



**FACTORES ASOCIADOS A LARGA SUPERVIVENCIA
EN PACIENTES CON GLIOBLASTOMA.
REVISIÓN SISTEMÁTICA**

Facultad Ciencias de la Salud. Grado en Medicina

Curso académico 2020-2021

Autor: Claudio Piqueras Sánchez

Tutor: Dr. Luis Germán González Bonet

En Castellón, 3 de mayo de 2021

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, me gustaría expresar mis agradecimientos al Dr. González Bonet, ya que sin los recursos y consejos aportados este proyecto hubiese sido mucho más complicado.

En segundo lugar, remarcar el enorme apoyo recibido por mi familia, en especial por mi tío y por mi padre los cuales me han guiado no sólo en la realización de este trabajo, sino a lo largo de toda la carrera, formándome en los valores del esfuerzo y el trabajo.

Por último, agradecer el apoyo continuo de mis amigos, los cuales han sido un pilar fundamental durante todos estos años, en especial este último, complicado para todos.

Lo único que puedo decir es ¡GRACIAS! Sin vosotros nada hubiese sido posible.

ÍNDICE

1. HOJA DE AUTORIZACIÓN DEL TUTOR.....	4
2. ABREVIATURAS.....	5
3. RESUMEN.....	6
4. ABSTRACT.....	7
5. EXTENDEDE SUMMARY.....	8
6. INTRODUCCIÓN.....	10
6.1 Antecedentes.....	10
6.2 Justificación.....	18
6.3 Objetivos.....	18
7 METODOLOGÍA.....	19
7.1 Criterios de elegibilidad.....	19
7.2 Fuentes de información.....	20
7.3 Estrategia de búsqueda.....	21
7.4 Selección de estudios.....	22
7.5 Extracción y lista de datos.....	22
7.6 Riesgo de sesgo en los estudios individuales.....	23
7.7 Síntesis de resultados de evidencia científica.....	23
7.8 Análisis cuantitativo.....	23
8 RESULTADOS.....	23
8.1 Selección de estudios.....	23
8.2 Características de los estudios.....	25
8.3 Síntesis de los resultados.....	30
8.3.1 Factores sociodemográficos, clínicos y de tratamiento.....	30
8.3.2 Factores genético-moleculares.....	34
8.4 Análisis del riesgo de sesgo.....	38
9 DISCUSIÓN.....	39
9.1 Limitaciones del estudio.....	45
10 CONCLUSIÓN.....	46
11 BIBLIOGRAFÍA.....	48
12 ANEXO.....	57

1. HOJA DE AUTORIZACIÓN DEL TUTOR



TRABAJO DE FIN DE GRADO (TFG)- MEDICINA

EL/LA PROFESOR/A TUTOR/A hace constar su **AUTORIZACIÓN** para la Defensa Pública del Trabajo de Fin de Grado y **CERTIFICA** que el/la estudiante lo ha desarrollado a lo largo de 6 créditos ECTS (150 horas)

TÍTULO del TFG: **FACTORES ASOCIADOS A LARGA SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON GLIOBLASTOMA. REVISIÓN SISTEMÁTICA**

ALUMNO/A: Claudio Piqueras Sánchez

DNI: 48837747F

PROFESOR/A TUTOR/A: Luis Germán González Bonet

LUIS GERMAN | Firmado digitalmente
GONZALEZ | por LUIS GERMAN |
BONET | GONZALEZ | BONET
Fecha: 2021.04.24
23:05:53 +02'00'

Fdo (Tutor/a):

2. ABREVIATURAS

- **SNC:** Sistema Nervioso Central
- **GB:** Glioblastoma
- **ENCR:** “European Network of Cancer Registries”
- **CBTRUS:** “Central Brain Tumor Registry of the United States”
- **EEUU:** Estados Unidos
- **OMS:** Organización Mundial de la Salud
- **GBCG:** Glioblastoma de células gigantes
- **LAL:** Leucemia Aguda Linfoide
- **TC:** Tomografía Computarizada
- **RM:** Resonancia Magnética
- **RMS:** Espectroscopia de Resonancia Magnética
- **RTK:** Receptor de Tirosina Quinasa
- **PI3K:** Fosfatidil Inositol 3-quinasa
- **RB1:** Retinoblastoma 1
- **EGFR:** Receptor de crecimiento epidérmico
- **P TEN:** fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato 3-fosfatasa
- **MGMt:** Metilguandina-DNA metiltransferasa
- **TP53:** Proteína Tumoral 53
- **IDH:** Isocitrato Deshidrogenasa
- **PDGFRA:** factor de crecimiento derivado de plaqueta
- **NEFL:** Neurofilamento Liviano
- **QTRT:** Quimioradioterapia
- **NCDB:** “National Cancer Database”
- **QT:** Quimioterapia
- **CABRA1:** Receptor alfa 1-ácido gama-amino-butírico
- **SYT1:** Sinaptotagmina 1
- **RT:** Radioterapia
- **Gy:** Grays
- **TMZ:** Temozolamida
- **TTF:** “Tumor Treating Fields”
- **ADN:** Ácido desoxirribonucleico
- **HSV:** Virus Herpes Simple
- **MeSH:** “Medical Subject Heading”
- **QUIPS:** “Quality in Prognostic Studies”
- **LTS:** “Long-Term Survival”
- **STS:** “Short-Term Survival”
- **VLTS:** “Very long-term survival”
- **ETS:** “Extreme-Term Survival”
- **mLTS:** “median Long-Term Survival”
- **TERT:** Telomerasa transcriptasa inversa
- **KPS:** “Karnovsky Performance Status”
- **ATRX:** “Alpha Thalassemia/Mental Retardation Syndrome X-linked”
- **ARN:** Ácido ribonucleico.
- **OR:** “Odds Ratio”
- **IC:** Intervalo de confianza
- **TGCA:** “The Cancer Genome Atlas Program”

3. RESUMEN

Introducción: El glioblastoma es el tumor maligno primario más frecuente del Sistema Nervioso Central, cuyo pronóstico sigue siendo funesto. Sin embargo, existen algunos casos de pacientes que alcanzan supervivencias superiores a 3 años.

Objetivos: Determinar qué factores clínicos, sociodemográficos, anatómopatológicos, genético-moleculares o de tratamiento se encuentran asociados a los casos de larga supervivencia en pacientes adultos diagnosticados de glioblastoma.

Metodología: Se realizó una búsqueda sistemática en PubMed, Scopus, SciELO y The Cochrane Library mediante la introducción de palabras clave y la aplicación de los criterios de elegibilidad. Se elaboró una tabla con la extracción de datos y se realizó un análisis del riesgo de sesgo mediante la herramienta QUIPS.

Resultados: Se evaluaron 11 estudios de pronóstico realizados entre 2007 y 2020, que analizaron un total de 91.616 pacientes de los cuales 9.068 tuvieron supervivencias superiores a 3 años.

Los pacientes de larga supervivencia demostraron ser significativamente más jóvenes, tener mejores estados preoperatorios, tumores localizados preferentemente en la corteza cerebral (cortico-subcortical) sin invasión de la zona subventricular, y mayor componente oligodendroglial o con la variante histológica de células gigantes en comparación con el grupo control.

Generalmente estos pacientes eran sometidos a resecciones totales o subtotales acompañados de quimiorradioterapia.

Las características tumorales predominantes de los pacientes supervivientes a largo plazo fueron mayor presencia de metilación MGMT, índices superiores de mutación IDH1/2, mayores presencias de codelección 1p/19q y ausencia de amplificación EGFR en los casos de IDH1/2 mutado, ausencia de mutación TERTp, mayores tasas de mutación en DAXX en ausencia de mutación IDH y menos índices de expresión Ki67 cuando se comparaban con los supervivientes del grupo control.

Conclusión: La edad, la amplitud de la resección, el tratamiento trimodal, la localización superficial del tumor, y la metilación del promotor MGMT parecen ser factores predictores independientes de larga supervivencia.

Palabras clave: glioblastoma, larga supervivencia, pronóstico, características clínicas, biomarcadores, predictores de larga supervivencia.

4. ABSTRACT

Introduction: Glioblastoma is the most common primary malignant tumor of Central Nervous System; whose prognostic remains dismal. However, there are some cases of patients who survive for more than 3 years.

Objectives: To determine which sociodemographic, clinical, histopathological, molecular-genetics and treatment-related factors which are associated with long survival cases in adult patients newly diagnosed with glioblastoma.

Methods: A systematic literature search of PubMed, Scopus, SciELO and The Cochrane Library was carried out by entering keywords and applying the eligibility criteria. A data extraction table was compiled and risk of bias analysis was performed using the QUIPS tool.

Results: Eleven prognostic studies, conducted between 2007 and 2020, were assessed. They look at a total of 91.619 patients of whom 9.068 had survival longer than 3 years.

Long-term survival patients proved to be significantly younger, have better pre-operative health status, tumors preferentially located in cerebral cortex (cortico-subcortical) without subventricular zone invasion, and high oligodendroglial component level or giant cell variant when compared with the control group.

Those patients generally underwent total or subtotal resections followed by chemoradiotherapy.

The predominant tumor characteristics of those patients were higher presence of MGMT methylation, higher IDH1/2 mutation rates, higher presences of 1p/19q co-deletion and absence of EGFR amplification in IDH1/2 mutated cases, absence of TERTp mutation, higher rates of DAXX mutation in the absence of IDH mutation and lower rates of Ki67 expression when compared to control survivors.

Conclusions: Age, extent of resection, trimodal treatment, superficial tumor's location, and MGMT promoter methylation appears to be independent predictors factor of long survival.

Keywords: glioblastoma, long-term survival, prognostic, clinical characteristics, biomarkers, long-term survival predictors.

5. EXTENDED SUMMARY

Introduction: Glioblastoma accounts for approximately 54% of brain tumors, being the most frequent malignant primary tumor in Central Nervous System. It is recognized as the most malignant and worst prognostic neoplasm inside glial tumors.

Despite the different therapies developed since 1970, large changes in survival have not been observed, there being variations between different studies to an average of 15-20 months.

Nevertheless, there are some cases of patients who have survivals that are to be considered as unusually long (above 3-year survival). The study and analysis of these cases could have important implications in the differential prognostic of each case and the possible development of new therapeutic targets.

Objectives: To determine sociodemographic, clinical, histologic, and molecular-genetic and therapeutic factors related to the long-term survival of adult patients diagnosed with glioblastoma. To establish disparities between different long-term survival criteria.

Methods: From November 2020 to January 2021, a systematic literature search of MEDLINE, Scopus, SciELO and The Cochrane Library databases, was carried out by entering keywords like; “glioblastoma”; “GBM”; “long-term survival”; “3-year survival”; “3-year survivors”; “cure”; “clinical characteristics”; “clinical features”. We added studies that met our inclusion criteria: articles written in Spanish, English or French, prospective or retrospective longitudinal studies, above 3-year survival group analysis, and cases with histopathological revision. Studies published before 2005, which assessed less than 5 factors, with pediatric population or who were treated with biological or molecular targeted therapies, and which would include grade I, II, or III gliomas in OMS classification were excluded. Subsequently, a data extraction table was developed where the following data from each of the studies were included: title, main author, country and publication date, sample size of each survival group, variables assessed, outcome measured, study results. The QUIPS tool for prognostic studies was used as a risk of bias analysis method.

Results: Eleven prognostic retrospective studies, conducted between 2007 and 2020, were assessed. They look at a total of 91.619 patients of whom 9.068 had survivals longer than 3 years.

Patients who survived more than 3 years were younger, had better pre-operative health status, whose tumors were unifocal located with cortico-subcortical involvement

without subventricular tumor invasion (10 mm away from ventricle), greater oligodendroglial component or giant cell histological variant than the control group. Furthermore, there was a trend towards parity between the men and women ratio in the long-term survival group. This suggest that it could have a prognostic role without becoming an independent predictor of long-term survival.

Regarding the long-term survivor's treatment, these had higher total or subtotal resection rates and were treated with adjuvant chemoradiotherapy.

In relation to molecular-genetic alterations of long-term survivors, some factors stand out: higher MGMT methylation which is matched up with lower MGMT protein expression, higher IDH1/2 mutation rates associated with larger oligodendroglial component, EGFR mutation absence or 1p/19q co-deletion, higher PDGFRA amplification frequency when it is on bound with IDH1/2 wild-type, DAXX mutation in the absence of IDH1/2 and H3F3 mutation, lower TERTp mutation and Ki67 expression rates (under 10%), with the existence of an alteration in one of the typical glioblastoma pathways (RTK/PI3K, TP53, RB1).

When comparisons were made between 3-year survival groups and longer survivals, a general increase in the number of good prognostic factors was observed, nevertheless, younger age was the only independent predictor of very long-term survival.

Conclusions: Age, the extent of resection and adjuvant treatment, tumor location, with MGMT promoter methylation status have been shown to be factors strongly associated with long-term survival.

Other factors such as pre-operative health status, sex, location in a specific cerebral lobe, larger oligodendroglial component, IDH1/2 mutation, EGFR amplification absence, 1p/19q co-deletion, TERTp mutation absence, PDGFRA amplification, and DAXX mutation, together with different factors combination, in turn, could have an effect on long-term survival probabilities.

In summary, long-term survival patients with glioblastoma seem to have more favorable clinical characteristics that increase survival and give rise to more intensive therapies. In turn, with regards to molecular-genetics factors, it is necessary to develop further knowledge about this complex interaction network involving the main pathways of glioblastoma carcinogenesis, which have high influences on both general and long-term survival as well as the development of less aggressive tumors and better responses to standard treatment. However, further research with sufficiently large cohorts is required to make more robust assertions.

6. INTRODUCCIÓN

6.1 ANTECEDENTES

Aunque los tumores del Sistema Nervioso Central (SNC) representan únicamente el 2% de todas las neoplasias, cada vez están cobrando más importancia gracias al desarrollo de nuevas terapias que están mejorando la supervivencia, con el consecuente aumento de prevalencia de estas patologías en la población.¹⁻²

El glioblastoma (GB) es el tumor primario maligno más frecuente del SNC,³ constituyendo el 54% de todos los gliomas y el 16% de tumores del SNC.⁴ Es reconocido como la neoplasia de mayor malignidad y peor pronóstico dentro de los tumores gliales, a pesar del amplio arsenal terapéutico que ha sido ensayado y utilizado hasta el momento.³

Epidemiología

Con respecto al registro de incidencia de los tumores del SNC, se tiene como primeras referencias en Europa las recomendaciones de la “European Network of Cancer Registries” (ENCR)² de 1998, y en EEUU, la iniciativa “Central Brain Tumor Registry of the United States” (CBTRUS)⁵ propuesta en 2004. Sin embargo, es importante remarcar que a nivel europeo pocos países cumplieron con las recomendaciones de la ENCR y por ello las estimaciones de la incidencia han podido verse influidas por este escaso y heterogéneo registro de tumores.⁵

En España, en 2017, *Fuentes-Raspall R et al.*⁶, publicaron el primer estudio que analizaba la incidencia de tumores malignos del SNC, tomando como referencia la normativa de CBTRUS para su registro y así establecer comparaciones fiables de las diferentes medidas de frecuencia.

La incidencia del glioblastoma en EEUU se encuentra aproximadamente sobre los 3,69 casos por cada 100.000 habitantes al año.^{4,7} En España la incidencia de glioblastoma se encuentra entre 3,80 y 4,57 casos por cada 100.000 habitantes, siendo la edad media de diagnóstico de 64 años, sustancialmente superior a la edad media de diagnóstico de tumores del SNC (57,89 años), con un pico entre los 75 y 84 años, aunque su aparición puede producirse a cualquier edad.⁶

A su vez, realizando un análisis más detallado encontramos diferencias en la incidencia respecto al sexo, las cuales han sido ampliamente estudiadas. En España, la incidencia de glioblastoma en el varón es de 5,05 casos/100.000 habitantes mientras que en la mujer se encuentra en 3,44 casos/100.000 habitantes.⁶ Estos datos se ven

apoyados por multitud de estudios que señalan una mayor incidencia en el varón, asociándolo con tumores más agresivos y con posiblemente menor supervivencia.^{6,8-10}

Histopatología

Según la última clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), revisada por última vez en el año 2016, donde se introducen aspectos novedosos como la importancia del análisis genético y molecular, el glioblastoma se corresponde con un astrocitoma de grado IV.¹¹⁻¹²

A nivel anatomopatológico, el glioblastoma deriva de la degeneración maligna de los astrocitos. Dentro de los criterios diferenciadores del glioblastoma clásico se encuentran la invasión microvascular y la presencia de necrosis cuyos hallazgos son necesarios para establecer el diagnóstico.¹² De hecho, ya en el año 2000, *Kraus JA et al.*¹³ expusieron la importancia fundamental del análisis anatomopatológico para el correcto diagnóstico, y, sobre todo, para poder realizar estudios de análisis de supervivencia fiables.

Clásicamente, el glioblastoma ha sido clasificado en dos tipos atendiendo a la progresión o no de un glioma de grado menor (grado II o III), aparte de ciertas características histológicas que los diferencian.¹⁴

El glioblastoma primario se desarrolla a partir de mutaciones *de novo*, habiéndose descartado progresión a partir de un glioma de grado menor, mientras que el glioblastoma secundario se desarrolla a partir de un glioma de grado II o III.² La mayoría de casos se corresponden con glioblastomas primarios (90%), siendo los pacientes que los desarrollan de mayor edad que los pacientes con glioblastomas secundarios, estando estos últimos asociados a mejor pronóstico.¹⁴ Las principales características moleculares de los dos subtipos se pueden encontrar en la **Ilustración 1**.

La última actualización de la OMS incluye en el grupo de glioblastomas primarios tres variantes más allá de la clásica: GB de células gigantes, gliosarcoma y GB epitelioides. Sin embargo, existen bastantes morfologías histológicas distintas que no quedan incluidas como variantes¹².

El **glioblastoma de células gigantes** (GBCG) se corresponde con un subtipo poco frecuente de glioblastoma caracterizado por un predominio de células gigantes multinucleadas con abundante citoplasma eosinofílico.¹⁵ No es una variante muy común dentro de los GB, representando únicamente el 1% de los casos, aunque se estima que en la población pediátrica este porcentaje podría ser sustancialmente superior.¹⁶⁻¹⁷ Junto

a esta tendencia de desarrollo en edades más tempranas, el GBCG se asocia un predominio de casos sobre el varón y presenta mejor supervivencia.¹⁸

La segunda de las variantes reportadas en la actualización de la OMS, es el **gliosarcoma**, el cual representa el 2% de los GB. Esta variante histológica tiene una morfología bifásica, con un componente glial y un componente mesenquimal metaplásico, afectando predominantemente al sexo masculino, siendo más común en el lóbulo temporal y asociándose a un comportamiento más agresivo.¹⁹

Por último, el **glioblastoma epitelioides** está conformado por células de aspecto uniforme, con crecimiento en sábana, núcleo lateralizado y nucléolo prominente, característico de adultos jóvenes y niños. Sin embargo, tiene un pronóstico desfavorable comparado con otro tipo de GB^{11,20}.

Etiología

La etiología del GB sigue siendo desconocida, ya que los múltiples estudios desarrollados con el objetivo de encontrar exposiciones ambientales que pudieran aumentar las probabilidades de aparición del glioblastoma no han podido establecer conclusiones definitivas.^{21,22}

En un estudio de 2003 por *Salvati et al.*²³, se obtuvo correlación entre la exposición a radiación ionizante y desarrollo de GB, sobre la cual fue estimado un riesgo de desarrollo de glioblastoma del 2,5%. En este mismo estudio también se observó un mayor desarrollo de glioblastomas entre pacientes tratados de Leucemia Aguda Linfocítica (LAL), aunque no se pudo establecer si ese aumento en la incidencia provocada por la LAL o consecuencia del tratamiento quimioterápico empleado.²³

Presentación clínica

El glioblastoma tiene una expresión clínica sumamente heterogénea, dependiente del tamaño del tumor y la localización del mismo junto a síntomas inespecíficos como dolor de cabeza, mareo, letargo, crisis epilépticas, problemas de memoria que suelen ser comunes independientemente de la localización, dificultando y retrasando en muchos casos el diagnóstico del tumor.²⁴

Estudios por técnicas de imagen

Una vez fundamentada la sospecha clínica, se procede a realizar pruebas de imagen tales como Tomografía Computarizada (TC) o Resonancia Magnética (RM) donde suele objetivarse una masa con captación irregular de contraste, mostrando una hipodensidad

central y rodeado de edema en el tejido circundante que provoca borramiento del surco, efecto de masa del tumor sobre estructuras adyacentes.²¹

Subtipos moleculares de GB

La caracterización molecular de los glioblastomas ha adquirido especial importancia en los últimos años, hallándose eventos genéticos importantes dentro de la vía carcinogénica del glioblastoma como es la desregulación de la señalización del factor de crecimiento a través de la amplificación y activación anómala de los genes del receptor tirosina quinasa (RTK), la activación de la ruta de la fosfatidil inositol 3-quinasa (PI3K) y la inactivación de las vías supresoras de tumores de p53 y retinoblastoma.²⁵ Por ello, la última actualización de la OMS de los tumores del Sistema Nervioso Central en 2016 introdujo las características moleculares de los subtipos de glioblastoma.¹¹

Los glioblastomas primarios suelen tener una sobre-expresión de receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR), pérdida de heterogeneidad de 10q, mutación de fosfatidilinositol-3,4,5-trisfosfato 3-fosfatasa (PTEN) y metilaciones en O⁶-metilguanina-DNA metiltransferasa (6-MGMT) aunque esta última puede verse en todo tipo de glioblastomas²⁶⁻²⁷.

En los glioblastomas secundarios suelen ser comunes las mutaciones de la proteína tumoral 53 (TP53), pérdida de 19q y mutación de la isocitrato deshidrogenasa (IDH), presente en un 80% de los astrocitomas anaplásicos y los gliomas invasivos de los que deriva el glioblastoma secundario.²⁷⁻²⁸

En 2010, *Verhaak et al.*²⁹ desarrollaron el modelo anteriormente propuesto por *Phillips et al.*³⁰, por el que establecieron una subclasificación atendiendo a los diferentes perfiles de expresión molecular (subtipos proneural, neural, clásico y mesenquimal).²⁹

Dentro de las características moleculares de la variante **proneural** suele ser común la mutación en TP53, IDH1, amplificación del receptor A del factor de crecimiento derivado de plaqueta (PDGFRA), conservándose intactos EGFR y PTEN.³⁰

La segunda variante descrita por *Verhaak et al.* es el subtipo **neural**, con expresión característica de marcadores neurales (neurofilamento liviano (NEFL), receptor de subunidad alfa 1-ácido gama-amino-butirico (CABRA1), sinaptotagmina 1 (SYT1) y transportador sodio-cloro (SLC12A5), junto con sobreexpresión de EGFR, aunque no tan característica.³⁰

En tercer lugar, se encuentra la variante **clásica** donde es habitual la mutación y amplificación de EGFR junto con la pérdida de la proteína 16INK4A.³⁰

Por último, la variante **mesenquimal**, se caracteriza por mutaciones en TP53, NF1, PTEN, junto con sobreexpresión de MET, CD44 y MERTK.³⁰

De las cuatro variantes establecidas, el subtipo proneural es el que se desarrolla en pacientes más jóvenes y tiene mejor pronóstico con respecto al resto de subtipos, aunque este mejor pronóstico únicamente se hace patente cuando el perfil molecular proneuronal se encuentra asociado a la mutación IDH.³⁰

Marcadores moleculares con más relevancia clínica

Dentro de los diferentes marcadores moleculares mencionados, es necesario destacar una serie de ellos que tienen especial relevancia clínica debido a sus implicaciones pronósticas o de tratamiento.

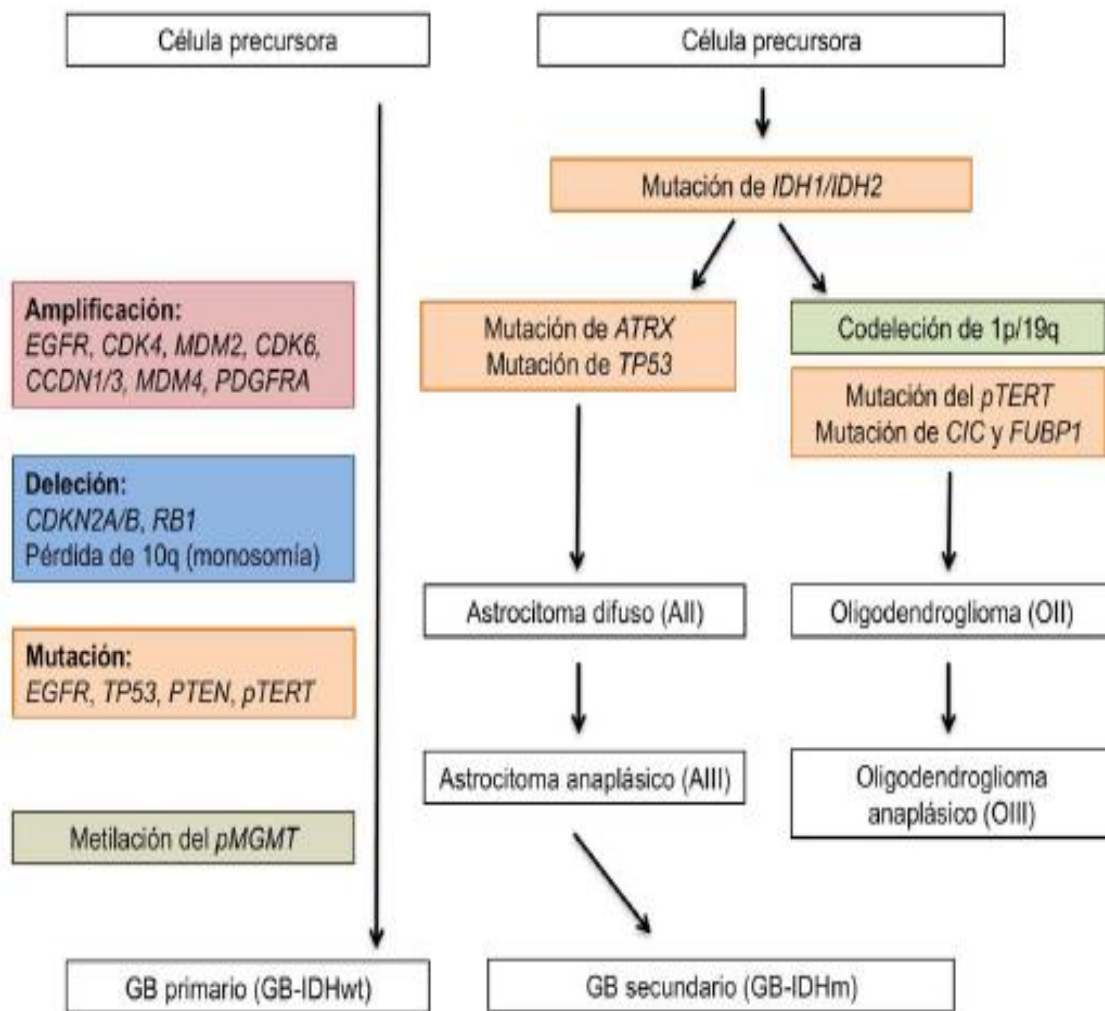


Ilustración 1. Esquema de las principales alteraciones de los glioblastomas primarios y secundarios (obtenido de Carrato C.)³¹

Mutación IDH1 y 2

El descubrimiento de la mutación IDH supuso un gran avance dentro de la investigación molecular del glioblastoma. El primer estudio en describirlas lo realizaron *Parson y colaboradores* en 2008, donde detectaron la presencia de la mutación en la enzima Isocitrato Deshidrogenasa en el 12% de las muestras analizadas añadiendo observaciones sobre la posible importancia clínica de la misma y estableciendo la preferencia de la variante mutada sobre pacientes jóvenes (33 años de media con respecto a los 53 años de los pacientes con IDH no mutado).³²

La mutación en el gen Isocitrato Deshidrogenasa conlleva el aumento de la capacidad de la enzima resultante de catalizar la reducción de α -cetoglutarato a 2-hidroxioglutarato, provocando la acumulación de este oncometabolito siendo uno de los eventos iniciales en la carcinogénesis.³³⁻³⁴

Metilación del promotor MGMT

El gen O6-Metilguanina-DNA-metiltransferasa (MGMT) se encuentra localizado en el cromosoma 10q26.³⁵ A partir de este se obtiene la proteína MGMT, la cual tiene una función reparadora sobre el ADN.³⁶

En condiciones normales, en el cerebro humano la proteína MGMT se encuentra en bajas concentraciones, pero en ciertos tumores como los del SNC está expresada la proteína se encuentra en niveles muy superiores a los normales.³⁷ Así, teniendo en cuenta que la proteína se encarga de la neutralización del efecto citotóxico de las sustancias alquilantes, mediante la reparación del ADN, se pueden intuir los índices de resistencia que tienen este tipo de tumores a la quimioterapia con agentes alquilantes.³⁶

En la variante hipermetilada del promotor MGMT, la expresión de esta proteína se encuentra inhibida, hecho que impide que se pueda reparar el ADN dañado por el uso de agentes alquilantes.³⁶

Anomalías en EGFR

La mayoría de los glioblastomas presentan anomalías genéticas en la vía de la señalización del receptor de tirosin-quinasa, cuya ruta más representativa es el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).³⁸ Otras rutas con representación menor serían las del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR) y MET.³⁸

La prevalencia de alteraciones en EGFR dentro de los glioblastomas varía en la literatura situándose aproximadamente entre el 40-60% de los casos.³⁸⁻⁴⁰

Se han observado dos tipos de alteraciones EGFR en glioblastomas: la amplificación EGFR, la cual lleva a una mayor activación de proteínas transductoras de señal, y activadoras de la transcripción (STAT), y la delección de los exones 2-7, que lleva la formación de la variante III del EGFR, permaneciendo siempre activado sin necesidad de contacto con el ligando.⁴¹ Estas alteraciones son bastante características del glioblastoma pese a que las alteraciones del EGFR pueden observarse en otras neoplasias.⁴¹

La alta prevalencia de esta mutación en los glioblastomas lo ha convertido en una diana terapéutica, sin embargo, ciertos estudios señalan que la gran heterogeneidad intratumoral respecto del estado alterado de EGFR contribuye al fracaso de terapias dirigidas.⁴²⁻⁴³

Tratamiento y pronóstico

El protocolo de tratamiento del glioblastoma ha sido objeto de estudio mediante la realización de numerosos ensayos clínicos, con el fin de establecer mejoras en la supervivencia que inicialmente se situaba en unos 3-4 meses.⁴⁴

En la década de 1970 empezaron a observarse resultados en los que la radioterapia (RT), con dosis acumulada de 40 a 60 Gy, mejoraba muy notablemente la supervivencia, con medias de hasta 11 meses, aceptándose como tratamiento de elección.⁴⁵⁻⁴⁸

En esa época también se comenzó a realizar ensayos clínicos con líneas de tratamiento que incluían nitrosureas (carmustina, lomustina, etc.) con las que algunos reportaron una mejoría media en la supervivencia comparada con la RT aislada de 10-14 meses.⁴⁹⁻⁵⁰

El paradigma del tratamiento del glioblastoma cambió radicalmente en 2005, con el estudio publicado por *Stupp et al.*⁵¹, en el que se evaluaba la eficacia de la temozolamida (TMZ) como tratamiento adyuvante junto a la RT. El protocolo consistió en, tras la realización de una resección quirúrgica lo más amplia posible, administrar posoperatoriamente RT a dosis de 60 Gy, concomitantemente TMZ seguida de 6 ciclos de TMZ post-RT, durante 6-12 meses.⁵¹ Este régimen terapéutico reportó supervivencias medias y a 2 años para el grupo RT+TMZ de 14,6 meses y 26,5%, respectivamente, frente a 12,1 meses y 10,4% con el uso exclusivo de RT.⁵¹

En 2013, la introducción de campos electromagnéticos de tratamiento del tumor (tumor treating fields –TTF-) se mostró como una posibilidad de avance en el tratamiento del glioblastoma. Posteriormente Stupp et al. analizó los TTF de baja intensidad (1-2 V/cm) y frecuencia intermedia (100-200 kHz) mostrándose efectiva en dos estudios aleatorizados para la mejora de la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global en 3 meses.⁵³⁻⁵⁴

Con el auge de la genética molecular y los procesos de detección de las diferentes variantes moleculares de glioblastomas surgieron numerosos ensayos clínicos que evaluaban fármacos dirigidos a actuar contra dichas alteraciones, entre los que destacan: estudios orientados a testar tratamiento dirigido contra la variante III de EGFR mediante el uso de erlotinib/gefitinib, los cuales no mostraron eficacia en el tratamiento de glioblastomas⁵⁵, investigaciones acerca de posibles vacunas (CDX-110) frente a EGFR, de las cuales no se obtuvo un resultado favorable⁵⁶ y vacunas dirigidas contra ciertos antígenos, algunas de las cuales, en fases tempranas han demostrado promover respuesta inmune contra la célula tumoral.⁵⁷⁻⁵⁸

A principios del siglo XXI también se comenzó a investigar terapias novedosas basadas en el uso de virus oncolíticos, tanto mediante la destrucción directa por parte de virus que presentan tropismo por células cancerosas, como por la activación del sistema inmune.⁵⁹ Diferentes estudios han investigado algunos con el fin de optimizar la supervivencia de los pacientes con glioblastomas, presentando resultados prometedores en fases tempranas tanto los virus de ADN, el HSV-1 modificado⁶⁰ y el adenovirus⁶¹ (actualmente en fase I), así como los virus de ARN del tipo reovirus⁸² y el virus de la enfermedad de Newcastle⁶³. Sin embargo, siguen existiendo grandes dificultades dentro de la aplicación exitosa de estas terapias, tales como el microambiente inmunosupresor que genera el glioblastoma, la presencia de la barrera hemato-encefálica que dificulta la administración o la presencia de memoria inmunitaria contra virus utilizados en las terapias⁶⁴.

A pesar de estas terapias agresivas, desafortunadamente, un porcentaje considerable de tumores recaen, y la mayoría de los pacientes con GBM muere en menos de 21 meses,⁵⁴ siendo la supervivencia media en 15-20 meses^{54,65}. Factores como el alto potencial invasivo e infiltrativo, la existencia de varias vías de resistencia y la alta heterogeneidad intra e inter tumoral, son responsables de que el glioblastoma siga teniendo un pronóstico pésimo.⁶⁶

6.2 JUSTIFICACIÓN

Tras la introducción del protocolo de tratamiento Stupp se obtuvo una mejora en el pronóstico, sobre el cual se han realizado nuevas actualizaciones que han dilucidado supervivencias ligeramente superiores. Sin embargo, ninguna se ha impuesto sobre la ya establecida en 2005, por lo que el pronóstico sigue siendo bastante reducido.⁵¹

A pesar de ello a lo largo de la historia se han encontrado casos que se han desmarcado de esa progresión, consiguiendo supervivencias considerablemente largas comparadas con las establecidas como estándar.⁶⁷⁻⁶⁸

Por lo que el conocimiento de las características que puedan estar relacionadas con la supervivencia a largo plazo es un aspecto de vital importancia que podría contribuir a establecer pronósticos diferenciales entre pacientes dependiendo de la concurrencia de los factores pronósticos. De ese modo permitirá, a su vez, ampliar el estudio de nuevas dianas terapéuticas que desemboquen en investigaciones de nuevas terapias donde se pueda atribuir los efectos reales de estas terapias sobre la supervivencia sin la posible interferencia desigual de factores pronósticos desconocidos.

Por ello, se hace necesario una revisión de la evidencia científica para determinar los principales factores relacionados con supervivencias inusualmente largas en pacientes con glioblastoma, contando con un enfoque lo más amplio y homogéneo posible.

6.3 OBJETIVOS

Determinar qué factores se encuentran asociados a casos larga supervivencia en pacientes diagnosticados de glioblastoma.

Realizando un análisis más específico de los objetivos encontramos:

Objetivo principal:

- Establecer factores sociodemográficos, clínicos, anatomopatológicos, genéticomoleculares y/o terapéuticos predictores de larga supervivencia en pacientes diagnosticados de glioblastoma.

Objetivo secundario:

- Evaluar las diferencias encontradas entre diferentes criterios temporales de larga supervivencia.
- Establecer perfiles de paciente con mayores probabilidades de supervivencia a largo plazo.

7. METODOLOGÍA

Con el propósito de cumplir los objetivos establecidos en este estudio se ha llevado a cabo una revisión de la evidencia científica actual sobre el análisis de casos de larga supervivencia en pacientes con glioblastoma siguiendo las recomendaciones establecidas en la declaración PRISMA (2009).⁶⁹ (ANEXO 1)

7.1 CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Se realizó una selección de los estudios más relevantes y adecuados para esta revisión con el fin de que se adaptasen a los objetivos propuestos en este estudio. Para ello, se definieron una serie de criterios de elegibilidad, que pueden encontrarse resumidos en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Criterios de inclusión y exclusión

CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
Artículos en castellano, inglés y francés	Estudios publicados antes de 2005
Ensayos clínicos, y estudios analíticos.	Revisiones sistemáticas, Metaanálisis, Reporte de casos (Case-report), Carta a editores.
Estudios que planteen en los grupos de análisis pacientes con supervivencias superiores a 3 años.	Estudios que incluyan participantes pertenecientes a población pediátrica o glioblastoma congénito en una cantidad considerable.
Revisión anatomopatológica.	Estudios que evalúen menos de 5 factores
Estudios que incluyan participantes con Glioma grado IV de la OMS	Estudios cuyos participantes hayan sido tratados con terapias biológicas o moleculares dirigidas
	Estudios que incluyan participantes con Glioma grado I-III-III de la OMS u otro tipo de tumor del SNC

Debido a limitaciones idiomáticas se estableció como estudios elegibles aquellos que estuviesen redactados en inglés, castellano o francés.

Este diseño busca el obtener la evidencia a partir de estudios primarios, incluyendo ensayos clínicos o estudios analíticos, y a su vez excluyendo las revisiones sistemáticas o metaanálisis, al igual que estudios basados en casos individuales (series de casos).

Dado gran heterogeneidad respecto al criterio temporal utilizado para la definición de larga supervivencia (2, 3 o 5 años), basándonos en las conclusiones de *Smoll N et al.*⁷⁰ se decide incluir estudios que evalúen grupos de supervivencia superior a 3 años.

Por otro lado, se ha dotado de especial relevancia al diagnóstico anatomopatológico. Se seleccionaron estudios que pusieran el foco de investigación sobre gliomas de grado IV según la escala de la OMS¹² mediante confirmación anatomopatológica, con el fin de evitar influencias significativas sobre la supervivencia de los demás tipos de tumores. Con este mismo propósito se excluyeron artículos que evaluaran glioblastomas en población pediátrica al igual que glioblastomas congénitos, los cuales tienen un comportamiento totalmente diferente al del adulto.

Enlazando con la premisa de la modificación del tratamiento estándar en 2005 a raíz del estudio publicado por *Stupp et al.*⁵¹ se seleccionaron estudios publicados a partir de esta fecha, excluyendo también aquellas publicaciones que emplearan terapias biológicas o moleculares dirigidas.

7.2 FUENTES DE INFORMACIÓN

Las fuentes sobre las que se realizó la búsqueda fueron consultadas a través de Internet, siendo algunas de ellas de acceso libre y otras de acceso privado a través de la licencia de la Universitat Jaume I.

Las fuentes de información consultadas fueron:

- MEDLINE, a través del portal PubMed
- SciELO
- Scopus
- The Cochrane Library

Por otro lado, se realizó una búsqueda complementaria en varias fuentes de información basadas en publicación de literatura gris a través de OpenGrey y Proquest, dentro de la base de datos Scopus.

7.3 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Con la finalidad de obtener las evidencias necesarias para responder a las cuestiones planteadas, se realizó una búsqueda en las citadas bases de datos, entre noviembre de 2020 y enero de 2021.

Las palabras clave utilizadas con el fin de abarcar la mayor parte de artículos cuyo tema se correspondiera con los planteados en el objetivo de la revisión, los cuales fueron: **Glioblastoma; GBM; “Long term survival”; “Long term survivors”; “3 year survival”; “3 year survivors”; Cure; “Clinical characteristics”; “Clinical features”**.

En **PubMed** se estableció como término MeSH (*Medical Subject Headings*) “glioblastoma”, fijándolo como temática principal (Major topic). El resto de palabras clave se introdujeron como terminología no contenida en este descriptor con el objetivo de obtener una búsqueda más amplia o por el hecho de que algunos términos no tienen registrado un descriptor MeSH.

Todos estos términos de búsqueda fueron combinados con los operadores booleanos necesarios con la finalidad de obtener unos resultados de búsqueda acorde a los objetivos.

En **Scopus y Cochrane Library** se emplearon las mismas palabras clave o términos de búsqueda, realizando la misma combinación de términos.

En **SciELO**, la búsqueda en esta base de datos se fragmentó en dos partes, una búsqueda con términos en inglés y otra con términos en castellano, ya que gran parte de los artículos contenidos en esta base de datos se encuentran en este idioma.

Los operadores booleanos **comunes a todas las bases de datos** fueron:

- AND: Los resultados deben contener todos los términos de búsqueda especificados independientemente del orden y de su posición relativa.
- OR: Los resultados pueden contener cualquiera de los dos términos establecidos.

Posteriormente fueron utilizados una serie de etiquetas de campo, específicas en cada una de las bases de datos:

○ **PubMed:**

- ALL FIELDS: etiqueta de campo en la que la palabra clave acompañante puede estar incluida en cualquier lugar del registro del artículo (título, resumen, fecha, etc.).

○ **Scopus:**

- Record Title: el término debe encontrarse en el título del estudio.
- Abstract: el término debe encontrarse en el abstract/resumen del estudio.

- Title/Abstract/Keyword: el término debe encontrarse en el título, abstract/resumen o haber sido fijada como una palabra clave dentro del estudio.
- **SciELO:**
 - Ti: el término tiene que estar incluido en el título
 - Kw: el término utilizado debe estar incluido como palabra clave
 - Ab: el término debe encontrarse en el abstract/resumen.
- **The Cochrane Library:**
 - Title-Abs-Key: el término tiene que estar incluida en el título, resumen, o ser una palabra clave (key word)

La estrategia de búsqueda concreta de cada una de las bases de datos queda reflejada en el ANEXO 2.

7.4 SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Con el fin de establecer una correcta selección de estudios de entre todos los obtenidos en la búsqueda, se fijaron una serie de filtros, basados en nuestros criterios de inclusión, a aplicar en las diferentes bases de datos. A esta medida se sumó el descarte de los artículos que no se ajustaban a los criterios de elegibilidad fijados previamente.

Una vez obtenidos los artículos que cumplían los criterios de elegibilidad establecidos se realizó una lectura crítica de los mismos, seleccionando aquellos que más se ajustaban al tema a tratar en esta revisión, y mayor evidencia podían aportar.

7.5 EXTRACCIÓN Y LISTA DE DATOS

Tras la selección de los artículos se elaboró una tabla estandarizada con el fin de facilitar la extracción de los datos más relevantes de los diferentes estudios. Éstas se pueden encontrar en el apartado de 8.2 *Características de los estudios*.

En cada uno de los estudios se extrajo la siguiente información:

- **Título**
- **Autor principal**
- **Año de publicación**
- **País de desarrollo de estudio**
- **Diseño del estudio**
- **Descripción de la muestra:** tamaño de cada grupo de estudio.
- **Exposición:** variables estudiadas.
- **Medidas de resultado:** Supervivencias a estudio de los pacientes.
- **Resultados:** variables relacionadas con larga supervivencia.

7.6 RIESGO DE SESGO EN LOS ESTUDIOS INDIVIDUALES

Para realizar un análisis del riesgo de sesgo de cada uno de los estudios seleccionados, se utilizó la herramienta **QUIPS** (Quality in Prognosis Studies)⁷¹ (ANEXO 3) utilizado en los estudios de pronóstico.

A partir de éstos se elaboró una tabla en la que quedaba incluido una gradación del riesgo de sesgo de cada uno de los estudios.

7.7 SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA

Una vez realizado el análisis de los estudios incluidos, se elaboró una tabla donde queda incluida toda la evidencia científica desprendida de la lectura y análisis de los mismos, ateniendo a cada una de los ítems expuestos en apartado de “7.5 *Extracción y lista de datos*”.

7.8 ANÁLISIS CUANTITATIVO

Tras la realización de la búsqueda sistemática, y posterior análisis y lectura crítica de los estudios resultantes, se decidió no realizar un análisis cuantitativo de los mismos debido a la gran heterogeneidad interestudio, en parte, por la falta de consenso acerca de las variables a analizar, modo de obtención, etc.

8 RESULTADOS

8.1 SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Los hallazgos obtenidos de la búsqueda inicial, tras la introducción de los términos/palabras clave descritas en el apartado 7.3 de la presente revisión, resultaron en un total de 1485 artículos, los cuales, tras la aplicación de filtros (publicaciones desde 2005, artículos realizados en humanos, estudios con texto completo disponible, y artículos publicados en inglés, francés o español) dentro de las diferentes bases de datos se reducen a 846 estudios.

Tras ello, se establece un descarte de aquellos que cumplen el criterio de exclusión según el diseño del estudio (metaanálisis, revisión, caso clínico), reduciendo el número a 622. A continuación, se realiza una unificación de los artículos con el fin de detectar duplicidades entre las búsquedas de las diferentes bases de datos (96 estudios). Tras desechar estos artículos duplicados el número de estudios resultante es de 526.

Acto seguido, se procede a la lectura de los títulos de cada uno de los artículos, descartando aquellos en los cuales la temática claramente difiere de lo planteado en esta revisión, obteniendo 70 artículos.

De los estudios resultantes se procedió a la selección de los artículos que más se adaptasen a los objetivos mediante la lectura de los resúmenes/abstracts, obteniendo un total de 31.

Finalmente, de entre los 31 artículos resultantes se procede a excluir 20 del análisis definitivo, siendo 11 los artículos escogidos para su análisis y extracción de evidencia.

El resumen de los pasos adoptados en la selección de estudios queda reflejado en la **Ilustración 2**.

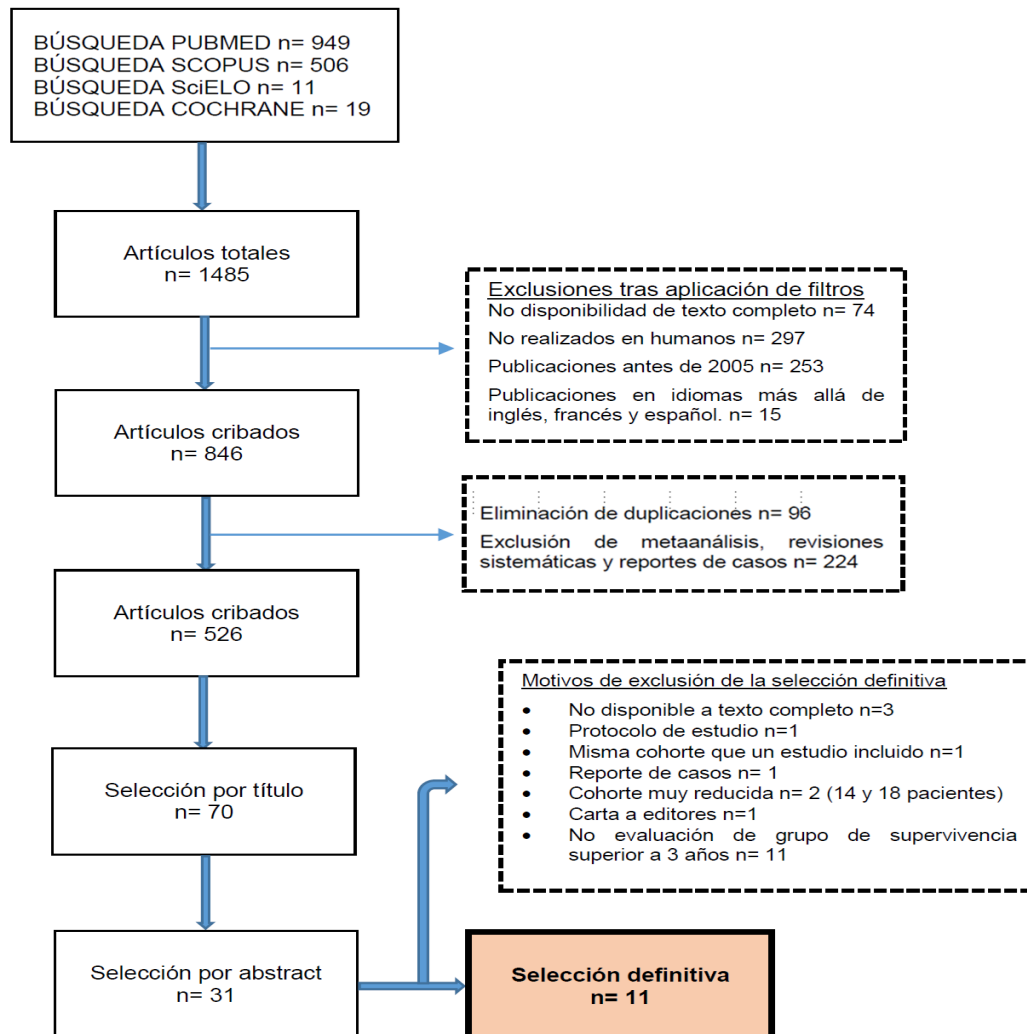


Ilustración 2. Diagrama de flujo del proceso de selección de estudios

8.2 CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS

Cada uno de los 11 artículos seleccionados mediante el proceso anteriormente descrito, cuyos aspectos más relevantes se encuentran en la **tabla 2**, se sometió a una lectura crítica y a la extracción de información relevante. El esquema de composición de la tabla se puede encontrar en el apartado *7.5 Extracción y lista de datos*.

Tabla 2. Extracción de datos

Título	Diseño del estudio	Descripción de la muestra	Variables a estudio	Medición de la intervención (outcome)	Resultados
<p>Long term survival with glioblastoma multiforme (72)</p> <hr/> <p>Krex Diertman et al (2007) Alemania</p>	Estudio pronóstico observacional retrospectivo	<p>Cohorte inicial n= 196</p> <p>Grupo larga supervivencia (LTS >3 años) n= 55</p> <p>Grupo control n= 141</p>	<p>Factores sociodemográficos y clínicos: edad, sexo, factores ocupacionales, comorbilidades (enf. crónicas, tumores), traumatismos, KPS, localización del tumor (lóbulo, hemisferio).</p> <p>Factores genético-moleculares: mutación TP53, amplificación EGFR, codelección 1p/19q, hipermetilación MGMT.</p> <p>Factores anatomopatológicos: subtipo células gigantes, variante sarcomatosa.</p>	<p>Supervivencia a > 3 años</p> <p>Supervivencia general</p>	<p>En relación a variables sociodemográficas: la edad (más joven) ($p<0.001$) y alto índice del Karnovsky Performance Status se asociaron a larga supervivencia.</p> <p>Análisis molecular: metilación MGMT fue estadísticamente significativa en el grupo LTS ($p= 0,0002$)</p> <p>Factores anatomopatológicos: hubo sobrerrepresentación de la variante histológica de células gigantes en el grupo LTS ($p= 0,041$)</p>
<p>Long-term survivors of glioblastoma: clinical and molecular analysis (73)</p> <hr/> <p>Sonoda Yukihiro et al (2009) Japón</p>	Estudio pronóstico observacional retrospectivo	<p>Cohorte inicial n=123</p> <p>Grupo larga supervivencia (LTS>3 años) n= 17</p> <p>Grupo corta supervivencia STS=21</p>	<p>Factores sociodemográficos y clínicos: edad, género, KPS preoperatorio, tratamiento adyuvante ante la recurrencia, supervivencia media.</p> <p>Factores genético-moleculares: metilación de MGMT, ARNm MGMT, inmunopositividad MGMT, mutación p53, mutación PTEN, expresión Ki-67.</p>	<p>Supervivencia a >3 años.</p> <p>Tiempo libre de enfermedad >3 años.</p> <p>Supervivencia general</p>	<p>En relación a factores sociodemográficos y clínicos: la edad (más joven) ($p=0,002$) y un elevado índice KPS preoperatorio ($p=0,026$) fueron factores predictores de larga supervivencia (>36 meses) aunque no de tiempo libre de enfermedad (>36 meses).</p> <p>Factores genético-moleculares: metilación MGMT ($p= 0,006$) fue el único factor genético relacionado tanto con larga supervivencia (>36 meses) como a tiempo libre de enfermedad (>36 meses).</p> <p>La edad ($p=0.02$) y la metilación de MGMT ($p=0,02$) fueron factores independientes de aumento de supervivencia.</p>

<p>Long-Term Survival in Primary Glioblastoma With Versus Without Isocitrate Dehydrogenase Mutations (74)</p>	<p>Estudio pronóstico observacional retrospectivo</p>	<p>Grupo larga supervivencia (LTS>3 años) n= 69</p> <p>Grupo muy larga supervivencia (LTS>5 años) n= 33</p> <p>Grupo control n= 257</p>	<p>Factores sociodemográficos y clínicos: edad, género, KPS preoperatorio, extensión de la resección, tratamiento adyuvante, tratamiento adyuvante ante la recurrencia, supervivencia media, supervivencia libre de enfermedad, localización tumoral.</p>	<p>Supervivencia a >3 años.</p> <p>Supervivencia a >5 años</p>	<p>En relación a factores sociodemográficos y clínicos: la edad (<50 años) (p=0.001), haber sido intervenidos 2 o más veces (p<0,001), al igual que la reirradiación (p=0,066) y la quimioterapia intensiva (p<0.001) fueron factores predictores relacionados con supervivencias a >36 meses.</p>
<p>Hartmann Christian et al (2013) Alemania</p>			<p>Factores genético-moleculares: metilación de MGMT, codelección 1p/19q, amplificación EGFR, mutación TP53, mutación IDH1, mutación IDH2.</p> <p>Factores anatomo-patológicos: glioblastoma clásico, glioblastoma con componente oligodendrogial, gliosarcoma, glioblastoma células gigantes</p>		<p>Factores genético-moleculares: metilación de MGMT (p<0,001), la ausencia de amplificación EGFR (p= 0.037), mutación IDH1 (p<0,001) fueron factores predictores de supervivencias > 36 meses.</p> <p>Sin embargo, únicamente edad, metilación MGMT, mutación IDH1/2 fueron considerados factores predictores <u>independientes</u> de supervivencias superiores a 36 meses.</p>
<p>A comparison of long-term survivors and short-term survivors with glioblastoma, subventricular zone involvement: a predictive factor for survival (75)</p>	<p>Estudio pronóstico observacional retrospectivo</p>	<p>Cohorte inicial n= 909</p> <p>Grupo larga supervivencia (LTS >3 años) n= 50</p> <p>Grupo corta supervivencia (STS <1 año) n= 50</p>	<p>Factores sociodemográficos y clínicos: edad, sexo, localización del tumor (hemisferios), distancia de zona subventricular, implicación del sistema ventricular, extensión de la resección, apertura ventricular durante la cirugía, RPA, tratamiento adyuvante: QTRT adyuvante, QT adyuvante, RT adyuvante</p>	<p>Supervivencia a > 3 años.</p> <p>Supervivencia a <1 año.</p> <p>Supervivencia general</p>	<p>En relación a variables sociodemográficas: la menor edad (p<0,001), resección macroscópica del tumor (p<0,001), re-RT ante la recurrencia (p= 0,05), distancia entre el tumor y el ventrículo > 10 mm (p=0,05) se asoció a larga supervivencia.</p> <p>Análisis molecular: metilación MGMT fue estadísticamente significativa en el grupo LTS.</p>
<p>Adeberg Sebastian et al (2014) Alemania</p>			<p>Factores genético-moleculares: MGMT</p>		

<p>Molecular characterization of long-term survivors of Glioblastoma using genome and transcriptome wide profiling (76)</p> <hr/> <p>Reifenberg G et al (2014) Alemania</p>	<p>Estudio pronóstico observacional prospectivo</p>	<p>Cohorte inicial n= 301 Grupo larga supervivencia (LTS >3 años) n= 28 Grupo supervivencia intermedia (entre 12 y 36 meses) n= 46 Grupo corta supervivencia (STS < 1 año) = 190</p>	<p>Factores sociodemográficos y clínicos: edad, género, KPS preoperatorio, extensión de la resección, tratamiento concomitante (QT, RT), tratamiento ante la recurrencia, supervivencia media. Factores genético-moleculares: metilación de MGMT, mutación en IDH1/2, pérdida de 1p/19q. Variantes moleculares: proneuronal, mesenquimal, clásica</p>	<p>Supervivencia a >3 años. Supervivencia libre de enfermedad</p>	<p>En relación a factores sociodemográficos y clínicos: la edad (más joven) ($p < 0.02$) y el tiempo libre de progresión ($p < 0.001$) estuvieron asociados a larga supervivencia (>36 meses). Factores genético-moleculares: la mutación IDH1/2 ($p < 0,001$) y la metilación MGMT ($p < 0,001$) fueron factores asociados de forma significativa a larga supervivencia. Variantes moleculares: la variante proneuronal se asoció a larga supervivencia en presencia de mutación IDH1/2.</p>
<p>IDH-Mutation Is a Weak Predictor of Long-Term Survival in Glioblastoma Patients (77)</p> <hr/> <p>Amelot Aymeric et al (2015) Francia</p>	<p>Estudio pronóstico observacional retrospectivo</p>	<p>Cohorte inicial n= 213 Grupo larga supervivencia (LTS > 3 años) n= 17 Grupo corta supervivencia STS= 190</p>	<p>Factores sociodemográficos y clínicos: edad, género, KPS preoperatorio, extensión de la resección, localización del tumor, lóbulo mayoritariamente afectado, supervivencia media. Factores genético-moleculares: metilación de MGMT, mutación en IDH1/2</p>	<p>Supervivencia a >3 años.</p>	<p>En relación a factores sociodemográficos y clínicos: la edad (más joven) ($p < 0.03$) y la resección quirúrgica macroscópica ($p = 0,04$) y fueron factores predictores de larga supervivencia (>36 meses). Factores genético-moleculares: metilación MGMT fue el único factor genético relacionado tanto con larga supervivencia (>36 meses).</p>
<p>Long-term survivors of glioblastoma: a closer look (78)</p> <hr/> <p>Gately Lucy et al (2017) Australia</p>	<p>Estudio pronóstico observacional prospectivo</p>	<p>Cohorte inicial n= 776 Grupo larga supervivencia (LTS > 2 años) n=154 Grupo supervivencia extrema (ETS > 5 años) n=31 Grupo control n= 662</p>	<p>Factores sociodemográficos y clínicos: edad, sexo, ECOG preoperatorio, extensión de la resección, localización del tumor (hemisferio), tratamiento adyuvante, tratamiento ante la recurrencia, supervivencia media</p>	<p>Supervivencia a >2 años Supervivencia a >5 años Supervivencia general</p>	<p>En relación a factores relacionados con larga supervivencia (mayor a 2 y 5 años) edad (más joven) ($p < 0,001$), ECOG 0-2 ($p < 0,001$), resección macroscópica del tumor ($p < 0,001$), quimioradioterapia adyuvante ($p < 0,001$), al igual que la introducción en ensayo clínico ante la recurrencia ($p = 0,049$). Siendo la edad, la resección macroscópica, y la quimioradioterapia adyuvante factores predictores independientes. El único factor predictor de supervivencias específicamente a más de 5 años fue la edad (p=0,02).</p>

<p>Clinical and Molecular Prognostic Factors for Long-Term Survival of Patients with Glioblastomas in Single-Institutional Consecutive Cohort (79)</p>	<p>Estudio de pronóstico observacional retrospectivo</p>	<p>Cohorte inicial n= 108 Grupo larga supervivencia (mLTS >3 años) n= 17 Grupo extrema supervivencia (sLTS >5 años) n=7 Grupo corta supervivencia (STS <2 años) n= 50</p>	<p>Factores sociodemográficos y clínicos: edad, sexo, KPS preoperatorio, diámetro máximo del tumor, tratamiento ante recurrencia, extensión de la resección, tratamiento adyuvante, distancia de zona subventricular. Factores genético-moleculares: metilación MGMT, mutación IDH1, codelección 1p/19q, mutación promotor TERT, aberraciones de número de copias.</p>	<p>Supervivencia a >3 años Supervivencia a >5 años Supervivencia general</p>	<p>En relación a los factores sociodemográficos y clínicos: edad (más joven) (p=0,002) (p=0,005), la distancia de la zona ventricular (>10 mm) (p=0,015) (p=0,02) estuvieron relacionadas con larga supervivencia (>3 años y >5 años). Estableciéndose la edad como factor predictor independiente (p=0.002) (p= 0.005) de supervivencias superiores a >3 años. Factores genético-moleculares: pérdida de 19q (p= 0,036) se relacionó con supervivencias superiores a (>3 y >5 años) mientras que la metilación de MGMT (p=0,01) únicamente fue significativa en supervivientes de >3 años. Se estableció únicamente la metilación MGMT como factor predictor independiente de larga supervivencia (>3 años)</p>
<p>Nakagawa Yu et al (2017) Japón</p>					
<p>Molecular Study of Long-Term Survivors of Glioblastoma by Gene-Targeted Next-Generation Sequencing (80)</p>	<p>Estudio pronóstico observacional retrospectivo</p>	<p>Cohorte inicial n= 74 Grupo larga supervivencia (LTS >3 años) n= 29 Grupo corta supervivencia (STS <3 años) n= 29.</p>	<p>Factores sociodemográficos y clínicos: extensión de la resección, localización del tumor (hemisferio), presencia de síntomas. Factores genético-moleculares: amplificación EGFR o PDGFRA; delección homocigótica CDKN2A; alteración en vías regulatorias (RTK/PI3K, TP53, RB1); mutación en: IDH, H3F3A, BRAF, ATRX, TERTp; metilación MGMT.</p>	<p>Supervivencia >3 años Aumento general de supervivencia</p>	<p>En relación a factores sociodemográficos y clínicos: únicamente el síntoma, dolor de cabeza, se manifestó de forma significativamente superior en el grupo de larga supervivencia (>3a). Los pacientes de larga supervivencia tuvieron mejores índices KPS (81,81) vs grupo corta supervivencia (71,72%). Siendo el índice KPS (p= 0,023) factor independiente de aumento de la <u>supervivencia general</u>. Factores genético-moleculares: la alteración de PDGFRA (p= 0,04), estuvieron asociadas de forma significativa a larga supervivencia, siendo la mutación IDH factor predictor independiente (p= 0,004) de aumento de la supervivencia general. La presencia de alguna mutación de las principales vías de señalización del glioblastoma (RTK/PI3K, TP53 y RB1) estuvo asociado a mayores tasas de larga supervivencia en comparación con la ausencia de mutaciones típicas.</p>
<p>Cantero Diana et al (2018) España</p>					

<p>Improved 3-year survival rates for glioblastoma multiforme are associated with trends in treatment: analysis of the national cancer database 2004 to 2013 (81)</p>	<p>Estudio pronóstico observacional retrospectivo</p>	<p>Cohorte inicial n= 124231</p> <p>Grupo larga supervivencia (LTS >3 años) n= 8,757</p> <p>Grupo control n= 80,162</p>	<p>Factores sociodemográficos y clínicos: año de diagnóstico, edad, sexo, raza, escala de comorbilidad (Charlson score), lateralidad de la lesión, localización (lóbulo), tamaño de la lesión, tipo de seguro médico, tratamiento adyuvante.</p> <p>Factores genético-moleculares: metilación MGMT, codelección 1p/19q.</p>	<p>Supervivencia a >3 años</p>	<p>Dentro de los factores sociodemográficos y clínicos destaca la edad ($p < 0,001$), raza (diferente a la blanca) ($p < 0,001$), sexo femenino ($p < 0,001$), Charlson/Deyo score 0 ($p < 0,001$), tumores localizados ($p < 0,001$), RT en monoterapia, cirugía asociada a tratamiento adyuvante ($p < 0,001$), afectación de la corteza cerebral ($p < 0,001$) se relacionaron de forma significativa con supervivencias por encima de los 3 años.</p> <p>Factores genético-moleculares: tanto la metilación MGMT ($p < 0,001$) como la codelección 1p/19q ($p = 0,004$) estuvieron asociados de forma significativa con supervivencias superiores a 3 años.</p> <p>De los factores analizados, exceptuando la lateralidad, la extensión, el tamaño del tumor y la codelección 1p/19q, todos ellos se establecieron como factores predictores independientes de larga supervivencia (superior a 3 años).</p>
<p>Zreik Jad et al (2020) EEUU</p>					
<p>Over ten-year overall survival in glioblastoma: A different disease? (82)</p>	<p>Estudio pronóstico observacional retrospectivo</p>	<p>Cohorte inicial n= 1440.</p> <p>Grupo larga supervivencia (LTS > 3 años) n= 27</p> <p>Grupo corta supervivencia (STS <3 años) n= 627</p> <p>Grupo de muy larga supervivencia (VLTS >10 años) n= 7</p>	<p>Factores sociodemográficos y clínicos: edad, sexo, KPS preoperatorio, focalidad de la lesión,</p> <p>Factores genético-moleculares: mutación IDH1, mutación IDH2, metilación MGMT, expresión Ki67, ausencia de mutación ATRX, mutación TERTp,</p>	<p>Supervivencia a >3 años</p> <p>Supervivencia a > 10 años.</p>	<p>Dentro de los factores sociodemográficos y clínicos: únicamente la edad (<50 años) ($p = 0,017$) fue factor predictor de larga supervivencia (> 3 años), sin embargo, supervivencias superiores a >10 años mostraron una asociación significativa con la edad (<50 años) ($p = 0,006$), y focalidad única ($p = 0,033$)</p> <p>Aunque de estos factores, únicamente la edad (<50 años) se estableció como factor predictor independiente de larga supervivencia (>3 y 10 años)</p> <p>Factores genético-moleculares: mutación IDH1/2, metilación MGMT, ausencia de mutación en TERTp estuvieron asociadas de forma significativa a supervivencias muy largas (> 10 años) Por otro lado, la expresión <20% de Ki67 ($p = 0,026$), la mutación IDH1/2 ($p = 0,010$) y la metilación MGMT ($p = 0,010$) se asociaron a supervivencias de más de 3 años. Siendo únicamente la metilación MGMT un predictor de tanto larga como muy larga supervivencia.</p>
<p>Marton Elisabetta et al (2020) Italia</p>					

8.3 SÍNTESIS DE LOS RESULTADOS

De los artículos incluidos en la revisión sistemática 9 de ellos siguieron un modelo de estudio de pronóstico observacional retrospectivo^{72-75,77,79-82} y 2 de pronóstico observacional prospectivo^{76,78}.

La totalidad de los estudios fueron realizados entre 2007 y 2020, siendo desarrollados en Europa siete de ellos (cuatro en Alemania^{72,74-76}, uno en España⁸⁰, uno en Italia⁸² y uno en Francia⁷⁷), dos en Asia^{73,79} (ambos en Japón), uno en América⁸¹ (EEUU), y uno en Oceanía⁷⁸ (Australia).

La participación total agrupando los 11 estudios fue 91.652 participantes, estando presentes 36 de ellos en dos estudios^{72,74}, por lo que la cantidad real de sujetos analizados fue de 91.616 siendo 9.068 pacientes supervivientes a largo plazo (superior a 3 años).

La gran mayoría de los artículos seleccionados^{72-77,79-82} establecen como criterio temporal de larga supervivencia a partir de 3 años, encontrando de forma aislada un estudio que evalúa supervivencia superior a dos y a cinco años.⁷⁸

Como análisis secundarios, cuatro estudios evalúan pacientes con supervivencias consideradas como largas (superiores a 3 años^{74,79,82} y superiores a 2 años⁷⁸) y pacientes con supervivencias extralargas (superiores a 5 años^{74,78-79} y superior a 10 años⁸²), con el fin de realizar análisis comparativos entre ambos.

A continuación, se exponen los resultados del análisis de los factores estudiados:

8.3.1 Factores sociodemográficos y clínicos

Características del paciente

La **edad** fue un factor ampliamente recogido en la totalidad de los estudios. Mayoritariamente ésta fue medida como la edad del paciente en el momento del diagnóstico del tumor, a excepción del estudio de *Adeberg et al.*⁷⁵ en el que se estableció como la edad en el momento del tratamiento radioterápico.

La totalidad de los artículos establecieron asociaciones claramente significativas entre menores edades y larga supervivencia, de modo que los pacientes pertenecientes a los grupos de larga supervivencia tenían edades significativamente inferiores al grupo control⁷²⁻⁸².

En cuatro de estos estudios^{74,79,81-82} se asoció análisis multivariante de la edad, estableciéndose en tres de ellos^{74,79,82} la edad como variable dicotómica (<50 o ≥50 años) y en uno⁸¹ como variable continua. En todos ellos se obtuvo la edad como factor predictor independiente de larga supervivencia.^{74,79,80-82}

Por otro lado, en cuatro de los once estudios seleccionados^{74,77,79,82} se establecieron subcohortes de larga supervivencia con el fin de analizar posibles diferencias en función de la extensión de la supervivencia.

Tanto el estudio de *Hartmann et al.*⁷⁴, como el de *Nakagawa et al.*⁷⁹, establecieron subgrupos comparativos dentro del grupo de larga supervivencia (LTS), con supervivientes a más de 3 años y supervivientes a más de 5 años. En el estudio de *Hartmann et al.*⁷⁴, la edad media de diagnóstico de glioblastoma fue de 49 años tanto en el grupo con supervivencia mayor a 3 años como en el grupo con supervivencia mayor a 5 años. Sin embargo, en el estudio de *Nakagawa et al.*⁷⁹, la edad media del grupo con supervivencia mayor a 3 años fue de 43,7 años ($\pm 14,7$), mientras que la de los supervivientes a más de 5 años fue de 38,9 años ($\pm 18,6$), sin llegar a establecerse diferencias significativas.

*Gately L et al.*⁷⁸ establecieron dos subgrupos de larga supervivencia, siendo uno de ellos con supervivencias a más de 2 años y otro a más de 5 años. En este sí se obtuvo diferencias significativas en cuanto a la edad media de presentación de ambos grupos (59 años vs 47 años) ($p = 0,02$)

En el estudio de *Marton E et al.*⁸² se establecieron dos grupos de análisis, uno con supervivencia entre los 3 y los 10 años (LTS) y otro de supervivencias superiores a 10 años (VLTS). En este último se observó una edad media de 41,1 años (24,9-50,2) en comparación a los 54,9 años de media del grupo de supervivencia mayor a 3 años y menor a 10 años (19,8-78,3).

En cuanto al **sexo**, de los 9 estudios^{72-79,81-82} que analizaron el género únicamente *Zreik J et al.*⁸¹ obtuvo resultados significativos, estableciendo asociación entre el sexo femenino y la supervivencia superior a 3 años (42,4% en el grupo control vs 44,6% en el grupo de larga supervivencia ($p < 0,001$)).

Atendiendo al **estado global del paciente** recogido en 9 estudios (evaluado mediante el índice KPS^{72-74,76-77,79,82}, la escala ECOG⁷⁸ o escala Charlson/Deyo⁸¹). Tres estudios encontraron diferencias, donde los pacientes supervivientes a largo plazo tuvieron índices KPS superiores.^{72-73,79} A su vez *Gately L et al.*⁷⁸ también estableció puntuaciones ECOG de 0-1⁷⁸ en proporciones significativamente superiores en

pacientes supervivientes a largo plazo. Por otro lado, *Zreik J et al.*⁸¹ encontró asociación significativa de puntuaciones de 0 en la escala Charlson/Deyo con supervivencia a más de 3 años. Pese a no poder establecer asociación del índice KPS con supervivencias mayores de 3 años, el estudio de *Nakagawa et al.*⁷⁹ sí que encontró correlación con supervivencias mayores de 5 años. *Hartmann C et al.*⁷⁴ también encontró un porcentaje superior de pacientes que tenían índices KPS superiores a 80 en el grupo de larga supervivencia, sin embargo, esta diferencia no fue significativa.

La **raza** fue evaluada únicamente por *Zreik J et al.*⁸¹ obteniendo la comparación de las demás razas exceptuando la blanca (negra, hispánica, "otras") como factor predictor independiente de supervivencia superior a 3 años.

Por último, respecto a la **sintomatología** presentada por el paciente al diagnóstico, únicamente *Cantero D et al.*⁸⁰ observó un aumento de la frecuencia de cefalea al diagnóstico en el grupo control (supervivencia menor a 3 años) en comparación con en el grupo de larga supervivencia (31% vs 7%) ($p=0,04$) mientras que el resto de síntomas no presentaron una diferencia significativa entre grupos comparativos.

Características del tumor

La **localización del tumor** fue una variable ampliamente estudiada.^{72,74-75,77-78,80-82} Ésta se evaluó mediante el análisis del hemisferio afectado^{72,75,77-78,81}, del lóbulo cerebral afectado^{74,77,80,81}, la afectación uni o multifocal^{78,82} y mediante la evaluación de la profundidad de la lesión^{75,79,81}.

Ninguno de los estudios encontró asociación significativa entre la predominancia de afectación de un hemisferio sobre el otro^{72,75,77-78,81} ni predominancia de un lóbulo sobre otro.^{72,74,77,80,81}

Sin embargo, si se obtuvieron mayores tasas de afectación unilateral en el grupo de larga supervivencia,^{78,82} obteniendo *Marton E et al.*⁸² asociación significativa con el grupo de supervivencia superior a 10 años (OR 8; IC 95%: 1,78-35,14; $p=0,033$).

*Zreik J et al.*⁸¹ objetivó mayores tasas de afectación cortico-subcortical (en contraposición a la afectación del cerebelo, ventricular, tronco del encéfalo) en el grupo de supervivientes a más de 3 años, sin llegar a objetivar predominancia de una localización cortico-subcortical respecto a otras.

En ese mismo sentido, 2 estudios examinaron las implicaciones de **la invasión tumoral sobre la zona subventricular** (definida sobre una distancia al ventrículo menor de 10 mm). En el estudio de *Adeberg S et al.*⁷⁵, los tumores, dentro del grupo de larga

supervivencia (superior a 3 años), tendían a ocupar la corteza y sustancia blanca sin infiltrar la zona subventricular (a una distancia superior a 10 mm) con menor propagación subependimaria de forma más frecuente que los tumores en pacientes pertenecientes al grupo de corta supervivencia (OR: 2,789; IC 95% 1,156-6,731).

*Nakagawa et al*⁷⁹ también observó diferencias significativas en relación a la frecuencia de afectaciones tumorales alejadas de la zona subventricular (18% en corta supervivencia, 40% en larga supervivencia (superior a 3 años), y 80% en muy larga supervivencia (superior a 5 años), aunque esa ausencia de invasión de la zona subventricular no fue un factor predictor independiente de supervivencias a 3 y 5 años.

El **análisis histológico del tumor** y su relación con la supervivencia del paciente únicamente fue estudiado en 3 de los 11 artículos.^{72,74,76} Todos ellos mostraron un aumento de proporción significativa de los tumores con componente oligodendroglial en el grupo de larga supervivencia.^{72,74,76} Añadido a esto, *Hartmann C et al.*⁷⁴ observó una asociación de los glioblastomas con componente oligodendroglial con la mutación IDH1/2, estableciendo subgrupos de análisis (tanto larga supervivencia, corta supervivencia como IDH1/2 mutados o IDH1/2 no mutado), donde no obtuvo diferencias significativas en la frecuencia de glioblastoma con componente oligodendroglial entre los diferentes subgrupos de supervivencia IDH1/2 no mutado, aunque sí en entre los subgrupos IDH1/2 mutado. A su vez tanto *Krex D et al.*⁷² como *Cantero D et al.*⁸⁰ observaron mayores tasas de supervivencia a largo plazo pacientes que tenían la variante de células gigantes, encontrando *Cantero D et al.*⁸⁰ que esta mayor supervivencia se daba asociado a mutaciones de ATRX junto con ausencia de mutación IDH1/2.

Tratamiento

La supervivencia en función del tipo de **tratamiento** fue incluida en el análisis de la totalidad de artículos, excepto *Krex D et al.*⁷² y *Sonoda Y et al.*⁷³, donde únicamente se evaluaron las modalidades de tratamiento ante la recidiva tumoral.

El **grado de resección quirúrgica** fue evaluado por 7 de los 11 estudios incluidos.⁷⁴⁻⁸⁰ Se observaron mayores tasas de resección completa dentro del grupo de supervivientes a largo plazo en todos los estudios que evaluaron la amplitud de la resección, sin ser en significativa esta diferencia en cuatro de ellos.^{74,76,79-80} Tres de ellos establecieron asociación entre resecciones completas y supervivencias mayores a 3 años^{75,77-78}, resultando tanto en el estudio de *Adeberg S et al.*⁷⁵ (OR: 5,002; CI 95%: 1,884-13,3 p< 0,001), como en el realizado por *Amelot A et al.*⁷⁷ (CI 95%: 1,26-1,78 p< 0,0001) como factor predictor independiente de larga supervivencia (> 3 años).

El **tratamiento adyuvante** fue analizado en 6 de los 11 estudios.^{74-75,78-81} De ellos cuatro de ellos^{75,78,79,81} encontraron mayores tasas de tratamiento con quimiorradioterapia (QTRT) en el grupo de supervivientes a largo plazo, sin embargo, únicamente dos de ellos obtuvieron relaciones significativas.^{78,81}

*Hartmann C et al.*⁷⁴ únicamente obtuvieron tasas significativamente mayores de quimiorradioterapia con TMZ en el subgrupo de supervivencia superior a 5 años comparado con el grupo control y grupo de supervivencia superior a 3 años (63,6% en supervivencia a 5 años, 53,6% en supervivencia a 3 años y 58,8% en grupo control), aunque respecto a la quimiorradioterapia con nitrosuera sí que se obtuvieron diferencias significativas tanto del grupo de larga (15,9%) como de muy larga supervivencia (18,2) en comparación con el grupo control (0,4%).

En el estudio de *Gately L et al.*⁷⁸ tanto la extensión de la resección como la tasa de tratamiento adyuvante con quimiorradioterapia fueron significativamente superior en el grupo de larga supervivencia, superior a 2 años (88% y 94% respectivamente) y muy larga supervivencia, superior a 5 años (100% y 97%) que en el de corta supervivencia (40%). Sin embargo, pese a que los supervivientes a 5 años tuvieron mayores tasas de resección completa y tratamiento adyuvante con quimiorradioterapia, estas diferencias respecto al grupo de supervivencia superior a 2 años no fueron significativas.

*Zreik J et al.*⁸¹, analizaron la asociación entre las diferentes modalidades de tratamiento (paliativo, quimioterapia, radioterapia, cirugía) y las diferentes combinaciones entre ellas, poniendo especial énfasis en el tratamiento trimodal. En este análisis obtuvo diferencias significativas en los regímenes de tratamiento trimodal (cirugía + radioterapia + quimioterapia) entre los pacientes de larga supervivencia (75,1%) y el grupo control (47,6%) siéndole atribuido un aumento en el porcentaje de la supervivencia a 3 años del 2,5%.

8.3.2 Factores genético-moleculares

El análisis de factores genético-moleculares fue realizado por 10 estudios^{72-77,79-82} reflejando la tendencia creciente al análisis de los mismos con múltiples las variables analizadas.

El factor más estudiado fue la **metilación del promotor MGMT**, incluido en todo el conjunto de estudios que investigaron factores genético-moleculares. De forma general la metilación del promotor MGMT en el grupo de larga supervivencia^{72-74,76-77,79,81-82} se observó con una frecuencia significativamente superior, resultando en 5 de los estudios

como factor predictor independiente de larga supervivencia obtenido mediante análisis multivariante^{73-74,79,81-82}.

Sin embargo, pese a observar mayores tasas de metilación en el grupo de larga supervivencia, tanto *Cantero D et al.*⁸⁰, tras realizar un ajuste por la mutación IDH1/2 como covariable ($p=0,35$) como *Adeberg S et al.*⁷⁵, en el que se atribuye al bajo tamaño muestral, no consiguieron establecer relación significativa con larga supervivencia

*Reifenberg G et al.*⁷⁶ asoció a este análisis de la metilación MGMT en los diferentes grupos de supervivencia un ajuste por la variable mutación de IDH1/2, mediante el análisis del grado de metilación únicamente en pacientes con tumores con IDH1/2 no mutado. Tras este ajuste la diferencia entre el grupo de larga supervivencia y el grupo control se mantuvo estable. Pese a ello sí que observó cierta correlación entre la mutación IDH1/2 y la metilación del promotor MGMT, hecho que también se observó en el estudio de *Cantero D et al.*⁸⁰, en el que la totalidad de los glioblastomas con mutación IDH1/2, a excepción de un caso, presentaron metilación del promotor MGMT.

*Sonoda Y et al.*⁷³ amplió el análisis de la metilación del promotor MGMT al estudio de la expresión del gen mediante la detección de ARN mensajero y la expresión final de la proteína MGMT. Pese a haber encontrado diferencias significativas entre los diferentes grupos de supervivencia en relación con la metilación, no halló diferencias en la expresión del gen, aunque sí una menor expresión de la proteína (31% en el grupo de larga supervivencia, en contraposición al 69% en el grupo de corta supervivencia), pese a no ser significativa la diferencia.

Tres estudios^{74,79,82} añadieron comparaciones entre subgrupos de larga supervivencia y la presencia de la metilación del promotor MGMT. *Hartmann C et al.*⁷² obtuvo diferencias significativas entre el grupo de larga supervivencia, superior a 3 años (60,3%), grupo de muy larga supervivencia, superior a 5 años (66,7%) y el grupo control (33,6%), siendo significativas entre ambos grupos de larga supervivencia con respecto al grupo control. Pero, aunque el grupo de supervivencia superior a 5 años tuvo mayor porcentaje de metilación de MGMT con respecto al grupo de supervivencia superior a 3 años, ésta no fue significativa.⁷²

*Nakagawa Y et al.*⁷⁹ elaboró también una comparativa entre los porcentajes de metilación de MGMT del grupo de larga supervivencia, superior a 3 años (63%), grupo de muy larga supervivencia, superior a 5 años (50%) y grupo de supervivencia corta, inferior a 1 año (37%), siendo únicamente significativa la diferencia entre el grupo de supervivencia superior a 3 años y el grupo de corta supervivencia.⁷⁹

Por último, *Marton E et al.*⁸² obtuvo diferencias significativas entre los grupos de larga supervivencia (superior a 3 años y a 10 años) en contraposición al grupo control. Sin embargo, la metilación del promotor MGMT fue factor predictor robusto de supervivencia, únicamente superior a 10 años, de forma independiente (OR: 16,22; IC 95%: 0,49-252,92; p= 0,047).

Respecto al estudio de la **mutación IDH1/2**, éste fue llevado a cabo por 6 de los 9 estudios que realizaron análisis de variables genético-moleculares.^{74,76-77,79-80,82} De ellos, 3 artículos establecieron diferencias claramente significativas entre el grupo de larga supervivencia y el grupo control, encontrando una mayor proporción de glioblastomas con mutación IDH1/2 entre los supervivientes a largo plazo.^{72,76,82}

Un poco más ambiguos fueron los resultados de *Cantero D et al.*⁸⁰, donde se objetivó mayor frecuencia de mutación IDH1/2 entre el grupo de larga supervivencia (17,2% de IDH1/2 mutado) y el grupo control (0% de IDH1/2 mutado) aunque la diferencia no fue significativamente estadística (p = 0,06). Pese a ello, la mutación IDH1/2 sí que fue considerada factor predictor independiente de aumento de supervivencia general tras ajustar por tratamiento (HR: 0,107; CI 95% 0,023-0,498; p= 0,004).⁸⁰

*Hartmann C et al.*⁷⁴ también realizó subanálisis de las poblaciones IDH 1/2 mutado, en el que objetivó tasas de edad más joven y tumores predominantemente frontales con componente oligodendrogliar, asociándose un perfil molecular más o menos definido mediante la presencia de codelección 1p/19q y la ausencia de mutación en EGFR de forma significativa cuando se establecía comparación con los glioblastomas de tipo IDH1/2 no mutado.⁷⁴

*Reifenberg G et al.*⁷⁶ examinó mapas de expresión génica, donde observó proporciones significativamente altas de variante proneuronal entre los supervivientes a largo plazo con glioblastoma IDH1/2 mutado, aunque no pudo establecer ningún perfil molecular característico paciente supervivientes a largo plazo con glioblastomas IDH1/2 no mutado.⁷⁶

Otro factor genético estudiado fue la **codelección 1p/19q**, analizada en 5 de los 9 estudios^{72,74,76,79,81} que añadían factores genético-moleculares a su análisis. De ellos, de forma aislada, *Zreik J et al.*⁸¹ sí que objetivó diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de larga supervivencia, superior a 3 años (14% de glioblastomas con codelección) en contraposición al grupo control, supervivencia inferior a 3 años (8% de glioblastomas con codelección) sin llegar a obtenerse como factor predictor independiente de larga supervivencia (OR: 1,29; IC 95%: 0,55-2,63; p= 0,585) junto con

la prueba de Wald que no atribuyó ninguna capacidad predictora de larga supervivencia (Wald $\chi^2= 0,3$).⁸¹

Hartmann C et al⁷⁴ únicamente objetivó correlación estadísticamente significativa entre la codelección 1p/19q con los pacientes de larga supervivencia que tenían mutación IDH1/2, sin llegar a establecer diferencias claras entre grupos de larga supervivencia y grupo control.⁷⁴

*Nakagawa Y et al.*⁷⁹ no hallaron ninguna codelección 1p/19q dentro de la muestra estudiada, aunque el estudio de ganancias y pérdidas en el número de copias de ciertos locus cromosómicos objetivó una menor tendencia a la ganancia en el brazo largo del cromosoma 7 en el grupo de larga supervivencia (79% en el grupo de corta supervivencia en contraposición al 56% en el grupo de larga supervivencia) y mostró diferencias significativas entre el nivel de pérdida del brazo largo del cromosoma 19 en el grupo de muy larga supervivencia, superior a 5 años (50%), en comparación con el grupo control (8%), aunque no la hubo con el grupo de larga supervivencia.⁷⁹

La **mutación del promotor de la telomerasa transcriptasa inversa** (TERT) fue recogido por primera vez por *Nakagawa Y et al.*⁷⁹, sin encontrar diferencias respecto al porcentaje de glioblastomas con TERT mutado, que posteriormente *Cantero D et al.*⁸⁰ confirmaría. A estos hallazgos se añadió una correlación observada entre la mutación de TERT y la alteración de la vía RTK/PI3K (el 84% de los TERT mutados).⁸⁰

En contraposición *Marton E et al.*⁸², sustrajo la mutación del promotor TERT de cada uno de los grupos de supervivencia, detectada en el 83,5% del grupo de supervivencia inferior a 3 años, el 75% grupo de supervivencia entre 3 y 10 años, y el 57,1% grupo de supervivencia superior a 10 años, con asociación entre la ausencia de mutación del promotor TERTp y la supervivencia superior a 10 años (OR: 4,33; IC 95%: 1,16-24,47; p= 0,006) mediante análisis univariante, la cual posteriormente desapareció en el análisis multivariante.⁸²

La **mutación de la proteína tumoral 53** (TP53 o p53) fue incluida en 4 estudios^{72-74,80}. En ninguno de los estudios se objetivó diferencias significativas entre los grupos estudiados. Sin embargo, en el estudio de *Hartmann C et al.*⁷⁴, se le confirió capacidad de reducción del riesgo de fallecimiento en los pacientes con glioblastoma IDH1/2 mutado (OR: 0,28; IC 95%: 0,09-0,82; p= 0,02).

Tres estudios^{72,74,80} fueron los que analizaron la mutación EGFR. De éstos, *Krex D et al.*⁷² y *Hartmann et al.*⁷⁴ documentaron una menor proporción de amplificación EGFR en el grupo de larga supervivencia, sin llegar a obtener resultado significativo en el análisis

multivariante. Sin embargo, al comparar los pacientes de larga supervivencia en función de su mutación IDH1/2, los que presentaban glioblastoma IDH1/2 mutado tuvieron mayor proporción de ausencia de amplificación EGFR.⁷⁴

Respecto a la **expresión de Ki67**, ésta fue incluida en dos estudios.^{73,82} Los resultados fueron dispares ya que *Sonoda Y et al.*⁷³ no obtuvo diferencias reseñables entre el grupo de larga supervivencia (25% de media en la expresión de Ki67) en comparación con el grupo control (35% de media en la expresión de Ki67) mientras que *Marton E et al.*⁸² obtuvo una media de expresión de Ki67 en el grupo de larga supervivencia, entre 3 y 10 años, de 10% y de 20% en el grupo de supervivencia menor de 3 años, siendo además un factor predictor de supervivencia tanto superior a 3 años como a 10 años.⁸²

En el estudio de *Cantero D et al.*⁸⁰ se realizaron análisis extendidos de las diferentes **vías genéticas** que podían ser partícipes de la carcinogénesis del glioblastoma, subclasificando los pacientes de larga supervivencia en cada una de estas vías mutadas, con el fin de hallar posibles vías relacionadas con larga supervivencia. Sin embargo, ninguna de las vías estudiadas (RTK/PI3K, RB1, TP53) tuvo diferencias significativas en cuanto a la representación de pacientes de larga supervivencia, aunque en los casos de supervivencia extralarga (superior a 5 años) se observó de forma mayoritaria alteraciones de la vía PI3K. Además, se objetivó que el grupo pacientes supervivientes a largo plazo tenía un porcentaje significativamente inferior (6,9%) de ausencia de cualquier mutación estudiada en comparación con el grupo de supervivencia inferior a 3 años (34,5%). Añadido a esto, también se obtuvieron mayores frecuencias de amplificación de PDGFRA en glioblastomas con IDH no mutado y mayor presencia de mutación en DAXX en ausencia de mutación IDH1/2 o H3F3A, contrastándolo con hallazgos obtenidos del análisis de la base de datos TCGA ($p=0,04$).⁸⁰

8.4 ANÁLISIS DEL RIESGO DE SESGO

Para evaluar la calidad metodológica de los estudios de pronóstico seleccionados se utilizó la herramienta QUIPS (**Quality in Prognosis Studies**)⁷¹ El análisis de los 6 dominios presentes en la herramienta sobre cada uno de los estudios incluidos se aporta en la **tabla 3**, cuyo desarrollo se encuentran en el ANEXO 4.

Tabla 3. Análisis del riesgo de sesgo con herramienta QUIPS.

	Participación en el estudio	Abandono del estudio	Factores pronósticos	Medida del resultado	Medida factores de confusión	Análisis estadístico
Krex et al. (2007) ⁷²	MODERADO	BAJO	ALTO	ALTO	ALTO	MODERADO
Sonoda et al. (2009) ⁷³	MODERADO	MODERADO	ALTO	BAJO	MODERADO	BAJO
Hartmann et al. (2013) ⁷⁴	MODERADO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO
Adeberg et al. (2014) ⁷⁵	MODERADO	BAJO	BAJO	BAJO	ALTO	BAJO
Reifenberg et al. (2014) ⁷⁶	MODERADO	BAJO	BAJO	BAJO	ALTO	BAJO
Amelot et al. (2015) ⁷⁷	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO
Gately et al. (2017) ⁷⁸	BAJO	BAJO	ALTO	BAJO	BAJO	BAJO
Nakagawa et al. (2017) ⁷⁹	ALTO	ALTO	BAJO	BAJO	MODERADO	BAJO
Cantero et al. (2018) ⁸⁰	ALTO	MODERADO	ALTO	BAJO	BAJO	BAJO
Zreik et al. (2020) ⁸¹	BAJO	BAJO	MODERADO	BAJO	MODERADO	BAJO
Marton et al. (2020) ⁸²	MODERADO	MODERADO	BAJO	BAJO	MODERADO	BAJO

9 DISCUSIÓN

Los resultados procedentes del estudio de los principales factores y su relación con la larga supervivencia demuestran que, de forma general, las variables clínicas se encuentran claramente definidas.

La edad resultó un factor predictor ampliamente recogido en todos los estudios de la presente revisión. Esta importancia se acrecienta hasta el punto en el que la influencia del factor se presenta diferenciadora con supervivencias consideradas extremas.^{78,82} Sin embargo, tanto *Krex D et al.*⁷² como *Gately L et al.*⁷⁸ encontraron pacientes con edades superiores a 65-70 años dentro de los grupos de larga supervivencia, descartando la exclusividad de una edad joven para alcanzar supervivencias superiores a 3 años.

En relación al sexo femenino se observa una tendencia a la equiparación de la frecuencia de mujeres respecto a hombres en los grupos de larga supervivencia en la mayoría de estudios, sin ser estos hallazgos significativos.^{72,75,77-79} Éste hecho fue atribuido por *Krex D et al.*⁷² a la posibilidad de un sesgo debido al bajo tamaño muestral obtenido, lo que apoyaría los hallazgos de *Zreik J et al.*⁸¹ que con un tamaño muestral de 88.919 pacientes aportó influencia del sexo femenino sobre la supervivencia a largo plazo. Todo ello se ve apoyado por recientes estudios que establecen la posibilidad de que hormonas esteroideas gonadales femeninas (E2 y P4) puedan tener funciones protectoras respecto a la proliferación del glioblastoma.⁸³

Por otro lado, respecto a la raza, algunos estudios han atribuido cierto beneficio en cuanto a la supervivencia de las razas diferentes a la blanca con respecto a esta última,⁸⁴⁻⁸⁵ en esa misma línea podrían ir los hallazgos de *Zreik J et al.*⁸¹ respecto a su influencia sobre la supervivencia superior a 3 años.

Las distintas series que evaluaron el estado funcional preoperatorio del paciente y su influencia sobre la larga supervivencia ejemplifican la heterogeneidad en cuanto a la caracterización del mismo, ya que ésta fue medida mediante tres escalas (Karnovsky, ECOG, Charlson/Deyo). Sorprendentemente, en contraposición a la connotación clásica de la asociación entre el estado preoperatorio y la supervivencia a largo plazo⁸⁶⁻⁸⁷, sólo cinco estudios establecieron vínculos entre supervivencias superiores a 3 y buenos estados funcionales. Sin embargo, estudios como el de *Amelot A et al.*⁷⁷ asocian este hecho a un posible sesgo de selección al excluir a pacientes cuya única intervención fue una biopsia, los cuales tienen más probabilidad de tener peores estados funcionales.

La localización del tumor ha sido otra de las características ampliamente estudiadas, no tan solo por las implicaciones pronósticas, sino de cara a implementación de abordajes quirúrgicos con el objetivo de obtener aumentos en la supervivencia. En este sentido se obtiene que, yendo en consonancia a estudios previamente realizados,⁸⁸⁻⁸⁹ localizaciones más superficiales del tumor pueden estar relacionadas con largas supervivencias, aunque siendo altamente influenciadas por el tipo de tratamiento que permiten llevar a cabo⁸¹. Respecto a la lateralidad, ninguno de los estudios de la revisión llegó a obtener predominancias de un hemisferio sobre el otro o éstas no fueron significativas por lo que no parece estar relacionado modificaciones de la supervivencia. Aunque ciertos estudios señalan el lóbulo frontal con mejores tasas de supervivencia⁸⁸⁻⁹⁰, los artículos seleccionados no consiguieron establecer asociaciones de larga supervivencia con ningún lóbulo.

Numerosos estudios han puesto el foco de atención en la afectación de la zona subventricular (zona comprendida dentro de los 10 mm que rodea a los ventrículos cerebrales). Observando los resultados obtenidos en los dos estudios que analizan la ausencia de afectación de la zona subventricular^{75,78}, se estima que ésta podría tener implicaciones pronósticas significativas para aumentar la supervivencia, aunque éstas podrían estar asociadas a la influencia que la afectación de la zona subventricular tiene sobre la amplitud de la resección quirúrgica. Sin embargo, *Nakagawa Y et al.*⁷⁹ también estableció una posible relación del área subventricular tanto con la zona de neurogénesis como con la localización de importantes tractos y vías neuronales imprescindibles, siendo posteriormente secundado por otros estudios, estableciendo una importancia capital la migración de células tumorales al área subventricular en las recurrencias precoces del glioblastoma, causantes de la reducción de la supervivencia.⁹¹⁻⁹²

Por ello, queda claro que la amplitud de la resección se ve influenciada por varios factores estudiados como son la afectación superficial o profunda, la uni o multifocalidad del tumor, el tamaño, etc. Respecto a la amplitud de la resección, no fue un factor muy ampliamente recogido ya que algunos estudios⁷²⁻⁷³ realizaron una selección de los participantes mediante la restricción a pacientes tratados con resecciones quirúrgicas totales o subtotales con el fin de eliminar sesgos en el análisis del resto de variables, o en el estudio de *Zreik J et al.*⁸¹ se excluyó el análisis de la extensión de la resección debido a que el comienzo de la introducción de los datos en el NCDB se produjo a partir del 2010.

Pese a ello, la presencia de resecciones totales pareció ser un factor predictor independiente de larga supervivencia.^{75,77-78} En una misma sintonía se sitúa gran parte de la literatura, reseñando que resecciones más amplias aumentan la supervivencia libre de progresión y supervivencia general, siendo un factor diferencial en la supervivencia a largo plazo, aunque no suficiente.⁹³⁻⁹⁴ Ciertos hallazgos como los de *Hartmann et al.*⁷⁴, donde únicamente el 50% de los pacientes del grupo de muy larga supervivencia fue sometido a resecciones completas, parecen indicar que esta supervivencia a largo plazo también está altamente influenciada por otros factores, pudiendo conseguirse en ausencia de resecciones completas.

Desde la publicación de los ensayos de Stupp en 2005⁵¹ y 2015⁵³, se comenzó a realizar análisis del tratamiento adyuvante con los ciclos de RTQT (basado en TMZ) acompañado de QT en monoterapia. En este sentido los pacientes del grupo de larga supervivencia fueron tratados de forma más frecuente con el protocolo de

quimiorradioterapia con TMZ, adquiriendo un papel diferenciador, aunque tampoco suficiente. Ello se observa en los estudios de *Adeberg S et al.*⁷⁵ y *Cantero D et al.*⁸⁰ donde la gran mayoría de pacientes se sometió a tratamiento trimodal, extrayéndose el hecho de que recibir el tratamiento no conlleva supervivencias superiores a 3 años de forma vinculante.

En esa misma línea, *Zreik et al.*⁸¹ observaron aumento de las tasas de supervivencia a 3 años del 2,5% entre los años 2004 y 2013, pese a objetivar aumentos en la frecuencia de factores que podían reducir la supervivencia (mayor edad, aumento de comorbilidades), pudiendo atribuir este efecto al tratamiento trimodal. Varios estudios⁷²⁻⁷³ no pudieron evaluar los efectos de este protocolo de tratamiento ya que cuando los pacientes fueron tratados, todavía no se encontraba tan estandarizado como lo hizo posteriormente. Un ejemplo de ello es el estudio de *Nakagawa et al.*⁷⁹ donde se estableció un periodo de reclutamiento entre 1990 y 2011 por lo que parte de los supervivientes a largo plazo no fueron tratados con el protocolo de quimiorradioterapia pudiendo sesgar los resultados.

Otro de los pilares fundamentales es el análisis genético-molecular. Éste ha obtenido pocas respuestas en torno a la cuestión de qué factores o genes mutados o no mutados se encuentran relacionados con larga supervivencia, siendo la realidad mucho más compleja.

De los factores genéticos sobre los que clásicamente se tiene mayor desconocimiento (ausencia de mutación EGFR, codelección 1p/19q, mutación TP53, mutación del promotor TERT, expresión de Ki67, mutación PDGFRA, mutación DAXX), ninguno obtuvo una asociación independiente con las muestras de supervivientes a largo plazo, descartando así que apariciones individuales de los mismos conlleven larga supervivencia.

Existió un consenso generalizado respecto al papel de gen MGMt en la supervivencia a largo plazo, siendo considerado factor predictor independiente en cinco de estos artículos^{73-74,79,81-82}, aportándole un papel fundamental. Este hecho, no suprime la relación establecida en estudios previos⁴⁷ entre la metilación del promotor MGMt y la mutación IDH1/2 también observada en nuestra revisión.^{74,76,80}

Del análisis de *Sonoda Y et al.*⁷³ extendido a todo el espectro MGMt mediante la medida asociada de los niveles de expresión de la proteína, se pone de manifiesto esa correlación de la metilación del gen MGMt con su silenciamiento y posterior supresión de síntesis de la proteína. Plasmando un escenario parecido, *Wiewrodt D et al.*⁹⁵ también obtuvo relaciones positivas entre la menor expresión de la proteína MGMT

(niveles inferiores a 30 fmol/mg) y la respuesta a la quimioterapia, obteniendo mayores periodos libres de progresión y mejores índices de supervivencia general.⁹⁵

Sin embargo, más allá del papel diferencial en el aumento de la supervivencia gracias a una mejor respuesta a la quimioterapia con agentes alquilantes, se le atribuye un efecto independiente de mejora de la supervivencia, siendo predictor de larga supervivencia. Este hecho se ve apoyado por meta-análisis publicados donde se le asigna un beneficio pronóstico sobre la supervivencia general y supervivencia libre de progresión independientemente del tratamiento empleado.⁹⁶⁻⁹⁷

La mutación IDH1/2 ha conllevado conclusiones dispares en el conjunto de los estudios que la analizaron. De ellos se extrae que la mutación IDH1/2 es un factor que está ligado a perfiles genéticos determinados, los cuales están asociados a cambios globales en la metilación del ADN, estableciendo un fenotipo metilador CpG, que le confiere mayores tasas de supervivencia a largo plazo.⁷⁶ Estas afirmaciones van en consonancia con lo publicado por *Turcan S et al.*⁹⁸, donde la mera presencia de la mutación IDH1/2 es suficiente para establecer el fenotipo metilador del glioblastoma. Añadido a esto, según *Reifenberg G et al.*⁷⁶, este perfil metilador, en presencia de la mutación IDH1/2 se encuentra fuertemente asociado a la variante proneuronal, relacionado con mayores supervivencias.⁷⁶

En líneas generales no encontramos evidencias para afirmar que la mutación IDH1/2 sea claramente un factor predictor independiente de larga supervivencia. Sin embargo, sí que se establecieron diferentes perfiles clínicos y moleculares que estaban asociados a larga supervivencia, como tumores con mutación IDH1/2 de localización frontal, mayor componente oligodendroglial con tasas altas de metilación MGMT, codelección 1p/19q, mutación TP53 y ausencia de amplificación EGFR^{74,76} o la asociación de paciente joven (menor de 50 años), Ki-67 < 10%, metilación MGMT, la mutación IDH1/2, las cuales parecen actuar de forma sinérgica en la asociación con larga (superior a 3 años e inferior a 10 años) y muy larga supervivencia (superior a 10 años) y añadiendo la ausencia de mutación TERTp a la supervivencia superior a 10 años.⁸²

Posibles implicaciones acerca de la alteración de vías de señalización participantes en la vía de carcinogénesis del glioblastoma, estudiadas por *Cantero et al.*⁸⁰ no obtuvieron relación con larga supervivencia. En cambio, la alteración de la vía RTK/PI3K podría estar presente en los fenómenos de supervivencia superior a 5 años tras haberse postulado como la mayoritaria dentro de este grupo de supervivencia. Sin embargo, para realizar afirmaciones con mayor fundamentación son necesarias mayores investigaciones acerca de las vías de señalización alteradas y su implicación

pronostica.⁸⁰ Otras asociaciones como la presencia de mutación ATRX (presente en pacientes muy jóvenes) y DAXX, que se encuentra asociado a mutación en TP53 sin mutación IDH/H3FA3, a su vez asociado a la variante histológica de células gigantes podrían estar relacionados mayores proporciones de supervivencia a largo plazo.

En cuanto a la diferente caracterización presente entre supervivencias mayores a 3 años y supervivencias superiores, únicamente la edad más joven parece ser un factor claramente establecido en todos los estudios que analizaron este aspecto.^{74,78-79,82} Otros hallazgos como la mutación en ATRX o la ausencia de mutación en TERTp observados en mayores proporciones en grupos de supervivencia superior a 10 años por *Marton E et al.*⁸² necesitan estudios más amplios para su aseveración, aunque de su análisis se puede extraer que los pacientes que son supervivientes a muy largo plazo acumulan mayores índices de factores pronósticos favorables, tanto clínicos como genético-moleculares.

Dentro de las conclusiones a las que se llega tras el análisis de los 11 estudios que componen la revisión, hay que tener en cuenta los resultados obtenidos tras examinar la calidad metodológica de los mismos mediante el estudio de los sesgos presentes.

De forma generalizada los estudios vieron limitadas sus conclusiones debido al bajo tamaño muestral obtenido, suponiendo en algunos casos, imposibilidad de estratificación en función de ciertas variables que consideraban necesarias y/o de asegurar los resultados obtenidos^{73,75,79,80}, siendo en el estudio de *Marton E. et al.*⁸² únicamente el grupo de supervivencia superior a 10 años.

Respecto al sesgo por pérdida de seguimiento, sobre algunos estudios se estableció un moderado riesgo de sesgo, tanto por pérdidas de seguimiento significativas (>20%)^{73,79-80}, como por falta de justificación de los motivos de pérdida de seguimiento o ausencia de caracterización.^{79,82}

Sobre la medición de los factores pronósticos destaca el alto riesgo de sesgo debido a grandes pérdidas (superiores al 20%) de datos en variables, en su mayoría genético-moleculares^{72-73,80,81}, y algunas variables clínicas⁷⁷. Destacando en algunos casos pérdidas del 61% de los datos acerca de la expresión de ARN del MGMt en el estudio de *Sonoda Y et al.*⁷³ o del 50% de los datos acerca de la mutación IDH1/2 en el estudio de *Cantero D et al.*⁸⁰

La medida del resultado se realizó de forma correcta en la mayor parte, aunque se encontró una disparidad esta medición entre estudios.⁷³⁻⁸² En muchos casos se midió la supervivencia en algunos casos desde el momento del diagnóstico^{73,75-77,81-82} y en otros

medido desde el momento de la primera cirugía.^{74,78-80} La única excepción fue el estudio de *Krex D et al.*⁷² donde no se especificó el modo de medir la supervivencia estableciendo un alto riesgo de sesgo. Asociado a esto, *Krex D et al.*⁷² tampoco aportó los datos de las variables del grupo de corta supervivencia, estableciendo un posible sesgo en el análisis estadístico debido a su irreproducibilidad.

Por último, respecto a los posibles factores de confusión, varios fueron los estudios que introdujeron un alto riesgo de sesgo por introducción de factores de confusión al no realizar análisis multivariante teniendo en cuenta variables que podían afectar a los resultados de otras variables estudiadas.^{72,75-76} Otros estudios, pese a realizar análisis multivariante, no incluyeron en éste a alguno de los factores de los que ha quedado demostrado que dependen el resultado de los demás, como son la mutación IDH1/2 debido a sus perfiles moleculares concretos, la extensión de la resección, tratamiento adyuvante y la edad.^{73,79,81-82}

9.1 LIMITACIONES Y SEGOS DEL ESTUDIO

Una de las limitaciones encontradas fue en el propio proceso de realización de la búsqueda sistemática. Siendo ésta realizada en las bases de datos PubMed, Scopus, SciELO, y The Cochrane Library, sin embargo, la falta de acceso tanto a otras bases de datos, como a ciertos estudios que requerían suscripción a las revistas donde eran publicados nos impide asegurar una óptima identificación de todos los estudios relevantes para la revisión.

En la misma línea de la identificación de estudios para la revisión, es inevitable incluir un posible sesgo de publicación por la tendencia a encontrar estudios que suponen hallazgos relevantes o novedosos, ya que estos son publicados en las bases de datos. Sin embargo, este sesgo intentó ser minimizado mediante la consulta de bases de datos que recogieran literatura gris como OpenGray o ProQuest.

Otra de las limitaciones encontradas fue debida a la delimitación del término larga supervivencia a un criterio temporal de 3 años, basándonos en el estudio de *Smoll N et al.*⁷⁰ En este sentido, existe una falta de acuerdo entre los estudios acerca de la definición de larga supervivencia, estableciéndose en algunos casos en 2 años, en 3 años o incluso en 5 años. El hecho de haber excluido estudios que únicamente evalúan como grupos de larga supervivencia pacientes que hayan tenido supervivencias a partir de los 2 años o inferior podría conllevar la pérdida de estudios que podrían ser relevantes en la revisión. Sin embargo, la introducción de periodos de supervivencia menores a 3 años junto con la mejora de la supervivencia gracias a la implementación de las terapias contra el glioblastoma podría producir sesgos debido a mala clasificación

de pacientes que sin estas terapias hubieran pertenecido al grupo control y se encuentran en el grupo larga supervivencia.

En cuanto a la antigüedad de los estudios incluidos, se propuso que todos ellos hubieran sido publicados al menos a partir de 2005, fecha en la que se publicaron los resultados del nuevo protocolo de tratamiento con el fin de minimizar diferencias en los resultados. Sin embargo, algunos de estos estudios reclutaron cohortes de pacientes que habían sido tratados con anterioridad a la publicación del mismo. Debido a la falta de estudios que cumplieran los objetivos de la revisión no fue posible excluir estos estudios incluyendo posiblemente sesgos en cuanto a la posible clasificación de los pacientes en los grupos de supervivencia.

En lo referente al idioma de los estudios, éste fue restringido a castellano, inglés y francés pudiendo excluir ciertos estudios relevantes redactados en un idioma diferente.

Por último, una de las limitaciones más importantes halladas en la realización de la revisión fue la gran heterogeneidad tanto en la forma de medida del resultado (supervivencia) como por las variables escogidas, así como los diferentes subanálisis realizados. Por ello, fue imposible realizar un análisis cuantitativo de los estudios, disminuyendo en gran medida la capacidad para realizar aseveraciones y recomendaciones extrapolables a la población.

9. CONCLUSIONES

El glioblastoma continúa siendo uno de los tumores con mayor mortalidad del organismo. Pese a la continua investigación e implementación de terapias con el fin de conseguir una mejora en la supervivencia, únicamente el 10-15% de los pacientes diagnosticados de glioblastoma sobreviven 3 años.⁹⁹ Sin embargo, algunos pacientes consiguen llegar a estas supervivencias que suelen ser marginales en el conjunto de los diagnosticados.

Los estudios actuales, permiten que, dentro de las variables sociodemográficas, clínicas, anatómo-patológicas, genético-moleculares y respecto al tratamiento del glioblastoma se puedan describir algunas que, con cierto grado de evidencia, pueden predecir casos que tienen mayores posibilidades de supervivencia a largo plazo.

En relación a las variables clínicas y tratamiento destacan la edad más joven, las resecciones completas, así como el tratamiento trimodal llevado a cabo junto a unas características tumorales, donde aquellos tumores que se encuentran más superficiales

y alejados de la zona subventricular, unifocales contribuyen a alcanzar supervivencias a largo plazo.

Dentro de las características genético-moleculares del propio tumor establecen una fuerte asociación independiente con la metilación de MGMT, asociada este aumento independiente de la supervivencia a los ya contrastados mejores índices de respuesta a la quimioterapia con agentes alquilantes.

Del análisis de las diferencias entre diferentes criterios temporales de supervivencia a largo plazo, únicamente la edad más joven parece tener un papel diferencial en cuanto a supervivencias consideradas extremadamente largas (superiores a 5 o a 10 años).

Sin embargo, asociado a los factores previamente mencionados, algunos características clínicos como el sexo femenino o el mejor estado preoperatorio, la variante histológica de células gigantes u otros, sobre todo genético-moleculares como presencia de mutación IDH1/2, ausencia de amplificación EGFR, codelección 1p/19q, ausencia de mutación TERTp, mutación en DAXX, índices de expresión de Ki67 inferiores al 10%, alteraciones de la vía RTK/PI3k, ausencia de mutación en TP53 y aumentos del componente oligodendroglial, sin llegar a ser predictores independientes de larga supervivencia, podrían estar asociados a perfiles de pacientes supervivientes a largo plazo, sobre todo cuando establecen asociaciones entre ellos.

La importancia de la identificación de factores predictores de larga supervivencia recae, a nuestro criterio, en la posible implementación de futuras investigaciones de cara a la mejora de la supervivencia con nuevas terapias, siendo de una importancia vital tener un conocimiento lo más completo posible acerca de ciertas características tanto del paciente como tumorales a fin de no introducir sesgos que puedan alterar de una forma significativa los resultados de los mismos. Por otro lado, a partir del conocimiento de todos los factores pronósticos que envuelven el glioblastoma se podrían hacer predicciones más precisas de la supervivencia y las posibles terapias sobre las que mejor se podrían beneficiar estos pacientes.

Sin embargo, poniendo énfasis en aspectos genético-moleculares no existe demasiada evidencia robusta acerca de qué factores son predictores de larga supervivencia, sino que parece existir un entramado genético-molecular con alteración de ciertas vías, algunas de ellas todavía por descubrir, que parecen establecer un beneficio pronóstico y de cuya asociación resultan perfiles de glioblastoma con menor agresividad y mayor supervivencia. Por ello son necesarias mayores investigaciones acerca de las implicaciones en la supervivencia de vías de señalización y genes con una visión colectiva de estas interacciones.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Dobes M, Khurana VG, Shadbolt B, Jain S, Smith SF, Smee R, et al. Increasing incidence of glioblastoma multiforme and meningioma, and decreasing incidence of Schwannoma (2000-2008): Findings of a multicenter Australian study. *Surg Neurol Int.* 2011; 2(176).
2. Sant M, Minicozzi P, Lagorio S, Børge Johannesen T, Marcos-Gragera R, Francisci S, et al. Survival of European patients with central nervous system tumors. *Int J Cancer.* 2012; 131(1): 173–85.
3. Al-Husseini MJ, Saad AM, El-Shewy KM, Nissan NE, Gad MM, Alzuabi MA, et al. Prior malignancy impact on survival outcomes of glioblastoma multiforme; population-based study. *Int J Neurosci.* 2019; 129(5): 447–54.
4. Tamimi AF, Juweid M. Epidemiology and Outcome of Glioblastoma. In: De Vleeschouwer S, editor. *Belgium: Glioblastoma.* Codon Publications; 2017. p. 143–53.
5. Surawicz TS, Davis F, Freels S, Laws ER, Menck HR. Brain tumor survival: Results from the national cancer data base. *J Neurooncol.* 1998; 40(2): 151–60.
6. Fuentes-Raspall R, Solans M, Roca-Barceló A, Vilardell L, Puigdemont M, del Barco S, et al. Descriptive epidemiology of primary malignant and non-malignant central nervous tumors in Spain: Results from the Girona Cancer Registry (1994–2013). *Cancer Epidemiol.* 2017; 50(Pt A): 1–8.
7. Thakkar JP, Dolecek TA, Horbinski C, Ostrom QT, Lightner DD, Barnholtz-Sloan JS, et al. Epidemiologic and molecular prognostic review of glioblastoma. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention.* American Association for Cancer Research Inc. 2014; 23(10): 1985–96.
8. Ostrom QT, Bauchet L, Davis FG, Deltour I, Fisher JL, Langer CE, et al. The epidemiology of glioma in adults: A state of the science review. *Neuro-Oncology.* Oxford University Press. 2014; 16(7): 896–913.
9. Sun T, Plutynski A, Ward S, Rubin JB. An integrative view on sex differences in brain tumors. *Cellular and Molecular Life Sciences.* 2015; 72(17): 3323–42.
10. Gittleman H, Ostrom QT, Stetson LC, Waite K, Hodges TR, Wright CH, et al. Sex is an important prognostic factor for glioblastoma but not for nonglioblastoma. *Neuro-Oncology Pract.* 2019; 6(6): 451–62.
11. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, editors. *WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System.* 4th ed. Vol. 1. 2016.

12. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathologica*. 2016; 131(6): 803–20.
13. Kraus JA, Wenghoefer M, Schmidt MC, Von Deimling A, Berweiler U, Roggendorf W, et al. Long-term survival of glioblastoma multiforme: Importance of histopathological reevaluation. *J Neurol*. 2000; 247(6): 455–60.
14. Ohgaki H, Kleihues P. The definition of primary and secondary glioblastoma. *Clinical Cancer Research*. 2013; 19(4): 764–72.
15. Ohgaki H, Peraud A, Nakazato Y, Watanabe K, von Deimling A. Giant cell glioblastoma. In: Kleihues P, Cavenee WK, editors. *World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of the Nervous System*. Lyon, France: IARC Press; 2000. pp. 40–1.
16. Ogawa K, Kurose A, Kamataki A, Asano K, Katayama K, Kurotaki H. Giant cell glioblastoma is a distinctive subtype of glioma characterized by vulnerability to DNA damage. *Brain Tumor Pathol*. 2020; 37(1): 5–13
17. Artico M, Cervoni L, Celli P, Salvati M, Palma L. Supratentorial glioblastoma in children: a series of 27 surgically treated cases. *Child's Nerv Syst*. 1993; 9(1): 7–9.
18. Shinojima N, Kochi M, Hamada JI, Nakamura H, Yano S, Makino K, et al. The influence of sex and the presence of giant cells on postoperative long-term survival in adult patients with supratentorial glioblastoma multiforme. *J Neurosurg*. 2004; 101(2): 219–26.
19. Awadalla AS, Al Essa AM Al, Al Ahmadi HH, Al Ojan A, Muazen Y, Alsayyah A, et al. Gliosarcoma case report and review of the literature. *Pan Afr Med J*. 2020; 35: 26.
20. Wang S, He Q, Zhang Q, Guan B, Zhou X. Clinicopathologic features and prognosis of epithelioid glioblastoma. *Int J Clin Exp Pathol*. 2020; 13(7): 1529-39
21. Davis ME. Glioblastoma: Overview of disease and treatment. *Clin J Oncol Nurs*. 2016; 20(5 Suppl): 2–8.
22. Ohgaki H. Epidemiology of brain tumors. *Methods Mol Biology*. 2009; 472: 323–42.
23. Salvati M, Frati, A, Russo N, et al. Radiation-induced gliomas: Report of 10 cases and review of the literature. *Surg Neurol*. 2003; 60: 60-7.
24. Young RM, Jamshidi A, Davis G, Sherman JH. Current trends in the surgical management and treatment of adult glioblastoma. *Annals of Translational Medicine*. 2015; 3(9): 121.

25. Furnari FB, Fenton T, Bachoo RM, Mukasa A, Stommel JM, Stegh A, et al. Malignant astrocytic glioma: Genetics, biology, and paths to treatment. *Genes and Development*. 2007; 21(21): 2683–710.
26. Maher EA, Brennan C, Wen PY, Durso L, Ligon KL, Richardson A, et al. Marked genomic differences characterize primary and secondary glioblastoma subtypes and identify two distinct molecular and clinical secondary glioblastoma entities. *Cancer Res*. 2006; 66(23): 11502–13.
27. Hanif F, Muzaffar K, Perveen K, Malhi SM, Simjee SU. Glioblastoma multiforme: A review of its epidemiology and pathogenesis through clinical presentation and treatment. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2017; 18(1): 3–9.
28. Ohgaki H, Dessen P, Jourde B, Horstmann S, Nishikawa T, Di Patre PL, et al. Genetic pathways to glioblastoma: A population-based study. *Cancer Res*. 2004; 64(19): 6892–9.
29. Verhaak RGW, Hoadley KA, Purdom E, Wang V, Qi Y, Wilkerson MD, et al. Integrated Genomic Analysis Identifies Clinically Relevant Subtypes of Glioblastoma Characterized by Abnormalities in PDGFRA, IDH1, EGFR, and NF1. *Cancer Cell*. 2010; 17(1): 98–110.
30. Phillips HS, Kharbanda S, Chen R, Forrester WF, Soriano RH, Wu TD, et al. Molecular subclasses of high-grade glioma predict prognosis, delineate a pattern of disease progression, and resemble stages in neurogenesis. *Cancer Cell*. 2006; 9(3): 157–73.
31. Carrato C. Nuevo algoritmo molecular para la clasificación del glioblastoma: correlato con los perfiles de expresión génica [Tesis doctoral]. España: Universidad Autónoma de Barcelona; 2017.
32. Parsons DW, Jones S, Zhang X, Lin JCH, Leary RJ, Angenendt P, et al. An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme. *Science*. 2008; 321(5897): 1807–12.
33. Cohen AL, Holmen SL, Colman H. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *Curr Neurol Neurosci Rep [Internet]*. 2013; 13(5): 345.
34. Dang L, White DW, Gross S, Bennett BD, Bittinger MA, Driggers EM, et al. Cancer-associated IDH1 mutations produce 2-hydroxyglutarate. *Nature*. 2009; 462 (7274): 739–44.
35. Malley DS, Hamoudi RA, Kocialkowski S, Pearson DM, Collins VP, Ichimura K. A distinct region of the MGMT CpG island critical for transcriptional regulation is preferentially methylated in glioblastoma cells and xenografts. *Acta Neuropathol*. 2011; 121(5): 651-61

36. Hegi ME, Diserens A-C, Gorlia T, Hamou M-F, de Tribolet N, Weller M, et al. MGMT Gene Silencing and Benefit from Temozolomide in Glioblastoma. *N Engl J Med*. 2005; 352(10): 997–1003.
37. Mitra S, Kaina B. Regulation of Repair of Alkylation Damage in Mammalian Genomes. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol*. 1993; 44(C): 109–42.
38. Brennan CW, Verhaak RGW, McKenna A, Campos B, Nounshmehr H, Salama SR, et al. The somatic genomic landscape of glioblastoma. *Cell*. 2013; 155(2):462.
39. Ohgaki H, Kleihues P. Genetic pathways to primary and secondary glioblastoma. *American Journal of Pathology*. 2007; 170(5): 1445–53.
40. Furnari FB, Cloughesy TF, Cavenee WK, Mischel PS. Heterogeneity of epidermal growth factor receptor signalling networks in glioblastoma. *Nature Reviews Cancer*. 2015; 15(5): 302–10.
41. An Z, Aksoy O, Zheng T, Fan QW, Weiss WA. Epidermal growth factor receptor and EGFRvIII in glioblastoma: Signaling pathways and targeted therapies. *Oncogene*. 2018; 37(12): 1561–75.
42. Sottoriva A, Spiteri I, Piccirillo SGM, Touloumis A, Collins VP, Marioni JC, et al. Intratumor heterogeneity in human glioblastoma reflects cancer evolutionary dynamics. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013; 110(10): 4009–14.
43. Patel AP, Tirosh I, Trombetta JJ, Shalek AK, Gillespie SM, Wakimoto H, et al. Single-cell RNA-seq highlights intratumoral heterogeneity in primary glioblastoma. *Science*. 2014; 344(6190): 1396–401.
44. Adamson C, Kanu OO, Mehta AI, Di C, Lin N, Mattox AK, et al. Glioblastoma multiforme: A review of where we have been and where we are going. *Expert Opin Investig Drugs*. 2009; 18(8): 1061–83.
45. Andersen AP. Postoperative irradiation of glioblastomas. Results in a randomized series. *Acta Radiol Oncol* 1978; 17: 475–84
46. Walker MD, Alexander Jr E, Hunt WE, et al. Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. A cooperative clinical trial. *J Neurosurg* 1978; 49: 333–43
47. Walker MD, Green SB, Byar DP, et al. Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery. *N Engl J Med* 1980; 303: 1323–9.
48. Kristiansen K, Hagen S, Kollevold T, et al. Combined modality therapy of operated astrocytomas grade III and IV. Confirmation of the value of postoperative irradiation and lack

- of potentiation of bleomycin on survival time: a prospective multicenter trial of the Scandinavian Glioblastoma Study Group. *Cancer*. 1981; 47: 649–652.
49. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. Effect of CCNU on survival rate of objective remission and duration of free interval in patients with malignant brain glioma—final evaluation. E.O.R.T.C. Brain Tumor Group. *Eur J Cancer*. 1978; 14(8): 851-6.
50. Hildebrand J, et al. Adjuvant therapy with dibromodulcitol and BCNU increases survival of adults with malignant gliomas. EORTC Brain Tumor Group. *Neurology*. 1994;44(8):1479-83.
51. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med*. 2005; 352(10): 987-96.
52. Davies A, Weinberg U, Palti Y. Tumor treating fields: a new frontier in cancer therapy. *Ann N Y Acad Sci*. 2013; 1291: 86–95.
53. Stupp R, Taillibert S, Kanner A, et al. Maintenance therapy with tumor-treating fields plus temozolomide vs temozolomide alone for glioblastoma: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015 ;314: 2535-43.
54. Stupp R, Taillibert S, Kanner A, et al. Effect of tumor-treating fields plus maintenance temozolomide vs maintenance temozolomide alone on survival in patients with glioblastoma: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2017; 318: 2306-16.
55. Lassman AB, Rossi MR, Razier JR, Abrey LE, Lieberman FS, Greife CN, et al. Molecular study of malignant gliomas treated with epidermal growth factor receptor inhibitors: Tissue analysis from North American Brain Tumor Consortium trials 01-03 and 00-01. *Clin Cancer Res*. 2005;11(21): 7841–50.
56. Malkki H. Trial Watch: Glioblastoma vaccine therapy disappointment in Phase III trial, Nature reviews. Neurology. *Nat Rev Neurol*; 2016; 12(4): 190.
57. Ridler C. Personalized vaccines use tumour fingerprint to target glioblastoma. *Nature Reviews Neurology*. 2019;15(2): 59.
58. Keskin DB, Anandappa AJ, Sun J, Tirosh I, Mathewson ND, Li S, et al. Neoantigen vaccine generates intratumoral T cell responses in phase Ib glioblastoma trial. *Nature*. 2019; 565(7738): 234–9.
59. Wollmann G, Ozduman K, Van Den Pol AN. Oncolytic virus therapy for glioblastoma multiforme: Concepts and candidates. *Cancer J*. 2012. 18(1): 69–81.

60. Chiocca EA, Nakashima H, Kasai K, Fernandez SA, Oglesbee M. Preclinical Toxicology of rQNestin34.5v.2: An Oncolytic Herpes Virus with Transcriptional Regulation of the ICP34.5 Neurovirulence. *Gene. Mol Ther - Methods Clin Dev.*2020; 17: 871–93.
61. Lang FF, Conrad C, Gomez-Manzano C, Alfred Yung WK, Sawaya R, Weinberg JS, et al. Phase I study of DNX-2401 (delta-24-RGD) oncolytic adenovirus: replication and immunotherapeutic effects in recurrent malignant glioma. *J Clin Oncol.* 2018. 36(14): 1419–27.
62. Samson A, Scott KJ, Taggart D, West EJ, Wilson E, Nuovo GJ, et al. Intravenous delivery of oncolytic reovirus to brain tumor patients immunologically primes for subsequent checkpoint blockade. *Sci Transl Med.* 2018; 10(422).
63. Steiner HH, Bonsanto MM, Beckhove P, Brysch M, Geletneky K, Ahmadi R, et al. Antitumor vaccination of patients with glioblastoma multiforme: A pilot study to assess feasibility, safety, and clinical benefits. *J Clin Oncol.* 2004; 22(21): 4272–81.
64. Zheng M, Huang J, Tong A, Yang H. Oncolytic Viruses for Cancer Therapy: Barriers and Recent Advances. *Mol Ther Oncolytics.* 2019; 15: 234–47.
65. Undabeitia J, Torres-Bayona S, Samprón N, Arrázola M, Bollar A, Armendariz M, et al. Costes indirectos asociados al glioblastoma. Experiencia en un centro. *Neurología.* 2018; 33(2): 121–8.
66. Shergalis A, Bankhead A, Luesakul U, Muangsin N, Neamati N. Current challenges and opportunities in treating glioblastomas. *Pharmacol Rev.* 2018; 70(3): 412–45.
67. Nestky MG, August B, Fowler W. The longevity of patients with glioblastoma multiforme. *J Neurosurg.* 1950; 7(3): 261–9.
68. Roth JG, Elvidge AR. Glioblastoma Multiforme: A Clinical Survey. *J Neurosurg.* 1959; 17: 736–7.
69. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Altman D, Antes G, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *PLoS Medicine.* 2009; 21(6).
70. Smoll NR, Schaller K, Gautschi OP. Long-term survival of patients with glioblastoma multiforme (GBM). *J Clin Neurosci.* 2013; 20(5): 670–5.
71. Hayden JA, van der Windt DA, Cartwright JL, Co P. Research and Reporting Methods Annals of Internal Medicine Assessing Bias in Studies of Prognostic Factors. *Ann Intern Med.* 2013; 158(4): 280–6.

72. Krex D, Klink B, Hartmann C, Von Deimling A, Pietsch T, Simon M, et al. Long-term survival with glioblastoma multiforme. *Brain*. 2007; 130(10): 2596–606.
73. Sonoda Y, Kumabe T, Watanabe M, Nakazato Y, Inoue T, Kanamori M, et al. Long-term survivors of glioblastoma: Clinical features and molecular analysis. *Acta Neurochir (Wien)*. 2009; 151(11): 1349–58.
74. Hartmann C, Hentschel B, Simon M, Westphal M, Schackert G, Tonn JC, et al. Long-term survival in primary glioblastoma with versus without isocitrate dehydrogenase mutations. *Clin Cancer Res*. 2013; 19(18): 5146–57.
75. Adeberg S, Bostel T, König L, Welzel T, Debus J, Combs SE. A comparison of long-term survivors and short-term survivors with glioblastoma, subventricular zone involvement: A predictive factor for survival? *Radiat Oncol*. 2014; 9(1).
76. Reifenberger G, Weber RG, Riehmer V, Kaulich K, Willscher E, Wirth H, et al. Molecular characterization of long-term survivors of glioblastoma using genome- and transcriptome-wide profiling. *Int J Cancer*. 2014; 135(8): 1822–31.
77. Amelot A, De Cremoux P, Quillien V, Polivka M, Adle-Biassette H, Lehmann-Che J, et al. IDH-mutation is a weak predictor of long-term survival in glioblastoma patients. *PLoS One*. 2015;10(7).
78. Gately L, McLachlan SA, Philip J, Ruben J, Dowling A. Long-term survivors of glioblastoma: a closer look. *J Neurooncol*. 2018; 136(1): 155–62.
79. Nakagawa Y, Sasaki H, Ohara K, Ezaki T, Toda M, Ohira T, et al. Clinical and Molecular Prognostic Factors for Long-Term Survival of Patients with Glioblastomas in Single-Institutional Consecutive Cohort. *World Neurosurg*. 2017; 106: 165–73.
80. Cantero D, Rodriguez De Lope A, Moreno De La Presa R, Sepulveda JM, Borrás JM, Castresana JS, et al. Molecular study of long-term survivors of glioblastoma by gene-targeted next-generation sequencing. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2018; 77(8): 710–6.
81. Zreik J, Moinuddin FM, Yolcu YU, Alvi MA, Chaichana KL, Quinones-Hinojosa A, et al. Improved 3-year survival rates for glioblastoma multiforme are associated with trends in treatment: analysis of the national cancer database from 2004 to 2013. *J Neurooncol*. 2020; 148(1): 69–79.
82. Marton E, Giordan E, Siddi F, Curzi C, Canova G, Scarpa B, et al. Over ten years overall survival in glioblastoma: A different disease?. *J Neurol Sci*. 2020; 408.
83. Bello-Alvarez C, Camacho-Arroyo I. Impact of sex in the prevalence and progression of glioblastomas: the role of gonadal steroid hormones. *Biol Sex Differ*. 2021; 12(1).

84. Bohn A, Braley A, De La Vega PR, Carlos Zevallos J, Barengo NC. The association between race and survival in glioblastoma patients in the US: A retrospective cohort study. *PLoS One*. 2018; 13(6).
85. Nizamutdinov D, Stock EM, Dandashi JA, Vasquez EA, Mao Y, Dayawansa S, et al. Prognostication of Survival Outcomes in Patients Diagnosed with Glioblastoma. *World Neurosurg*. 2018; 109: e67–74.
86. Yavuz BB, Kanyilmaz G, Aktan M. Factors affecting survival in glioblastoma patients below and above 65 years of age: A retrospective observational study. *Indian J Cancer*. 2021.
87. Scoccianti S, Magrini SM, Ricardi U, Detti B, Buglione M, Sotti G, et al. Patterns of care and survival in a retrospective analysis of 1059 patients with glioblastoma multiforme treated between 2002 and 2007: A multicenter study by the central nervous system study group of Airo (Italian association of radiation oncology). *Neurosurgery*. 2010; 76(2): 446–58.
88. Paravati AJ, Heron DE, Landsittel D, Flickinger JC, Mintz A, Chen YF, et al. Radiotherapy and temozolomide for newly diagnosed glioblastoma and anaplastic astrocytoma: Validation of Radiation Therapy Oncology Group-Recursive Partitioning Analysis in the IMRT and temozolomide era. *J Neurooncol*. 2011; 104(1): 339–49.
89. White ML, Zhang Y, Yu F, Shonka N, Aizenberg MR, Adapa P, et al. Post-operative perfusion and diffusion MR imaging and tumor progression in high-grade gliomas. *PLoS One*. 2019; 14(3).
90. Allahdini F, Amirjamshidi A, Reza-Zarei M, Abdollahi M. Evaluating the prognostic factors effective on the outcome of patients with glioblastoma multiformis: does maximal resection of the tumor lengthen the median survival?. *World Neurosurg*. 2010; 73(2): 128–34.
91. Lombard A, Digregorio M, Delcamp C, Rogister B, Piette C, Coppieters N. The Subventricular Zone, a Hideout for Adult and Pediatric High-Grade Glioma Stem Cells. *Frontiers in Oncology*. 2021; 10.
92. Sanai N, Nguyen T, Ihrie RA, Mirzadeh Z, Tsai HH, Wong M, et al. Corridors of migrating neurons in the human brain and their decline during infancy. *Nature*. 2011; 478(7369): 382–6.
93. Li YM, Suki D, Hess K, Sawaya R. The influence of maximum safe resection of glioblastoma on survival in 1229 patients: Can we do better than gross-total resection?. *J Neurosurg*. 2016; 124(4): 977–88.

94. Grabowski MM, Recinos PF, Nowacki AS, Schroeder JL, Angelov L, Barnett GH, et al. Residual tumor volume versus extent of resection: Predictors of survival after surgery for glioblastoma. *J Neurosurg.* 2014; 121(5): 1115–23.
95. Wiewrodt D, Nagel G, Dreimüller N, Hundtberger T, Perneczky A, Kaina B. MGMT in primary and recurrent human glioblastomas after radiation and chemotherapy and comparison with p53 status and clinical outcome. *Int J Cancer.* 2008; 122(6): 1391–9.
96. Zhang K, Wang XQ, Zhou B, Zhang L. The prognostic value of MGMT promoter methylation in Glioblastoma multiforme: A meta-analysis. *Fam Cancer;* 2013; 12(3) 449–58.
97. Binabaj MM, Bahrami A, ShahidSales S, Joodi M, Joudi Mashhad M, Hassanian SM, et al. The prognostic value of MGMT promoter methylation in glioblastoma: A meta-analysis of clinical trials. *J Cell Physiol.* 2018; 233(1): 378–86.
98. Turcan S, Rohle D, Goenka A, Walsh LA, Fang F, Yilmaz E, et al. IDH1 mutation is sufficient to establish the glioma hypermethylator phenotype. *Nature.* 2012; 483(7390): 479–83.
99. McNamara MG, Lwin Z, Jiang H, Chung C, Millar BA, Sahgal A, Laperriere N, Mason WP. Conditional probability of survival and post-progression survival in patients with glioblastoma in the temozolomide treatment era. *J Neurooncol.* 2014; 117(1): 153-60.

11. ANEXOS

ANEXO 1. Lista de ítems a incluir en la publicación de una revisión sistemática (con o sin metaanálisis). **Declaración PRISMA.**

Sección/tema	Número	Ítem
Título		
Título	1	Identificar la publicación como revisión sistemática, metaanálisis o ambos
Resumen		
Resumen estructurado	2	Facilitar un resumen estructurado que incluya, según corresponda: antecedentes; objetivos; fuente de los datos; criterios de elegibilidad de los estudios, participantes e intervenciones; evaluación de los estudios y métodos de síntesis; resultados; limitaciones; conclusiones e implicaciones de los hallazgos principales; número de registro de la revisión sistemática
Introducción		
Justificación	3	Describir la justificación de la revisión en el contexto de lo que ya se conoce sobre el tema
Objetivos	4	Plantear de forma explícita las preguntas que se desea contestar en relación con los participantes, las intervenciones, las comparaciones, los resultados y el diseño de los estudios (PICOS)*
Métodos		
Protocolo y registro	5	Indicar si existe un protocolo de revisión al que se pueda acceder (por ej., dirección web) y, si está disponible, la información sobre el registro, incluyendo su número de registro
Criterios de elegibilidad	6	Especificar las características de los estudios (por ej., PICOS, duración del seguimiento) y de las características (por ej., años abarcados, idiomas o estatus de publicación) utilizadas como criterios de elegibilidad y su justificación
Fuentes de información	7	Describir todas las fuentes de información (por ej., bases de datos y períodos de búsqueda, contacto con los autores para identificar estudios adicionales, etc.) en la búsqueda y la fecha de la última búsqueda realizada
Búsqueda	8	Presentar la estrategia completa de búsqueda electrónica en, al menos, una base de datos, incluyendo los límites utilizados, de tal forma que pueda ser reproducible
Selección de los estudios	9	Especificar el proceso de selección de los estudios (por ej., el cribado y la elegibilidad incluidos en la revisión sistemática y, cuando sea pertinente, incluidos en el metaanálisis)
Proceso de extracción de datos	10	Describir los métodos para la extracción de datos de las publicaciones (por ej., formularios pilotado, por duplicado y de forma independiente) y cualquier proceso para obtener y confirmar datos por parte de los investigadores
Lista de datos	11	Listar y definir todas las variables para las que se buscaron datos (por ej., PICOS, fuente de financiación) y cualquier asunción y simplificación que se hayan hecho
Riesgo de sesgo en los estudios individuales	12	Describir los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios individuales (especificar si se realizó al nivel de los estudios o de los resultados) y cómo esta información se ha utilizado en la síntesis de datos
Medidas de resumen	13	Especificar las principales medidas de resumen (por ej., razón de riesgos o diferencia de medias)
Síntesis de resultados	14	Describir los métodos para manejar los datos y combinar resultados de los estudios, cuando esto es posible, incluyendo medidas de consistencia (por ej., ítem 2) para cada metaanálisis
Riesgo de sesgo entre los estudios	15	Especificar cualquier evaluación del riesgo de sesgo que pueda afectar la evidencia acumulativa (por ej., sesgo de publicación o comunicación selectiva)
Análisis adicionales	16	Describir los métodos adicionales de análisis (por ej., análisis de sensibilidad o de subgrupos, metarregresión), en el caso de que se hiciera, indicar cuáles fueron preespecificados
Resultados		
Selección de estudios	17	Facilitar el número de estudios cribados, evaluados para su elegibilidad e incluidos en la revisión, y detallar las razones para su exclusión en cada etapa, idealmente mediante un diagrama de flujo
Características de los estudios	18	Para cada estudio presentar las características para las que se extrajeron los datos (por ej., tamaño, PICOS y duración del seguimiento) y proporcionar las citas bibliográficas
Riesgo de sesgo en los estudios	19	Presentar datos sobre el riesgo de sesgo en cada estudio y, si está disponible, cualquier evaluación del sesgo en los resultados (ver ítem 12)
Resultados de los estudios individuales	20	Para cada resultado considerado en cada estudio (beneficios o daños), presentar: a) el dato resumen para cada grupo de intervención y b) la estimación del efecto con su intervalo de confianza, idealmente de forma gráfica mediante un diagrama de bosque (forest plot)
Síntesis de los resultados	21	Presentar los resultados de todos los metaanálisis realizados, incluyendo los intervalos de confianza y las medidas de consistencia
Riesgo de sesgo entre los estudios	22	Presentar los resultados de cualquier evaluación del riesgo de sesgo entre los estudios (ver ítem 15)
Análisis adicionales	23	Facilitar los resultados de cualquier análisis adicional, en el caso de que se hayan realizado (por ej., análisis de sensibilidad o de subgrupos, metarregresión [ver ítem 16])
Discusión		
Resumen de la evidencia	24	Resumir los hallazgos principales, incluyendo la fortaleza de las evidencias para cada resultado principal: considerar su relevancia para grupos clave (por ej., proveedores de cuidados, usuarios y decisores en salud)
Limitaciones	25	Discutir las limitaciones de los estudios y de los resultados (por ej., riesgo de sesgo) y de la revisión (por ej., obtención incompleta de los estudios identificados o comunicación selectiva)
Conclusiones	26	Proporcionar una interpretación general de los resultados en el contexto de otras evidencias, así como las implicaciones para la futura investigación
Financiación		
Financiación	27	Describir las fuentes de financiación de la revisión sistemática y otro tipo de apoyos (por ej., aporte de los datos), así como el rol de los financiadores en la revisión sistemática

* PICOS: se trata de un acrónimo formado por: P: participants; I: interventions; C: comparisons; O: outcomes; S: study design.

ANEXO 2 Estrategia de búsqueda en las cada una de las bases de datos utilizadas.

PubMed

NÚMERO DE BÚSQUEDA PUBMED	DESCRIPCIÓN DE TÉRMINOS UTILIZADOS	RESULTADOS
B1.	("Glioblastoma"[MeSH Major Topic] OR ("Glioblastoma"[MeSH Terms] OR "Glioblastoma"[All Fields] OR ("Glioblastoma"[All Fields] AND "multiforme"[All Fields]) OR "glioblastoma multiforme"[All Fields]) OR "GBM"[All Fields])	46645
B2.	(B1 AND long-term-survival"[All Fields])	356
B3.	(B1 AND ("survivors"[MeSH Terms] OR "survivors"[All Fields] OR ("long"[All Fields] AND "term"[All Fields] AND "survivors"[All Fields]) OR "long term survivors"[All Fields]))	362
B4.	(B1 AND "3-year-survival"[All Fields])	34
B5.	(B1 AND "cure"[All Fields])	311
B6.	(B1 AND "3-year-survivors"[All Fields])	1
B7.	(B1 AND "long-term-survival"[All Fields] AND "clinical-characteristics"[All Fields])	5
B8.	(B1 AND "long-term-survival"[All Fields] AND "clinical-features"[All Fields])	3
BÚSQUEDA CONJUNTA	B2 OR B3 OR B4 OR B5 OR B6 OR B7 OR B8	949

Scopus

NÚMERO DE BÚSQUEDA SCOPUS	DESCRIPCION DE TÉRMINOS UTILIZADOS	RESULTADOS
B1.	(TITLE-ABS-KEY (glioblastoma AND multiforme) AND TITLE-ABS-KEY (long AND term AND survival))	379
B2.	TITLE-ABS-KEY (glioblastoma AND multiforme) AND TITLE-ABS-KEY (long-term-survivors)	92
B3.	TITLE-ABS-KEY (glioblastoma AND multiforme) AND TITLE-ABS-KEY (3-year-survival)	18
B4.	TITLE-ABS-KEY (glioblastoma AND multiforme) AND TITLE-ABS-KEY (3-year-survivor)	2
B5.	TITLE-ABS-KEY (glioblastoma AND multiforme) AND TITLE-ABS-KEY (cure)	123
B6.	TITLE-ABS-KEY (glioblastoma AND multiforme) AND TITLE-ABS-KEY (clinical-features) AND TITLE-ABS-KEY (long-term-survival)	11
BÚSQUEDA CONJUNTA	#B1 OR #B2 OR #B3 OR #B4 OR #B5 OR #B6	506

SciELO

BÚSQUEDA SCIELO	DESCRIPCIÓN DE TÉRMINOS UTILIZADOS	RESULTADO SCIELO
Búsqueda en inglés	(kw:glioblastoma) AND ((ti:survival) OR (ti:clinical characteristics) OR (ab:long survival) OR (ab:3 year survival) OR (ab:3 year survivors) OR (ab:long term survival) OR (ab:long term survivors) OR (ab:clinical features) OR (ti:cure))	10
Búsqueda en castellano	(kw:glioblastoma) AND ((ti:supervivencia) OR (ti:características clínicas) OR (ab:supervivencia larga) OR (ab:supervivientes 3 años) OR (ab:largos supervivientes) OR (ti:cura))	2
BÚSQUEDA CONJUNTA	Búsqueda en inglés OR búsqueda en castellano	11

The Cochrane Library

BÚSQUEDA COCHRANE	DESCRIPCIÓN DE TÉRMINOS	RESULTADOS COCHRANE
B1	"Glioblastoma" in Record Title AND "long term survival" in Record Title	2
B2	"Glioblastoma" in Title AND "long term survivors" in Title Abstract Keyword -	19
B3	"Glioblastoma" in Title AND "3 year survival" in Title	0
B4	"Glioblastoma" in Title AND "3 year survivors" in Title	0
B5	"Glioblastoma" in Title AND "CURE" in Title	0
B6	"Glioblastoma" in Title AND "clinical characteristics" en título "long-term survival" in Title	2
B7	"Glioblastoma" in Title AND "clinical features" in title-abstract-keyword AND "long term survival" in Title.	0
BÚSQUEDA CONJUNTA	#B1 OR #B2 OR #B3 OR #B4 OR #B5 OR #B6 OR #B7	19

ANEXO 3 Herramienta QUIPS para la evaluación de la calidad metodológica y análisis de riesgo de sesgo en estudios de pronóstico.

En esta quedan establecidos una serie de dominios que son objeto de análisis sobre diferentes aspectos de interés presente en el estudio. Tras ello se concluye la existencia de riesgo de sesgo: alto, medio, bajo o indeterminado.

Los principales dominios a evaluar son:

- **Participación en el estudio:** conjunto de 6 puntos donde se evalúa la adecuada elección de la muestra, reclutamiento, periodos...
- **Deserción o abandono del estudio:** evalúa las pérdidas de seguimiento por abandono, y la medida en que estas pueden afectar a los resultados obtenidos.
- **Medida de factores pronósticos:** evalúa el método de medición de cada una de las variables, su comparabilidad, y el modo en que los diferentes criterios pueden afectar a los resultados de cada variable.
- **Medida del resultado:** evalúa la forma de medir el resultado de interés y la semejanza en cada uno de los participantes y grupos.
- **Factores de confusión:** evalúa la posible existencia de factores que interfieran en los resultados atribuidos a otras variables estudiadas que sesguen las conclusiones obtenidas.
- **Análisis estadístico:** evalúa la correcta aplicación de cada una de los análisis estadísticos en relación a las variables analizadas.

Variable	Bias Domains					
	1. Study Participation	2. Study Attrition	3. Prognostic Factor Measurement	4. Outcome Measurement	5. Study Confounding	6. Statistical Analysis and Reporting
Optimal study or characteristics of unbiased study	The study sample adequately represents the population of interest	The study data available (i.e., participants not lost to follow-up) adequately represent the study sample	The PF is measured in a similar way for all participants	The outcome of interest is measured in a similar way for all participants	Important potential confounding factors are appropriately accounted for	The statistical analysis is appropriate, and all primary outcomes are reported
Prompting items and considerations†	a. Adequate participation in the study by eligible persons b. Description of the source population or population of interest c. Description of the baseline study sample d. Adequate description of the sampling frame and recruitment e. Adequate description of the period and place of recruitment f. Adequate description of inclusion and exclusion criteria	a. Adequate response rate for study participants b. Description of attempts to collect information on participants who dropped out c. Reasons for loss to follow-up are provided d. Adequate description of participants lost to follow-up e. There are no important differences between participants who completed the study and those who did not	a. A clear definition or description of the PF is provided b. Method of PF measurement is adequately valid and reliable c. Continuous variables are reported or appropriate cut points are used d. The method and setting of measurement of PF is the same for all study participants e. Adequate proportion of the study sample has complete data for the PF f. Appropriate methods of imputation are used for missing PF data	a. A clear definition of the outcome is provided b. Method of outcome measurement used is adequately valid and reliable c. The method and setting of outcome measurement is the same for all study participants	a. All important confounders are measured b. Clear definitions of the important confounders measured are provided c. Measurement of all important confounders is adequately valid and reliable d. The method and setting of confounding measurement are the same for all study participants e. Appropriate methods are used if imputation is used for missing confounder data f. Important potential confounders are accounted for in the study design g. Important potential confounders are accounted for in the analysis	a. Sufficient presentation of data to assess the adequacy of the analytic strategy b. Strategy for model building is appropriate and is based on a conceptual framework or model c. The selected statistical model is adequate for the design of the study d. There is no selective reporting of results
Rating‡						
High risk of bias	The relationship between the PF and outcome is very likely to be different for participants and eligible nonparticipants	The relationship between the PF and outcome is very likely to be different for completing and noncompleting participants	The measurement of the PF is very likely to be different for different levels of the outcome of interest	The measurement of the outcome is very likely to be different related to the baseline level of the PF	The observed effect of the PF on the outcome is very likely to be distorted by another factor related to PF and outcome	The reported results are very likely to be spurious or biased related to analysis or reporting
Moderate risk of bias	The relationship between the PF and outcome may be different for participants and eligible nonparticipants	The relationship between the PF and outcome may be different for completing and noncompleting participants	The measurement of the PF may be different for different levels of the outcome of interest	The measurement of the outcome may be different related to the baseline level of the PF	The observed effect of the PF on outcome may be distorted by another factor related to PF and outcome	The reported results may be spurious or biased related to analysis or reporting
Low risk of bias	The relationship between the PF and outcome is unlikely to be different for participants and eligible nonparticipants	The relationship between the PF and outcome is unlikely to be different for completing and noncompleting participants	The measurement of the PF is unlikely to be different for different levels of the outcome of interest	The measurement of the outcome is unlikely to be different related to the baseline level of the PF	The observed effect of the PF on outcome is unlikely to be distorted by another factor related to PF and outcome	The reported results are unlikely to be spurious or biased related to analysis or reporting

PF = prognostic factor; QUIPS = Quality In Prognosis Studies.

* The Supplement (available at www.annals.org) shows the full QUIPS tool.

† Prompting items are to guide the user's judgment about risk of bias for each domain and are taken together to inform the overall judgment of potential bias and facilitate consensus among reviewers for each of the 6 domains. Some items may not be relevant to the specific study or the review research question; modification/clarification of the prompting items for the specific review question is encouraged.

‡ Each domain is rated as high, moderate, or low risk of bias considering the prompting items.

ANEXO 4 Análisis de sesgos de cada uno de los estudios incluidos en la revisión.

Anexo 4.1 Krex D et al.⁷²

ASSESSMENT FOR RISK OF BIAS				
Biases	Issues to consider for judging overall rating of "Risk of bias"	Study Methods and Comments	Rating of reporting	Rating of risk of bias
Assess the risk of each potential bias	These issues will guide your thinking and judgement about the overall risk of bias within each of the 6 domains.	Provide comments or excerpts to facilitate the consensus process that will follow	Y: yes N: no P: partial U: unknown NA: not applicable	HIGH MODERATE LOW UNKNOWN
1) STUDY PARTICIPATION	The study sample adequately represents the population of interest (i.e. The relationship between RF and death from ALRI should be the same for participants and eligible non-participants)		MODERADO	SUMMARY
a. Adequate participation in the study by eligible persons (>80%)		UNKNOWN	No se aporta información del número de muestra inicial, únicamente la reclutada.	No se aporta información acerca del tamaño muestral inicial. Tampoco se aporta información de las características del grupo control.
b. Description of the source population or population of interest		YES		
c. Description of the baseline study sample		NO	No se aporta información de las características del grupo control.	
d. Adequate description of the sampling frame and recruitment.		UNKNOWN		
e. Adequate description of the period and place of recruitment		YES	El reclutamiento se realiza en los centros adscritos a la red alemana de glioma, asociando el Hospital Universitario de Dusseldorf. Se aporta datos acerca del reclutamiento del grupo control entre 2004-2005.	
f. Adequate description of inclusion and exclusion criteria		UNKNOWN	No se aporta información de los criterios de inclusión o exclusión.	
2) STUDY ATTRITION	The study data available (i.e. participants not lost to follow-up) adequately represent the study sample (i.e. The relationship between RF and death from ALRI should be the same for completing and non-completing participants)		BAJO	SUMMARY
a. Adequate response rate for study participants (> 80%)		YES	No reportan pérdidas de seguimiento, ni abandonos del estudio	

b. Description of attempts to collect information on participants who dropped out	NA		
c. Reasons for loss to follow-up are provided	NA		
d. Adequate description of participants lost to follow-up	NA		
e. There are no important differences between participants who completed the study and who did not	NA		
3) PROGNOSTIC FACTORS MEASUREMENT	The PF is measured in a similar way for all participants (i.e. The measurement of the RF should be the same for children who died and for those who survived)	ALTO	SUMMARY
a. A clear definition or description of the PF is provided	YES	De forma general las variables son descritas en cuanto a la medición de las mismas.	Por pérdidas superiores al 20% de los datos en ciertas variables, sin realizar ningún método de imputación de estos datos perdidos.
b. Method of PF measurement is adequately valid and reliable (i.e. direct ascertainment; secure record, hospital record)	YES	La mayoría son recogidos directamente de historias clínicas, o mediante análisis genético	
c. Continuous variables are reported or appropriate cut points are used	YES		
d. The method and setting of measurement of PF is the same for all study participants	YES	Únicamente los factores de riesgo ambientales, enfermedades, y factores de riesgo ocupacionales fueron medidos mediante encuestas diferentes.	
e. Adequate proportion of the study sample has complete data for the PF (> 80%)	NO	En relación a las variables genéticas, existen pérdidas de datos de entre el 21 y el 43% de las muestras en el grupo de larga supervivencia.	
f. Appropriate methods of imputation are used for missing PF data	NO	No se realiza ninguna acción con los datos perdidos.	
4) OUTCOME MEASUREMENT	The outcome of interest is measured in a similar way for all participants (i.e. The definition and ascertainment of ALRI should be the same for children who died and survivors, and for children with and without RF; for case-control studies treat the case definition as the outcome measure)	ALTO	SUMMARY
a. A clear definition of the outcome of interest is provided (including time of death)	NO	No definen desde cuando hasta cuando cuentan el periodo de supervivencia	No se define el periodo establecido para la supervivencia.
b. Method of outcome measurement used is adequately valid and reliable (i.e. independent blind assessment, hospital record or record linkage)	YES	Cogen los datos de la historia clínica.	
c. The method and setting of outcome measurement is the same for all study participants	YES		

5) STUDY CONFOUNDING	Important potential confounder is appropriately accounted for (The observed effect of the RF on the death from ALRI should not be distorted by another factor related to the RF and the outcome)	ALTO	SUMMARY
a. <i>Most</i> important confounders are measured	NO	Dentro de factores moleculares no miden factores importantes como IDH, por ejemplo.	No realizan ningún ajuste ajustando por variables que pueden influir sobre el resto de variables como puede ser el tipo de tratamiento, edad, estado preoperatorio, etc.).
b. Clear definitions of the important confounders measured are provided	UNKNOWN		
c. Measurement of all important confounders is adequately valid and reliable	UNKNOWN		
d. The method and setting of confounding measurement are the same for all study participants	UNKNOWN		
e. Appropriate methods are used if imputation is used for missing confounder data	UNKOWN		
f. Important potential confounders are accounted for in the study design (by limiting the study to specific population groups, or by matching)	NO	No se realiza ninguna modificación del diseño del estudio para contrarrestar la influencia de factores de intervención	
g. Important potential confounders are accounted for in the analysis (<i>by stratification, multivariate regression</i>)	NO	No realizan análisis multivariante, ni siquiera realizan comparaciones entre grupos ajustando por posibles covariables.	
6) STATISTICAL ANALYSIS AND PRESENTATION	The statistical analysis is appropriate, and all primary outcomes are reported	MODERADO	SUMMARY
a. Sufficient presentation of data to assess the adequacy of the analytic strategy	NO	No se dispone de la información proveniente del grupo control para realizar los análisis comparativos.	No es reproducible debido a ausencia de datos del grupo control
b. Strategy for model building is appropriate and is based on a conceptual framework or model	YES		
c. The selected statistical model is adequate for the design of the study	YES	Uso de Fisher's exact test para estudio con muestras reducidas.	
d. There is no selective reporting of results (<i>based on the study protocol, if available, or on the method section</i>)	YES		

Anexo 4.2 Sonoda Y et al.⁷³

ASSESSMENT FOR RISK OF BIAS				
Biases	Issues to consider for judging overall rating of "Risk of bias"	Study Methods and Comments	Rating of reporting	Rating of risk of bias
Assess the risk of each potential bias	These issues will guide your thinking and judgement about the overall risk of bias within each of the 6 domains.	Provide comments or excerpts to facilitate the consensus process that will follow	Y: yes N: no P: partial U: unknown NA: not applicable	HIGH MODERATE LOW UNKNOWN
1) STUDY PARTICIPATION	The study sample adequately represents the population of interest (i.e. The relationship between RF and death from ALRI should be the same for participants and eligible non-participants)		MODERADO	SUMMARY
a. Adequate participation in the study by eligible persons (>80%)		NO	De los 123 pacientes diagnosticados de glioblastoma Unicamente el 54,4% fueron elegibles.	Menos del 50% de participantes en la muestral inicial son posteriormente seleccionados en la muestral final, siendo esta bastante reducida
b. Description of the source population or population of interest		YES	Pacientes con supervivencia superior a 36 meses. Se aportan tablas con características	
c. Description of the baseline study sample		YES	Pacientes con supervivencia superior a 36 meses. Se aportan tablas con características.	
d. Adequate description of the sampling frame and recruitment.		YES	Se recluta a pacientes con glioblastoma tratados en el Hospital de Tohoku en las fechas indicadas.	
e. Adequate description of the period and place of recruitment		YES	Hospital Universitario de Tohoku. Entre 1996 y 2004	
f. Adequate description of inclusion and exclusion criteria		YES	La selección de pacientes se limita a aquellos que hayan tenido resecciones totales y quimiorradioterapia concomitante.	
2) STUDY ATTRITION	The study data available (i.e. participants not lost to follow-up) adequately represent the study sample (i.e. The relationship between RF and death from ALRI should be the same for completing and non-completing participants)		MODERADO	SUMMARY
a. Adequate response rate for study participants (> 80%)		YES	Reportan un 17% de abandono (8 pacientes) todos ellos del grupo de corta supervivencia	Unicamente se aporta información de la causa de pérdidas de seguimiento sin aportar información acerca
b. Description of attempts to collect information on participants who dropped out		NO		
c. Reasons for loss to follow-up are provided		YES	Debido a muertes por otras enfermedades o complicaciones del tratamiento.	

d. Adequate description of participants lost to follow-up		UNKNOWN	No se aporta información de los pacientes que han abandonado el estudio	de las características de los participantes que abandonaron el estudio
e. There are no important differences between participants who completed the study and who did not		NA		
3) PROGNOSTIC FACTORS MEASUREMENT	The PF is measured in a similar way for all participants (i.e. The measurement of the RF should be the same for children who died and for those who survived)		ALTO	SUMMARY
a. A clear definition or description of the PF is provided		YES	De forma general, explican la calificación de ciertas variables como terapia intensiva (resección quirúrgica, radiocirugía, y quimioterapia adyuvante)	Falta de información de método de recogida de variables clínicas. Y sobre todo existe una pérdida de un porcentaje significativo en variables genéticas.
b. Method of PF measurement is adequately valid and reliable (i.e. direct ascertainment; secure record, hospital record)		NA	No se especifica el método de recogida de variables.	
		YES	Si se aporta información de la extracción de muestras de ADN para el análisis genético-molecular.	
c. Continuous variables are reported or appropriate cut points are used		YES		
d. The method and setting of measurement of PF is the same for all study participants		NA	No especifican como es la recogida de las diferentes variables clínicas	
		YES	Sí se especifica el método de recogida de variables genéticas.	
e. Adequate proportion of the study sample has complete data for the PF (> 80%)		NO	Existen pérdidas superiores al 20% en varias variables genéticas. Ej: 61% de pérdidas en la variable MGMT RNA en grupo control	
f. Appropriate methods of imputation are used for missing PF data		NO		
4) OUTCOME MEASUREMENT	The outcome of interest is measured in a similar way for all participants (i.e. The definition and ascertainment of ALRI should be the same for children who died and survivors, and for children with and without RF; for case-control studies treat the case definition as the outcome measure)		BAJO	SUMMARY
a. A clear definition of the outcome of interest is provided (including time of death)		YES	Se especifica de forma clara los diferentes grupos/outcome de estudio: supervivientes sin progresión, con progresión (de larga supervivencia) y grupo de corta supervivencia Definiendo supervivencia como tiempo desde el diagnóstico inicial hasta la muerte o hasta la pérdidas de seguimiento o hasta la progresión.	
b. Method of outcome measurement used is adequately valid and reliable (i.e. independent blind assessment, hospital record or record linkage)		NA	No se especifica de donde se obtiene la información	

c. The method and setting of outcome measurement is the same for all study participants		NA	No se especifica de donde se obtiene la información	
5) STUDY CONFOUNDING	Important potential confounder is appropriately accounted for (The observed effect of the RF on the death from ALRI should not be distorted by another factor related to the RF and the outcome)		MODERADO	SUMMARY
a. Most important confounders are measured		NO	Dentro de factores moleculares no miden factores importantes como IDH, por ejemplo. Aunque sí que recogen uno importante como es la modalidad de tratamiento.	No analizan todos los factores de confusión (IDH1/2) aunque si algunos como el tratamiento.
b. Clear definitions of the important confounders measured are provided		YES		
c. Measurement of all important confounders is adequately valid and reliable		UNKNOWN	No se especifica el método de obtención de la información relativo al tratamiento que ha llevado cada paciente.	
d. The method and setting of confounding measurement are the same for all study participants		UNKNOWN	No se especifica el método de obtención de la información relativo al tratamiento que ha llevado cada paciente.	
e. Appropriate methods are used if imputation is used for missing confounder data		UNKOWN		
f. Important potential confounders are accounted for in the study design (by limiting the study to specific population groups, or by matching)		YES	Sí que realizan una elección de pacientes con el mismo esquema de tratamiento de cara a eliminar un posible efecto diferenciador del tratamiento en la supervivencia.	
g. Important potential confounders are accounted for in the analysis (<i>by stratification, multivariate regression</i>)		NO	realizan análisis multivariante de cara a descartar efectos de posibles covariables.	
6) STATISTICAL ANALYSIS AND PRESENTATION	The statistical analysis is appropriate, and all primary outcomes are reported		BAJO	SUMMARY
a. Sufficient presentation of data to assess the adequacy of the analytic strategy		YES	Se aportan tablas con cada uno de las características de ambos grupos de supervivencia.	
b. Strategy for model building is appropriate and is based on a conceptual framework or model		YES		
c. The selected statistical model is adequate for the design of the study		YES	Uso de Mann-Whitney test para variables cuantitativas y de Fisher's exact test para variables categóricas. Además, uso de Kaplan-Meier para comparar la supervivencia. Y análisis multivariante para ajuste de covariables.	
d. There is no selective reporting of results (<i>based on the study protocol, if available, or on the method section</i>)		YES		

Anexo 4.3 Hartmann C et al.⁷⁴

Biases	Issues to consider for judging overall rating of "Risk of bias"	Study Methods and Comments	Rating of reporting	Rating of risk of bias
Assess the risk of each potential bias	These issues will guide your thinking and judgement about the overall risk of bias within each of the 6 domains.	Provide comments or excerpts to facilitate the consensus process that will follow	Y: yes N: no P: partial U: unknown NA: not applicable	HIGH MODERATE LOW UNKNOWN
1) STUDY PARTICIPATION	The study sample adequately represents the population of interest (i.e. The relationship between RF and death from ALRI should be the same for participants and eligible non-participants)		MODERADO	SUMMARY
a. Adequate participation in the study by eligible persons (>80%)		YES		No se especifica el periodo concreto de reclutamiento de los pacientes pertenecientes a la red alemana de glioma.
b. Description of the source population or population of interest		YES	Pacientes con supervivencia superior a 36 meses. Se aporta tabla con información de los mismos.	
c. Description of the baseline study sample		YES	Pacientes con supervivencia inferior a 36 meses Se aporta tabla con información de los mismos.	
d. Adequate description of the sampling frame and recruitment.		NO	Pacientes obtenidos a partir de 8 centros clínicos de la red alemana de gliomas. Grupo control obtenido de un estudio.	
e. Adequate description of the period and place of recruitment		NO	No se describe el periodo de reclutamiento de los Centros Participantes	
f. Adequate description of inclusion and exclusion criteria		SÍ		
2) STUDY ATTRITION	The study data available (i.e. participants not lost to follow-up) adequately represent the study sample (i.e. The relationship between RF and death from ALRI should be the same for completing and non-completing participants)		BAJO	SUMMARY
a. Adequate response rate for study participants (> 80%)		YES	No reportan ningún abandono	
b. Description of attempts to collect information on participants who dropped out		NA		
c. Reasons for loss to follow-up are provided		NA		
d. Adequate description of participants lost to follow-up		NA		

e. There are no important differences between participants who completed the study and who did not		NA		
3) PROGNOSTIC FACTORS MEASUREMENT	The PF is measured in a similar way for all participants (i.e. The measurement of the RF should be the same for children who died and for those who survived)		BAJO	SUMMARY
a. A clear definition or description of the PF is provided	YES	Se aporta clara definición de variables, sobre todo genéticas.		
b. Method of PF measurement is adequately valid and reliable (i.e. direct ascertainment; secure record, hospital record)	NA	No se especifica el método de recogida de variables clínicas,		
	YES	Sí que se proporciona información de la obtención de las variables genético-moleculares		
c. Continuous variables are reported or appropriate cut points are used	YES			
d. The method and setting of measurement of PF is the same for all study participants	NA	No se especifica el método de medida de las variables clínicas		
	YES			
e. Adequate proportion of the study sample has complete data for the PF (> 80%)	YES	No existen pérdidas superiores al 8% de los participantes en cada uno de los factores pronósticos		
f. Appropriate methods of imputation are used for missing PF data	NO			
4) OUTCOME MEASUREMENT	The outcome of interest is measured in a similar way for all participants (i.e. The definition and ascertainment of ALRI should be the same for children who died and survivors, and for children with and without RF; for case-control studies treat the case definition as the outcome measure)		BAJO	SUMMARY
a. A clear definition of the outcome of interest is provided (including time of death)	YES	Se define tiempo de supervivencia desde la fecha de la primera cirugía hasta la fecha de defunción o pérdidas de seguimiento.		Sí que existe una clara definición del outcome, aunque no queda claro de donde se obtiene la información.
b. Method of outcome measurement used is adequately valid and reliable (i.e. independent blind assessment, hospital record or record linkage)	NA	No se aporta información acerca de cómo se obtiene la información sobre la supervivencia.		
c. The method and setting of outcome measurement is the same for all study participants	NA			
5) STUDY CONFOUNDING	Important potential confounder is appropriately accounted for		BAJO	SUMMARY

	(The observed effect of the RF on the death from ALRI should not be distorted by another factor related to the RF and the outcome)		
a. Most important confounders are measured	YES	Las variables IDH1/2, edad, extensión de la resección, KPS, metilación MGMT son recogidas dentro del análisis multivariante y adecuadamente medidas.	Se realiza múltiples comparaciones en función de subgrupos IDH1/2 mutado o no mutado. Sin embargo, debido a la fuerte asociación entre MGMT y mutación IDH no se puede realizar una aseveración de la influencia en la supervivencia de la metilación MGMT.
b. Clear definitions of the important confounders measured are provided	YES	Se realiza análisis y se aporta datos específicos de las covariables incluidas en el análisis multivariante.	
c. Measurement of all important confounders is adequately valid and reliable	YES	Se realiza análisis mediante secuenciación directa de los codones 132 y 172 de IDH1 e IDH2 respectivamente y PCR para el resto de variables genéticas	
d. The method and setting of confounding measurement are the same for all study participants	YES		
e. Appropriate methods are used if imputation is used for missing confounder data	UNKNOWN		
f. Important potential confounders are accounted for in the study design (by limiting the study to specific population groups, or by matching)	YES	Se realiza en concreto estratificación por la variable mutación IDH.	
g. Important potential confounders are accounted for in the analysis (by stratification, multivariate regression)	YES	Se realiza analisis multivariante	
6) STATISTICAL ANALYSIS AND PRESENTATION	The statistical analysis is appropriate, and all primary outcomes are reported	BAJO	SUMMARY
a. Sufficient presentation of data to assess the adequacy of the analytic strategy	YES	Se aporta información de todos los grupos estudiados.	
b. Strategy for model building is appropriate and is based on a conceptual framework or model	YES		
c. The selected statistical model is adequate for the design of the study	YES	Uso del test de Fisher para la comparación de las frecuencias de variables en cada grupo. Y la regresión de Cox y regresión múltiple para el ajuste de covariables.	
d. There is no selective reporting of results (based on the study protocol, if available, or on the method section)	YES		

Anexo 4.4 Adeberg S et al.⁷⁵

ASSESSMENT FOR RISK OF BIAS				
Biases	Issues to consider for judging overall rating of "Risk of bias"	Study Methods and Comments	Rating of reporting	Rating of risk of bias
Assess the risk of each potential bias	These issues will guide your thinking and judgement about the overall risk of bias within each of the 6 domains.	Provide comments or excerpts to facilitate the consensus process that will follow	Y: yes N: no P: partial U: unknown NA: not applicable	HIGH MODERATE LOW UNKNOWN
1) STUDY PARTICIPATION	The study sample adequately represents the population of interest (i.e. The relationship between RF and death from ALRI should be the same for participants and eligible non-participants)		MODERADO	SUMMARY
a. Adequate participation in the study by eligible persons (>80%)		NO	De 909 pacientes diagnosticados de glioblastoma unicamente escogen a 100 pacientes que cumplen criterios de inclusión. (12% de participación)	De una muestral muy grande de pacientes unicamente acaban escogiendo al 12%.
b. Description of the source population or population of interest		YES	Pacientes diagnosticados de glioblastoma con supervivencia superior a >36 meses. Se aporta tabla con las principales características del grupo	
c. Description of the baseline study sample		YES	Pacientes diagnosticados con glioblastoma con supervivencia inferior a 12 meses. Se aporta tabla con las principales características del grupo	
d. Adequate description of the sampling frame and recruitment.		YES	Se reclutó a pacientes que fueron tratados con radioterapia y quimioterapia	
e. Adequate description of the period and place of recruitment		YES	Pacientes tratados en el Departamento de Radiología oncológica/Hospital universitario de Heidelberg entre enero 2004 y agosto 2013.	
f. Adequate description of inclusion and exclusion criteria		YES	Pacientes con glioblastoma tratados con radioterapia o quimioterapia.	
2) STUDY ATTRITION	The study data available (i.e. participants not lost to follow-up) adequately represent the study sample		BAJO	SUMMARY

	(i.e. The relationship between RF and death from ALRI should be the same for completing and non-completing participants)		
a. Adequate response rate for study participants (> 80%)	YES	No hubo pérdidas de seguimiento de ningún paciente.	
b. Description of attempts to collect information on participants who dropped out	NA		
c. Reasons for loss to follow-up are provided	NA		
d. Adequate description of participants lost to follow-up	NA		
e. There are no important differences between participants who completed the study and who did not	NA		
3) PROGNOSTIC FACTORS MEASUREMENT	The PF is measured in a similar way for all participants (i.e. The measurement of the RF should be the same for children who died and for those who survived)	BAJO	SUMMARY
a. A clear definition or description of the PF is provided	YES	Si existe clara definición de cada una de las variables	
b. Method of PF measurement is adequately valid and reliable (i.e. direct ascertainment; secure record, hospital record)	YES	Se realiza mediante la revisión de las historias clínicas y revisión de las imágenes de RMN tanto pre como postoperatorias.	
c. Continuous variables are reported or appropriate cut points are used	YES		
d. The method and setting of measurement of PF is the same for all study participants	YES	Toda la información de los pacientes se recoge de las historias clínicas e imágenes de RMN tanto pre como postoperatorias.	
e. Adequate proportion of the study sample has complete data for the PF (> 80%)	YES	No hubo ausencia de datos en ninguna variable estudiada	
f. Appropriate methods of imputation are used for missing PF data	NA		
4) OUTCOME MEASUREMENT	The outcome of interest is measured in a similar way for all participants (i.e. The definition and ascertainment of ALRI should be the same for children who died and survivors, and for children with and without RF; for case-control studies treat the case definition as the outcome measure)	BAJO	
a. A clear definition of the outcome of interest is provided (including time of death)	YES	Supervivencia: va desde el momento del diagnóstico hasta la fecha de defunción.	

b. Method of outcome measurement used is adequately valid and reliable (i.e. independent blind assessment, hospital record or record linkage)		YES	Cogen los datos de la historia clínica	
c. The method and setting of outcome measurement is the same for all study participants		YES		
5) STUDY CONFOUNDING	Important potential confounder is appropriately accounted for (The observed effect of the RF on the death from ALRI should not be distorted by another factor related to the RF and the outcome)		ALTO	SUMMARY
a. <i>Most important confounders are measured</i>		SI	Remarcan que la resección puede ser un posible factor de confusión, sobre todo para el efecto de la invasión de la zona periventricular en la supervivencia.	No se realiza análisis multivariante de la influencia de los factores sobre larga supervivencia, aunque si sobre la supervivencia general.
b. Clear definitions of the important confounders measured are provided		NO		
c. Measurement of all important confounders is adequately valid and reliable		YES	Se define la amplitud de la resección como posible	
d. The method and setting of confounding measurement are the same for all study participants		YES		
e. Appropriate methods are used if imputation is used for missing confounder data		UNKNOWN		
f. Important potential confounders are accounted for in the study design (by limiting the study to specific population groups, or by matching)		NO		
g. Important potential confounders are accounted for in the analysis (<i>by stratification, multivariate regression</i>)		NO	No realizan análisis multivariante ajustando por covariables.	
6) STATISTICAL ANALYSIS AND PRESENTATION	The statistical analysis is appropriate, and all primary outcomes are reported		BAJO	SUMMARY
a. Sufficient presentation of data to assess the adequacy of the analytic strategy		YES	El análisis puede ser reproducible gracias a la disponibilidad de las características de los grupos	
b. Strategy for model building is appropriate and is based on a conceptual framework or model		UNKNOWN		
c. The selected statistical model is adequate for the design of the study		YES	Uso de Wilcoxon test y Mann-Whitney test para la comparación de grupos. Y posteriormente la determinación de la Odds ratio para la correlación con las características del paciente. Método Kaplan Meier para la estimación de supervivencia.	

d. There is no selective reporting of results (<i>based on the study protocol, if available, or on the method section</i>)	YES		
--	-----	--	--

Anexo 4.5 Reifenberg G et al.⁷⁶

ASSESSMENT FOR RISK OF BIAS				
Biases	Issues to consider for judging overall rating of "Risk of bias"	Study Methods and Comments	Rating of reporting	Rating of risk of bias
Assess the risk of each potential bias	These issues will guide your thinking and judgement about the overall risk of bias within each of the 6 domains.	Provide comments or excerpts to facilitate the consensus process that will follow	Y: yes N: no P: partial U: unknown NA: not applicable	HIGH MODERATE LOW UNKNOWN
1) STUDY PARTICIPATION	The study sample adequately represents the population of interest (i.e. The relationship between RF and death from ALRI should be the same for participants and eligible non-participants)		MODERADO	SUMMARY
a. Adequate participation in the study by eligible persons (>80%)		NO	La participación acaba siendo del < 30% de los pacientes elegibles.	Debido a la baja muestral y a la ausencia de conocimiento de los criterios de inclusión en el estudio
b. Description of the source population or population of interest		YES	Se aportan tablas de información del grupo de larga supervivencia. Pacientes con supervivencia superior a 36 meses	
c. Description of the baseline study sample		YES	Se aporta tabla con información de grupo de corta supervivencia y supervivencia intermedia.	
d. Adequate description of the sampling frame and recruitment.		YES	Se realiza un screening observando las características de KPS, extensión de la resección y la disponibilidad de tejido congelado	
e. Adequate description of the period and place of recruitment		YES	Reclutamiento multicéntrico de 8 clínicas alemanas. Entre los años 2004 a 2012	
f. Adequate description of inclusion and exclusion criteria		Unknown	No se aporta criterios de inclusión y exclusión	
2) STUDY ATTRITION	The study data available (i.e. participants not lost to follow-up) adequately represent the study sample (i.e. The relationship between RF and death from ALRI should be the same for completing and non-completing participants)		BAJO	SUMMARY
a. Adequate response rate for study participants (> 80%)		YES	No reportan pérdidas de seguimiento, ni abandonos del estudio	

b. Description of attempts to collect information on participants who dropped out	NA		
c. Reasons for loss to follow-up are provided	NA		
d. Adequate description of participants lost to follow-up	NA		
e. There are no important differences between participants who completed the study and who did not	NA		
3) PROGNOSTIC FACTORS MEASUREMENT	The PF is measured in a similar way for all participants (i.e. The measurement of the RF should be the same for children who died and for those who survived)		BAJO
a. A clear definition or description of the PF is provided	NO YES	No se proporciona una descripción de las variables clínicas. De forma general se define cada una de las variables genético-moleculares	El foco está puesto en las variables genético-moleculares que si se encuentran bien medidas.
b. Method of PF measurement is adequately valid and reliable (i.e. direct ascertainment; secure record, hospital record)	NO YES	No se da información del método de obtención de las variables clínicas. Si se proporciona información del procesamiento y obtención de las variables genético-moleculares (IDH mediante pirosecuenciación; MGMT mediante PCR, etc.)	
c. Continuous variables are reported or appropriate cut points are used	YES		
d. The method and setting of measurement of PF is the same for all study participants	YES	Sí que se miden de la misma forma los factores genético-moleculares.	
e. Adequate proportion of the study sample has complete data for the PF (> 80%)	YES	Para las principales variables estudiadas sí que hubo una obtención de los datos completa.	
f. Appropriate methods of imputation are used for missing PF data	UNKNOWN		
4) OUTCOME MEASUREMENT	The outcome of interest is measured in a similar way for all participants (i.e. The definition and ascertainment of ALRI should be the same for children who died and survivors, and for children with and without RF; for case-control studies treat the case definition as the outcome measure)		BAJO
a. A clear definition of the outcome of interest is provided (including time of death)	YES	Queda definido como la supervivencia superior a 36 meses desde el momento del diagnóstico hasta el momento de la muerte a causa de la enfermedad.	

b. Method of outcome measurement used is adequately valid and reliable (i.e. independent blind assessment, hospital record or record linkage)		UNKNOWN		
c. The method and setting of outcome measurement is the same for all study participants		NA		
5) STUDY CONFOUNDING	Important potential confounder is appropriately accounted for (The observed effect of the RF on the death from ALRI should not be distorted by another factor related to the RF and the outcome)		ALTO	SUMMARY
a. <i>Most</i> important confounders are measured		YES	Se mide un factor importante como es la mutación IDH, realizando ajuste a raíz del mismo. Sin embargo no tienen en cuenta las demás posibles covariables como edad, la extensión de la resección	No realizan análisis multivariante, por lo tanto no tienen en cuenta posibles efectos de covariables como la edad, extensión de la resección.
b. Clear definitions of the important confounders measured are provided		YES		
c. Measurement of all important confounders is adequately valid and reliable		UNKNOWN		
d. The method and setting of confounding measurement are the same for all study participants		YES	La mutación IDH fue evaluado mediante pirosecuencia.	
e. Appropriate methods are used if imputation is used for missing confounder data		UNKNOWN		
f. Important potential confounders are accounted for in the study design (by limiting the study to specific population groups, or by matching)		YES	Realizan análisis de subgrupos IDH1/2 mutado vs IDH1/2 tipo no mutado.	
g. Important potential confounders are accounted for in the analysis (<i>by stratification, multivariate regression</i>)		YES	No realizan análisis multivariante. Estratifican por mutación IDH1/2.	
6) STATISTICAL ANALYSIS AND PRESENTATION	The statistical analysis is appropriate, and all primary outcomes are reported		BAJO	SUMMARY
a. Sufficient presentation of data to assess the adequacy of the analytic strategy		YES	Aportado en las tablas de información suplementaria.	
b. Strategy for model building is appropriate and is based on a conceptual framework or model		YES		
c. The selected statistical model is adequate for the design of the study		YES	Uso de Fisher's exact test para estudio con muestras reducidas	
d. There is no selective reporting of results (<i>based on the study protocol, if available, or on the method section</i>)		YES		

Anexo 4.6 Amelot A et al.⁷⁷

ASSESSMENT FOR RISK OF BIAS				
Biases	Issues to consider for judging overall rating of "Risk of bias"	Study Methods and Comments	Rating of reporting	Rating of risk of bias
Assess the risk of each potential bias	These issues will guide your thinking and judgement about the overall risk of bias within each of the 6 domains.	Provide comments or excerpts to facilitate the consensus process that will follow	Y: yes N: no P: partial U: unknown NA: not applicable	HIGH MODERATE LOW UNKNOWN
1) STUDY PARTICIPATION	The study sample adequately represents the population of interest (i.e. The relationship between RF and death from ALRI should be the same for participants and eligible non-participants)		BAJO	SUMMARY
a. Adequate participation in the study by eligible persons (>80%)		NA	Se escogen 213 pacientes pero no se sabe de la población de personas elegibles escogida	Pese a no tener información del número de participantes del que se extrajo la muestral elegible, ésta era de un número considerable.
b. Description of the source population or population of interest		YES	Pacientes con glioblastoma con supervivencia superior a 36 meses. Se aporta tabla con características.	
c. Description of the baseline study sample		YES	Pacientes con glioblastoma con supervivencia inferior a 36 meses. Se aporta tabla comparativa de ambos grupos con características.	
d. Adequate description of the sampling frame and recruitment.		YES		
e. Adequate description of the period and place of recruitment		YES	Hospital Universitario de Lariboisière desde 2005 hasta 2010	
f. Adequate description of inclusion and exclusion criteria		YES	Criterio anatomopatológico de GB, ser > 18 años. Se excluye pacientes intervenidos unicamente con biopsias.	
2) STUDY ATTRITION	The study data available (i.e. participants not lost to follow-up) adequately represent the study sample (i.e. The relationship between RF and death from ALRI should be the same for completing and non-completing participants)		BAJO	SUMMARY
a. Adequate response rate for study participants (> 80%)		YES	Hubo 6 pérdidas, lo que supuso un 3% de pérdidas	Pese a que no se aportan características de los pacientes con
b. Description of attempts to collect information on participants who dropped out		NO		

c. Reasons for loss to follow-up are provided		YES	Por defunción justo después de la cirugía.	pérdida de seguimiento, estos representan un porcentaje minoritario de la muestra. .
d. Adequate description of participants lost to follow-up		UNKNOWN	No se aporta información de los pacientes que abandonaron el estudio	
e. There are no important differences between participants who completed the study and who did not		UNKNOWN		
3) PROGNOSTIC FACTORS MEASUREMENT	The PF is measured in a similar way for all participants (i.e. The measurement of the RF should be the same for children who died and for those who survived)		BAJO	SUMMARY
a. A clear definition or description of the PF is provided		YES	Existe definición tanto de variables clínicas como genético-moleculares	
b. Method of PF measurement is adequately valid and reliable (i.e. direct ascertainment; secure record, hospital record)		YES	Se obtiene la información de las variables a partir de las historias clínicas de pacientes o de las imágenes de RMN, y las variables genético-moleculares mediante el procesamiento de muestras conservadas. IDH1/2 mediante secuenciación directa. MGMT mediante pirosecuenciación	
c. Continuous variables are reported or appropriate cut points are used		YES		
d. The method and setting of measurement of PF is the same for all study participants		YES		
e. Adequate proportion of the study sample has complete data for the PF (> 80%)		YES	Hubo un 8,6% de pérdidas de variable IDH en grupo de corta supervivencia. Y hubo pérdidas de 5,8% en grupo de larga supervivencia.	
f. Appropriate methods of imputation are used for missing PF data		UNKNOWN		
4) OUTCOME MEASUREMENT	The outcome of interest is measured in a similar way for all participants (i.e. The definition and ascertainment of ALRI should be the same for children who died and survivors, and for children with and without RF; for case-control studies treat the case definition as the outcome measure)		BAJO	SUMMARY
a. A clear definition of the outcome of interest is provided (including time of death)		YES	Se define la larga supervivencia como supervivencia superior a 3 años desde el momento del diagnóstico	

b. Method of outcome measurement used is adequately valid and reliable (i.e. independent blind assessment, hospital record or record linkage)		YES	La información se obtiene de la historia clínica o desde el propio seguimiento del estudio	
c. The method and setting of outcome measurement is the same for all study participants		YES		
5) STUDY CONFOUNDING	Important potential confounder is appropriately accounted for (The observed effect of the RF on the death from ALRI should not be distorted by another factor related to the RF and the outcome)		BAJO	SUMMARY
a. <i>Most</i> important confounders are measured		YES	Se cuantifica el tratamiento como posible factor de confusión por lo que se excluye todos los pacientes tratados únicamente mediante biopsia, e incluyendo pacientes únicamente tratados con protocolo STUPP.	En la discusión se afirma que se puede introducir un posible sesgo debido a la interacción del tipo de tratamiento en el estado preoperatorio.
b. Clear definitions of the important confounders measured are provided		YES		
c. Measurement of all important confounders is adequately valid and reliable		YES	Mediante revisión directa de las RMN	
d. The method and setting of confounding measurement are the same for all study participants		UNKNOWN		
e. Appropriate methods are used if imputation is used for missing confounder data		UNKNOWN		
f. Important potential confounders are accounted for in the study design (by limiting the study to specific population groups, or by matching)		YES	Estratificación el estudio únicamente a pacientes que hayan sido sometidos al protocolo STUPP.	
g. Important potential confounders are accounted for in the analysis (<i>by stratification, multivariate regression</i>)		YES	Si se realiza análisis multivariante.	
6) STATISTICAL ANALYSIS AND PRESENTATION	The statistical analysis is appropriate, and all primary outcomes are reported		BAJO	SUMMARY
a. Sufficient presentation of data to assess the adequacy of the analytic strategy		YES	Se aportan datos completos de ambos grupos de supervivencia.	
b. Strategy for model building is appropriate and is based on a conceptual framework or model		YES		
c. The selected statistical model is adequate for the design of the study		YES	Se utilizó test de Fisher debido al bajo tamaño muestral. Y se utilizó el modelo de Cox para realizar análisis multivariante en las variables que resultaron significativas en el test de Fisher.	

d. There is no selective reporting of results (<i>based on the study protocol, if available, or on the method section</i>)	YES		
--	-----	--	--

Anexo 4.7 Gately L et al.⁷⁸

ASSESSMENT FOR RISK OF BIAS				
Biases	Issues to consider for judging overall rating of "Risk of bias"	Study Methods and Comments	Rating of reporting	Rating of risk of bias
Assess the risk of each potential bias	These issues will guide your thinking and judgement about the overall risk of bias within each of the 6 domains.	Provide comments or excerpts to facilitate the consensus process that will follow	Y: yes N: no P: partial U: unknown NA: not applicable	HIGH MODERATE LOW UNKNOWN
1) STUDY PARTICIPATION	The study sample adequately represents the population of interest (i.e. The relationship between RF and death from ALRI should be the same for participants and eligible non-participants)		BAJO	SUMMARY
a. Adequate participation in the study by eligible persons (>80%)		UNKNOWN	Se desconoce el número inicial de pacientes. Proporcionando unicamente el número de participantes en el estudio	
b. Description of the source population or population of interest		YES	Pacientes con supervivencias superiores a 2 y 5 años. Se aporta tabla con características principales	
c. Description of the baseline study sample		YES	Pacientes con supervivencia inferior a 2 años. SE aporta tabla con características principales.	
d. Adequate description of the sampling frame and recruitment.		YES	Los pacientes se obtienen de dos bases de datos oncológicas (posteriormente se cruzan los resultados para obtener el máximo número de pacientes elegibles)	
e. Adequate description of the period and place of recruitment		YES	Se establece un periodo de reclutamiento de 2006 hasta 2012.	
f. Adequate description of inclusion and exclusion criteria		YES	Inclusión de pacientes con glioblastoma secundario, glioblastoma primario, exclusión de pacientes sin confirmación histopatológica.	
2) STUDY ATTRITION	The study data available (i.e. participants not lost to follow-up) adequately represent the study sample (i.e. The relationship between RF and death from ALRI should be the same for completing and non-completing participants)		BAJO	SUMMARY

a. Adequate response rate for study participants (> 80%)	UNKNOWN	No especifican ningún abandono	
b. Description of attempts to collect information on participants who dropped out	NA		
c. Reasons for loss to follow-up are provided	NA		
d. Adequate description of participants lost to follow-up	NA		
e. There are no important differences between participants who completed the study and who did not	NA		
3) PROGNOSTIC FACTORS MEASUREMENT	The PF is measured in a similar way for all participants (i.e. The measurement of the RF should be the same for children who died and for those who survived)		ALTO
a. A clear definition or description of the PF is provided	YES	Variables como localización de la lesión o profundidad de la lesión son adecuadamente definidas.	Se reportan pérdidas ligeramente superiores al 20% sin realizar imputación de los datos perdidos.
b. Method of PF measurement is adequately valid and reliable (i.e. direct ascertainment; secure record, hospital record)	NO	Se revisan de la historia clínica, sin embargo, ciertas variables como el estado preoperatorio ECOG no pudo ser evaluado de forma directa por los investigadores, sino que fueron predichas a través de las lecturas de las historias clínicas.	
c. Continuous variables are reported or appropriate cut points are used	YES		
d. The method and setting of measurement of PF is the same for all study participants	YES	Únicamente se reporta un modo de obtención de los datos.	
e. Adequate proportion of the study sample has complete data for the PF (> 80%)	NO	Sí que se obtienen porcentajes superiores al 20% de no disponibilidad de datos de ciertas variables como el tratamiento concomitante (24%), o el ECOG (27%), además de forma diferencial en el grupo de corta supervivencia.	
f. Appropriate methods of imputation are used for missing PF data	UNKNOWN	No se reportan métodos de imputación de los datos perdidos.	
4) OUTCOME MEASUREMENT	The outcome of interest is measured in a similar way for all participants (i.e. The definition and ascertainment of ALRI should be the same for children who died and survivors, and for children with and without RF; for case-control studies treat the case definition as the outcome measure)		BAJO
a. A clear definition of the outcome of interest is provided (including time of death)	YES	Supervivencia superior a 2 y a 5 años desde el momento de la cirugía hasta el	

		momento de la muerte o el momento del último contacto.	
b. Method of outcome measurement used is adequately valid and reliable (i.e. independent blind assessment, hospital record or record linkage)	YES	Información objetiva obtenida de la historia clínica o por seguimiento.	
c. The method and setting of outcome measurement is the same for all study participants	YES	Todos fueron obtenidos a partir de la historia clínica	
5) STUDY CONFOUNDING	Important potential confounder is appropriately accounted for (The observed effect of the RF on the death from ALRI should not be distorted by another factor related to the RF and the outcome)		BAJO
a. Most important confounders are measured	NO	Reflejan que el estado preoperatorio pudo estar influenciado por el tratamiento	Pese a realizar análisis multivariante reflejan que la ausencia del estado preoperatorio como factor predictor independiente puede estar influenciado por su interacción con el tratamiento.
b. Clear definitions of the important confounders measured are provided	NA		
c. Measurement of all important confounders is adequately valid and reliable	NA		
d. The method and setting of confounding measurement are the same for all study participants	NA		
e. Appropriate methods are used if imputation is used for missing confounder data	NA		
f. Important potential confounders are accounted for in the study design (by limiting the study to specific population groups, or by matching)	NA		
g. Important potential confounders are accounted for in the analysis (by stratification, multivariate regression)	YES	Realizan análisis multivariante realizando ajuste de cada una de las covariables clínicas por el conjunto de las otras.	
6) STATISTICAL ANALYSIS AND PRESENTATION	The statistical analysis is appropriate, and all primary outcomes are reported		BAJO
a. Sufficient presentation of data to assess the adequacy of the analytic strategy	YES	Se aportan tablas con características de ambos grupos.	
b. Strategy for model building is appropriate and is based on a conceptual framework or model			
c. The selected statistical model is adequate for the design of the study	YES	Se realiza log-rank test para el análisis multivariante y Proporción de Cox para el análisis multivariante. La comparación entre grupos se aplicó el chi cuadrado, o test de Fisher para	

		subanálisis con tamaños muestrales inferior a 5.	
d. There is no selective reporting of results (based on the study protocol, if available, or on the method section)	YES		

Anexo 4.8 Nakawaga Y et al.⁷⁹

ASSESSMENT FOR RISK OF BIAS				
Biases	Issues to consider for judging overall rating of "Risk of bias"	Study Methods and Comments	Rating of reporting	Rating of risk of bias
Assess the risk of each potential bias	These issues will guide your thinking and judgement about the overall risk of bias within each of the 6 domains.	Provide comments or excerpts to facilitate the consensus process that will follow	Y: yes N: no P: partial U: unknown NA: not applicable	HIGH MODERATE LOW UNKNOWN
1) STUDY PARTICIPATION	The study sample adequately represents the population of interest (i.e. The relationship between RF and death from ALRI should be the same for participants and eligible non-participants)		MODERADO	SUMMARY
a. Adequate participation in the study by eligible persons (>80%)		YES	Existe una participación del 88% de los participantes previamente diagnosticados.	Se reportan limitaciones respecto al hallazgo de factores asociados a larga supervivencia posiblemente por el bajo tamaño muestral
b. Description of the source population or population of interest		YES	Pacientes con supervivencia superior a 3 años y a 5 años. Se proporciona tabla con características de ambos grupos	
c. Description of the baseline study sample		YES	Pacientes con supervivencia inferior a 2 años. Se proporciona tabla con características del grupo	
d. Adequate description of the sampling frame and recruitment.		YES	Se define el modo de reclutamiento de los pacientes mediante la revisión de los casos de glioblastoma del hospital	
e. Adequate description of the period and place of recruitment		YES	En el Hospital Universitario de Kero desde 1990 hasta 2011.	
f. Adequate description of inclusion and exclusion criteria		YES	No historia de GB de menor grado, revisión histopatológica, no radioterapia previa, presencia de consentimiento informado	
2) STUDY ATTRITION	The study data available (i.e. participants not lost to follow-up) adequately represent the study sample (i.e. The relationship between RF and death from ALRI should be the same for completing and non-completing participants)		ALTO	SUMMARY

a. Adequate response rate for study participants (> 80%)	NO	Se reporta aproximadamente unas pérdidas de seguimiento del 20% de los casos.	Se producen pérdidas significativas en el seguimiento de los participantes. No existe una adecuada explicación de los motivos por los que se establecieron las pérdidas de seguimiento, ni se aporta información acerca de estos sujetos perdidos.	
b. Description of attempts to collect information on participants who dropped out	NO	No se describe recogida de información de pacientes sobre los que se perdió el seguimiento		
c. Reasons for loss to follow-up are provided	NO			
d. Adequate description of participants lost to follow-up	NO	No se describe características de los pacientes con pérdidas de seguimiento		
e. There are no important differences between participants who completed the study and who did not	UNKNOWN			
3) PROGNOSTIC FACTORS MEASUREMENT	The PF is measured in a similar way for all participants (i.e. The measurement of the RF should be the same for children who died and for those who survived)		BAJO	SUMMARY
a. A clear definition or description of the PF is provided	YES	Se expone una definición de cada uno de los ítems posibles de cada variable (p) resección total (definida como una resección de < 90% del tejido tumoral)	Pese a que no se llegan a aportar los datos de los pacientes sobre los que se perdió el seguimiento reportan que las curvas de Kaplan Meier no variaron sus resultados respecto a la comparación de grupo de larga supervivencia y supervivencia corta. A parte se asocia suposición de que la mayoría correspondía a pacientes del grupo de corta supervivencia.	
b. Method of PF measurement is adequately valid and reliable (i.e. direct ascertainment; secure record, hospital record)	YES	Se realizó mediante revisión de las historias clínicas, la información respecto a la supervivencia se obtuvo mediante llamada telefónica, y la extensión de la resección se obtuvo mediante revisión directa de imágenes pre y postquirúrgicas		
c. Continuous variables are reported or appropriate cut points are used	YES			
d. The method and setting of measurement of PF is the same for all study participants	YES			
e. Adequate proportion of the study sample has complete data for the PF (> 80%)	YES	Existen ausencias de datos inferiores todas al 18%		
f. Appropriate methods of imputation are used for missing PF data	UNKNOWN	No se aportan métodos de imputación de los datos no disponibles.		
4) OUTCOME MEASUREMENT	The outcome of interest is measured in a similar way for all participants (i.e. The definition and ascertainment of ALRI should be the same for children who died and survivors, and for children with and without RF; for case-control studies treat the case definition as the outcome measure)		BAJO	SUMMARY

	a. A clear definition of the outcome of interest is provided (including time of death)	YES	Se define la larga supervivencia (superior a 3 años) y muy larga supervivencia (superior a 5 años) desde el momento de la cirugía hasta la fecha de defunción o último contacto.	
	b. Method of outcome measurement used is adequately valid and reliable (i.e. independent blind assessment, hospital record or record linkage)	YES	Se recoge mediante la historia clínica o mediante contacto telefónico durante el seguimiento	
	c. The method and setting of outcome measurement is the same for all study participants	YES		
5) STUDY CONFOUNDING	Important potential confounder is appropriately accounted for (The observed effect of the RF on the death from ALRI should not be distorted by another factor related to the RF and the outcome)		MODERADO	SUMMARY
	a. Most important confounders are measured	NO	Miden covariables como el sexo, estado preoperatorio, y ciertas variables genéticas pero no introducen la extensión de la resección, ni recogen la mutación IDH1/2	No introducen en su análisis multivariante la extensión de la resección y el análisis de MGMt.
	b. Clear definitions of the important confounders measured are provided	YES		
	c. Measurement of all important confounders is adequately valid and reliable	YES		
	d. The method and setting of confounding measurement are the same for all study participants	UNKNOWN		
	e. Appropriate methods are used if imputation is used for missing confounder data	UNKNOWN		
	f. Important potential confounders are accounted for in the study design (by limiting the study to specific population groups, or by matching)	UNKOWN		
	g. Important potential confounders are accounted for in the analysis (by stratification, multivariate regression)	YES	Unicamente se realiza análisis multivariante introduciendo cofactores como la edad, índice KPS, metilación MGMt, y alteraciones en locus.	
6) STATISTICAL ANALYSIS AND PRESENTATION	The statistical analysis is appropriate, and all primary outcomes are reported		BAJO	SUMMARY
	a. Sufficient presentation of data to assess the adequacy of the analytic strategy	YES	Se proporciona información en las tablas	
	b. Strategy for model building is appropriate and is based on a conceptual framework or model	YES		

c. The selected statistical model is adequate for the design of the study	YES	Se utiliza chi cuadrado para variables categóricas y T de student para variables continuas. Uso de la proporción de Cox para el análisis multivariante.	
d. There is no selective reporting of results (<i>based on the study protocol, if available, or on the method section</i>)			

Anexo 4.9 Cantero D et al.⁸⁰

ASSESSMENT FOR RISK OF BIAS				
Biases	Issues to consider for judging overall rating of "Risk of bias"	Study Methods and Comments	Rating of reporting	Rating of risk of bias
Assess the risk of each potential bias	These issues will guide your thinking and judgement about the overall risk of bias within each of the 6 domains.	Provide comments or excerpts to facilitate the consensus process that will follow	Y: yes N: no P: partial U: unknown NA: not applicable	HIGH MODERATE LOW UNKNOWN
1) STUDY PARTICIPATION	The study sample adequately represents the population of interest (i.e. The relationship between RF and death from ALRI should be the same for participants and eligible non-participants)		ALTO	SUMMARY
a. Adequate participation in the study by eligible persons (>80%)		UNKNOWN	No se conoce el número de pacientes diagnosticados de glioblastoma en las fechas de reclutamiento	Bajo tamaño muestral, especificando la ausencia de diferencias significativas debido al tamaño muestral.
b. Description of the source population or population of interest		YES	Pacientes con GB con supervivencia superior a 36 meses. Se aporta tabla de características en información complementaria.	
c. Description of the baseline study sample		YES	Pacientes con GB con supervivencia inferior a 36 meses. Se aporta tabla con información complementaria.	A parte se indica dentro de las limitaciones del estudio que el hecho de realizar un reclutamiento consecutivo a otro en periodos diferentes puede exponer una Fuente
d. Adequate description of the sampling frame and recruitment.		YES	Se aporta información procedente del reclutamiento de 3 hospitales con dos periodos de reclutamiento consecutivos.	
e. Adequate description of the period and place of recruitment		YES	Hospital 12 de octubre, Hospital Virgen de la Salud, Universidad de Ciudad Real. Con reclutamiento desde 2000 hasta 2015 de pacientes de larga supervivencia y Periodo de 2014-2015 en grupo control.	

f. Adequate description of inclusion and exclusion criteria	YES	Pacientes con supervivencia inferior a 4 meses que murió consecuencia de complicaciones postquirúrgicas o causas externas al tumor, pacientes con supervivencia inferior a 36 meses y viva en el momento del fin del reclutamiento.	de sesgo debido a diferentes estados de procesamiento de las muestras (debido al uso de fijación de formalina FFPE produciendo fragmentación del AND)	
2) STUDY ATTRITION	The study data available (i.e. participants not lost to follow-up) adequately represent the study sample (i.e. The relationship between RF and death from ALRI should be the same for completing and non-completing participants)		MODERADO	SUMMARY
a. Adequate response rate for study participants (> 80%)	NO	Se produce una pérdidas del 21% de los pacientes,	Pese a que se aportan datos del motivo de pérdida de seguimiento éstas son importantes.	
b. Description of attempts to collect information on participants who dropped out	NO			
c. Reasons for loss to follow-up are provided	YES	11 pacientes vivos en el momento del fin del reclutamiento que no superaban los 36 meses de supervivencia. 5 pacientes que no superaron los 4 meses de vida		
d. Adequate description of participants lost to follow-up	YES	Se aporta datos de los pacientes que se terminaron excluyendo por los motivos indicados arriba		
e. There are no important differences between participants who completed the study and who did not	NO	Sobre todo, se producen pérdidas de forma más relevante en el grupo de corta supervivencia.		
3) PROGNOSTIC FACTORS MEASUREMENT	The PF is measured in a similar way for all participants (i.e. The measurement of the RF should be the same for children who died and for those who survived)		ALTO	SUMMARY
a. A clear definition or description of the PF is provided	YES	Se aporta información acerca de "tratamiento estándar", extensión de la resección (complete si al menos 95% de masa tumoral)	Debido a gran cantidad de variables tienen amplias pérdidas de datos.	
	YES	Se proporciona información de las diferentes vías investigadas RTK/Pi3K, TP53, RB1 y también diferentes genes como ID, H3F3, BRAF, ATRX, MGMt		
b. Method of PF measurement is adequately valid and reliable (i.e. direct ascertainment; secure record, hospital record)	YES	Se obtiene mediante la información disponible en las historias clínicas		

		YES	Se obtiene mediante el procesamiento de la muestra. (con fijación en formalina e incluido en parafina) y análisis inmunohistoquímico, hibridación para la detección de la mutación según protocolos estandarizados	
c. Continuous variables are reported or appropriate cut points are used		YES		
d. The method and setting of measurement of PF is the same for all study participants		YES	Todos los pacientes tuvieron el mismo procesamiento de las muestras para el análisis genético	
e. Adequate proportion of the study sample has complete data for the PF (> 80%)		NO	Se reportó no disponibilidad de datos superiores al 20% en ciertas variables genético-moleculares: EGFR (46% de pérdidas), IDH2 (78%), IDH1 (51%), ATRX (37%),	
f. Appropriate methods of imputation are used for missing PF data		UNKNOWN		
4) OUTCOME MEASUREMENT	The outcome of interest is measured in a similar way for all participants (i.e. The definition and ascertainment of ALRI should be the same for children who died and survivors, and for children with and without RF; for case-control studies treat the case definition as the outcome measure)		BAJO	SUMMARY
a. A clear definition of the outcome of interest is provided (including time of death)		YES	Supervivencia superior a 36 meses, desde el momento de la cirugía hasta el momento de la defunción	
b. Method of outcome measurement used is adequately valid and reliable (i.e. independent blind assessment, hospital record or record linkage)		YES	Obtenido mediante las historias clínicas.	
c. The method and setting of outcome measurement is the same for all study participants		YES		
5) STUDY CONFOUNDING	Important potential confounder is appropriately accounted for (The observed effect of the RF on the death from ALRI should not be distorted by another factor related to the RF and the outcome)		BAJO	SUMMARY
a. Most important confounders are measured		YES	Se realiza subanálisis de las correlaciones entre las diferentes vías mutadas y las mutaciones de diferentes genes (con el fin de ver asociaciones entre ellas y observar posibles factores de confusión), a ello añaden en el análisis multivariante, edad, Karnovsky, mutación IDH, metilación MGMT y tipo de tratamiento	

b. Clear definitions of the important confounders measured are provided		YES	La mutación IDH queda caracterizada y se asocia a ciertas mutaciones de vías que podrían estar asociadas a larga supervivencia. Al igual que se proporciona una caracterización de la edad, metilación MGMT, Karnovsky, tratamiento	
c. Measurement of all important confounders is adequately valid and reliable		YES	La medición de posibles factores de confusión (genético-moleculares y clínicas) se realiza siguiendo protocolos estandarizados	
d. The method and setting of confounding measurement are the same for all study participants		YES		
e. Appropriate methods are used if imputation is used for missing confounder data		UNKNOWN		
f. Important potential confounders are accounted for in the study design (by limiting the study to specific population groups, or by matching)		NO		
g. Important potential confounders are accounted for in the analysis (by stratification, multivariate regression)		YES	Se realiza análisis multivariante de las variables que se encuentran asociadas a larga supervivencia tras realizar ajuste por tipo de tratamiento (edad, Karnovsky, MGMT)	
6) STATISTICAL ANALYSIS AND PRESENTATION	The statistical analysis is appropriate, and all primary outcomes are reported		BAJO	
a. Sufficient presentation of data to assess the adequacy of the analytic strategy		YES	Se aporta toda la información relativa a las variables estudiadas de todos los pacientes en la tabla suplementaria número 2.	
b. Strategy for model building is appropriate and is based on a conceptual framework or model		YES		
c. The selected statistical model is adequate for the design of the study		YES	Se utiliza la T de student y el test de Fisher para la comparación de grupos de supervivencia. Y la regresión de Cox para el análisis multivariante de factores significativos en la comparación de grupos.	
d. There is no selective reporting of results (based on the study protocol, if available, or on the method section)		YES		

Anexo 4.10 Zreik J et al.⁸¹

ASSESSMENT FOR RISK OF BIAS				
Biases	Issues to consider for judging overall rating of "Risk of bias"	Study Methods and Comments	Rating of reporting	Rating of risk of bias
Assess the risk of each potential bias	These issues will guide your thinking and judgement about the overall risk of bias within each of the 6 domains.	Provide comments or excerpts to facilitate the consensus process that will follow	Y: yes N: no P: partial U: unknown NA: not applicable	HIGH MODERATE LOW UNKNOWN
1) STUDY PARTICIPATION	The study sample adequately represents the population of interest (i.e. The relationship between RF and death from ALRI should be the same for participants and eligible non-participants)		BAJO	SUMMARY
a. Adequate participation in the study by eligible persons (>80%)	NO	De todos los pacientes diagnosticados de glioblastoma, se consigue una participación del 71%. Sin embargo, la muestra es lo suficientemente grande. (88919)	Gran tamaño muestral	
b. Description of the source population or population of interest	YES	Pacientes diagnosticados de GB, con supervivencia superior a 3 años. Se aporta tabla con información sobre las variables		
c. Description of the baseline study sample	YES	Pacientes diagnosticados de GB, con supervivencia inferior a 3 años. Se aporta tabla con información		
d. Adequate description of the sampling frame and recruitment.	YES	Se realiza reclutamiento mediante la base de datos CNBC mediante la introducción de códigos topográficos (C71.0-9), anatomopatológicos (9440, 9441, and 9442)		
e. Adequate description of the period and place of recruitment	YES	El periodo de reclutamiento es desde 2004 hasta 2013. Y debido al uso de la base de datos se realiza a nivel de EEUU		
f. Adequate description of inclusion and exclusion criteria	YES	Se excluyen pacientes con periodos de seguimiento inferiores a 3 años, en el que el último contacto se encontraban vivos.		
2) STUDY ATTRITION	The study data available (i.e. participants not lost to follow-up) adequately represent the study sample (i.e. The relationship between RF and death from ALRI should be the same for completing and non-completing participants)		BAJO	SUMMARY

a. Adequate response rate for study participants (> 80%)	NO	No se reporta ninguna pérdida de seguimiento.	
b. Description of attempts to collect information on participants who dropped out	NA		
c. Reasons for loss to follow-up are provided	NAA		
d. Adequate description of participants lost to follow-up	NA		
e. There are no important differences between participants who completed the study and who did not	NA		
3) PROGNOSTIC FACTORS MEASUREMENT	The PF is measured in a similar way for all participants (i.e. The measurement of the RF should be the same for children who died and for those who survived)		MODERADO SUMMARY
a. A clear definition or description of the PF is provided	NO	De forma general no se realiza una descripción de los factores	Se produce un moderado riesgo de sesgo debido a la baja disponibilidad de datos respecto a variables genético-moleculares, aunque los porcentajes de pérdidas son muy parecidos en ambos grupos de supervivencia. Sin embargo, la muestra sigue siendo considerable.
b. Method of PF measurement is adequately valid and reliable (i.e. direct ascertainment; secure record, hospital record)	YES	Se obtiene mediante los datos disponibles en la base de datos Americana CNBC	
c. Continuous variables are reported or appropriate cut points are used	YES		
d. The method and setting of measurement of PF is the same for all study participants	UNKNOWN	No se proporciona información de cómo se obtuvieron los datos extraídos de la CNBC	
e. Adequate proportion of the study sample has complete data for the PF (> 80%)	NO	De forma general existen poca pérdida de datos para las variables clínicas y dependientes del tumor. Sin embargo para las variables genéticas existen pérdidas del 94-98%.	
f. Appropriate methods of imputation are used for missing PF data	UNKNOWN	No se reportan métodos de imputación para los datos no disponibles.	
4) OUTCOME MEASUREMENT	The outcome of interest is measured in a similar way for all participants (i.e. The definition and ascertainment of ALRI should be the same for children who died and survivors, and for children with and without RF; for case-control studies treat the case definition as the outcome measure)		BAJO SUMMARY
a. A clear definition of the outcome of interest is provided (including time of death)	YES	Larga supervivencia definida como superior a 3 años. Desde el momento	

		del diagnóstico hasta la fecha del último contacto	
b. Method of outcome measurement used is adequately valid and reliable (i.e. independent blind assessment, hospital record or record linkage)	UNKNOWN	Se proporciona información proveniente de la base de datos, sin embargo no se especifica cómo se obtuvo de forma primaria	
c. The method and setting of outcome measurement is the same for all study participants	UNKNOWN	No se dispone de información acerca del método de obtención	
5) STUDY CONFOUNDING	Important potential confounder is appropriately accounted for (The observed effect of the RF on the death from ALRI should not be distorted by another factor related to the RF and the outcome)	MODERADO	SUMMARY
a. Most important confounders are measured	YES	Se indican cada una de las covariables que pueden estar afectando a la influencia de las demás, sin embargo no realizan evaluación de la mutación IDH1/2 siendo esta un posible factor de confusión.	No se realiza análisis de la mutación IDH1/2
b. Clear definitions of the important confounders measured are provided	YES		
c. Measurement of all important confounders is adequately valid and reliable	UNKNOWN		
d. The method and setting of confounding measurement are the same for all study participants	UNKNOWN		
e. Appropriate methods are used if imputation is used for missing confounder data	NA		
f. Important potential confounders are accounted for in the study design (by limiting the study to specific population groups, or by matching)	NO	No se realiza ninguna acción sobre el diseño del estudio	
g. Important potential confounders are accounted for in the analysis (by stratification, multivariate regression)	YES	Se realiza análisis multivariante de los factores que resultan significativos en la comparación entre grupos de supervivencia.	
6) STATISTICAL ANALYSIS AND PRESENTATION	The statistical analysis is appropriate, and all primary outcomes are reported	BAJO	SUMMARY
a. Sufficient presentation of data to assess the adequacy of the analytic strategy	YES	Se aporta información mediante tabla de las características de cada uno de los grupos de supervivencia	
b. Strategy for model building is appropriate and is based on a conceptual framework or model	YES		

c. The selected statistical model is adequate for the design of the study	YES	Se realiza t de Student para variables continuas y chi cuadrado para variables categóricas. Se utiliza el Test de Cochran-Armitage para evaluar las tendencias en la supervivencia a lo largo de los años. Se usa la regresión múltiple para el análisis multivariante. Y el test de Wald X^2 para ver el grado de influencia sobre la larga supervivencia de cada variable.
d. There is no selective reporting of results (based on the study protocol, if available, or on the method section)	YES	

Anexo 4.11 Marton E et al.⁸²

ASSESSMENT FOR RISK OF BIAS				
Biases	Issues to consider for judging overall rating of "Risk of bias"	Study Methods and Comments	Rating of reporting	Rating of risk of bias
Assess the risk of each potential bias	These issues will guide your thinking and judgement about the overall risk of bias within each of the 6 domains.	Provide comments or excerpts to facilitate the consensus process that will follow	Y: yes N: no P: partial U: unknown NA: not applicable	HIGH MODERATE LOW UNKNOWN
1) STUDY PARTICIPATION	The study sample adequately represents the population of interest (i.e. The relationship between RF and death from ALRI should be the same for participants and eligible non-participants)		MODERADO	SUMMARY
a. Adequate participation in the study by eligible persons (>80%)	NO	De todos los pacientes diagnosticados de glioblastoma, unicamente el 8,2% Sin embargo la muestra es lo suficientemente grande.	Unicamente el número de pertenecientes al grupo de muy larga supervivencia es muy reducido.	
b. Description of the source population or population of interest	YES	Pacientes diagnosticados de GB, con supervivencia superior a 3 años y a 10 años.		
c. Description of the baseline study sample	YES	Pacientes diagnosticados de GB, con supervivencia inferior a 3 años.		
d. Adequate description of the sampling frame and recruitment.	YES	Se describe cada uno de los pasos en el reclutamiento de los pacientes y las exclusiones producidas.		
e. Adequate description of the period and place of recruitment	YES	El periodo de reclutamiento es desde 1998 hasta 2015 posponiendo la recolección de datos hasta 2018. En		

		glioblastomas diagnosticados en el Hospital Regional de Treviso.	
f. Adequate description of inclusion and exclusion criteria	YES	Se realiza exclusión de glioblastomas secundarios, ausencia de tratamiento con protocolo STUPP, tratamiento quirúrgico de biopsias y resecciones parciales.	
2) STUDY ATTRITION	The study data available (i.e. participants not lost to follow-up) adequately represent the study sample (i.e. The relationship between RF and death from ALRI should be the same for completing and non-completing participants)		MODERADO
			SUMMARY
a. Adequate response rate for study participants (> 80%)	YES	Se reportan unas pérdidas de seguimiento del 8%.	
b. Description of attempts to collect information on participants who dropped out	UNKNOWN		
c. Reasons for loss to follow-up are provided	NO	No se aportan razones de pérdidas de seguimiento	
d. Adequate description of participants lost to follow-up	UNKNOWN	No se proporciona información acerca de pacientes con pérdidas de seguimiento	
e. There are no important differences between participants who completed the study and who did not	UNKNOWN		
3) PROGNOSTIC FACTORS MEASUREMENT	The PF is measured in a similar way for all participants (i.e. The measurement of the RF should be the same for children who died and for those who survived)		BAJO
			SUMMARY
a. A clear definition or description of the PF is provided	YES	Se realiza una descripción de la tipificación de ciertas variables: grado de resección.	
b. Method of PF measurement is adequately valid and reliable (i.e. direct ascertainment; secure record, hospital record)	YES	Se realiza la medida de las variables mediante la lectura de historia clínica, certificados de defunción, e información anatomopatológica.	
c. Continuous variables are reported or appropriate cut points are used	YES		
d. The method and setting of measurement of PF is the same for all study participants	YES		
e. Adequate proportion of the study sample has complete data for the PF (> 80%)	YES	Se incluyen en la muestra final de análisis pacientes que tengan todos los datos disponibles.	

f. Appropriate methods of imputation are used for missing PF data				
4) OUTCOME MEASUREMENT	The outcome of interest is measured in a similar way for all participants (i.e. The definition and ascertainment of ALRI should be the same for children who died and survivors, and for children with and without RF; for case-control studies treat the case definition as the outcome measure)		BAJO	SUMMARY
a. A clear definition of the outcome of interest is provided (including time of death)		YES	Larga supervivencia definida como superior a 3 años y superior a 10 años. Desde el momento del diagnóstico hasta la fecha del último contacto	
b. Method of outcome measurement used is adequately valid and reliable (i.e. independent blind assessment, hospital record or record linkage)		YES	Se mide mediante la consulta de la historia clínica o el seguimiento directo de los pacientes.	
c. The method and setting of outcome measurement is the same for all study participants		YES		
5) STUDY CONFOUNDING	Important potential confounder is appropriately accounted for (The observed effect of the RF on the death from ALRI should not be distorted by another factor related to the RF and the outcome)		MODERADO	SUMMARY
a. Most important confounders are measured		YES	Se indican cada una de las covariables que pueden estar afectando al efecto de las demás. Además ponen en especial énfasis en el tratamiento (mejorado a lo largo de los años) como posible factor de confusión	No se realiza ninguna acción para limitar el posible efecto de factor de confusión, sin embargo, sospechan que no tiene casi efecto ya que el 50% del grupo de larga supervivencia tiene una composición de la época del tratamiento más antiguo. Por lo que debido a la amplitud del proceso de reclutamiento del estudio sí que pueden existir sesgos por factor de confusión en
b. Clear definitions of the important confounders measured are provided		YES		
c. Measurement of all important confounders is adequately valid and reliable		YES	El tratamiento lo miden mediante la historia clínica.	
d. The method and setting of confounding measurement are the same for all study participants		YES		
e. Appropriate methods are used if imputation is used for missing confounder data		NA		
f. Important potential confounders are accounted for in the study design (by limiting the study to specific population groups, or by matching)		NO	No se realiza ninguna acción sobre el diseño del estudio, ninguna estratificación debido al bajo tamaño muestral	
g. Important potential confounders are accounted for in the analysis (by stratification, multivariate regression)		YES	Se realiza análisis multivariante de los factores que resultan significativos en la comparación entre grupos de supervivencia.	

			relación al tratamiento.
6) STATISTICAL ANALYSIS AND PRESENTATION	The statistical analysis is appropriate, and all primary outcomes are reported	BAJO	SUMMARY
a. Sufficient presentation of data to assess the adequacy of the analytic strategy	NO	No se aportan tablas con información complete de los participantes en el estudio	
b. Strategy for model building is appropriate and is based on a conceptual framework or model	YES		
c. The selected statistical model is adequate for the design of the study	YES	Se utiliza test exacto de Fisher para la comparación de los diferentes grupos de supervivencia debido al bajo tamaño muestral. Y se realiza regresión múltiple para identificación de factores pronósticos independientes	
d. There is no selective reporting of results (<i>based on the study protocol, if available, or on the method section</i>)	YES		