

**Universidad San Francisco de Quito USFQ**

**Colegio de Posgrados**

**Estudio de supervivencia de pacientes mestizos ecuatorianos con tumores cerebrales gliales y su correlación con el grado de replicación tumoral medido por el biomarcador Ki67**

**Israel Marcelo Arévalo Ordóñez, MD**

**Autor**

Fabricio González-Andrade, MD, PhD.  
Director de Trabajo de Titulación

Trabajo de titulación de posgrado presentado como requisito para la obtención del título de especialista en Neurocirugía

Quito, octubre de 2021

## Hoja de aprobación de trabajo de titulación

(las autoridades que constan a continuación aprobaron el presente trabajo)

Decano del Colegio de Ciencias de la Salud	Gonzalo Mantilla, MD
Decano del Colegio de Posgrados	Hugo Demetrio Burgos Yáñez, PhD
Director Académico de la Escuela de Especialidades Médicas CoCSa	Edison Iván Cevallos Miranda, MD
Director del programa de posgrado de la especialización en Neurocirugía CoCSa	Julio César Enríquez, MD
Coordinador de Investigación EEM CoCSa	Fabricio González-Andrade, MD, PhD

Quito, octubre 2021

## © Derechos de autor

Por medio del presente documento certifico que he leído todas las Políticas y Manuales de la Universidad San Francisco de Quito USFQ, incluyendo la Política de Propiedad Intelectual USFQ, y estoy de acuerdo con su contenido, por lo que los derechos de propiedad intelectual del presente trabajo quedan sujetos a lo dispuesto en esas Políticas.

Asimismo, autorizo a la USFQ para que realice la digitalización y publicación de este trabajo en el repositorio virtual, de conformidad a lo dispuesto en la Ley Orgánica de Educación Superior del Ecuador.

Nombre del estudiante:

Israel Marcelo Arévalo Ordóñez

Código de estudiante:

00140389

C.I.:

0104801725

Lugar y fecha:

Quito, 19 de octubre de 2021.

## **Aclaración para publicación**

**Nota:** El presente trabajo, en su totalidad o cualquiera de sus partes, no debe ser considerado como una publicación, incluso a pesar de estar disponible sin restricciones a través de un repositorio institucional. Esta declaración se alinea con las prácticas y recomendaciones presentadas por el Committee on Publication Ethics COPE descritas por Barbour et al. (2017) Discussion document on best practice for issues around theses publishing, disponible en <http://bit.ly/COPETHeses>.

## **Unpublished document**

**Note:** The following graduation project is available through Universidad San Francisco de Quito USFQ institutional repository. Nonetheless, this project – in whole or in part – should not be considered a publication. This statement follows the recommendations presented by the Committee on Publication Ethics COPE described by Barbour et al. (2017) Discussion document on best practice for issues around theses publishing available on <http://bit.ly/COPETHeses>.

## **Dedicatoria**

A mis padres: Víctor y Susana quienes con sacrificio y amor incondicional supieron encaminar mi vida en labor de servicio para brindar alivio y auxilio a los que me necesitan; a Natalia quien ha sido mi compañera de vida, soporte y pilar fundamental en el caminar de mi formación como médico y especialista. A mis hermanos y familia por siempre apoyarme incondicionalmente.

## **Agradecimientos**

Agradezco principalmente a Dios Padre pues ha guiado mis pasos hasta el podio donde hoy me encuentro; de manera especial al profesor Rezzio Renella y la Dra. Laura Bottani quienes desde mis inicios me supieron acoger con gran estima y visión de formación en esta hermosa especialidad; al doctor Jaime Gordillo quien con su caballerosidad y amabilidad despertó mi amor por la Neurocirugía. A mis pacientes por cada día enseñarme de la vida y ser un libro abierto para pulir mis conocimientos.

## RESUMEN

**Objetivo:** Determinar tiempo de sobrevida de pacientes con tumores gliales y su correlación con el grado de expresión del Ki-67, durante el periodo marzo del 2016 a marzo del 2020 en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Quito – Ecuador con el fin de establecer conductas terapéuticas que repercutan en el tiempo de vida de los pacientes con tumores cerebrales, generando impacto en su integración a la sociedad.

**Metodos:** Se realizó estudio, analítico, observacional retrospectivo en 146 pacientes mestizos revisando los historiales del servicio de neurocirugía del Hospital Eugenio Espejo de Quito, los cuales cumplieron los criterios de inclusión y exclusión con diagnóstico de tumor glial y reporte del biomarcador Ki67 durante el periodo marzo 2016 a marzo de 2020. Se realizó análisis de supervivencia comparando las curvas mediante prueba Log Rank (Mantel-Cox), y como análisis multivariado la regresión de Cox para determinar si el Ki-67 es predictor de mortalidad.

**Resultados:** se encontró que el tumor predominante fue el glioblastoma presente mayoritariamente en edades comprendidas entre 51 a 60 años; el sexo masculino fue el más afectado. El ECOG inicial fue grado 1 el cual se modificó notoriamente en pacientes que presentaban sobreexpresión del biomarcador Ki67 mayor al 20%; el tratamiento inicial en más del 65% exéresis total de la lesión, seguido de un 29% de pacientes en los que se realizó biopsia ya sea por la extensión de la lesión tumoral o el sitio elocuente de presentación, el tratamiento coadyuvante recibido en el 84% de los casos fue temozolamida más radioterapia; el Ki-67 no presentó diferencias significativas con la condición de egreso, sin embargo, la proporción con Ki-67 entre 1% a 5% fue 24% en no sobrevivientes y 41,67% en sobrevivientes; mientras para Ki-67 >20% las proporciones fueron 26% en no sobrevivientes y 14,58% en sobrevivientes.

**Conclusión:** existe menor sobrevida en los pacientes con tumores gliales de alto grado que expresan el biomarcador Ki67 mayor al 20%, quienes presentan 2,77 veces más probabilidad de no

sobrevivir; no así en los pacientes que expresan dicho biomarcador menor al 20% los cuales tienen ventaja significativa en la supervivencia global y en la sobrevida libre de progresión, siendo el principal objetivo de este biomarcador molecular proveer una visión global del panorama clínico actual y a futuro del paciente; el valor de Ki-67 directamente no puede utilizarse solo como medida de pronóstico de supervivencia y debe utilizarse en combinación con otros factores de pronóstico independientes de cada paciente y de manejo del centro sanitario.

**Palabras clave (MESH):** tumor glial; glioblastoma, Ki 67 antígeno; tiempo de supervivencia; adultos; Karnofsky, ECOG, Ecuador.



## ABSTRACT

**Aim:** To determine the survival time of patients with glial tumors and its correlation with the degree of expression of Ki-67, during the period March 2016 to March 2020 at the Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Quito - Ecuador in order to establish therapeutic behaviors that affect the life span of patients with brain tumors, generating an impact on their integration into society.

**Methods:** A retrospective, analytical, observational study was carried out in 146 mestizo patients reviewing the histories of the neurosurgery service of the Eugenio Espejo Hospital in Quito, which met the inclusion and exclusion criteria with diagnosis of glial tumor and report of the Ki67 biomarker during the period March 2016 to March 2020. Survival analysis was performed comparing the curves using the Log Rank test (Mantel-Cox), and the Cox regression as a multivariate analysis to determine if Ki-67 is a predictor of mortality.

**Results:** it was found that the predominant tumor was glioblastoma, present mainly in ages between 51 and 60 years; the male sex was the most affected. The initial ECOG was grade 1, which was markedly modified in patients who presented overexpression of the Ki67 biomarker greater than 20%; the initial treatment in more than 65% total excision of the lesion, followed by 29% of patients in whom a biopsy was performed either due to the extension of the tumor lesion or the eloquent site of presentation, the adjuvant treatment received in 84 % of the cases were temozolamide plus radiotherapy; Ki-67 did not present significant differences with the discharge condition, however, the proportion with Ki-67 between 1% to 5% was 24% in non-survivors and 41.67% in survivors; while for Ki-67 > 20% the proportions were 26%

in non-survivors and 14.58% in survivors.

**Conclusion:** there is a lower survival in patients with high-grade glial tumors that express the Ki67 biomarker greater than 20%, who are 2.77 times more likely not to survive; not so in patients who express said biomarker less than 20%, who have a significant advantage in overall survival and progression-free survival, the main objective of this molecular biomarker being to provide a global vision of the current and future clinical panorama of the patient ; The Ki-67 value cannot directly be used alone as a survival prognostic measure and must be used in combination with other prognostic factors independent of each patient and management of the health center.

**Keywords:** glial tumor; glioblastoma, Ki 67 antigen; survival time; Adults; Karnofsky, ECOG, Equator.

## Tabla de contenido

RESUMEN.....	7
INTRODUCCIÓN .....	13
METODOLOGÍA Y DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN .....	20
RESULTADOS .....	23
DISCUSION.....	28
CONCLUSION .....	31
REFERENCIAS .....	32
ÍNDICE DE ANEXOS.....	37
ANEXO A: CARTA DE APROBACIÓN DE CEISH USFQ.....	38

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Distribución de los pacientes con tumores cerebrales por condición de egreso según características demográficas.....	17
<b>Tabla 2.</b> Distribución de los pacientes con tumores cerebrales por condición de egreso según características diagnósticas, clínicas y funcionales .....	18
<b>Tabla 3.</b> Distribución de los pacientes con tumores cerebrales por condición de egreso según características terapéuticas y seguimiento.....	19
<b>Gráfico 1.</b> Curva de supervivencia de pacientes con tumores cerebrales por niveles de ki-67...	21
<b>Tabla 4.</b> Relación multivariante para predecir mortalidad en pacientes con tumores cerebrales mediante ki-67.....	21

## INTRODUCCIÓN

Los gliomas constituyen la neoplasia intracraneal más común en adultos, que se originan en sistema nervioso central (SNC). Representan cerca del 80% de la totalidad de los tumores cerebrales malignos primarios. En 2020 los tumores del SNC representaron aproximadamente el 1,4% de los nuevos diagnósticos de cáncer, que causaron el 2,6% de las muertes por esta enfermedad, en Ecuador hay pocos informes sobre la epidemiología de los tumores cerebrales, y los que existen son a partir de bases de datos locales que no tienen representatividad poblacional. [1]

El Ki-67 reconoce un antígeno nuclear específico de proliferación. El Ki-67 es un doblete de proteína nuclear, 345-395 kilo Daltons, que juega un papel fundamental manteniendo la proliferación celular. Ki-67 está presente en todas las fases no G0 del ciclo celular. "Ki" indica el lugar de su origen: Kiel, una ciudad en Alemania y 67 representa el número del clon de anticuerpo de ratón de los 96 que se han aislado. A partir de la mitad de G1, el nivel aumenta a través de S y G2 hasta alcanzar un pico en M. Al final de M, se cataboliza rápidamente.

Existe un interés potencial en usar este marcador en histopatología de rutina porque es simple y más rápido que los métodos clásicos de evaluación de células en proliferación.

La clasificación de los tumores cerebrales se basa en la observación de la histología y la mitosis la mayor desventaja es que el material de la biopsia cerebral suele mínimo, y además, puede no ser representativo en la mayoría de los casos. También los artefactos como células y tejidos aplastados pueden imitar la mitosis en las secciones del tejido. Entonces, un marcador válido para resaltar el número exacto de las células que experimentan mitosis es necesario y Ki -67 ha demostrado ser el mejor marcador. [2]

En nuestro centro se realizó el reporte del biomarcador Ki-67 para las lesiones gliales como parte del protocolo de reporte de histopatología, como es sabido la inmunohistoquímica mediante isocitrato de deshidrogenasa IDH se realiza en los tumores gliales como parte del diagnóstico de actualidad sin embargo en nuestro hospital no se disponía de manera permanente y se realizaba de manera intermitente, en los reportes de histopatología por lo que se tomó en cuenta el Ki67.

Asimismo, el grupo de investigación liderado por Hilton y colaboradores analizaron una cohorte de 123 pacientes adultos, demostrando disminución en la supervivencia de los

pacientes que expresaban ki67 en comparación con quienes no lo hacían, esto podría explicar por qué la supervivencia global en dicha investigación no supera los 40 meses en

el caso de los pacientes que expresaron el antígeno en niveles moderados, y esto se debería a que este tipo de neoplasia es la más agresiva dentro de su clasificación según

la OMS.[7]

Sin embargo Alkhaibary y colaboradores (2019) investigó el estado del índice de etiquetado Ki-67 en pacientes con glioblastoma, la diferencia entre las curvas de supervivencia de los pacientes con índice de etiquetado Ki-67 de  $\leq 27\%$  y Ki-67 de  $> 27\%$  fue estadísticamente insignificante ( $p = .130$ ). Por lo tanto, el índice de marcaje de Ki-67 por sí solo no puede predecir la supervivencia en pacientes con glioblastoma [5].

Según Kanyilmaz y colaboradores (2018), la edad, grado de resección, recurrencia o progresión, y el valor medio de Ki-67 fueron los factores de pronósticos significativos para la SG, pacientes con un valor de Ki-67  $\geq 4\%$  tenían una SG más

deficiente que los pacientes con un Ki-67 valor de <4%. La SLP no se vio afectada por Ki-67. Lo antes mencionado puede explicarse por el hecho de que la SLP puede haber estado más influenciada por otros factores de pronóstico, como la variabilidad de la cirugía y la variabilidad en el diagnóstico de progresión [6]

Existen otros biomarcadores distintos al ki67 estos son:

### **Mutación de IDH**

La IDH (isocitrato deshidrogenasa) es una enzima involucrada en el proceso del metabolismo celular y participa en la respuesta al estrés oxidativo. Existen 3 isoformas (IDH 1, 2 y 3). En la práctica se analizan las mutaciones de IDH1 y eventualmente IDH2. Estas mutaciones determinan la pérdida de su función. Las mutaciones de IDH1 (395G→A: residuo Arg 132) e IDH2(515G→A: residuos Arg 172) inhiben la función de la enzima IDH, dando lugar a la generación de 2-hidroxiglutarato (2-HG), un oncometabolito que origina una disminución en los niveles de  $\alpha$ -cetoglutarato y un incremento en los niveles de radicales libres. Como consecuencia, se alteran tanto la actividad metabólica celular como la mitosis, y al aumentar la metilación del ADN favorecen la aparición de nuevas mutaciones. La mutación IDH1 más común es en el codón R132H, y se analiza mediante técnicas inmunohistoquímicas. Si la mutación R132H es negativa, pero existe una alta sospecha clínica, se recomienda la secuenciación de IDH1 e IDH2 para detectar mutaciones menos frecuentes. [9]

Estas mutaciones se han descrito principalmente entre el 60% y el 80% de los gliomas de bajo grado y en el 75% de los glioblastomas secundarios. Esta mutación no está presente en patologías que pueden imitar a un glioma, tales como vasculitis,

encefalitis, enfermedad desmielinizante o la gliosis reactiva. Las mutaciones en los genes IDH1 e IDH2 se asocian con una mayor respuesta a la quimioterapia, mejor pronóstico y mayor supervivencia global libre de progresión. El IDH es requisito para el diagnóstico de oligodendroglioma. Esta mutación puede estar presente o no en los astrocitomas. Cuando se encuentra mutada en el glioblastoma es diagnóstico de glioblastoma secundario, este último con mejor pronóstico que el glioblastoma de novo. [10]

### **Codeleción 1p/19q**

Esta codeleción corresponde a una traslocación balanceada, donde se pierde el brazo corto del cromosoma 1 y el brazo largo del cromosoma 19. Independientemente de los hallazgos histológicos, la presencia de codeleción 1p/19q asociada a mutación de IDH hace diagnóstico de oligodendroglioma. La presencia de la codeleción 1p/19q está fuertemente asociada con la histología oligodendroglial y ayuda a confirmar el diagnóstico en tumores con características histológicas ambiguas o mixtas. Los gliomas con IDH mutado que no muestren pérdida de expresión de ATRX (gen del síndrome de déficit intelectual/alfa talasemia relacionado al X), deben ser testeados para la búsqueda de codeleción 1p/19q, incluso aquellos que no muestren una histología clara de oligodendroglioma. [11]

La detección de codeleción 1p/19q no es necesaria si un glioma es IDH no mutado. Es decir, el glioma solo puede considerarse oligodendroglioma si presenta codeleción 1p/19q asociado a la mutación de IDH. El análisis de la codeleción 1p/19q se realiza por técnica de hibridación in situ o reacción en cadena de la polimerasa (PCR). También se pueden emplear métodos adicionales. La presencia de codeleción 1p/19q es predictiva de mejor respuesta a la quimioterapia con agentes alquilantes y



la terapia combinada (radioterapia asociada a quimioterapia), y por ende de un mejor pronóstico.[12]

### **Metilación del promotor de MGMT**

La enzima (O6-metilguanina-ADN metiltransferasa) es una enzima reparadora del ADN que revierte el daño causado por los agentes alquilantes, y por ello genera resistencia tumoral al tratamiento. La metilación del promotor de la enzima silencia su actividad (la inactiva), haciendo que el tumor sea más sensible a los agentes alquilantes.[13]

El análisis de la metilación del promotor de se realiza por técnicas de PCR (metilación específica por pirosecuencia), o técnicas basadas en matrices. La metilación del promotor de la enzima debería formar parte esencial del diagnóstico molecular en los gliomas de alto grado por su valor predictivo y pronóstico. Esta alteración epigenética se encuentra en el 35-50% de los glioblastomas. El glioblastoma con promotor de la metilado se asocia con una mejor respuesta al tratamiento con radioterapia concomitante con temozolomida, y mayor supervivencia. [14]

### **Mutación de ATRX**

El gen ATRX (gen del síndrome de déficit intelectual/alfa talasemia relacionado al X) codifica una proteína reguladora de la cromatina. La inactivación del gen puede ser por mutación, deleción o fusión génica. Esta inactivación del gen ATRX se asocia a la presencia de las mutaciones de IDH y del gen TP53, presente en los astrocitomas. La presencia de mutación -déficit- de ATRX es casi mutuamente excluyente con la codeleción 1p/19q [15]. La deficiencia de ATRX junto con la mutación de IDH es típica del astrocitoma.[16]

### **Mutación del TP53**

El gen TP53 es un gen supresor tumoral. La mutación del TP53 está presente en el 30-50% de los astrocitomas, y suele estar asociado al déficit de ATRX. Los glioblastomas que presentan mutación del TP53 son de observación en pacientes jóvenes con diagnóstico previo de gliomas de bajo grado (glioblastoma secundario). [17]

### **Amplificación del EGFR**

El receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR) se localiza en el cromosoma 7. La ganancia del cromosoma 7p combinada con la pérdida del cromosoma 10q es la alteración genética más frecuente en el glioblastoma (presente en aproximadamente el 50%), y la mayor parte de las veces la amplificación de EGFR ocurre en los gliomas que presentan estas alteraciones cromosómicas. La amplificación del EGFR está presente en el 40% de los glioblastomas primarios. Esta alteración facilita la replicación celular incontrolada.[18]

### **Mutación de la Histona H3K27M**

La determinación de esta mutación debe solicitarse en un contexto clínico-radiológico adecuado. Cuando se publicó la clasificación neuropatológica OMS 2016, se pensaba que la mutación H3K27M era específica para gliomas difusos de la línea media. Sin embargo, actualmente se han reportado mutaciones H3K27M en gliomas circunscriptos de la línea media como ganglioglioma, astrocitoma pilocítico, tumores glioneuronales no específicos y ependimomas. Además, la mutación H3K27M puede coexistir con mutación de BRAF V600E (es una serina/treonina kinasa que activa la vía de transducción de las MAP cinasas que participan en la diferenciación y proliferación celular). Esto significa que la presencia de una mutación H3K27M no necesariamente define el diagnóstico de glioma difuso de la

línea media. El contexto histológico tiene importancia; los tumores deben ser definitivamente de línea media, ser gliomas difusos infiltrantes y con la mutación presente, para un diagnóstico de certeza. [19]. La presencia de esta mutación en los gliomas difusos de la línea media es de mal pronóstico y se corresponde con el grado IV de la OMS.[19]

### **Mutación de BRAF**

La fusión y/o mutación BRAF (variante V600E) está comúnmente presente en tumores como melanoma, pero además se encuentra entre el 60% y el 80% de los xantastrocitomas pleomórficos supratentoriales (grado II-III), 30% de los tumores glioneuronales, 20% de los gangliogliomas y en un 5% de los astrocitomas pilocíticos.8,20

Los tumores BRAF V600E pueden responder a los inhibidores de BRAF como vemurafenib; se continúan los ensayos clínicos. El análisis de la mutación de BRAF debe realizarse en un contexto clínico-radiológico apropiado. [20]

Consideramos necesario conocer la sobrevida de nuestro país de los tumores cerebrales, a fin de poder plantear políticas y llevar a cabo tamizajes diagnósticos y gestionar estrategias para la planificación de actividades preventivas que permitan mejorar la calidad de la atención médica y la prestación del servicio sanitario.

### **Valor pronostico del Ki67 solo**

El metanálisis realizado por Chen WJ y colaboradores en el que se incluyeron un total de 51 estudios, que abarcaron 4.307 pacientes. Los resultados mostraron que la sobreexpresión de Ki-67 puede predecir una SG deficiente (HR = 1,66, IC del 95%: 1,53-1,80; Z = 11,87; p = 0. 000) y SLP pobre (HR = 1,67, IC del 95%: 1,47-1,91; Z = 7,67; p = 0,000) en los gliomas. Además, los análisis de subgrupos también

indicaron que un alto nivel de expresión de Ki-67 se relacionó con una SG y una SSP deficientes en los pacientes con glioma, independientemente de la región, el tipo de patología, el valor de corte y el método estadístico. Concluyendo el metanálisis que la expresión de Ki-67 podría ser un factor determinante para el mal pronóstico de los pacientes con glioma, enfatizando su importancia como predictor. [8]

La mayoría de estudios realizados con el objetivo de analizar el valor pronóstico de Ki-67 son retrospectivos e incluyen grupos heterogéneos de pacientes. A pesar de estas limitaciones muchos de éstos han demostrado que valores altos de Ki-67 se correlacionan con una peor supervivencia libre de enfermedad y dos metaanálisis publicados en 2008 y 2015 concluyeron que Ki-67 es un factor pronóstico independiente de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global, sin embargo la SG y la SLP se ven afectadas por otros factores antes mencionados como la variabilidad de la cirugía, la edad, el diagnóstico histopatológico, por lo cual el Ki67 por sí solo no debe ser considerado un predictor independiente de sobrevida, sino más bien un complemento al manejo y una arista que nos indica la condición tras el diagnóstico de una posible limitación en la sobrevida del paciente.

El objetivo de este paper es analizar el tiempo de sobrevida de pacientes con tumores gliales asociados con el grado de replicación tumoral medido por el biomarcador Ki-67.

## **METODOLOGÍA Y DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN**

**Diseño del estudio:** Es un estudio epidemiológico, observacional.

**Número de participantes:** n= 146

**Escenarios:** Hospital Eugenio Espejo de Quito, Ecuador, entre marzo de 2016 y

marzo de 2020.

**Participantes:** los criterios de inclusión fueron pacientes entre 18 a 70 años de edad, atendidos en el HEE, que fueron sometidos a tratamiento quirúrgico y oncológico con diagnóstico confirmado por imagen RMN, histopatología de tumor glial, con reporte de expresión del biomarcador Ki67 mediante inmunohistoquímica, con historial documentado de seguimiento luego del diagnóstico inicial, hospitalizaciones y fallecimiento (según amerite), historial con datos demográficos, clínicos y socioeconómicos completos. Los criterios de exclusión fueron pacientes menores a 18 años o mayores a 70 años de edad. Con historial o reportes incompletos o ausentes de cuantificación de la proteína Ki67, historiales con resultados de patología benigna o tumor no glial.

**Variables:** las características demográficas fueron edad, etnia, genero; escalas de Karnofsky, ECOG, diagnóstico histopatológico según la OMS; tratamiento quirúrgico realizado (biopsia, extirpación parcial o radical), porcentaje de expresión del Ki67, tipo de tratamiento oncológico (quimioterapia, radioterapia), tiempo de sobrevida.

**Fuentes de datos:** accedimos a los datos para la investigación de las historias clínicas del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Quito. Anonimizamos y anulamos la identificación de los datos individuales antes del análisis.

**Mediciones:** se clasificó los tumores gliales del sistema nervioso central según la OMS por histopatología e inmunohistoquímica para determinar Ki67, determinación de las escalas (Karnofsky, ECOG) como criterios de ingreso y seguimiento por el servicio de Neurocirugía oncológica del HEE, evaluadas por los mismos médicos especialistas tanto de neurocirugía y oncología.

**Control del sesgo:** Una sola persona recopiló la información. Se utilizó una hoja de recolección de datos estandarizada.

**Tamaño del estudio:** El presente estudio incluye 146 pacientes con diagnóstico de tumores gliales del sistema nervioso central.

**Variables cuantitativas:** Las variables cuantitativas incluidas fueron edad, Karnofsky, ECOG, seguimiento en meses.

**Métodos estadísticos:** Los análisis se realizaron con el paquete estadístico IBM SPSS versión 28 y R para lo cual se empleó estadísticas descriptivas, utilizando cuadros y gráficos representando los valores absolutos y relativos de las variables cualitativas. En estadística inferencial se realizaron análisis bivariantes para comparar las características clínicas de los pacientes por condición de egreso de los pacientes utilizando la prueba Chi-cuadrado o el estadístico exacto de Fisher. Se realizó análisis de supervivencia comparando las curvas mediante prueba Log Rank (Mantel-Cox), y como análisis multivariado la regresión de Cox para determinar si el Ki-67 es predictor de mortalidad. La significancia estadística para comparar proporciones se estableció si  $p$ -valor  $<0,05$ ; el Hazard Ratio (HR) se consideró significativo observando los límites del intervalo de confianza del 95%, donde se consideró factor de riesgo si el límite inferior  $>1$ .

**Cuestiones éticas:** Todos los pacientes proporcionaron los datos de forma voluntaria y firmaron un consentimiento informado. La información obtenida es confidencial y fueron anónimos todos los datos individuales. Nuestro grupo de investigación conserva los datos. Recibimos la aprobación del Comité de Ética en Investigación con Seres Humanos de la Universidad San Francisco de Quito (CEISH-USFQ), con la aprobación No. IE02-E116.2021-CEISH-USFQ, con fecha 21 de julio de 2021.

## RESULTADOS

Este estudio determina el tiempo de sobrevida de pacientes con tumores cerebrales y su correlación con el grado de replicación tumoral medido por Ki-67, la muestra quedó conformada por 146 pacientes atendidos en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo durante el periodo marzo 2016 a marzo del 2020.

**Tabla 1.** Distribución de los pacientes con tumores cerebrales por condición de egreso según características demográficas.

Características demográficas	Total	Condición de egreso		p-valor
		No sobreviviente n (%)	Sobreviviente n (%)	
Edad				
18 a 30	21 (14,38)	6 (12,00)	15 (15,63)	0,700
31 a 40	18 (12,33)	6 (12,00)	12 (12,5)	
41 a 50	34 (23,29)	9 (18,00)	25 (26,04)	
51 a 60	48 (32,88)	19 (38,00)	29 (30,21)	
61 a 70	25 (17,12)	10 (20,00)	15 (15,63)	
Sexo				
Masculino	79 (54,11)	28 (56)	51 (53,13)	0,741
Femenino	67 (45,89)	22 (44)	45 (46,88)	

Nota: basada en la prueba Chi-cuadrado

Elaboración: autores

La **tabla 1** muestra la relación de las características demográficas y la condición de egreso de los pacientes con tumores cerebrales. En cuanto a la edad el grupo de 51 a 60 años 32,88%, 41 a 50 años 23,29% y 61 a 70 años 17,12% fueron los más predominantes en la muestra. La distribución por sexo mostró 51,11% masculino y 45,89% femenino. La edad y el sexo no presentaron diferencias por condición de egreso.

**Tabla 2.** Distribución de los pacientes con tumores cerebrales por condición de egreso según características diagnósticas, clínicas y funcionales.

Características	Total	Condición de egreso		p-valor
		No sobreviviente n (%)	Sobreviviente n (%)	

Diagnostico histopatológico				
Astrocitoma	41 (28,08)	12 (24,00)	29 (30,21)	0,090
Glioblastoma	64 (43,84)	28 (56,00)	36 (37,5)	
Oligodendroglioma	41 (28,08)	10 (20,00)	31 (32,29)	
Escala de Karnofsky al ingreso				
100%	28 (19,18)	4 (8,00)	24 (25)	<0,001*
90%	85 (58,22)	24 (48,00)	61 (63,54)	
80%	26 (17,81)	16 (32,00)	10 (10,42)	
70%	7 (4,79)	6 (12,00)	1 (1,04)	
Escala de E.C.O.G. al ingreso				
ECOG 0	34 (23,29)	7 (14,00)	27 (28,13)	<0,001*
ECOG 1	69 (47,26)	17 (34,00)	52 (54,17)	
ECOG 2	29 (19,86)	13 (26,00)	16 (16,67)	
ECOG 3	14 (9,59)	13 (26,00)	1 (1,04)	
Ki-67				
1-5%	52 (35,62)	12 (24,00)	40 (41,67)	0,115
6-10%	30 (20,55)	10 (20,00)	20 (20,83)	
11-20%	37 (25,34)	15 (30,00)	22 (22,92)	
>20%	27 (18,49)	13 (26,00)	14 (14,58)	

Nota: \* diferencias significativas, basada en la prueba Chi-cuadrado

Elaboración: autores

La **tabla 2** muestra la relación de las características diagnósticas, clínicas y funcionales con la condición de egreso de los pacientes con tumores cerebrales. El diagnóstico más frecuente fue Glioblastoma 43,84%, seguido de Astrocitoma 28,08% e igual porcentaje para Oligodendroglioma. La escala de Karnofsky al ingreso presentó diferencias significativas por condición de egreso con p-valor <0,001, donde las diferencias fueron para escala 100% con proporciones 8% en no sobrevivientes vs 25% en sobrevivientes; escala 90% con valores 48% en no sobrevivientes vs 63,54% en sobrevivientes; escala 80% con proporción de 32% en no sobrevivientes vs 10,42% en sobrevivientes; escala 70% con valores de 12% en no sobrevivientes vs 1,04% en sobrevivientes. La escala de E.C.O.G. al ingreso presentó diferencias por condición de egreso con p-valor <0,001, donde las diferencias fueron para ECOG 0 14% en no sobrevivientes vs 28,13% en sobrevivientes; ECOG 1 34,00% en no sobrevivientes vs 54,17% en sobrevivientes; ECOG 2 26,00% en no sobrevivientes vs 16,67% en sobrevivientes; ECOG 3 26,00% en no sobrevivientes vs 1,04% en sobrevivientes. EL Ki-67 no presentó diferencias significativas con la condición de egreso, no obstante la proporción con Ki-



67 entre 1% a 5% fue 24% en no sobrevivientes y 41,67% en sobrevivientes; mientras para Ki-67 >20% las proporciones fueron 26% en no sobrevivientes y 14,58% en sobrevivientes.

**Tabla 3.** Distribución de los pacientes con tumores cerebrales por condición de egreso según características terapéuticas y seguimiento.

Características	Total	Condición de egreso		p-valor
		No sobreviviente n (%)	Sobreviviente n (%)	
Tratamiento Quirúrgico				
Exéresis Total	94 (65,28)	27 (54)	67 (71,28)	0,019*
Exéresis Parcial	7 (4,86)	1 (2)	6 (6,38)	
Biopsia	43 (29,86)	22 (44)	21 (22,34)	
Tratamiento Coadyuvante				
Stupp	18 (14,06)	5 (11,36)	13 (15,48)	0,125
Radioterapia	2 (1,56)	2 (4,55)	0 (0)	
Stupp + Radioterapia	108 (84,38)	37 (84,09)	71 (84,52)	
Tratamiento 2da Línea				
Sí	86 (58,9)	28 (56,00)	58 (60,42)	0,607
No	60 (41,1)	22 (44,00)	38 (39,58)	
Tratamiento 3era Línea				
Paliativo	40 (27,4)	32 (64)	8 (8,33)	<0,001*
No	106 (72,6)	18 (36)	88 (91,67)	
Escala de Karnofsky seguimiento				
100%	12 (8,22)	1 (2,00)	11 (11,46)	<0,001*
90%	62 (42,47)	7 (14,00)	55 (57,29)	
80%	24 (16,44)	2 (4,00)	22 (22,92)	
70%	17 (11,64)	10 (20,00)	7 (7,29)	
60%	11 (7,53)	10 (20,00)	1 (1,04)	
≤50%	20 (13,7)	20 (40,00)	0 (0)	
Escala de E.C.O.G. seguimiento				
ECOG 0	20 (13,7)	1 (2,00)	19 (19,79)	<0,001*
ECOG 1	52 (35,62)	6 (12,00)	46 (47,92)	
ECOG 2	37 (25,34)	10 (20,00)	27 (28,13)	
ECOG 3	21 (14,38)	18 (36,00)	3 (3,13)	
ECOG 4	12 (8,22)	11 (22,00)	1 (1,04)	
ECOG 5	4 (2,74)	4 (8,00)	0 (0)	

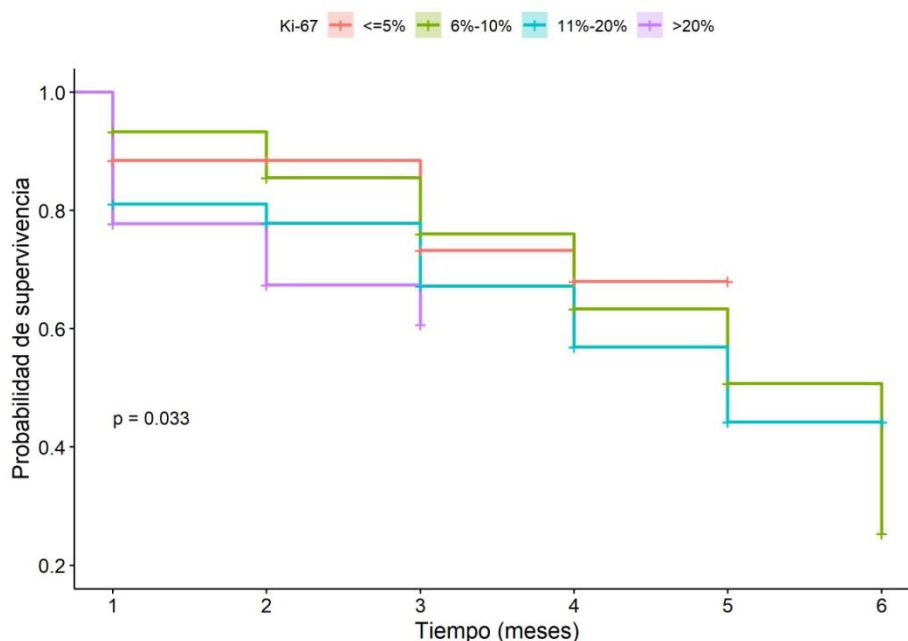
Nota: \* diferencias significativas, basada en la prueba Chi-cuadrado

Elaboración: autores

La **tabla 3** muestra la relación de las características terapéuticas y seguimiento con la condición de egreso de los pacientes con tumores cerebrales. El tratamiento quirúrgico presentó diferencias

significativas por condición de egreso con p-valor 0,019, donde las proporciones fueron para exéresis total 54,00% en no sobrevivientes vs 71,28% en sobrevivientes; biopsia 44% en no sobrevivientes vs 22,34% en sobrevivientes. El tratamiento de 3era línea presentó diferencias significativas por condición de egreso con p-valor <0,001, donde la proporción de tratamiento paliativo fue 64% en no sobrevivientes vs 8,33% en sobrevivientes. La escala de Karnofsky al seguimiento presentó diferencias significativas por condición de egreso con p-valor <0,001, donde las diferencias fueron para escala 100% con proporciones 2% en no sobrevivientes vs. 11,46% en sobrevivientes; escala 90% con valores 14% en no sobrevivientes vs. 57,29% en sobrevivientes. La escala de E.C.O.G. al seguimiento presentó diferencias por condición de egreso con p-valor <0,001, donde las diferencias fueron para ECOG 0 2% en no sobrevivientes vs 19,79% en sobrevivientes; ECOG 1 12,00% en no sobrevivientes vs 47,92% en sobrevivientes; ECOG 2 20,00% en no sobrevivientes vs 28,13% en sobrevivientes; ECOG 3 36,00% en no sobrevivientes vs 3,13% en sobrevivientes; ECOG 4 22,00% en no sobrevivientes vs 1,04% en sobrevivientes; ECOG 5 8% en no sobrevivientes vs 0% en sobrevivientes.

**Gráfico 1.** Curva de supervivencia de pacientes con tumores cerebrales por niveles de Ki-67.



Nota: p-valor mediante prueba de Log Rank (Mantel-Cox)  
Elaboración: autores

El **gráfico 1** compara las curvas de supervivencia de los pacientes con tumores cerebrales por niveles de Ki-67, donde se observaron diferencias significativas en las curvas con p-valor 0,033, donde la curva de supervivencia de Ki-67 >20% presentó peor supervivencia, donde a los tres meses todos los pacientes habían fallecido. La curva con mejor supervivencia correspondió a Ki-67 entre 1% a 5%, donde a los seis (6) meses la tasa de supervivencia era de 68%.

**Tabla 4.** Relación multivariante para predecir mortalidad en pacientes con tumores cerebrales mediante Ki-67.

Variables	$\beta$	Hazard Ratio (HR)	IC-HR 95%		p-valor
			Li	Ls	
Ki-67					
6%-10%	0,176	1,19	0,51	2,79	0,685
11%-20%	0,421	1,52	0,71	3,27	0,281
>20%	1,019	2,77*	1,26	6,11	0,012**

Nota: \*HR significativo, \*\* Variable predictora de la supervivencia basada en regresión de Cox

Fuente: Elaboración autores

La **tabla 4** muestra el análisis multivariante para predecir mortalidad en pacientes con tumores cerebrales basada en Ki-67, donde se observó que Ki-67 >20% es un predictor de mortalidad con p-

valor 0,012, donde pacientes con Ki-67 >20% tienen 2,77 veces más probabilidad de no sobrevivir en relación a los que presentaron Ki-67 entre 1% a 5%.

## DISCUSION

La característica demográfica de nuestros pacientes es: adultos, entre 51 a 60 años, con glioblastomas primarios, ambos sexos. Estos tumores son más comunes en edad avanzada, esto es debido a que los gliomas primarios de alto grado tienen un rápido crecimiento tumoral hacia la malignidad, esto no difiere de otros estudios relacionados que reportan una media de edad de 55 años [20]. En relación con el sexo se mostró una predominancia del 5.22% correspondiente al sexo masculino, al momento hay pocos estudios que relacionen el glioblastoma entre sexo masculino y femenino a nivel molecular o que permitan una orientación específica de estas diferencias biológicas. Sin embargo se han identificado subtipos moleculares específicos de sexo en el caso del glioblastoma en los que el ciclo celular y la señalización de la integrina son los determinantes críticos de la supervivencia para pacientes masculinos y femeninos, respectivamente.[21] La relevancia clínica del ciclo celular y las firmas de la vía de señalización de la integrina en los cuales se observó correlaciones entre la expresión génica y la sensibilidad a la quimioterapia in vitro en un panel de líneas celulares del GBM derivadas de pacientes masculinos y femeninos, por otro lado se aprecia un factor protector por parte de los estrógenos en el caso de las pacientes femeninas y una mejor respuesta al tratamiento[22]. Por otro lado la testosterona ha ganado interés recientemente en el campo de la génesis tumoral del GBM porque se ha sugerido que esta hormona sexual tiene un papel importante en el predominio masculino de la enfermedad [23]. En relación a la estirpe glial acorde a la histopatología existe una predominancia del glioblastoma del 15.76% en relación al astrocitoma y el oligodendroglioma.

La escala de la calidad de vida realizada por ECOG, es una medida funcional del padecimiento

oncológico siendo frecuente grado 1 en nuestro estudio. Esto es debido a que la incidencia de gliomas de alto grado se relaciona con la edad avanzada. Otros autores mostraron que el índice nutricional inadecuado se presenta en gliomas de alto grado, además se asocia significativamente con una supervivencia promedio corta en pacientes con gliomas situación que se objetiva en nuestro estudio al relacionar el ECOG con el Karnofsky de ingreso como el de seguimiento y el porcentaje de expresión del biomarcador Ki67 en los cuales una sobreexpresión de dicho marcador modifica dichas escalas y la condición clínica en el seguimiento.

Más de la mitad de los pacientes del presente estudio recibieron tratamiento quirúrgico mediante resección radical de la lesión tumoral seguida de tratamiento coadyuvante de quimio y radioterapia, Temozolomida (TMZ) concurrente y después de la irradiación en combinación con radioterapia y después de la radioterapia según lo descrito por Stupp et al. se recomienda para mejorar la SLP y la SG en pacientes adultos con GBM recién diagnosticado. No hay evidencia de que las alteraciones en el régimen de dosificación tengan un efecto beneficioso adicional, el bevacizumab en general no se recomienda en el tratamiento inicial de pacientes adultos con GBM recién diagnosticado [24]. La TMZ es un agente alquilante del ADN oral que penetra en gran parte la barrera hematoencefálica, es el fármaco más utilizado en el tratamiento del glioma. Este agente tiene un perfil de seguridad favorable, con mielosupresión, particularmente se describe trombocitopenia, como la principal toxicidad limitante de la dosis [25]. A diferencia de la temozolomida, los alquilantes de la clase de nitrosourea, como lomustina, carmustina, nimustina o fotemustina, causan leucopenia y trombocitopenia tardía (4 a 6 semanas) en lugar de precoz (2 a 3 semanas) y con mayor frecuencia acumulativa. En particular, la fotemustina puede requerir la interrupción del tratamiento, la reducción de la dosis o incluso la interrupción y consideración de tratamientos alternativos [26]. Se ha observado fibrosis pulmonar principalmente con carmustina y es rara con lomustina. El bevacizumab, un anticuerpo anti-VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular por sus siglas en inglés), está aprobado para el tratamiento del glioblastoma recurrente, sin embargo su uso no ha demostrado

ningún beneficio en la SG, por tales razones se recomienda TMZ como tratamiento inicial en los gliomas recién diagnosticados [27].

En el seguimiento de los pacientes con tumores gliales con escala de ECOG inicial de 1 como signo objetivable de mínima sintomatología se presentaron diferencias significativas debido a que la mayoría de pacientes a su ingreso hospitalario se trataron inicialmente con tratamiento antiinflamatorio, terapia esteroidea y posteriormente a una resección máxima segura de las lesiones tumorales, dichos pacientes al revisar los historiales clínicos y su sobre expresión del Ki67 denotaron que dicha característica comprometía el ECOG y Karnofsky de seguimiento acortando la SG y la calidad de vida en dichos pacientes.

A pesar de numerosos estudios, existen interrogantes sobre el impacto de KI-67 en la supervivencia.

Algunos autores informaron correlaciones entre Ki67 LI y la supervivencia. Los otros no mostraron una asociación entre Ki-67 LI y los resultados de supervivencia. Estos resultados diferentes pueden explicarse por la subjetividad interobservador y heterogeneidad del nivel de Ki-67 nivel dentro de la muestra [28]. Algunos estudios incluyeron número limitado de pacientes y poblaciones de pacientes histológicamente heterogéneas [29]. Mckeever y colaboradores informaron una fuerte correlación entre bajo Ki-67 y supervivencia mas larga en 50 pacientes con astrocitomas de grado II.

Fisher y colaboradores demostraron en su investigación que un índice Ki-67 promedio de  $> 5\%$  fue predictivo de supervivencia, los cuales se la causa de relación específica de supervivencia reducida también estuvieron influenciados, por el grado de resección tumoral, edad, Karnofsky, dosis de radiación empleada y retrasos en el inicio de la radioterapia [28]. Del mismo modo, Montine y colaboradores determinaron que los pacientes con un Ki-67  $\geq 3\%$  tuvieron una supervivencia más pobre que los pacientes con un Ki-67 LI de  $< 3\%$ . [30].

El valor Ki-67 LI del glioblastoma en algunos casos puede ser tan bajo como los gliomas de bajo grado, lo que indica que el valor de Ki-67 directamente no puede utilizarse solo como medida de pronóstico de supervivencia y debe utilizarse en combinación con otros factores de pronóstico. Otro

factor independiente pronóstico que afecta la SG es la recurrencia o progresión de la enfermedad. Evitar la recurrencia o progresión local después de la cirugía es de notoria relevancia en relación con la mortalidad. La recurrencia local o progresión de la enfermedad después de la cirugía puede incluirse en futuros estudios locales como un factor de riesgo que predice una disminución de la SG en los gliomas [6]. Es necesario realizar estudios prospectivos en nuestra población a fin de aclarar este tema. Cabe denotar que a nivel de institución pública con la crisis económica y sanitaria de la pandemia por Covid-19 en cuanto a la logística de manejo complementario y tratamiento de los pacientes del año 2020 en algunos casos la radio y quimioterapia se inició de manera extemporánea, situación que limitó en gran medida el manejo óptimo de nuestros pacientes.

### **CONCLUSION**

Existe menor sobrevida en los pacientes con tumores gliales de alto grado que expresan el biomarcador Ki67 mayor al 20%, quienes presentan 2,77 veces más probabilidad de no sobrevivir; no así en los pacientes que expresan dicho biomarcador menor al 20% los cuales tienen ventaja significativa en la supervivencia global y en la sobrevida libre de progresión, siendo el principal objetivo de este biomarcador molecular para actuar en el tratamiento complementario coadyuvante de quimio y radioterapia, el valor de Ki-67 directamente no puede utilizarse solo como medida de pronóstico de supervivencia y debe utilizarse en combinación con otros factores de pronóstico independientes de cada paciente y del centro sanitario.

## REFERENCIAS

Ostrom QT, Patil N, Cioffi G, Waite K, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2013-2017. *Neuro Oncol.* 2020;22(12 Suppl 2):iv1-iv96. doi:10.1093/neuonc/noaa200

Horbinski C. To BRAF or not to BRAF: is that even a question anymore?. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2013;72(1):2-7. doi:10.1097/NEN.0b013e318279f3db

Piñeros M, Sierra MS, Izarzugaza MI, Forman D. Descriptive epidemiology of brain and central nervous system cancers in Central and South America. *Cancer Epidemiol.* 2016;44 Suppl 1:S141-S149. doi:10.1016/j.canep.2016.04.007

Burger PC, Shibata T, Kleihues P. The use of the monoclonal antibody Ki-67 in the identification of proliferating cells: application to surgical neuropathology. *Am J Surg Pathol.* 1986;10(9):611-617. doi:10.1097/00000478-198609000-00003

Alkhaibary A, Alassiri AH, AlSufiani F, Alharbi MA. Ki-67 labeling index in glioblastoma; does it really matter?. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2019;12(2):82-88. doi:10.1016/j.hemonc.2018.11.001

Kanyilmaz, Hatice ÖNDER, Meryem AKTAN, Prognostic Importance of Ki-67 Labeling Index in Grade II Glial Tumors. *Turk J Oncol* 2018;33(2):48–53 doi: 10.5505/tjo.2018.1752

Hilton DA, Love S, Barber R, Ellison D, Sandeman DR. Accumulation of p53 and Ki-67



expression do not predict survival in patients with fibrillary astrocytomas or the response of these tumors to radiotherapy. *Neurosurgery*. 1998;42(4):724-729. doi:10.1097/00006123-199804000-00021

Chen WJ, He DS, Tang RX, Ren FH, Chen G. Ki-67 is a valuable prognostic factor in gliomas: evidence from a systematic review and meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(2):411-420. doi:10.7314/apjcp.2015.16.2.411

Horbinski C. To BRAF or not to BRAF: is that even a question anymore?. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2013;72(1):2-7. doi:10.1097/NEN.0b013e318279f3db

Ohgaki H, Kleihues P. The definition of primary and secondary glioblastoma. *Clin Cancer Res*. 2013;19(4):764-772. doi:10.1158/1078-0432.CCR-12-3002

Van den Bent MJ, Smits M, Kros JM, Chang SM. Diffuse Infiltrating Oligodendroglioma and Astrocytoma. *J Clin Oncol*. 2017;35(21):2394-2401. doi:10.1200/JCO.2017.72.6737

Sahm F, Reuss D, Koelsche C, et al. Farewell to oligoastrocytoma: in situ molecular genetics favor classification as either oligodendroglioma or astrocytoma. *Acta Neuropathol*. 2014;128(4):551-559. doi:10.1007/s00401-014-1326-7

Esteller M, Garcia-Foncillas J, Andion E, et al. Inactivation of the DNA-repair gene MGMT and the clinical response of gliomas to alkylating agents [published correction appears in *N Engl J Med* 2000 Dec 7;343(23):1740]. *N Engl J Med*. 2000;343(19):1350-1354. doi:10.1056/NEJM200011093431901

Natsume A, Aoki K, Ohka F, et al. Genetic analysis in patients with newly diagnosed glioblastomas treated with interferon-beta plus temozolomide in comparison with temozolomide alone. *J Neurooncol.* 2020;148(1):17-27. doi:10.1007/s11060-020-03505-9

Nandakumar P, Mansouri A, Das S. The Role of ATRX in Glioma Biology. *Front Oncol.* 2017;7:236. Published 2017 Sep 29. doi:10.3389/fonc.2017.00236

Reuss DE, Sahm F, Schrimpf D, et al. ATRX and IDH1-R132H immunohistochemistry with subsequent copy number analysis and IDH sequencing as a basis for an "integrated" diagnostic approach for adult astrocytoma, oligodendroglioma and glioblastoma. *Acta Neuropathol.* 2015;129(1):133-146. doi:10.1007/s00401-014-1370-3

Diamandis P, Aldape KD. Insights From Molecular Profiling of Adult Glioma. *J Clin Oncol.* 2017;35(21):2386-2393. doi:10.1200/JCO.2017.73.9516

Koshiyama DB, Trevisan P, Graziadio C, et al. Frequency and clinical significance of chromosome 7 and 10 aneuploidies, amplification of the EGFR gene, deletion of PTEN and TP53 genes, and 1p/19q deficiency in a sample of adult patients diagnosed with glioblastoma from Southern Brazil. *J Neurooncol.* 2017;135(3):465-472. doi:10.1007/s11060-017-2606-6

Sturm D, Witt H, Hovestadt V, et al. Hotspot mutations in H3F3A and IDH1 define distinct epigenetic and biological subgroups of glioblastoma. *Cancer Cell.* 2012;22(4):425-437. doi:10.1016/j.ccr.2012.08.024

Qaddoumi I, Orisme W, Wen J, et al. Genetic alterations in uncommon low-grade neuroepithelial

tumors: BRAF, FGFR1, and MYB mutations occur at high frequency and align with morphology. *Acta Neuropathol.* 2016;131(6):833-845. doi:10.1007/s00401-016-1539-z

Soomro SH, Ting LR, Qing YY, Ren M. Molecular biology of glioblastoma: Classification and mutational locations. *J Pak Med Assoc.* 2017;67(9):1410-1414.

Yang W, Warrington NM, Taylor SJ, et al. Sex differences in GBM revealed by analysis of patient imaging, transcriptome, and survival data. *Sci Transl Med.* 2019;11(473):eaa05253. doi:10.1126/scitranslmed.aao5253

Carrano A, Juarez JJ, Incontri D, Ibarra A, Guerrero Cazares H. Sex-Specific Differences in Glioblastoma. *Cells.* 2021;10(7):1783. Published 2021 Jul 14. doi:10.3390/cells10071783

Redjal N, Nahed BV, Dietrich J, Kalkanis SN, Olson JJ. Revisión sistemática del Congreso de cirujanos neurológicos y actualización de las directrices basadas en la evidencia sobre el papel del manejo quimioterapéutico y el tratamiento antiangiogénico del glioblastoma recién diagnosticado en adultos. *J Neurooncol.* 2020; 150 (2): 165-213. doi: 10.1007 / s11060-020-03601-w

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):987-996. doi:10.1056/NEJMoa043330

Weller M, Le Rhun E. How did lomustine become standard of care in recurrent glioblastoma?. *Cancer Treat Rev.* 2020;87:102029. doi:10.1016/j.ctrv.2020.102029

Wick W, Gorlia T, Bendszus M, et al. Lomustine and Bevacizumab in Progressive Glioblastoma.

N Engl J Med. 2017;377(20):1954-1963. doi:10.1056/NEJMoa1707358

Fisher BJ, Naumova E, Leighton CC, et al. Ki-67: a prognostic factor for low-grade glioma?. Int

J Radiat Oncol Biol Phys. 2002;52(4):996-1001. doi:10.1016/s0360-3016(01)02720-1

Johannessen AL, Torp SH. The clinical value of Ki-67/MIB-1 labeling index in human

astrocytomas. Pathol Oncol Res. 2006;12(3):143-147. doi:10.1007/BF02893360

McKeever PE, Ross DA, Strawderman MS, Brunberg JA, Greenberg HS, Junck L. A comparison

of the predictive power for survival in gliomas provided by MIB-1, bromodeoxyuridine and

proliferating cell nuclear antigen with histopathologic and clinical parameters. J Neuropathol Exp

Neurol. 1997;56(7):798-805.

**ÍNDICE DE ANEXOS**

ANEXO A	
.....	3
7.	
ANEXO B.	
.....	3
9.	
ANEXO C.	
.....	4
0.	

## ANEXO A: CARTA DE APROBACIÓN DE CEISH USFQ



UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ



### Certificado de exención

N°. CE045.2021-P2021.083TPG  
Quito, 21 de julio de 2021

Doctor  
Israel Marcelo Arévalo Ordoñez  
Investigador Principal  
Universidad San Francisco de Quito USFQ  
Ciudad

Referencia: Protocolo 2021-083TPG  
Informe de evaluación: IE02.E116.2021-CEISH-USFQ

De nuestra consideración:

El Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos de la Universidad San Francisco de Quito (CEISH-USFQ), notifica a usted que analizó la investigación que se describe a continuación:

DATOS DE LA INVESTIGACIÓN				
<b>Códigos USFQ</b>	CEISH: 2021-083TPG			
<b>Título de la Investigación</b>	Sobrevida de pacientes con tumores cerebrales y su correlación con el grado de replicación tumoral medido por Ki-67, durante el periodo marzo del 2016 a marzo del 2020 en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Quito – Ecuador.			
<b>Equipo investigador</b>	<b>Investigador</b>		<b>Institución</b>	<b>Rol en la investigación</b>
	1_Israel Marcelo Arévalo Ordoñez		Universidad San Francisco de Quito USFQ	Investigador principal
	2_Jorge Fabricio González A.			Tutor metodológico
3_Laura Bottani 4_Andrea Moreno 5_Mercedes Almagro		Hospital de Especialidades Eugenio Espejo HEE	Tutor científico n/e Sudirectora que autoriza el estudio.	
<b>Lugar de implementación</b>	<b>Zona</b>	<b>Provincia</b>	<b>Ciudad</b>	<b>Centro de investigación</b>
	09	Pichincha	DMQ	Hospital de Especialidades Eugenio Espejo HEE
<b>Tipo de estudio</b>	Analítico, observacional de cohortes retrospectivas			
<b>Duración</b>	09 meses			
Breve descripción del estudio				
<p><b>Objetivo general:</b> Determinar tiempo de supervivencia de pacientes con tumores cerebrales y su correlación con el grado de replicación tumoral medido por Ki-67, durante el periodo marzo del 2016 a marzo del 2020 en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Quito – Ecuador</p> <p><b>Universo:</b> Adultos (18-75 años) con patología a estudiar.</p> <p><b>Muestra:</b> 145 historiales clínicos (casos)</p> <p><b>Metodología:</b> Revisión de HC y extracción de información necesaria para este estudio.</p>				

Este estudio se cataloga como “*exento*”, de acuerdo con las regulaciones internacionales que rigen las investigaciones en seres humanos.



El CEISH-USFQ otorga este certificado, toda vez que la investigación cumple con uno o más criterios elegibles para una exención:

Investigación con recopilación y/o análisis de datos anonimizados, obtenidos de registros existentes.	<input checked="" type="checkbox"/>
Investigación in-vitro, con piezas dentarias extraídas previamente, donadas voluntariamente y anonimizadas	<input type="checkbox"/>
Investigación con recopilación y/o análisis de datos disponibles públicamente.	<input type="checkbox"/>
Investigación con recolección de datos de manera anonimizada.	<input type="checkbox"/>
Investigación que evalúe anónimamente programas públicos o prácticas educativas.	<input type="checkbox"/>
Investigación que evalúe anónimamente el sabor y/o calidad de alimentos, o estudios de aceptación del consumidor.	<input type="checkbox"/>

Documentos que sustentan y que se utilizarán en la investigación		Versión	Fecha	# pgs
1	Protocolo de investigación	E02	00 jul 2021	19
3	Instrumentos a ser utilizados para el desarrollo de la investigación: Matriz para recolección de datos	E01	28 may 2021	03

Este certificado tiene una vigencia de nueve meses, desde el 21 de julio de 2021 hasta el 22 de abril de 2022, tomando en cuenta el período de duración del estudio especificado en el Protocolo de investigación presentado (versión E02).

Esta certificación aplica solo para las actividades descritas en los documentos revisados según el informe de evaluación No. IE02-E116.2021-CEISH-USFQ. Cualquier modificación a los documentos antes aprobados debe ser notificada a este Comité, para un nuevo análisis y determinación del nivel de riesgo.

El CEISH-USFQ deslinda cualquier responsabilidad en cuanto a la veracidad de la información presentada.

Iván Sisa, MD, MPH, MS  
Presidente CEISH-USFQ

Correo electrónico: [comitebioetica@usfq.edu.ec](mailto:comitebioetica@usfq.edu.ec)



Adjunto: Informe de evaluación del estudio  
cc. Archivo digital del estudio  
IS/ammt

**ANEXO B: AUTORIZACIÓN PARA EL USO DE  
DATOS**



Quito, 21 de mayo del 2021

Doctor

Fabrizio Gonzales Andrade

Coordinador tutor de investigación USFQ

En relación al estudio "Estudio de supervivencia de pacientes mestizos ecuatorianos con tumores cerebrales gliales y su correlación con el grado de replicación tumoral medido por el biomarcador Ki67" realizado por el Dr. Israel Marcelo Arévalo Ordóñez del colegio de ciencias médicas del postgrado de Neurocirugía de la Universidad San Francisco de Quito; autorizo a presentar los datos recolectados del servicio de neurocirugía del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo.

H. E. E. E.  
Dra. Laura Bottani  
NEUROCIJURJANA  
C. d. YA 005328  
Dra. Laura Bottani

Médico Neurocirujano Líder del Servicio

**ANEXO C: CARTA DE APROBACIÓN DE TRABAJO DE  
INVESTIGACIÓN PARATITULACIÓN**



Colegio de Ciencias de la Salud CoCSA  
Escuela de Especialidades Médicas EEM

### Carta aprobación de Protocolo de Investigación

Me permito informar que el protocolo de investigación que se describe a continuación, fue APROBADO por el Coordinación de Investigación de la Escuela de Especialidades Médicas, del Colegio de Ciencias de la Salud USFQ. Dicha aprobación corresponde a la aprobación metodológica de la investigación propuesta, así como de la pertinencia, relevancia y factibilidad del tema propuesto.

Título	Sobrevida de pacientes con tumores cerebrales y su correlación con el grado de replicación tumoral medido por Ki67 en el período marzo 2017 a marzo 2020 en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Quito, Ecuador
Diseño del estudio	Retrospectivo, casos-controles
Período del estudio	Marzo 2017 a marzo 2020
Lugar del estudio	Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Quito, Ecuador
Autor principal	Israel Arévalo, <a href="mailto:israel.aravelo.m84@gmail.com">israel.aravelo.m84@gmail.com</a>
Fecha	27 de enero de 2021

Dicha aprobación incluye lo siguiente:

1. El respaldo de la USFQ al autor (es) autores para la realización de la investigación propuesta, en calidad de posgraduados y según consta en el protocolo presentado.
2. El respaldo institucional al mencionado proyecto, para facilitar la coordinación de actividades a nivel intra y extra institucional.
3. La aplicación de la metodología propuesta apegada a las normas éticas respectivas en cada caso
4. La autorización para que otros investigadores asociados puedan participar de las actividades del proyecto.

Atentamente,

JORGE FABRICIO  
GONZALEZ ANDRADE

Firmado digitalmente  
por JORGE FABRICIO  
GONZALEZ ANDRADE  
Fecha: 2021.01.27  
22:52:34 -05'00'

Fabrício Gonzalez-Andrade, MD, PhD  
Coordinador de Investigación EEM  
Contacto 0984536414  
Email: [fgonzales@asig.com.ec](mailto:fgonzales@asig.com.ec)  
[www.fabriciogonzalezandrade.com](http://www.fabriciogonzalezandrade.com)