132 | 3 (60%) | |
| Sin mutación codón 132 | 2 (40%) | |
| Periodo libre de enfermedad | | |
| Mínimo | 2 meses | |
| Máximo | 48 meses | |

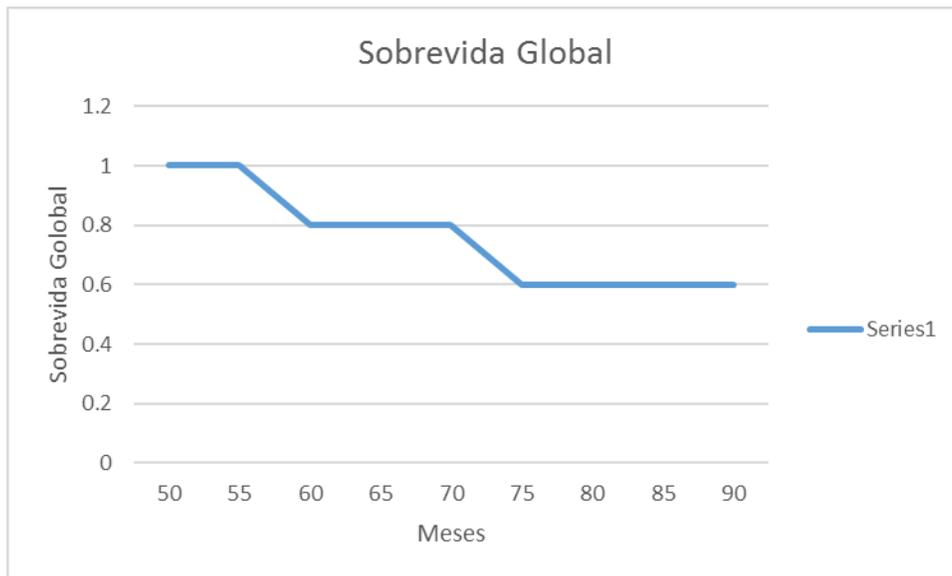


Gráfica No. 1 Los tipos histológicos valorados fueron las siguientes: Las que reportaban un componente puro fue del 55.6% e histología con componente mixto en un 44.4%. La histología más común valorada fue oligodendroglioma con un 33.3% junto con el oligodendroglioma mixto con astrocitoma 33.3%, las demás histologías con un 11.1% fue el astrocitoma difuso, astrocitoma microquístico mixto con oligodendroglioma, xantastrocitoma pleomorfo. No existiendo relación con un tipo histológico en específico la presencia de la mutación ($p=0.463$).



Gráfica No 2. El 44.4% (4/5) de los pacientes mostraron la presencia de la mutación en el codón 132, mientras que el 55.6% (5/9) pacientes no presentaron la mutación.

La sobrevida global de los pacientes los pacientes que presentaron mutación del codón 132 de la enzima IDH a los 3 años fue de 71.8 meses (60-79 meses). 2 pacientes fallecieron durante el seguimiento y actualmente hay 3 pacientes sin datos de enfermedad por ultima RMN (Grafica 3).



Grafica 3

DISCUSIÓN

Las mutaciones en el gen de la enzima IDH juegan un papel central en la patogénesis de los gliomas y definen una subpoblación de tumores con particularidades biológicas que se traducen a la clínica. Siendo los gliomas de grados II y III, así como glioblastomas secundarios los que tienen mejor pronóstico entre estos tumores. (47)

Varios autores han documentado una mayor frecuencia de mutaciones IDH1 en el grado II gliomas en comparación con tumores de grado III. (48-51). Por tanto, es el motivo, o la relevancia clínica de conocer el estado de mutación de esta enzima IDH1 por primera vez en la población mexicana.

La mutación somática en el gen de la enzima IDH1 fue identificado por primera vez en los gliomas de alto grado glioblastomas por Parsons et al. (2008)⁽⁵²⁾. Mediante la secuenciación del genoma específicamente en el codón 132 de la posición 395 encontraron la mutación cambio de base de guanina por una adenina, se encontró presente en el 12% (18/149) de los glioblastomas estudiados.

En México hasta la fecha se cuenta con pocos estudios retrospectivos para conocer la incidencia y el pronóstico de este tipo de neoplasias en nuestra población.

En el Instituto Nacional de Cancerología en un período de 2007 a 2012 se reportaron 19 Astrocitomas, 5 oligoastrocitomas, 3 oligodendrogliomas. Al incluirlas junto con otros primarios del sistema nervioso central (Meduloblastoma, Ependimoma, gliomas de alto grado) representaron el 1.6% de las neoplasias atendidas en el Instituto Nacional de Cancerología México. (57)

Otra serie publicada por Sergio Moreno et al, (58) del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, reportó el comportamiento biológico de Oligodendroglioma grado II y grado III, en un período de 10 años, abarcando 28 pacientes con dicho diagnóstico.

CONCLUSIÓN

En los pacientes con diagnóstico de gliomas de bajo grado, valorados en el Hospital de Oncología de Centro Médico Nacional Siglo XXI se encontró mutado el codón 132 de la enzima isocitrato deshidrogenasa en un 44.4%.

El cambio de aminoácido Arginina por Histidina representa la mutación más frecuente en población mexicana siendo similar a los resultados de las referencias internacionales.

La sobrevida de esta población en nuestro hospital a 3 años es de 71.8 meses (60-79 meses) 2 pacientes fallecieron durante el seguimiento y actualmente hay 3 pacientes sin datos de enfermedad por ultima RMN.

ANEXO 1

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

| | | | | | | | | | |
|------------------------------------|---|------------------------------------|------------------------------------|--|-------------------------------|---------------------------|------------------------|--------------|--|
| Nº. DE PX EVALUADO | | | | | | | | | |
| NSS | | | | | | | | | |
| EDAD | | | | | | | | | |
| SEXO | M | F | | | | | | | |
| HISTOLOGIA | ASTROCITOMA DE CÉLULAS GIGANTES SUBEPENDIMARIAS. | ASTROCITOMA PILOCÍTICO | XANTOASTROCIOMA PLEOMORFICO | ASTROCITOMA PILOMIXOIDE | ASTROCITOMA DIFUSO | OLIGODENDROGLIOMAS | OLIGOASTROCIOMA | OTROS | |
| TIPO DE RESECCION | R0 | R1 | R2 | | | | | | |
| TAMAÑO TUMOR | MAYOR DE 6 CM | MENOR DE 6 CM | | | | | | | |
| TUMOR CRUZOLA LINEA MEDIA | SI | NO | | | | | | | |
| CSCS POST QX | SI | NO | | | | | | | |
| TX CON RT | SI | NO | DOSIS TOTAL GY | FRACCIONAMIENTO | FECHA DE TERMINO DE RT | | | | |
| TX CON QT | SI | NO | ESQUEMA | | | | | | |
| SOBREVIDA GLOBAL | MESES | | | FECHA DE ULTIMA CONSULTA | | | | | |
| PERIODO LIBRE DE ENFERMEDAD | MESES | | | FECHA DE LA CONSULTA DONDE SE DEMOSTRO ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD | | | | | |
| ESTADO ACTUAL DEL PX | ENFERMEDAD ESTABLE | PROGRESION DE LA ENFERMEDAD | RESPUESTA CLINICA COMPLETA | FECHA ULTIMO ESTUDIO DE IMAGEN | | | | | |

| | | | | |
|--|--|--|--|--|
| | | | | |
|--|--|--|--|--|

ANEXO 2

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

| Actividad | JUNIO 2018 | JULIO 2018 | AGOSTO 2018 | SEPTIEMBRE 2018 | OCTUBRE 2018 | NOVIEMBRE 2015 |
|--|---------------|---------------|----------------|--------------------|-----------------|-------------------|
| Elaboración de protocolo | X | | | | | |
| Aprobación por el comité local | | X | | | | |
| Recolección de datos en los expedientes clínicos | | | X | | | |
| Evaluación de resultados | | | X | | | |
| Elaboración de Tesis | | | X | | | |
| Presentación de la Tesis | | | | X | | |
| Elaboración de artículo de publicación | | | | | X | X |

REFERENCIAS

1. INEGI (2012) Estadísticas de Mortalidad. Cubos dinámicos y CONAPO 2012. Proyecciones de la Población de México 2010-2050.
2. Horrax G: Benign favorable types of brain tumor. The end results (up to twenty years), with statistics of mortality and useful survival. *N Engl J Med* 1954; 250:981-984
3. Vikram C. Prabhu, Ahmad Khaldi, et.al. Management of Diffuse Low-Grade Cerebral Gliomas. *Neurol Clin* 28 (2010) 1037–1059.
4. Patrick Y. Wen, and Santosh Kesari, et.al. Malignant Gliomas in Adults. *N Engl J Med* 2008; 359: 492-507.
5. Rimas V. Lukas, Martin Kelly Nicholas, et.al. Update in the Treatment of High-grade Gliomas. *Neurol Clin* - (2013)
6. Laperriere N, Zuraw L, Cairncross G, et al: Radiotherapy for newly diagnosed malignant glioma in adults: A systematic review. *Radiother Oncol* 64:259-273, 2002
7. Rebecca Siegel, Deepa Naishadham, Ahmedin Jemal, et al. Cancer Statistics, 2013. *CA CANCER J CLIN* 2013;63:11–30
8. Dolecek TA, Propp JM, Stroup NE, et al. Central Brain Tumor Registry of the United States. CBTRUS statistical report: Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2005-2009. *Neuro-Oncol* (2012) 14 (suppl 5): v1-v49.
9. International Agency for Research on Cancer GLOBOCAN 2008.
10. Porter, K. R., McCarthy, B. J., Freels, S., Kim, Y. & Davis, F. G. Prevalence estimates for primary brain tumors in the United States by age, gender, behavior, and histology. *Neuro. Oncol.* 12, 520–527 (2010).
11. Louis, D. N. *et al.* (eds) *WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System* (International Agency for Research on Cancer, Lyon, 2007).
12. Mehta MP, Buckner JC, Sawaya R, Cannon G, et al. Neoplasms of the central nervous system. In DeVita V, Lawrence TS, Rosenberg S, editors: *Cancer: Principles and practice of oncology*, ed 8, Philadelphia, 2008, Lippincott Williams & Wilkins
13. Bailey P, Cushing H: A classification of the tumors of the glioma group on a histogenetic basis with a correlated study of prognosis. Philadelphia, J Lippincott, 1926
14. Johannessen AL, Torp SH: The clinical value of Ki-67/MIB-1 labeling index in human astrocytomas. *Pathol Oncol Res* 2006; 12(3):143-147
15. Laigle-Donadey F, Martin-Duverneuil N, Lejeune J, et al: Correlations between molecular profile and radiologic pattern in oligodendroglial tumors. *Neurology* 2004; 63(12):2360-2362.

16. Van den Bent MJ, Looijenga LH, Langenberg K, et al: Chromosomal anomalies in oligodendroglial tumors are correlated with clinical features. *Cancer* 2003; 97(5):1276-1284.
17. Stander M, Peraud A, Leroch B, Kreth FW: Prognostic impact of TP53 mutation status for adult patients with supratentorial World Health Organization Grade II astrocytoma or oligoastrocytoma. A long-term analysis. *Cancer* 2004; 101(5):1028-1035
18. Dubbink HJ, Taal W, van Marion R, et al: IDH1 mutations in low-grade astrocytomas predict survival but not response to temozolomide. *Neurology* 2009; 73:1792-1795.
19. Smith, J. S. *et al.* Role of extent of resection in the long-term outcome of low-grade hemispheric gliomas. *J. Clin. Oncol.* 26, 1338–1345 (2008)
20. Dubbink, H. J. *et al.* IDH1 mutations in low-grade astrocytomas predict survival but not response to temozolomide. *Neurology* 73, 1792–1795 (2009).
21. Everhard S, Kaloshi G, Criniere E, et al: MGMT methylation. A marker of response to temozolomide in low-grade gliomas. *Ann Neurol* 2006; 60(6):740-743.
22. Komine C, Watanabe T, Katayama Y, et al: Promoter hypermethylation of the DNA repair gene O6-methylguanine-DNA methyltransferase is an independent predictor of shortened progression free survival in patients with low-grade diffuse astrocytomas. *Brain Pathol* 2003; 13(2):176-184.
23. Watanabe T, Nakamura M, Kros JM, et al: Phenotype versus genotype correlation in oligodendrogliomas and low-grade diffuse astrocytomas. *Acta Neuropathol* 2002; 103(3):267-275
24. McBride SM, Perez DA, Polley MY, et al: Activation of PI3K/mTOR pathway occurs in most adult low-grade gliomas and predicts patient survival. *J Neurooncol* 2009; 97:33-40.
25. Jenkins RB, Blair H, Ballman KV, et al: A t(1;19)(q10;p10) mediates the combined deletions of 1p and 19q and predicts a better prognosis of patients with oligodendroglioma. *Cancer Res* 2006; 66(20):9852-9861
26. Kaloshi G, Benouaich-Amiel A, Diakite F, et al: Temozolomide for low-grade gliomas. Predictive impact of 1p/19q loss on response and outcome. *Neurology* 2007; 68(21):1831-1836
27. Shaw EG, Scheithauer BW, O'Fallon JR: Supratentorial gliomas. A comparative study by grade and histologic type. *J Neurooncol* 1997; 31(3):273-278.
28. Schmidt MH, Berger MS, Lamborn KR, et al. Repeated operations for infiltrative low-grade gliomas without intervening therapy. *J Neurosurg* 2003;98(6):1165–9.
29. Gilbert MR, Lang FF. Management of patients with low-grade gliomas. *Neurol Clin* 2007;25(4):1073–88, ix.
30. Behin A, Hoang-Xuan K, Carpentier AF, et al. Primary brain tumours in adults. *Lancet* 2003;361(9354):323–31.
31. Pignatti F, van den Bent M, Curran D, et al. Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma. *J Clin Oncol* 2002;20(8):2076–84
32. Whittle IR. What is the place of conservative management for adult supratentorial low-grade glioma? *Adv Tech Stand Neurosurg* 2010; 35:65–79.

33. Ruiz J, Lesser G. Low-grade gliomas. *Curr Treat Options Oncol* 2009; 10(3–4): 231–42.
34. Van Veelen ML, Avezaat CJ, Kros JM, et al. Supratentorial low grade astrocytoma: prognostic factors, dedifferentiation, and the issue of early versus late surgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64(5):581
35. Hess KR. Extent of resection as a prognostic variable in the treatment of gliomas. *J Neurooncol* 1999; 42(3):227–31.
36. Baumert BG, Stupp R. Is there a place for radiotherapy in low-grade gliomas? *Adv Tech Stand Neurosurg* 2010; 35:159–82.
37. Philippon JH, Clemenceau SH, Fauchon FH, et al. Supratentorial low-grade astrocytomas in adults. *Neurosurgery* 1993; 32:554-559.
38. Soffietti R, Chio A, Giordana MT, et al. Prognostic factors in well differentiated cerebral astrocytomas in the adult. *Neurosurgery* 1989; 24:686-692.
39. Smith JS, Chang EF, Lamborn KR, et al. Role of Extent of resection in the Long Term outcome of Low Grade Hemispheric Gliomas. *J Clin Oncol* 2008; 26:1338-1345.
40. Shaw E, Arusell R, Scheithauer B, et al. Prospective randomized trial of low versus high-dose radiation therapy in adults with supratentorial low-grade glioma: initial report of a North Central Cancer Treatment Group/Radiation Therapy Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2002; 20(9):2267–76.
41. Karim AB, Afra D, Cornu P, and et al. Randomized trial on the efficacy of radiotherapy for cerebral low-grade glioma in the adult: European Organization for Research and Treatment of Cancer Study 22845 with the Medical Research Council study BRO4: an interim analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52.
42. Karim AB, Maat B, Hatlevoll R, et al: A randomized trial on dose-response in radiation therapy of low-grade cerebral glioma. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Study 22844. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36(3):549-556
43. Soffietti R, Borgognone M, Ducati A, et al: Efficacy of radiation therapy on seizures in low-grade astrocytomas. *Neurooncology* 2005; 7(3):389.
44. Kouwenhoven MC, Kros JM, French PJ, et al. 1p/19q loss within oligodendroglioma is predictive for response to first line temozolomide but not to salvage treatment. *Eur J Cancer* 2006; 42(15):2499–503.
45. Kesari S, Schiff D, Drappatz J, et al. Phase II study of protracted daily temozolomide for low-grade gliomas in adults. *Clin Cancer Res* 2009; 15(1):330–7.
46. Shaw EG, Berkey B, Coons SW, et al. Recurrence following neurosurgeon-determined gross-total resection of adult supratentorial low-grade glioma: results of a prospective clinical trial. *J Neurosurg* 2008;109(5)
47. Michael Weller, Joërg Felsberg, Christian Hartmann. Molecular Predictors of Progression-Free and Overall Survival in Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma: A Prospective Translational Study of the German Glioma Network. volume 27, number 34, December 1
48. Yan W, Zhang W, You G, Bao Z, Wang Y, Liu Y, et al. Correlation of IDH1 Mutation with Clinicopathologic Factors and Prognosis in Primary Glioblastoma: A Report of 118 Patients from China. *PLoS ONE*. 2012; 7.

49. Cheng H-B, Yue W, Xie C, Zhang R-Y, Hu S-S, Wang Z. IDH1 mutation is associated with improved overall survival in patients with glioblastoma: a meta-analysis. *Tumor Biology*. 2013; 34: 3555-9.
50. Polivka J, Polivka J, Jr., Rohan V, Pesta M, Repik T, Pitule P, et al. Isocitrate dehydrogenase-1 mutations as prognostic biomarker in glioblastoma multiforme patients in West Bohemia. *BioMed Res Int* 2014; 2014: 735659. Epub 2014/02/11.
51. Mandel JJ, Cachia D, Liu D, Wilson C, Aldape K, Fuller G, et al. Impact of IDH1 mutation status on outcome in clinical trials for recurrent glioblastoma. *J Neurooncol* 2016; 129: 147-54.
52. Shasha Iv1, Erik Teugels. Correlation between IDH1 Gene Mutation Status and Survival of Patients Treated for Recurrent Glioma. *Anticancer Research* 31: 4457-4464 (2011).