



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ”

TÍTULO
FACTORES CLÍNICOS Y MOLECULARES ASOCIADOS A SOBREVIDA LIBRE
DE PROGRESIÓN TUMORAL Y SOBREVIDA TOTAL EN UNA COHORTE DE
PACIENTES CON GLIOBLASTOMA IDH-NO MUTADO DEL HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES DEL CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

T E S I S

QUE PRESENTA

DR. LUIS ALFREDO LARA BAHENA

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE:

NEUROCIRUGÍA

ASESOR DE TESIS:

DRA. BARBARA NETTEL RUEDA

México, D.F.

SEPTIEMBRE 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

DOCTORA
VICTORIA MENDOZA
JEFE DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES SIGLO XXI

DOCTOR
BLAS EZEQUIEL LÓPEZ FÉLIX
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEUROCIRUGÍA DEL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DOCTORA
BARBARA NETTEL RUEDA
NEUROCIRUJANO
PROFESOR ASOCIADO AL SERVICIO DE NEUROCIRUGÍA DEL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité de Ética en Investigación 36018

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 09 015 034

Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082

FECHA Miércoles, 13 de septiembre de 2023

Doctor (a) Bárbara Nettel Rueda

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **FACTORES CLÍNICOS Y MOLECULARES ASOCIADOS A SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN TUMORAL Y SOBREVIDA TOTAL EN UNA COHORTE DE PACIENTES CON GLIOBLASTOMA IDH-NO MUTADO DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de Investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional
Sin número de registro

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Maestro (a) Marco Alejandro Jiménez Ochoa
Presidente del Comité de Ética en Investigación No. 36018

Imprimir

IMSS

SECRETARÍA DE SALUD



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3601**
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRAS 17 CI 09 015 034
Registro COBROFÉCICA COBROFÉCICA 09 CEI 023 2017082

FDIA Jueves, 21 de septiembre de 2023

Doctor (a) Bárbara Nettel Rueda

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **FACTORES CLÍNICOS Y MOLECULARES ASOCIADOS A SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN TUMORAL Y SOBREVIDA TOTAL EN UNA COHORTE DE PACIENTES CON GLIOBLASTOMA IDH-NO MUTADO DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2023-3601-224

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Maestro (a) GUADALUPE VARGAS ORTEGA
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

Imprimir

IMSS

SEGURIDAD Y SALUD SOCIAL

Agradecimientos

No existen palabras que demuestren lo agradecido que estoy con mis padres Alejandra y Agustín, pues sin ellos no estaría donde estoy. Con su apoyo he llegado hasta aquí, A ustedes les debo todo lo que he logrado y cada paso que daré.

Mis hermanas Danny y Alejandra y mis sobrinos Edahi e Iris que alegran mi existencia.

A toda mi familia, mis tíos, abuelos, primos y amigos que con su apoyo han hecho de estos años algo más ameno.

A la Dra. Nettel quien me apoyó desde el inicio de la residencia, le tengo un lugar especial en mi corazón.

Al Dr. Duffau que me hizo recordar el amor que tengo por las neurociencias.

Y finalmente gracias a mis maestros y colegas por sus enseñanzas tanto de vida como de conocimiento en esta especialidad durante estos seis años.

ÍNDICE

RESUMEN.....	8
MARCO TEÓRICO.....	9
JUSTIFICACIÓN.....	11
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	11
OBJETIVO.....	11
MATERIAL Y MÉTODOS.....	12
ASPECTOS ÉTICOS.....	16
RESULTADOS.....	18
DISCUSIÓN.....	21
CONCLUSIONES.....	22
ANEXOS	23
BIBLIOGRAFÍA	25

1. Datos del alumno (Autor)

<i>Apellido paterno</i>	<i>Lara</i>
<i>Apellido materno</i>	<i>Bahena</i>
<i>Nombres</i>	<i>Luis Alfredo</i>
<i>Teléfono</i>	<i>686 213 0687</i>
<i>Universidad</i>	<i>Universidad Nacional Autónoma de México</i>
<i>Facultad o escuela</i>	<i>Facultad de Medicina</i>
<i>Carrera</i>	<i>Medico Cirujano Especialista en Neurocirugía</i>
<i>No. de cuenta</i>	<i>519221563</i>

2. Datos del asesor

<i>Apellido paterno</i>	<i>Nettel</i>
<i>Apellido materno</i>	<i>Rueda</i>
<i>Nombres</i>	<i>Barbara</i>

3. Datos de la tesis

<i>Título</i>	<i>FACTORES CLÍNICOS Y MOLECULARES ASOCIADOS A SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN TUMORAL Y SOBREVIDA TOTAL EN UNA COHORTE DE PACIENTES CON GLIOBLASTOMA IDH-NO MUTADO DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI</i>
<i>No. de páginas</i>	<i>26</i>
<i>Año</i>	<i>2023</i>
<i>Registro</i>	<i>R-2023-3601-224</i>

RESUMEN

Introducción: Los gliomas IDH1/2 nativo se consideran glioblastomas y son el tumor cerebral maligno primario más común. Su pronóstico es malo (<15 meses de sobrevida desde el diagnóstico) con 2 o 3 años de sobrevida reportada en menos de 18% y 12% de los pacientes, respectivamente. En reportes previos se ha documentado que pacientes con resección total, escala de Karnofsky >70, edad joven (<45 años), y estatus de IDH mutado, tienen mejor pronóstico.

Material y Métodos. Se trata de una revisión de datos de una cohorte de pacientes con diagnóstico de glioblastoma IDH-nativo en la cohorte de gliomas del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Las variables utilizadas fueron la edad, sexo, sobrevida libre de progresión tumoral, sobrevida total, localización de tumor, porcentaje de tumor resecado, volumen de tumor residual, escala de Karnofsky pre y postquirúrgica, tratamiento adyuvante (quimioterapia y radioterapia), así como la presencia de ciertas alteraciones moleculares como estatus IDH, MGMT y EGFR, con el objetivo de buscar factores que predigan una sobrevida prolongada.

Resultados. Se identificaron 49 pacientes en la cohorte con diagnóstico de glioblastoma IDH-nativo, de los cuales 30 cumplían con criterios de inclusión. 55% de los pacientes fueron masculinos, el lóbulo más afectado fue el frontal (44%) y el hemisferio derecho fue ligeramente más predominante (55%), escala de Karnofsky prequirúrgica >70 en 89%. Karnofsky postquirúrgico >90 en el 80% de los pacientes. Una Resección total fue lograda en 89% de los pacientes (>95%) y todos recibieron tratamiento adyuvante (protocolo Stupp). Se confirmó el estatus IDH-nativo en todos los casos. Se identificó nueve pacientes con una sobrevida libre de progresión tumoral de >15 meses y >2 años de sobrevida total. En promedio 32.2 meses de sobrevida libre de progresión tumoral y solo 78% alcanzaron una sobrevida total de 37 meses. Dos pacientes continúan vivos.

Conclusiones. Identificamos un porcentaje sorprendentemente alto de pacientes con sobrevida prolongada en nuestra serie en contraste con reportes previos. La edad fue el único factor estadísticamente significativo, el resto de las características demográficas fueron inconclusas para explicar la sobrevida prolongada, aunque el grado de resección tumoral continúa siendo uno de los factores pronóstico principales para sobrevida prolongada en glioblastomas, es importante identificar otros factores clínicos y moleculares que nos ayuden a predecir la sobrevida del paciente.

Palabras clave: IDH, glioblastoma IDH-nativo, sobrevida prolongada, sobrevida libre de progresión tumoral, tumores primarios del sistema nervioso central.

MARCO TEÓRICO

El glioblastoma Isocitrato deshidrogenasa-no mutado (IDH-wt) es definido por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como un glioma astrocítico difuso, que molecularmente es IDH-wt e Histona 3-nativo (H3-wt) y/o cuenta con una o más de las alteraciones histológicas o genéticas: Proliferación vascular, necrosis, mutación del promotor TERT, amplificación del gen EGFR, cambios en el número de copias de cromosomas +7/-10. [1] Previamente se manejaba en el contexto de un glioma maligno con presencia de necrosis y/o proliferación vascular, sin embargo, en la última revisión de tumores del sistema nervioso central (SNC) de la OMS aquellos tumores con características morfológicas de glioblastoma pero que molecularmente presentaban la mutación en el gen IDH1 y/o IDH2, fueron reclasificados como astrocitomas grado 4, esto debido a su importante diferencia en pronóstico. [1]

Dentro de los tumores primarios malignos del SNC el Glioblastoma IDH-nativo es el más común, según los datos más actuales de la base de datos CBTRUS 2014-2018, esta patología representa el 58.4% de todos los gliomas, 49.1% de todos los tumores primarios malignos del SNC y el 14.3% de todos los tumores del SNC, con una incidencia de 3.23 por 100,000 habitantes en Estados Unidos de América (EUA). Con una mayor incidencia conforme aumenta la edad siendo la mayor incidencia a los 75-84 años, con una mediana de diagnóstico de 65 años. Tiene ligera predominancia por el sexo masculino con una tasa H:M 1.6:1. Se presenta 1.98 veces más frecuentemente en personas de raza blanca a comparación de raza negra y 2.4 veces más común en raza blanca que en asiáticos/pacífico. Aunque hay que aclarar que dentro de estos datos el 2% son IDH-mutante, 21.2% IDH-desconocido y solo 74.2% IDH-wt. [2]

En cuanto a localización anatómica se encuentra principalmente en la región de sustancia blanca subcortical y sustancia gris profunda en todos los hemisferios cerebrales, caracterizado por su capacidad infiltrativa se extiende frecuentemente a corteza, o a través de cuerpo calloso al hemisferio contralateral, incluso puede afectar, aunque en menor proporción el tallo cerebral, cerebelo y la médula espinal. [1]

El pronóstico es malo, cuenta con sobrevida media de 8 meses y una sobrevida a 1-año de 42.5%, 5-años de 6.8% y 10 años de 4.3%, siendo la mejor sobrevida en aquellos en edad <20 años.[2]

Se han realizado estudios en busca de predecir el comportamiento de la agresividad de la progresión tumoral, en un estudio por Haihui Juang et al 2020 se encontró que la progresión local es la que muestra el mejor pronóstico y por ende mejor sobrevida libre de progresión tumoral y sobrevida total, reportando como factores predictores para progresión no local el sexo masculino, compromiso de espacio subependimario o subventricular y metilación del promotor MGMT, el único factor protector fue la quimioterapia. Dentro de los predictores para sobrevida prolongada en pacientes con progresión no local se encontró menor compromiso de espacio subependimario, reirradiación y metilación del promotor MGMT. [3]

Factores pronósticos moleculares reconocidos se encuentran la metilación del promotor MGMT, el cual es factor predictivo a respuesta favorable a terapia con temozolamida. [4,5]

En el estudio cIMPACT-NOW se establecieron marcadores moleculares asociados a comportamiento agresivo siendo la amplificación de EGFR, mutación del promotor TERT y ganancia y pérdida de los cromosomas 7/10 respectivamente (7+/10-), los cuales por su mal pronóstico ahora forman parte de la definición de glioblastoma IDH-wt. [1,4,6] Así mismo se describe que la co-ganancia de cromosomas 19 y 20 (19+/20+) se asocia a una mejor sobrevida total. [7] sin embargo en otros estudios se encontró que sólo en aquellos pacientes con al menos 1 factor de cIMPACT-NOW se asociaba a una mayor sobrevida total. [4,8]. En un estudio de sobrevida prolongada >36 meses en Glioblastoma IDH-wt se encontró mayor proporción de factores cIMPACT-NOW, metilación del promotor MGMT y ganancia de cromosomas 19+/20+.[4] Otros factores reportados son la pérdida del cromosoma 19q[5], aumento en la expresión de CD34, tasas de expresión de FABP5:CRABP2 mRNA, disminución en la expresión de CHI3L1, FBLN4, IGFBP-2. [4] Hay algunos estudios que se han hecho en búsqueda del impacto en sobrevida de algunos factores reconocidos por su alteración en la agresividad, sin embargo, no todos resultan asociados a peor sobrevida como alteraciones en el TERT que resultaron sin afectar la sobrevida, a diferencia de la mutación en CDKN2A/B, sin embargo esto no es consistente puesto en otro estudio se encontró como predictor de peor pronóstico a las alteraciones en CDKN2A/B, MTAP, pero la mutación CDKN2A y TERT solo cuando son tratados con menor dosis de radioterapia. [6,9,10]

Dentro de los factores clínicos que se asocian a un mejor pronóstico se encuentra edad más joven (<50 años) al momento de diagnóstico que se considera un factor relacionado a menor grado de mutaciones, sin embargo, también se considera un factor independiente de mejor pronóstico [5,8]. Otro factor asociado a mejor pronóstico es la resección supramarginal. [9,11]La ausencia de compromiso de la zona subventricular se relaciona con un menor grado de agresividad tumoral y mejor sobrevida total. [3,5,12]. Grado de resección tumoral, escala de Karnofsky, lesiones múltiples. También se reporta menor uso de corticoesteroides en pacientes con sobrevida prolongada. [9,13] La presencia de crisis convulsivas como síntoma inicial se ha reconocido como factor de buen pronóstico, así como su asociación a diagnóstico temprano con lesiones más pequeñas. [12]

Hay algunos estudios que se han realizado en la búsqueda de nuevos factores predictores como lo es el PET con C-Metionina, en el cual han mostrado tanto el volumen metabólico tumoral como el metabolismo de metionina total de la lesión ser factores independientes para pronóstico. [14] Otro estudio que ha demostrado en investigación como factor pronóstico independiente que es la concentración de DNA libre de célula, reportando a mayor concentración pre-quimioterapia peor pronóstico así como su aumento en su concentración pre y post quimioterapia. [15]

El estándar de tratamiento actualmente incluye la resección total del tumor y el protocolo Stupp (radioterapia y quimioterapia concomitante + quimioterapia

coadyuvante), sin embargo, es importante recalcar que el protocolo Stupp no mejora la sobrevida total ni la sobrevida libre de progresión tumoral en pacientes con biopsia o aquellos con escala funcional baja. [16]

En el caso de recurrencias otra opción es la radiocirugía estereotáctica en donde se han reportado hasta 4 meses de sobrevida libre de progresión tumoral, encontrando con dosis >14Gy predictor de una mayor sobrevida libre de progresión tumoral, así como un tumor >5cc como predictor de sobrevida total más corta. [17]

Hay investigación en terapias blanco para algunas mutaciones como son IDH, MGMT, EGFR sin embargo aún no hay algo aplicable. [18]

Se han realizado modelos predictivos basados en factores reconocidos como lo es edad, sexo, Karnofsky, extensión de la resección, estatus de metilación del gen MGMT y terapia adyuvante, sin embargo, predecir sobrevida prolongada no se ha logrado. [19,20]

JUSTIFICACIÓN

Existen dentro de los pacientes con diagnóstico de Glioblastoma IDH-wt un subgrupo de pacientes los cuales alcanzan una sobrevida prolongada que sobresale de la media o esperada por muchos años (contrastando una sobrevida de >5 años con el promedio de 14 meses en esta enfermedad), sin embargo, no contamos con marcadores moleculares ni características clínicas que nos ayuden a predecir esta evolución favorable y así identificar que pacientes se pueden beneficiar al máximo de una atención oportuna de esta enfermedad, la cual tiene una alta prevalencia dentro de los tumores intrínsecos del cerebro al ser el tumor maligno intrínseco más común con una prevalencia de 12.76 por 100,000 habitantes.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

No se cuenta con factores para predecir sobrevida prolongada en pacientes con glioblastoma, se plantea realizar un análisis de la base de datos de gliomas en pacientes con sobrevida prolongada vs sobrevida esperada en busca de factores predictores de sobrevida prolongada tanto moleculares como clínicos.

OBJETIVOS

Objetivo general:

- Realizar análisis estadístico de los diferentes grupos de sobrevida en busca de factores predictores de sobrevida prolongada o sobrevida corta.

Objetivos específicos:

- Describir las características clínicas y moleculares de los pacientes con diagnóstico de Glioblastoma IDH-wt de pacientes del servicio de neurocirugía del Hospital de Especialidades del Centro Médico Siglo XXI.

- Describir las características clínicas y moleculares de los pacientes con sobrevida prolongada y sobrevida corta con diagnóstico de Glioblastoma IDH-wt de pacientes del servicio de neurocirugía del Hospital de Especialidades del Centro Médico Siglo XXI.

MATERIALES Y MÉTODOS

Recursos Materiales y humanos: El alumno y los tutores, así como equipo de cómputo de dichos participantes junto al programa SPSS del alumno y cotutor.

Con la aprobación del comité local de investigación, Se realizará una revisión de la cohorte institucional de pacientes operados en el Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda” Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social con diagnóstico de gliomas operados entre 2011-2020.

1.- Diseño del estudio de investigación

Serie de casos, retrospectivo, observacional, transversal, descriptivo

Ubicación en el espacio temporal

Pacientes operados entre 2011-2020

2.- Universo de trabajo

Pacientes con diagnóstico de Glioblastoma IDH-wt que se encuentren en la base de datos de gliomas del centro médico nacional siglo XXI.

3.- Criterios de selección:

a.- Inclusión:

- Pacientes derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social.
- Edad igual o mayor a 17 años al momento del diagnóstico.
- Pacientes con diagnóstico histopatológico de Glioblastoma IDH-wt
- Resección máxima posible.
- Primera cirugía en Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- Pacientes incluidos en la base de datos de Gliomas del Centro Médico Nacional Siglo XXI

B.- No inclusión

- Cirugía realizada fuera del hospital de especialidades
- Pacientes con comorbilidad asociada que impida el procedimiento quirúrgico

c.- Exclusión

- Pacientes con datos incompletos
- Pérdida del seguimiento
- Embarazo

4.- Tamaño de la muestra

Incluirá a todos los pacientes con diagnóstico de Glioblastoma IDH-wt de enero 2011 a diciembre 2020 que hayan sido sometidos a cirugía y que se encuentren en la base de datos de gliomas del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Al ser una serie de casos obtenidos de la base de datos de una cohorte ya establecida, se consideran solo pacientes incluidos en dicha cohorte, durante el periodo especificado.

Técnica de muestreo: No probabilístico de casos consecutivos.

VARIABLES

Variable	Conceptualización	Definición operativa	Tipo	Unidad de Medida
Edad	Años del paciente	Edad del paciente al momento del estudio	Continua	Años
Sexo	Conducción orgánica masculino o femenino de los animales o plantas	Características anatómicas y cromosómicas de una persona	Nominal	Masculino, Femenino
Sobrevida Libre de progresión tumoral	Tiempo de evolución del paciente sin observar progresión de su enfermedad	Tiempo entre la cirugía y el primer estudio postquirúrgico o de control en el que se observe actividad tumoral según criterios de la OMS	Continua	Meses
Sobrevida total	Tiempo de evolución del paciente desde su diagnóstico hasta su muerte	Tiempo entre la cirugía y el fallecimiento del paciente	Continua	Meses
Porcentaje de resección	Grado de resección tumoral expresado en porcentaje.	Comparación del volumen pre y postquirúrgico tumoral expresado en porcentaje medido por volumetría en neuronavegador brainlab	Continua	Porcentaje
Volumen residual	Tumor residual en el procedimiento quirúrgico	Volumen de tumor postquirúrgico en cm cúbicos por volumetría en neuronavegador brainlab	Continua	Centímetros cúbicos

Karnofsky prequirúrgico	Estado funcional de paciente previo a su cirugía	Estado funcional expresado en la escala de Karnofsky al momento de entrar a quirófano	Continua	0,10,20,30,40,50,60,70,80,90,100
Karnofsky postquirúrgico	Estado funcional del paciente posterior a su cirugía	Estado funcional expresado en la escala de Karnofsky a su egreso postquirúrgico	Continua	0,10,20,30,40,50,60,70,80,90,100
Quimioterapia	Paciente recibió protocolo Stupp para quimioterapia adyuvante	Paciente recibió quimioterapia adyuvante (protocolo Stupp completo)	Nominal	Si, No
Radioterapia	Paciente recibió esquema de radioterapia postquirúrgica	Paciente recibió su esquema de radioterapia adyuvante establecida por oncología	Nominal	Si, No
IDH	Estado de mutación del gen IDH1/2	Estado de mutación del gen IDH1 y 2 medido por secuenciación sanger	Nominal	Si, No
EGFR	Estado de mutación del gen EGFR	Estado de mutación del gen EGFR medido por secuenciación sanger	Nominal	Si, No
MGMT	Estado de metilación del gen MGMT	Estado de mutación del gen EGFR medido por inmunohistoquímica	Nominal	Si, No

PLAN DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

Se realizará la recolección de datos de la base de datos de gliomas del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional siglo XXI al ser aprobado en septiembre del 2023, se elaborará la hoja de recolección de datos y análisis de la información recolectada

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Estadística descriptiva con medidas de tendencia central y dispersión para las variables continuas y frecuencias, razones proporciones para nominales, así como comparación de medias con T-student, las pruebas de Mann Whitney y exacta de Fisher con el programa SPSS.

ASPECTOS ÉTICOS

Valor científico población: Se espera encontrar algún factor asociado a la sobrevida prolongada que nos permita priorizar a dichos pacientes a una atención oportuna para que los derechohabientes disfruten del máximo de sobrevida.

Pertinencia científica en el diseño y conducción del estudio: Este estudio se realiza bajo las consideraciones éticas desde su elaboración, sin intervención en el paciente. Cumple con lo establecido en la declaración de Helsinki 2013 por ejemplo al respetar sus derechos y anonimato de la información mediante el uso de numero de registro evitando datos como el nombre, al ser un estudio observacional no representa riesgo alguno ni beneficio para los pacientes que participen en el estudio, se espera un beneficio para futuros pacientes, al ser posible identificar factores de mejor pronóstico para priorizar la atención y maximizar la sobrevida de dichos pacientes.

Cumple con los principios del informe de Belmont respeto por las personas y su información, así como su voluntaria participación, beneficencia como ya se comentó al ser observacional no presenta riesgo para los participantes, ni daños ni beneficios, si no se espera beneficios para futuros pacientes, justicia al ser tratados completamente igual todos los participantes como por ejemplo sin alterar sus tratamientos o negarles atención.

Criterios de selección de los pacientes: Se realizará de manera equitativa sin discriminación de grupos en base a sexo, grupo socioeconómico, cultural, etc. Nuestra única excepción es el embarazo al ser una patología descrita por alterar la velocidad de crecimiento tumoral.

De acuerdo con los principios establecidos el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud Artículo 17 fracción I esta investigación se consideró como sin riesgo, ya que se revisará una base de datos ya establecida y no se realizará ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio. Por lo tanto, el balance riesgo/beneficio se encuentra sin riesgo y sin

beneficio para los pacientes en este estudio, siendo el beneficio científico de encontrar factores predictores de sobrevida prolongada que nos permitan identificar pacientes para su atención oportuna y así lograr mejores sobrevidas.

Se garantizará la confidencialidad de datos al manejar un número de registro al ser introducidos a la base de datos de gliomas por ende sólo los datos de investigación están disponibles, siendo ocultos otros datos personales no necesarios como lo es el nombre.

RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD:

Se usará como recurso humano al alumno para recopilación de datos, con uso de equipo de cómputo personal. En el caso del análisis estadístico se realizará con asesoramiento de los tutores en sus equipos personales de cómputo con el programa SPSS que ya se cuenta con él.

Financiamiento:

Esta investigación no requirió de financiamiento, no se utilizaron recursos monetarios.

Factibilidad :

Este protocolo se realizó en el servicio de neurocirugía del hospital de especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez donde se cuenta con los materiales y logística para la recolección , análisis de datos y elaboración de esta investigación .

Aspectos de bioseguridad:

En la presente investigación no se presentaron riesgos de bioseguridad considerando que no se utilizaron material biológico infectocontagioso , materiales radiactivos , sustancias tóxicas o algún otro material que ponga en riesgo la integridad física del personal de salud o los pacientes involucrados .

RESULTADOS

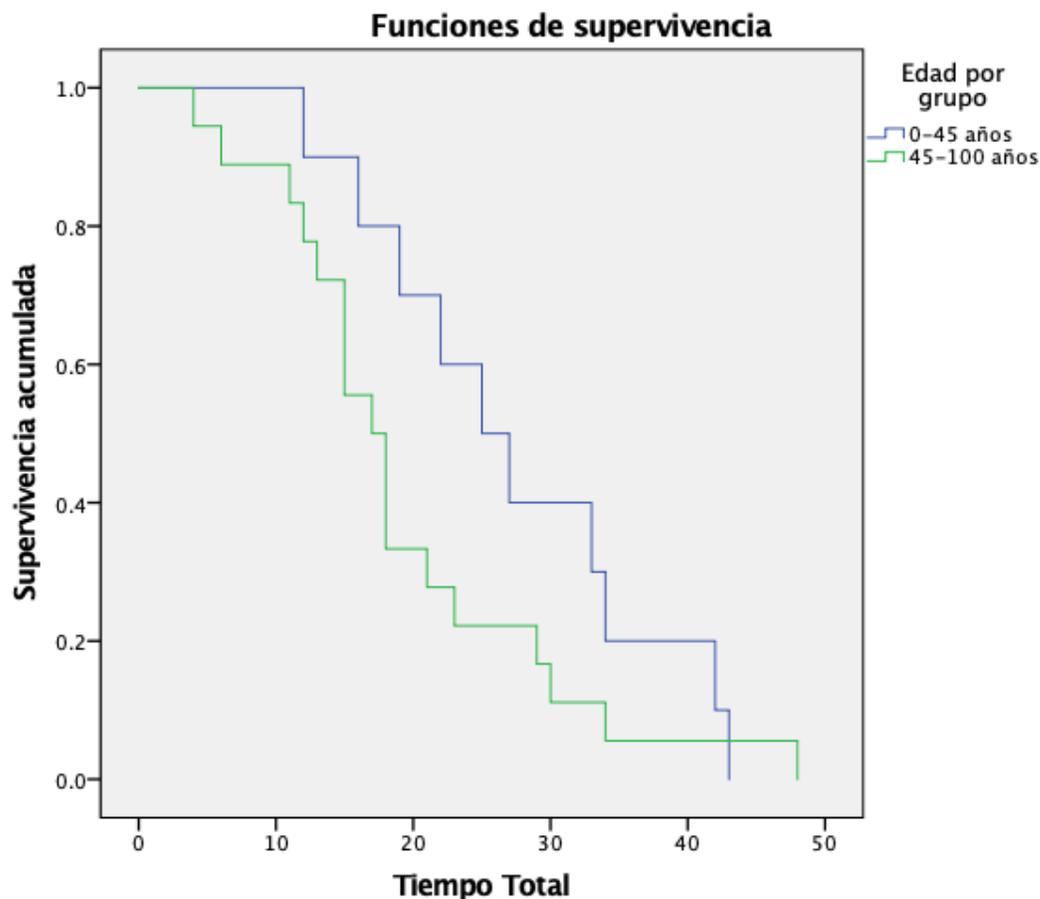
Un total de 30 pacientes con Glioblastoma IDH-nativo cumplieron con los criterios de inclusión. La edad promedio de la cohorte fue de 60 años (rango de 19 a 81 años). 13 pacientes fueron hombres (43%), 12 pacientes contaron con un tumor en el lóbulo frontal (40%), 11 en el lóbulo temporal (36.7%), 10 en el lóbulo parietal (33.3%), 7 en el lóbulo occipital (23.3%). 20 pacientes presentaron tumor en sólo un lóbulo (66.7%) y 10 en 2 lóbulos (33.3%). 13 pacientes presentaron su tumor en el hemisferio izquierdo (43.3%).

El Karnofsky prequirúrgico promedio fue de 80 (rango 50-100) y el Karnofsky postquirúrgico fue promedio de 85 (rango 40-100).

El promedio de SLPT fue 15 meses, con una mediana de 11 meses (rango de 3 a 90 meses). La sobrevida total fue de 25 meses (rango de 4 a 90 meses). El promedio de resección fue de 96% (rango de 47.7%-100%), el volumen residual promedio fue de 2.7

17 pacientes tuvieron un déficit prequirúrgico (56.7%) y 7 lo recuperaron en su postquirúrgico (41.1%) y 5 presentaron nuevo déficit postquirúrgico (16.7%). 24 pacientes completaron 6 ciclos de temozolamida (80%). 28 pacientes completaron esquema de radioterapia (93.3%).

Se realizó comparación de medias con pruebas de Mann Whitney y exacta de Fisher, encontrando como único factor con relevancia estadística la edad con una $p=0.0148$, en cuanto a factores moleculares ninguno fue relevante ($p<0.05$), la mutación del EGFR con prueba de Mann Whitney $p=0.0623$, el IDH fue criterio de inclusión por lo que no se analizó al ser todos IDH-wt. De igual manera no hubo diferencia significativa en la expresión del transcrito de MGMT entre los grupos analizados con $p>0.05$. Se decidió agrupar a los pacientes en menores y mayores de 45 años encontrando diferencia por lo que se realizó separación de grupos por edad y se realizó una curva de Kaplan-Meier



En base a la sobrevida obtenida se dividió nuestra población en 2 grupos tomando como punto de corte una SLPT de 15 meses, obteniendo 21 pacientes con SLPT <15 meses y 9 pacientes con SLPT >15 meses. La edad promedio en el grupo <15 meses 64 años (rango intercuantil 61-71) versus 49 años (rango intercuantil 38-61). 9/21 pacientes en el grupo <15 meses fueron hombres VS 4/9. 18/21 pacientes del grupo <15 meses tuvieron un Karnofsky prequirúrgico de al menos 70 (rango 50-100) vs 8/9 (rango 50-100) y al menos 17/21 tuvieron en el postquirúrgico un Karnofsky postquirúrgico igual o mayor al prequirúrgico en el grupo <15 meses VS 9/9. El promedio de SLPT fue de 8.25 meses en el grupo <15 meses con una mediana de 7.5 meses (rango intercuantil de 6-11 meses) VS 32 meses con una mediana de 24 (rango intercuantil de 23-25). La sobrevida total fue de 19 meses en el grupo <15 meses VS 35 meses. 17/21 pacientes del grupo <15m alcanzaron al menos una resección de 95% VS 8/9. 12 pacientes tuvieron un déficit prequirúrgico y 5 lo recuperaron en su postquirúrgico y 5 presentan nuevo déficit postquirúrgico en el grupo <15 meses VS 5, 3 y 0 respectivamente. 16/21 pacientes del grupo <15 meses completaron 6 ciclos de temozolamida VS 8/9 pacientes. 19/21 pacientes del grupo <15 meses completaron esquema de radioterapia VS 9 pacientes (100%).

Datos demográficos y clínicos en pacientes con GBM (IDH1 wt)

	SLPT < 15 m (n = 21)	SLPT > 15 m (n = 9)	Mann Whitney test, p	Fisher's exact test, p
SLPT, meses (mediana [p25 – p75])	7.5 [6 – 11]	24 [23 – 25]	< 0.0001	
Defunciones (n, %)	21 (100%)	7 (77.8%)		0.0741
ST, meses (mediana [p25 – p75])	18 [15 – 21.5]		0.0009	
Edad, años (mediana [p25 – p75])	68 [61 – 71]	56 [38 – 61]	0.0148	
Sexo (Male, n, %)	9 (42.9%)	5 (55.6%)		0.6944
Lóbulos				
Frontal (n, %)	8 (38.1%)	4 (44.4%)		1.0000
Temporal (n, %)	8 (38.1%)	3 (33.3%)		1.0000
Parietal (n, %)	8 (38.1%)	2 (22.2%)		0.6749
Occipital (n, %)	5 (23.8%)	2 (22.2%)		1.0000
1 lóbulo afectado (n, %)	13 (61.9%)	7 (77.8%)		0.6749
Lateralidad (Izq, n, %)	9 (42.9%)	4 (44.4%)		1.0000
Volumen tumor residual, cc (mediana [p25 – p75])	0.59 [0 - 3.79]	0.25 [0 - 1.23]	0.7416	
Karnofsky Pre- operatorio				
Escala, mediana [p25 – p75]	85 [70 – 90]	80 [70 – 90]	0.6217	
Déficit (n, %)	10 (47.6%)	5 (55.6%)		0.7043
Recuperación ≤ 3 meses (n, %)	5 (50%)	2 (40%)		1.0000
Karnofsky Post- operatorio				
Escala, mediana [p25 – p75]	90 [75 – 100]	100 [90 – 100]		0.2280
Déficit (n, %)	4 (19.1%)	0 (0%)		0.2874
Tratamiento adyuvante				
Quimioterapia (n, %)	15 (71.4%)	9 (100%)		0.1405
Radioterapia (n, %)	18 (85.7%)	9 (100%)		0.5345

DISCUSIÓN

Hay reportes de factores asociados a un mejor pronóstico en glioblastoma IDH-wt, ninguno se ha establecido como predictor de sobrevida prolongada, la cual se considera según algunos estudios como sobrevida total >2años. Dentro de todas las variables analizadas en nuestro estudio sólo la edad fue estadísticamente significativa con una $p=0.0148$

Hay otros resultados reportados como relevantes en otros estudios como lo es el porcentaje de resección y volumen residual tumoral, sin embargo, se justifica la ausencia de relevancia estadística en el porcentaje de resección y volumen residual ya que uno de los criterios de inclusión en la cohorte era lograr máxima resección posible, siendo excluidas las biopsias o resecciones parciales.

Otros factores asociados a un mejor pronóstico es el uso de tratamiento adyuvante y Karnofsky, este es un grupo bastante homogéneo en cuanto a tratamiento adyuvante ya que por protocolo todos nuestros pacientes se envían al hospital de oncología a completar protocolo Stupp y en cuanto al Karnofsky, quizá con una población más grande se logre observar la diferencia reportada en otros estudios.

Si bien hay mucha investigación sobre factores moleculares sobre todo en países de primer mundo como Estados Unidos de América o Europa, es muy difícil en un país como el nuestro conseguir recursos para realizar análisis moleculares complejos para toda la población, por lo cual nosotros sólo contamos con el resultado de IDH, el cual al ser criterio de inclusión no se consideró como variable en el análisis estadístico, y el EGFR que se reporta en algunos trabajos como factor de mal pronóstico o de agresividad tumoral, progresión rápida de la enfermedad y MGMT que se reporta como predictor de respuesta a quimioterapia, sin embargo en nuestra población ambos resultaron sin significancia estadística.

Una de las limitantes del estudio fue el número de casos, si bien 45 pacientes se encontraban con el diagnóstico 15 pacientes contaban con datos incompletos lo cual los excluyó del análisis. Dejando a sólo 30 pacientes para el análisis.

CONCLUSIONES

La sobrevida en Glioblastoma IDH-nativo es corta, sin embargo, hay heterogeneidad en la sobrevida, con pacientes que alcanzan una mayor sobrevida libre de progresión tumoral y sobrevida total. Es importante el análisis de datos con el fin de encontrar parámetros pronósticos que nos ayuden a predecir la sobrevida de los pacientes, para mejorar la atención de estos pacientes.

A pesar de ser el tumor cerebral maligno más común, los tumores cerebrales intrínsecos son raros por lo cual es muy difícil conseguir un número tan alto de pacientes en hospitales que no sean de concentración como lo es el nuestro. Por lo que consideramos necesario que centros como el nuestro que reciben un alto volumen de pacientes con este diagnóstico que realicen estudios analíticos en busca no sólo de mejoras en el tratamiento sino también en la estadificación de pronóstico de estos pacientes.

En el ámbito limitado de la medicina pública de un país en vías de desarrollo es importante la adecuada racionalización de recursos puesto que nos encontramos en un área con muchas limitantes, por lo mismo es importante contar con herramientas esenciales que nos apoyen en la adecuada estratificación del pronóstico del paciente como lo es el IDH1/2.

ANEXO



GOBIERNO DE
MÉXICO



Fecha: 31 de julio de 2023

SOLICITUD DE EXCEPCION DE LA CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Para dar cumplimiento a las disposiciones legales nacionales en materia de investigación en salud, solicito al Comité de Ética en Investigación del Hospital de Especialidades "Bernardo Sepúlveda" del Centro Médico Nacional Siglo XXI que apruebe la excepción de la carta de consentimiento informado debido a que el protocolo de investigación FACTORES CLÍNICOS Y MOLECULARES ASOCIADOS A SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN TUMORAL Y SOBREVIDA TOTAL EN UNA COHORTE DE PACIENTES CON GLIOBLASTOMA IDH-NO MUTADO DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI es una propuesta de investigación sin riesgo que implica la recolección de los siguientes datos ya contenidos en la base datos de Gliomas del Centro Médico Nacional Siglo XXI:

- a) Edad
- b) Sexo
- c) Sobrevida libre de progresión tumoral y sobrevida total
- d) Porcentaje de resección y volumen residual tumoral
- e) Karnofsky pre y postquirurgico
- f) Quimioterapia y Radioterapia adyuvante
- g) Marcadores moleculares IDH, MGMT, EGFR

MANIFIESTO DE CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCION DE DATOS

En apego a las disposiciones legales de protección de datos personales, me comprometo a recopilar solo la información que sea necesaria para la investigación y esté contenida en el expediente clínico y/o base de datos disponible, así como codificarla para imposibilitar la identificación del paciente, resguardarla, mantener la confidencialidad de esta y no hacer mal uso o compartirla con personas ajenas a este protocolo.

La información recabada será utilizada exclusivamente para la realización del protocolo FACTORES CLÍNICOS Y MOLECULARES ASOCIADOS A SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN TUMORAL Y SOBREVIDA TOTAL EN UNA COHORTE DE PACIENTES CON GLIOBLASTOMA IDH-NO MUTADO DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI cuyo propósito es producto comprometido Tesis

Paseo de la Reforma No. 476, Mezzanine Oriente, Col. Juárez, Alcaldía Cuauhtémoc, C. P. 06600, Ciudad de México
Tel. 55 5238 2700, Ext. 10000, 10000. www.imss.gob.mx



2023
Año de
**Francisco
VILLA**



GOBIERNO DE
MÉXICO



GOBIERNO DE
MÉXICO

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones que procedan de conformidad con lo dispuesto en las disposiciones legales en materia de investigación en salud vigentes y aplicables.

Atentamente

Barbara Nettel Rueda

Médico No familiar asignado al Servicio de Neurocirugía del Centro Médico Nacional Siglo XXI

Investigador(a) Responsable

1	1
2	2
3	3
4	4
5	5
6	6
7	7
8	8
9	9
10	10
11	11
12	12
13	13
14	14
15	15
16	16
17	17
18	18
19	19
20	20
21	21
22	22
23	23
24	24
25	25
26	26
27	27
28	28
29	29
30	30

MANIFIESTO DE CONDENACION Y PROTECCION DE DATOS

El presente documento tiene como finalidad informar a los interesados sobre el uso de sus datos personales en el sistema de información que se encuentra en el Centro Médico Nacional Siglo XXI. Los datos personales que se recogen en este sistema son: nombre completo, fecha de nacimiento, sexo, estado civil, dirección, teléfono, correo electrónico, entre otros. Los datos personales que se recogen en este sistema son utilizados para el desarrollo de actividades de investigación en salud, así como para la atención de los servicios de salud que presta el Centro Médico Nacional Siglo XXI. Los datos personales que se recogen en este sistema no serán cedidos a terceros, ni serán utilizados para fines ajenos a los que se mencionan en este documento. Los datos personales que se recogen en este sistema serán tratados de acuerdo con lo establecido en la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares y en el Reglamento de la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares. Los datos personales que se recogen en este sistema serán tratados de acuerdo con lo establecido en la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares y en el Reglamento de la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares.

Paseo de la Reforma No. 476, Mexicana Oriente, Col. Juárez, Alcaldía Cuauhtémoc, C. P. 06600, Ciudad de México
Tel. 55 1220 2700, Ext. 10000, 10000. www.imss.gob.mx



BIBLIOGRAFÍA

1. WHO Classification of Tumours Editorial Board: Central nervous system tumours. Lyon (France): International Agency for Research Cancer; 2021. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 6). <https://publications.iarc.fr/601>
2. Ostrom QT, Cioffi G, Waite K, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2014-2018. *Neuro Oncol.* 2021 Oct 5;23(12 Suppl 2):iii1-iii105. doi: 10.1093/neuonc/noab200.
3. Jiang H, Yu K, Li M, Cui Y, Ren X, Yang C, Zhao X, Lin S. Classification of Progression Patterns in Glioblastoma: Analysis of Predictive Factors and Clinical Implications. *Front Oncol.* 2020 Nov 3;10:590648. doi: 10.3389/fonc.2020.590648.
4. Richardson TE, Kumar A, Xing C, Hatanpaa KJ, Walker JM. Overcoming the Odds: Toward a Molecular Profile of Long-Term Survival in Glioblastoma. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2020 Oct 1;79(10):1031-1037. doi: 10.1093/jnen/nlaa102.
5. Nakagawa Y, Sasaki H, Ohara K, Ezaki T, Toda M, Ohira T, Kawase T, Yoshida K. Clinical and Molecular Prognostic Factors for Long-Term Survival of Patients with Glioblastomas in Single-Institutional Consecutive Cohort. *World Neurosurg.* 2017 Oct;106:165-173. doi: 10.1016/j.wneu.2017.06.126.
6. Liu EM, Shi ZF, Li KK, Malta TM, Chung NY, Chen H, Chan JY, Poon MF, Kwan JS, Chan DT, Noushmehr H, Mao Y, Ng HK. Molecular landscape of IDH-wild type, pTERT-wild type adult glioblastomas. *Brain Pathol.* 2022 Nov;32(6):e13107. doi: 10.1111/bpa.13107.
7. Geisenberger C, Mock A, Warta R, et al. Molecular profiling of long-term survivors identifies a subgroup of glioblastoma characterized by chromosome 19/20 co-gain. *Acta Neuropathol* 2015;130:419–34
8. Galbraith K, Kumar A, Abdullah KG, et al. Molecular correlates of long survival in IDH-wildtype glioblastoma cohorts. *J Neuropathol Exp Neurol* 2020;79:843–54
9. Tripathi S, Vivas-Buitrago T, Domingo RA, Biase G, Brown D, Akinduro OO, Ramos-Fresnedo A, Sherman W, Gupta V, Middlebrooks EH, Sabsevitz DS, Porter AB, Uhm JH, Bendok BR, Parney I, Meyer FB, Chaichana KL, Swanson KR, Quiñones-Hinojosa A. IDH-wild-type glioblastoma cell density and infiltration distribution influence on supramarginal resection and its impact on overall survival: a mathematical model. *J Neurosurg.* 2021 Oct 29;136(6):1567-1575. doi: 10.3171/2021.6.JNS21925.
10. Hsu EJ, Thomas J, Maher EA, Youssef M, Timmerman RD, Wardak Z, Dan TD, Patel TR, Vo DT. Impact of CDKN2A/B, MTAP, and TERT Genetic Alterations on Survival in IDH Wild Type Glioblastomas. *Discov Oncol.* 2022 Nov 15;13(1):126. doi: 10.1007/s12672-022-00590-2.
11. Vivas-Buitrago T, Domingo RA, Tripathi S, De Biase G, Brown D, Akinduro OO, Ramos-Fresnedo A, Sabsevitz DS, Bendok BR, Sherman W, Parney IF, Jentoft ME, Middlebrooks EH, Meyer FB, Chaichana KL, Quiñones-Hinojosa A. Influence of supramarginal resection on survival outcomes after gross-total

- resection of IDH-wild-type glioblastoma. *J Neurosurg.* 2021 Jun 4;136(1):1-8. doi: 10.3171/2020.10.JNS203366.
12. Pesce A, Armocida D, Paglia F, Palmieri M, Frati A, D'Andrea G, Salvati M, Santoro A. IDH Wild-type Glioblastoma Presenting with Seizure: Clinical Specificity, and Oncologic and Surgical Outcomes. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg.* 2022 Jul;83(4):351-360. doi: 10.1055/s-0041-1735515.
 13. Michaelsen SR, Urup T, Olsen LR, Broholm H, Lassen U, Poulsen HS. Molecular profiling of short-term and long-term surviving patients identifies CD34 mRNA level as prognostic for glioblastoma survival. *J Neurooncol.* 2018 May;137(3):533-542. doi: 10.1007/s11060-017-2739-7.
 14. Van Dijken BRJ, Ankras AO, Stormezand GN, Dierckx RAJO, Jan van Laar P, van der Hoorn A. Prognostic value of 11C-methionine volume-based PET parameters in IDH wild type glioblastoma. *PLoS One.* 2022 Feb 25;17(2):e0264387. doi: 10.1371/journal.pone.0264387.
 15. Bagley SJ, Till J, Abdalla A, Sangha HK, Yee SS, Freedman J, Black TA, Hussain J, Binder ZA, Brem S, Desai AS, O'Rourke DM, Long Q, Nabavizadeh SA, Carpenter EL. Association of plasma cell-free DNA with survival in patients with IDH wild-type glioblastoma. *Neurooncol Adv.* 2021 Jan 16;3(1):vdab011. doi: 10.1093/noajnl/vdab011.
 16. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005;352:987–96.
 17. Bunevicius A, Pikis S, Kondziolka D, Patel DN, Bernstein K, Sulman EP, Lee CC, Yang HC, Delabar V, Mathieu D, Cifarelli CP, Arsanious DE, Dahshan BA, Weir JS, Speckter H, Mota A, Tripathi M, Kumar N, Warnick RE, Peker S, Samanci Y, Barnett G, Hefnawi FE, Al Sideiri G, Sheehan J. Stereotactic radiosurgery for IDH wild type glioblastoma: an international, multicenter study. *J Neurooncol.* 2021 Dec;155(3):343-351. doi: 10.1007/s11060-021-03883-8.
 18. Alzial G, Renoult O, Paris F, Gratas C, Clavreul A, Pecqueur C. Wild-type isocitrate dehydrogenase under the spotlight in glioblastoma. *Oncogene.* 2022 Jan;41(5):613-621. doi: 10.1038/s41388-021-02056-1.
 19. Mijderwijk HJ, Nieboer D, Incekara F, Berger K, Steyerberg EW, van den Bent MJ, Reifenberger G, Hänggi D, Smits M, Senft C, Rapp M, Sabel M, Voss M, Forster MT, Kamp MA. Development and external validation of a clinical prediction model for survival in patients with IDH wild-type glioblastoma. *J Neurosurg.* 2022 Jan 14:1-10. doi: 10.3171/2021.10.JNS211261.
 20. Gittleman H, Cioffi G, Chunduru P, Molinaro AM, Berger MS, Sloan AE, Barnholtz-Sloan JS. An independently validated nomogram for isocitrate dehydrogenase-wild-type glioblastoma patient survival. *Neurooncol Adv.* 2019 May-Dec;1(1):vdz007. doi: 10.1093/noajnl/vdz007.