

**RECURRENCIA DE MENINGIOMAS ANAPLASICOS Y ATIPICOS ASOCIADOS
A MUTACIONES EN TERTp**

**UNIVERSIDAD EL BOSQUE
HOSPITAL UNIVERSITARIO - FUNDACIÓN SANTA FE DE BOGOTÁ
PROGRAMA ESPECIALIZACION NEUROCIRUGÍA**

Investigador Principal

José Alejandro cañas Arandia

Santa Fe de Bogotá, noviembre de 2019

**RECURRENCIA DE MENINGIOMAS ANAPLASICOS Y ATIPICOS ASOCIADOS
A MUTACIONES EN TERTp**

**UNIVERSIDAD EL BOSQUE
HOSPITAL UNIVERSITARIO - FUNDACIÓN SANTA FE DE BOGOTÁ
PROGRAMA ESPECIALIZACION NEUROCIRUGÍA**

Investigador Principal

José Alejandro cañas Arandia

Asesor Temático

Dr. Andrés Cardona Zorrilla

Director de Trabajo de grado

Dr. Mario Eduardo Mendoza

Pagina de Aprobación

Salvedad de responsabilidad institucional

“La Universidad el Bosque no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia.”

Agradecimientos

Agradezco a mi familia por el apoyo incondicional durante estos 5 años de formación académica, sin omitir a la gran mayoría de mis docentes quienes se esforzaron por hacer de mí un excelente profesional.

Finalmente agradezco a todas las instituciones donde tuve la oportunidad de entrenarme pues sin los pacientes labor de los médicos no tiene sentido.

Dedicatoria

“A mi esposa y mi hija quienes son la luz que ha guiado mi camino a lo largo de esta travesía y han estado allí cuando mas las he necesitado.”

Informacion general del proyecto

Recurrencia de meningiomas anaplasticos y atipicos asociados a mutaciones en TERTp

Jose Alejandro Cañas Arandia

Residente neurocirugía U. Bosque.

Teléfono: 3005742392.

Total, de Investigadores (número)

1

Asesor Metodológico

Dr. Mario Eduardo Mendoza

Asesor Temático

Dr. Andrés Cardona Zorrilla

Tabla de contenido

<i>recuerrenencia de meningiomas anaplasicos y atipicos asociados a mutaciones en tert</i>	1
<i>proyecto de investigacion</i>	2
<i>informacion general del proyecto</i>	7
<i>recurrencia de meningiomas anaplasicos y atipicos asociados a mutaciones en tertp</i>	7
<i>lista de abreviaturas</i>	10
<i>resumen del proyecto</i>	11
<i>planteamiento del problema y justificacion</i>	13
<i>marco teorico y estado del arte</i>	16
<i>pregunta de investigacion</i>	19
<i>objetivos</i>	19
<i>objetivo principal</i>	19
<i>objetivos secundarios</i>	19
<i>materiales y metodos</i>	21
<i>diseño del estudio</i>	8
<i>poblacion a estudio</i>	8

<i>tamaño de la muestra</i>	9
<i>variables</i>	9
<i>categorías de variables</i>	23
<i>sesgos</i>	27
<i>consideraciones éticas</i>	28
<i>cronograma</i>	31
<i>resultados</i>	11
<i>metodología estadística</i>	11

Lista de abreviaturas

TERTp: promotor de la Telomerasa transcriptasa reversa

EMA- antígeno de membrana epitelial

OMS: organización mundial de la salud.

NF: Neurofibromatosis tipo 2.

TRAP: amplificación repetida de la telomerasa

PCR: reacción en cadena de la polimerasa.

NF2 (neurofibromina),

TRAF7 (factor necrosis tumoral asociado a factor 7),

KLF4 (Kruppel similar a factor 4).

SMO (vía señalizadora del Sonic heghog)

PI3K (vía señalizadora de la fosfatidil kinasa) y POLR2(subunidad a RNA polimerasa II)

RT radioterapia

IMRT radioterapia de intensidad modulada

Resumen del proyecto

Sabemos que los meningiomas ocupan el tercer puesto dentro de las patologías primarias del SNC, con una incidencia de 1.5 a 3.1 casos por cada 100.000 habitantes en el mundo (1), además sabemos que cerca del 90% de los meningiomas son Grado I clasificación (OMS), 5-15% Grado II y 1-3% grado III (1). Además, la etiología de estas lesiones está relacionada con factores epigenéticos como son el trauma, el sexo y la radiación.

Así, los meningiomas GII Y III tienen un peor pronóstico con mayor índice de recidiva (2), además sabemos que existen unos criterios histopatológicos que permiten clasificar estas lesiones de acuerdo a criterios como: (actividad mitótica, aumento de la celularidad, características del núcleo, necrosis entre otros).

Existen tinciones que permiten identificar estas neoplasias como es el caso de la EMA “antígeno de membrana epitelial” con una sensibilidad del 80% para meningiomas”, proteína S100 entre otras, también existen tinciones especiales para algunos tipos de meningiomas como el sincital y el transicional positivos para “E cadherina” (1).

Cuando hablamos de los aspectos genéticos de los meningiomas es indispensable saber que las alteraciones en el brazo largo del cromosoma 22 se asocian a la génesis del meningioma, específicamente monosomías de este, son visualizadas en el 50% de los casos. Otras mutaciones como la del gen NF2 y el oncogen SIS también localizadas en el brazo largo del cromosoma 22 están fuertemente asociadas a la génesis de esta patología(1),(3).

Por otro lado, no hay mucha informacion acerca de la recurrencia tumoral sobre todo en las variantes atipica y anaplasica de los meningiomas.

Los meningiomas anaplasicos expresan ademas mutacion del CDKN2A/B, por otro lado la amplificacion del TERT por medio del protocolo TRAP “amplificación repetida de la telomerasa” evaluada por una reaccion en cadena de la polimerasa PCR de TERT es vista en cerca del 10% de los meningiomas GI, 50% GII y 95% GIII.(3)(4).

A pesar de estos datos no se han relizado estudios acerca del TERT como marcador de recurrencia en meningiomas, lo anterior teniendo en cuenta que este marcador es mayormente expresado en meningiomas GII y GIII, por ello consideramos importante poder cuantificar la recurrencia tumoral en meningiomas atipicos y anaplasicos respecto a la aparición del TERT como pilar de este estudio.

Abstract

We know that meningiomas occupy the 3rd position within the primary pathologies of the CNS, with an incidence of 1.5 to 3.1 cases per 100,000 habitants in the world (1), we also know that about 90% of meningiomas are Grade I classification (WHO), 5-15% Grade II and 1-3% Grade III (1). In addition, the etiology of these lesions is not only related to epigenetic factors such as trauma and radiation.

Thus, the GII and III meningiomas have a worse prognosis with a higher recurrence rate (2), we also know that there are histopathological criteria that allow these lesions to be classified according to criteria such as: (mitotic activity, increase in cellularity, nucleus features, necrosis among others).

There are stains that allow to identify these neoplasms, as is the case of the EMA “epithelial membrane antigen” with a sensitivity of 80% for meningiomas”, S100 protein among others, there are also special stains for some types of meningiomas such as syncytial and transitional positive for "E cadherin" (1).

When we talk about the genetic aspects of meningiomas, it is essential to know that alterations in the long arm of chromosome 22 are associated with the genesis of meningioma, specifically monosomies of the latter, are visualized in 50% of cases. Other mutations such as the NF2 gene and the SIS oncogene also located on the long arm of chromosome 22 are strongly associated with the genesis of this pathology (1), (3).

On the other hand, there is not much information about tumor recall especially in the atypical and anaplastic variants of meningiomas.

Anaplastic meningiomas also express CDKN2A / B mutation, on the other hand the amplification of the TERT by means of the TRAP protocol "repeated telomerase amplification" evaluated by a chain reaction of the TERT PCR polymerase is seen in about 10% of the meningiomas GI, 50% GII and 95% GIII. (3) (4).

Despite these data, studies on TERT as a marker of recurrence in meningiomas have not been carried out, the foregoing considering that this marker is mostly expressed in GII and GIII meningiomas, so we consider it important to quantify tumor recurrence in atypical meningiomas and anaplastic regarding the appearance of TERT as a pillar of this study.

Planteamiento del problema y justificación

Como se habia mencionado previamente los meningiomas atipicos y anaplasticos tienen mayores indices de recurrencia GII 41.6% y los GIII 75% en un tiempo de seguimiento de 4.3 años , con sus repectivas tasas de supervivencia las cuales van desde 66% para atipicos, 33.3% para anaplasticos y 86.1% para los típicos(5). Deacuerdo a los datos anteriores hay referencias que describen que las mutaciones del TERTp se asocian a peor pronostico por agresividad tumoral(3), ademas tambien se han visto tasas mas cortas de supervivencia libre de progresion y sobrevida general especificamente para meningiomas GII Y GIII(1).

A pesar de todos estos conceptos, no hay estudios claros que hablen de la recurrencia tumoral asociada a las mutaciones de TERTp, por lo cual en este proyecto se quiere explorar las tasas de recurrencia tumoral durante el seguimiento de pacientes con meningiomas GII y GIII con una previa tipificacion del TERTp, lo anterior con la finalidad de poder utilizar este marcador no solo como un indicador de agresividad tumoral sino tambien como un marcador de recurrencia tumoral.

Marco teórico y estado del arte

La palabra meningioma deriva de la raíz griega *meninx* (*membrana*) y *angeion* (*vaso sanguíneo*), más el sufijo *oma* que significa tumor benigno. La primera descripción de esta patología aparece en la mitad de siglo XIX durante los años finales del iluminismo francés cuando el cirujano militar francés Antoine Louis produce la primera descripción científica conocida de un meningioma llamado “Sur les tumeurs fongueuses de la dure-mère.” Que traducido significa “tumores fúngicos de la duramadre,(6)”.

La historia de los meningiomas comienza hace 400 años con el anatomista suizo Félix Paster quien, en el año de 1614 tras realizar una autopsia, descubrió una masa indurada con la forma una bellota(7). Harvey Cushing es quien posteriormente clasifica varios tumores provenientes de las meninges y les da el nombre que actualmente conocemos como “meningioma”, describiéndolos en una monografía sobre tumores de la dura madre, escrita con Louis Eisenhardt en el año de 1938, Y hacia el año de 1887 WW Keen describió la primera resección exitosa de un meningioma en EEUU (8)

El meningioma representa entre el 14% al 25 % de los tumores intracraneales primarios, situándose en el segundo puesto después de los gliomas, generalmente suele ser benigno y de crecimiento lento, derivándose del mesodermo, con origen en las células de las granulaciones aracnoideas, algunos de las células de los fibroblastos de la duramadre, otros de la aracnoides de los pares craneales y plexos coroides, suelen invadir el cráneo, pero casi

nunca invaden la masa encefálica. Su incidencia incrementa con la edad, entre la cuarta y quinta década de la vida, con una incidencia máxima a los 45 años, siendo más frecuente en el sexo femenino con una relación 2:1, con una localización del 90% en el compartimiento supratentorial, el 8% en la fosa craneal posterior y un 1.3% son intra ventriculares(9), Sin embargo, algunos presentan características malignas y agresivas, generando recidivas posteriores a su manejo quirúrgico, en sus estadios avanzados presentan metástasis, con un periodo de sobrevida corta. El esquema de clasificación histológico propuesto por la OMS presenta 3 grados según su recidiva y crecimiento agresivo: Grado I para los meningiomas benignos, Grado II para los meningiomas atípicos y Grado III para los anaplasicos.

Histológicamente hablando los meningiomas tienen ciertas características que permiten clasificar el estadio de agresividad como son las características del nucléolo, el incremento de la celularidad, y el número de mitosis por cada 10 campos de alto poder, esto sumado a la capacidad de hacer metástasis a distancia siendo el riñón, el pulmón y la pleura, los sitios más frecuentes. Además, el test de EMA positivo en el 80% de los meningiomas junto con la expresión de proteínas de adhesión como la E-caderina. De acuerdo al estudio de Staneczak y Janisch realizado entre 1961 a 1986 con cerca de 8.119 casos, se encontró una incidencia de 1.85 por cada 100.000 habitantes, además se conoce que constituyen entre en 1 al 4% de todos los tumores cerebrales en menores de 18 años siendo muy poco frecuentes en la infancia, se asocian a neurofibromatosis tipo 2 entre el 23% y el 41%, y no presentan unión dural más del 13% de los casos.

Se ha visto asociación entre el meningiomas y el trauma craneoencefálico plateándose la hipótesis de la disrupción meníngea asociada a este. También se ha hablado de la asociación de virus como el IMV, aunque aún no ha sido bien definido. La radiación es otro factor

asociado a la presencia de meningiomas, en 1953 Mann y colaboradores reportan el primer meningioma inducido por radioterapia. Schoenberg es el primero en reportar la asociación del BRCA 1 y 2 en una revisión de cerca de 180.000 casos de pacientes con cáncer de seno.

En la actualidad se conoce que la prevalencia de los meningiomas en EEUU es de 97.5 por cada 100000 habitantes, también se conoce su asociación a patologías como la NF2 enfermedad caracterizada por una alteración en el gen de la (*merlina*) entre un 50 a 75%.(1).

Actualmente con el advenimiento de la genética molecular se ha logrado comprender e identificar las características de la historia natural de estos tumores, pues el estudio de algunos como el oncogén SIS y el NF2 nos permiten comprender mas acerca de la tasa de crecimiento y su asociación a otras patologías dentro del contexto de enfermedad sindromatica, esto en lo que se refiere a la Neurofibromatosis 2 (1).

Llama la atención que la presencia del TERTp ha sido descrita dentro como un marcador de disminución en la tasa de sobrevivencia de los pacientes con meningiomas GII y GIII, pero no existen estudios relacionados ala recurrencia de la enfermedad (2).

Existen estudios que hablan de la importancia de genes como el de la NF2 (neurofibomina), TRAF7 (factor necrosis tumoral asociado a factor 7), KLF4 (Kruppel similar a factor 4), AKT1, SMO (vía señalizadora del Sonic heghog) PI3K (vía señalizadora de la fosfatidil kinasa) y POLR2(subunidad a RNA polimerasa II) entre otros, y que además plantean que de acuerdo al gen comprometido la ubicación de la lesión tumoral puede ser determinada. (10).

Pregunta de investigación

¿Cual es el impacto pronostico y predictivo de la mutación del TERTp en los meningiomas agresivos?

Objetivos

Objetivo principal

- Evaluar el valor pronostico del TERTp en paciente tratados con multiples terapias (everolimus, sunitinib, Bebacizumab).

Objetivos secundarios

- Determinar la asociacion entre la mutaciones del TERTp y la agresividad biologica de los meningiomas GII y GIII.
- Caracterizar las diferencias poblacionales entre los pacientes con meningiomas agresivos que presentan y no presentan la mutacion en el TERTp.

- Delimitar el impacto en las mutaciones de TERTp en la respuesta global, supervivencia libre de progresion y supervivencia global de ptes con meningiomas agresivos ttados con diferentes intervenciones farmacologicas

Materiales y métodos

Tipo de estudio

Se realizara un estudio retrospectivo con una cohorte hisitorica que incluya un analisis de supervivencia.

Poblacion de referencia:

Se tomaron 41 pacientes con meningiomas GII y GIII confirmados histopatologicamente con datos tomados del laboratorio de genetika FICMAC (fundacion para la investigacion clinica y molecular del cancer) entre 2011 y 2016.

Escogencia del centro:

Decidimos escoger este centro como banco de toma de muestras debido a que cuenta con tecnicas de PCR de ultima generacion lo que disminuye de forma considerable el sesgo de error en la muestra, ademas porque tiene convenios con multiples laboratorios europeos lo que permite varios puntos de control en el analisis de las muestras, sumado a esto este centro tiene la mayor cantidad de muestras para tipificacion del TERTp por metodo de PCR en meningiomas GII y III en colombia. y finalmente por que este centro fue el ganador del

premio nacional de medicina a la investigación científica lo que lo ha convertido en un centro de referencia en el estudio de la genética tumoral.

Técnicas de recolección:

Se toman datos de todos los pacientes que se encuentran dentro de la base de datos del laboratorio FICMAC (fundación para la investigación clínica y molecular del cáncer), a quienes se les ha realizado tipificación genética e histopatológica por medio de este centro diagnóstico. A quienes se les aplicaron pruebas para detección de mutaciones en el TERTp por método de PCR además de revisar las características demográficas de la población (edad, diagnóstico y número de recurrencias tumorales), junto con características de la historia clínica como tto que ha recibido el paciente durante el tiempo de seguimiento, intervenciones quirúrgicas (extensión de la resección) edad de diagnóstico radioterapia y terapia oncológica (respuesta global, supervivencia libre de progresión y supervivencia global) junto a la recurrencia tumoral si así se evidencia, además de posibles eventos adversos durante el tto de cada paciente.

Todos los pacientes incluidos en el estudio tenían más de 18 años y además tenían evidencia radiológica ya sea de progresión tumoral o de recurrencia tumoral posterior a una terapia previa (resección quirúrgica o RT), esto asociado a un dx histopatológico en el que se determinara el dx de meningioma anaplasico o atípico.

Variables

1. Edad.
2. Sexo.
3. Grado tumoral.
4. Localizacion tumoral.
5. Cirugias previas.
6. Numero de Recurrencias.
7. Numero de cirugias.
8. Extension de la cirugias estratificada Simpson.
9. Radioterapia.
10. Diametro mayor tumoral
11. Multicentricidad
12. Fecha de diagnostico
13. Fecha de inicio de tto oncologico
14. Fecha fin tratamiento oncologico 1era linea
15. Tipo tratamiento oncologico 1era linea
16. Tipo de respuesta al tratamiento oncologico RECIST PROTOCOLO
17. KI 67
18. Indice mitotico

19. Muerte

20. Fecha de muerte

21. Positividad para la mutacion del gen TERTp.

#	Variable	Definición conceptual	Definición operativa	Nivel operativo de la variable
1	Edad	Edad en años cumplidos al momento del diagnostico	Discreta	Abierta (valor nominal)
2	Sexo	Sexo del paciente	Nominal dicotómica	0. Femenino 1. Masculino
3	grado tumoral	Clasificación histopatologica de la lesión	Nominal dicotómica	0. Atipico 1. Anaplasico
4.	Localización tumoral	Ubicación anatómica de la lesión primaria	Nominal	0. Convexidad 1. Parasagital 2. Fosa anterior 3. Fosa media 4. Fosa posterior
5.	Numero de recurrencias	Progresión de enfermedad	Cuantitativa discreta	Abierta
6.	Cirugías previas	Numero de intervenciones realizadas a cada paciente.	Cuantitativa discreta	Abierta (Valor nominal)
7.	Extensión de la cirugía	Clasificación de Simpson.	Cualitativa ordinal	Simpson (0/1/2/3/4/5).
8.	Radioterapia	Si recibe o no	Cualitativa binaria	0.si
9.	Multicentricidad	Una o varias lesiones	Cualitativa binaria	0. Si 1. no
	Fecha del diagnostico	Inicio de manejo	Cuantitativa discreta	d/m/a
10.	Diámetro tumoral mayor	Tamaño tumoral máximo	Cuantitativa continua	Volumen en cc
11.	Fecha de la radioterapia	Inicio de la RT	Cuantitativa discreta	d/m/a
12.	Fecha de finalización de tratamiento	Finalización de la RT	Cuantitativa discreta	d/m/a
13.	tratamiento oncológico de 1era línea	Manejo medico	Cuantitativa nominal	0.

14.	Respuesta a tratamiento	Clasificación RECIST	Cuantitativa ordinal	0. Rta total 1. Rta parcial 2. E. Estable 3. Progresion
15.	Valor de Ki67	Replicación celular	Cuantitativa discreta	De 0% a 100%.
16	Índice mitótico	No mitosis por campo de poder	Cuantitativa discreta	0. 0/4 mitosis x campo 1. +4 mitosis por campo
17.	Muerte	Defunción del paciente	Cuantitativa binaria	1. Si 2. no
18.	Recurrencia	Diagnostico imagen lógico y clínica que indique recidiva tumoral en paciente que se creía controlado	Cuantitativa binaria	3. Si 4. No
19.	Fecha de muerte	Mortalidad	Cuantitativa discreta	d/m/a
20.	Positividad de TERTp	Mutación del TERTp en la muestra de cada paciente	Nominal dicotómica	0. Si 1. no

Sesgos

Sesgo de Clasificación:

Se pueden presentar sesgos de clasificación durante la estadificación del patólogo, aunque por las características de la muestra este tipo de sesgo es casi nulo pues los patólogos que revisan estos estudios son personas con entrenamiento en neuropatología.

Sesgos de selección:

Debido a que la población objeto ha sido sometida a múltiples tratamientos oncológicos, sabemos que esta condición puede variar la respuesta del paciente respecto a la prueba diagnóstica.

Consideraciones éticas

Este protocolo obedece la ética de la investigación en seres humanos establecida por la Asociación Médica Mundial, de acuerdo con la Declaración de Helsinki (Asamblea General WMA 64, Fortaleza, Brasil, octubre 2013).

El presente protocolo se acoge y sigue las “Normas Científicas, Técnicas y Administrativas para la Investigación en Salud” establecidas en la Resolución No. 008430 de 1993 del Ministerio de Salud.

El estudio es clasificado como investigación sin riesgo en humanos de acuerdo con lo establecido en la Resolución 008430 de octubre 4 de 1993 del Ministerio de Salud de la Republica de Colombia, artículo 11, parágrafo A correspondiente.

Determinación de la expresión y análisis de la mutación del TERTp

se tomaron muestras de cada individuo para exponerlas a PCR cuantitativa a fin de determinar la presencia de una mutación en el TERTp.

la región del TERTp a analizar contiene C228T, C250T,7,8 y mutaciones en C229A9, así como un polimorfismo del nucleótido rs2853669.

Un nucleótido (c.-245T>C) fue ampliado usando 25 ng de DNA, el HotStar Taq Mastermix Kit (Qiagen), el aditivo Q-solution (Qiagen), and primers S 5'-AGTGGATTTCGCGGGCACAGA-3' and AS 5'-CAGCGCTGCCTGAAACTC-3', dan origen a un producto de PCR de 235 pares de bases.

La confirmación fue realizada por electroforesis en poliacrilamida, posteriormente se limpia de nuevo el fragmento de PCR con el HotStar Taq Mastermix Kit (Qiagen),

La secuenciación fue confirmada usando un BigDye Terminator v1.1 Cycle Sequencing Kit (Applied Biosystems) y una 3130 Genetic Analyzer (Applied Biosystems) se guio por procesos estándar, las muestras fueron chequeadas, y SeqScape software v3.0 (Applied Biosystems) fue utilizado para analizar la mutación del fragmento ensamblado.

Histología y clasificación de los tumores

Fueron seleccionadas las muestras de 40 pacientes fijadas en formalina e incluidas en parafina (FFPE); todos los tejidos fueron adquiridos mediante resección microquirúrgica abierta y cada uno de los casos fue clasificados y valorado según la última versión de los criterios de la clasificación para tumores del sistema nervioso central de la Organización Mundial de la Salud – OMS (versión 1.0, 2016). (Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Caveness WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016 Jun;131(6):803-20. doi: 10.1007/s00401-016-1545-1. Epub 2016 May 9.)

Aislamiento de ADN

La extracción de ADN se realizó aplicando microdissección. Inicialmente se hizo una tinción de tumor representativo con hematoxilina y eosina, seleccionando regiones del tumor con representación celular superior al 90%. Posteriormente se identificaron y cortaron por microdissección las regiones objetivo. La purificación del ADN se realizó utilizando protocolos estandarizados, y la cantidad de ADN se determinó usando un sistema NanoDrop que determina la relación de absorbancia de 260/280 nm.

Métodos estadísticos

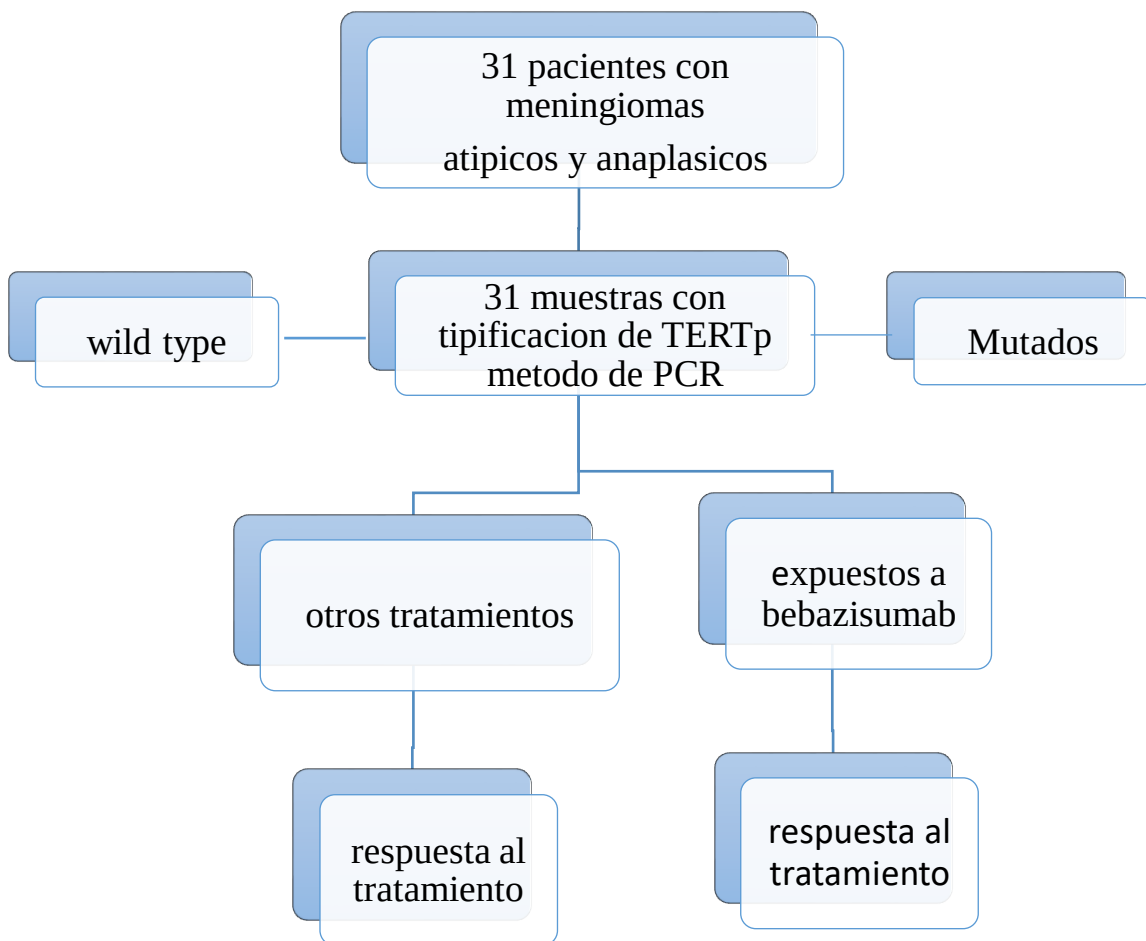
Las variables continuas se informaron como medias aritméticas o medianas y rangos. Las variables categóricas se resumieron como proporciones con los correspondientes intervalos de confianza para el 95% (IC95%). Las curvas de supervivencia se construyeron de tiempo a evento tras el inicio del tratamiento médico utilizando la metodología de Kaplan-Meier. Se estimaron diferencias estadísticamente significativas con la prueba Log-Rank y Breslow. La significación estadística se consideró como $p \leq 0.05$ utilizando una prueba de dos colas. Los análisis estadísticos se realizaron utilizando SPSS versión 23.0 (IBM Corp. IBM SPSS Statistics para Windows, Armonk, NY: IBM Corp Lanzado 2015) y R version 3.3.3 (The R Foundation, Vienna, Austria).

Tratamiento

Todos los pacientes fueron sometidos a resección quirúrgica, y la mediana del número de procedimientos parciales o radicales fue de 2 (rango, 1-5). En el grupo de pacientes con tumores atípicos ($n = 11$), todos menos uno (90.9%) tuvieron resecciones Simpson III en comparación con el grupo de sujetos con tumores anaplásicos, entre los cuales el 65% ($n = 19$) tuvieron procedimientos Simpson I y II ($p = 0.002$). No se encontraron diferencias entre los dos grupos según el número de recurrencias ($p = 0.34$). Además, todos los pacientes fueron tratados con IMRT ($n = 27$, 67.5%) o radiocirugía estereotáctica ($n = 13$, 32.5%), con un tiempo medio transcurrido entre la RT y el comienzo de la primera línea de tratamiento

sistémico de 19.4 meses (IC95% 1.8-89.9). No se encontraron diferencias en la supervivencia libre de progresión (SLP) entre los pacientes tratados con IMRT o radiocirugía estereotáctica (23,6 frente a 19,4 meses; $p = 0,47$). Al momento de comenzar la terapia médica, el diámetro medio del tumor era de 39.9 mm (DE +/- 12.0) sin diferencias entre las dos histologías ($p = 0.80$). Antes de recibir sunitinib o tratamiento basado en everolimus, un sujeto (2.5%) recibió hidroxiurea / imatinib sin beneficio. Veinte pacientes recibieron everolimus o everolimus / octeotride como primera línea (50.0%) y 19 sunitinib (47.5%). La relación para la segunda línea se invirtió ($n = 31$); 20 pacientes recibieron sunitinib (64.5%), 5 (16.1%) tratamiento basado en everolimus y 6 bevacizumab (19.4%). En 9 (22.5%) casos, el tratamiento de primera línea todavía está en progreso. En total 22 sujetos recibieron bevacizumab, 6 y 16 en segunda y tercera línea, respectivamente. Después de una mediana de seguimiento de 31.8 meses (IC 95% 13.6-47), las principales secuencias fueron en 21 (52.5%) pacientes $E \rightarrow Su \rightarrow Bev$, 4 (10.0%) se expusieron a la secuencia $Su \rightarrow E \rightarrow Bev$, y 4 más (10.0%) tuvieron $Su \rightarrow Bev \rightarrow E$ (10.0%).

Organigrama del estudio



Esquema de trabajo

Alejandro Cañas	
CONCLUSIONES	
Alejandro cañas	

Resultados

Características de los pacientes

Un total de 40 pacientes con meningioma anaplásico o atípico recurrente se incluyeron en el estudio. Las características demográficas de los pacientes se resumen en la **Tabla 1**. La mayoría de la población fueron mujeres con una distribución 2:1 y predominio del diagnóstico en pacientes mayores de 60 años (52.5%) “*lo cual se correlaciona con lo documentado en la literatura*”. Según la localización, las lesiones atípicas surgieron en la convexidad (n = 4/36.4%), la fosa media (n = 5/45.5%) y la anterior (n = 2/18.2%). En comparación, las lesiones anaplásicas se encontraron especialmente a nivel parasagital (n = 10/34.5%) y en la fosa anterior (n = 16/55.2%). Además, el 25% de los pacientes sufrió una enfermedad multicéntrica, 8 de los cuales tenía un fenotipo anaplásico (p=0.043).

Tabla 1. Características de los pacientes.

Variable	Valor	%, rango o intervalo de confianza 95%
Edad (media)	51.3 años (DE+/- 14.9)	28 -88 años
Mujeres N (%)	25	62.5%
Patología	N (%)	%
OMS II/Atípico recurrente N (%)	11	27.5
OMS III/Anaplásico N (%)	29	72.5
Numero de recurrencias antes de iniciar el tratamiento médico	N	%
1	8	20.0
2	11	27.5
3	10	25.0
4	8	20.0
5	3	7.5
Localización primaria	N	%
Convexidad	4	10.0

Parasagital	10	25.0
Fosa anterior	18	45.0
Fosa media	5	12.5
Fosa posterior	3	7.5
Multicentricidad	X (%)	%
Número de cirugías previas	N	%
1	4	10.0
2	23	57.5
3	7	17.5
4	3	7.5
5	3	7.5
Extensión de la resección	N	%
Resección total	20	50.0
Resección subtotal	20	50.0

Tratamiento

Todos los pacientes fueron sometidos a resección quirúrgica, y la mediana del número de procedimientos parciales o radicales fue de 2 (rango, 1-5). En el grupo de pacientes con tumores atípicos (n = 11), todos menos uno (90.9%) tuvieron resecciones Simpson III en comparación con el grupo de sujetos con tumores anaplásicos, entre los cuales el 65% (n =

19) tuvieron procedimientos Simpson I y II ($p = 0,002$). No se encontraron diferencias entre los dos grupos según el número de recurrencias ($p = 0,34$). Además, todos los pacientes fueron tratados con IMRT ($n = 27$, 67.5%) o radiocirugía estereotáctica ($n = 13$, 32.5%), con un tiempo medio transcurrido entre la RT y el comienzo de la primera línea de tratamiento sistémico de 19.4 meses (IC95% 1.8-89.9). No se encontraron diferencias en la supervivencia libre de progresión (SLP) entre los pacientes tratados con IMRT o radiocirugía estereotáctica (23,6 frente a 19,4 meses; $p = 0,47$). Al momento de comenzar la terapia médica, el diámetro medio del tumor era de 39.9 mm (DE +/- 12.0) sin diferencias entre las dos histologías ($p = 0.80$). Antes de recibir sunitinib o tratamiento basado en everolimus, un sujeto (2.5%) recibió hidroxiurea / imatinib sin beneficio. Veinte pacientes recibieron everolimus o everolimus / octeotride como primera línea (50.0%) y 19 sunitinib (47.5%). La relación para la segunda línea se invirtió ($n = 31$); 20 pacientes recibieron sunitinib (64.5%), 5 (16.1%) tratamiento basado en everolimus y 6 bevacizumab (19.4%). En 9 (22.5%) casos, el tratamiento de primera línea todavía está en progreso. En total 22 sujetos recibieron bevacizumab, 6 y 16 en segunda y tercera línea, respectivamente. Después de una mediana de seguimiento de 31.8 meses (IC 95% 13.6-47), las principales secuencias fueron en 21 (52.5%) pacientes $E \rightarrow Su \rightarrow Bev$, 4 (10.0%) se expusieron a la secuencia $Su \rightarrow E \rightarrow Bev$, y 4 más (10.0%) tuvieron $Su \rightarrow Bev \rightarrow E$ (10.0%).

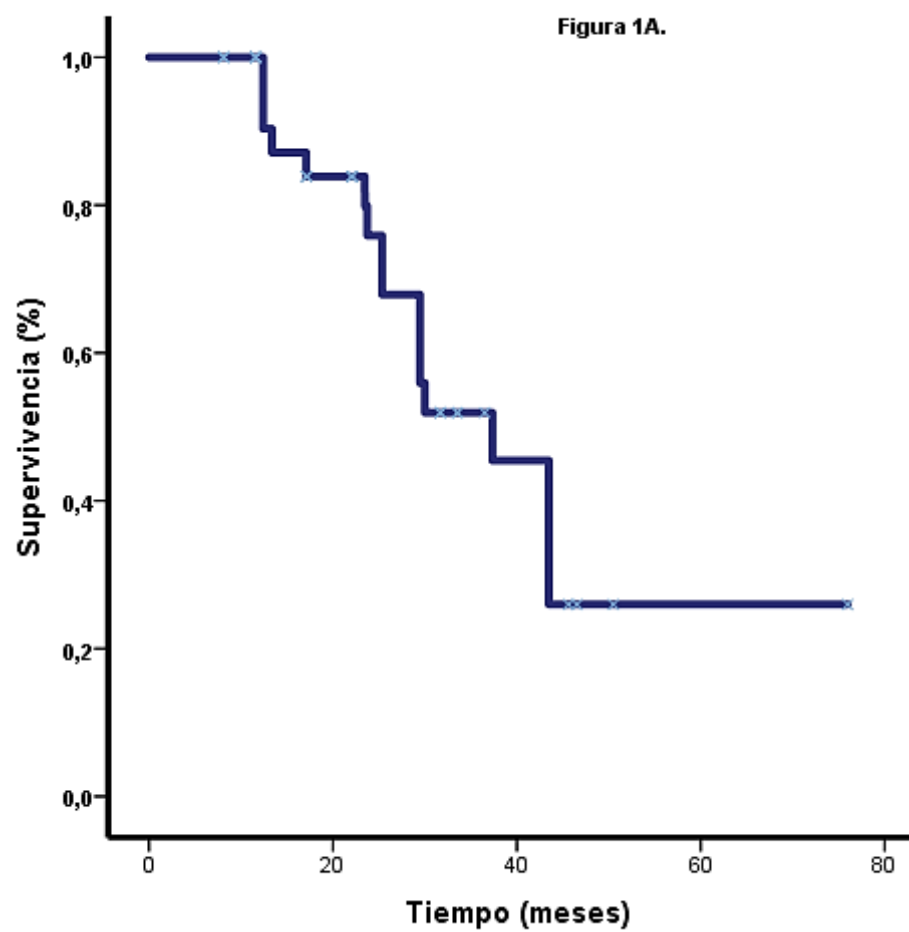
Resultados del tratamiento

La mediana de supervivencia global (SG) para la totalidad de la cohorte después del inicio del tratamiento médico fue de 41.4 meses (IC95% 27.7-46.9) y 78.0 meses (IC95% 59.5-96.5) después del diagnóstico inicial (Figura 1A y B). Al comparar a los pacientes tratados en primera línea con las dos estrategias más comunes, everolimus $\pm$ octeotrida o sunitinib, la supervivencia libre de progresión (SLP) media fue de 12,1 meses (IC95%: 9,2-21,1) en comparación con 9,1 meses (IC95%: 6,8-16,8; $p = 0,16$), respectivamente. En términos de SG, everolimus $\pm$ octeotride y sunitinib ofrecieron una mediana de 43.4 meses (IC95% 29.8-57.1) y 29.4 meses (IC95% 23.4-35.4; $p = 0.117$), respectivamente. Por otro lado, la tasa de respuesta (RR) para la primera línea de acuerdo con los criterios RANO (adaptados para meningiomas agresivos) fueron 12 (60.0%) pacientes que alcanzaron enfermedad estable (SDis) y 4 (20.0%) que lograron respuesta parcial (PR) con everolimus $\pm$ octeotride. En comparación entre quienes recibieron sunitinib 13 (68,4%) pacientes que alcanzaron enfermedad estable y 6 (31,6%) respuesta parcial. El beneficio clínico (SDis + PR) mostró una tendencia a prolongar la SG sin una asociación estadísticamente significativa definitiva ($p = 0.246$). La SLP para pacientes que recibieron sunitinib y everolimus $\pm$ octeotrida en la segunda línea fue de 9.13 (IC95% 2.4-13.6) y 10.17 (IC95% 6.13-14.5), respectivamente. La SG fue superior cuando se usó la secuencia Su $\rightarrow$ E $\rightarrow$ Bev versus todas las demás posibilidades ($p = 0.0001$). No hubo impacto en la SG según la extensión de la cirugía inicial ($p = 0,94$), por el tiempo entre el diagnóstico y el inicio del tratamiento médico ($< o > 20$ meses; $p = 0,17$), por el número de recurrencias ($< o > 3$ recurrencias; $p = 0,47$), por edad ($< o > 65$ años, $p = 0,64$) o por el género ($p = 0,30$). Ninguna de las variables clínicas influyó en el análisis multivariado para la SG. La Figura 2 complementaria muestra la evolución clínica y de imagen de dos pacientes tratados con las secuencias E $\rightarrow$ Su $\rightarrow$ Bev y Su $\rightarrow$ E $\rightarrow$ Bev.

Desenlaces de acuerdo a la presencia de mutaciones en TERT

En 21 pacientes (52.5%) se encontraron mutaciones en TERT, siendo en 18 y 3 casos las variantes C228T (87.5%) y C250T (14.3%), respectivamente. Las mutaciones en TERT fueron más frecuentes entre los pacientes con meningiomas anaplásicos (7 versus 4 con tumores atípicos recurrentes; $p = 0.18$), entre aquellos con <3 recurrencias ($p = 0.04$), en las lesiones localizadas en la región parasagital y en la fosa anterior ($p = 0.05$). De igual forma, los sujetos caracterizados por presentar alteraciones puntuales en TERT se expusieron con mayor frecuencia a la secuencia $E \rightarrow Su \rightarrow Bev$ ($n = 6$; $p = 0.06$). La SG tras el inicio del tratamiento médico fue 23.7 meses (IC95% 13.1-34.2) y 43.4 meses (IC95% 37.5-49.3; $p = 0.0001$) entre los sujetos con y sin mutaciones en TERT, respectivamente (Figura 3). La presencia de mutaciones en TERT no afectó la SLP para la primera ($p = 0.059$), segunda ($p = 0.31$) y tercera líneas ($p = 0.09$). No obstante, cuando este análisis se hizo exclusivamente para el Bev en segunda y tercera línea, se encontró que las mutaciones en TERT influenciaron negativamente la SG tras la exposición al antiangiogénico ($p = 0.004$). En el análisis multivariado realizado con el modelo de riesgos proporcionales (Cox) se encontró que solo dos variables impactaron la SG, el número de recurrencias (Exp(B) 10.5, IC95% 1.1-98.3) y la presencia de mutaciones en TERT (Exp(B) 150.9, IC95% 4.7-4756.3).

Figura 1A.



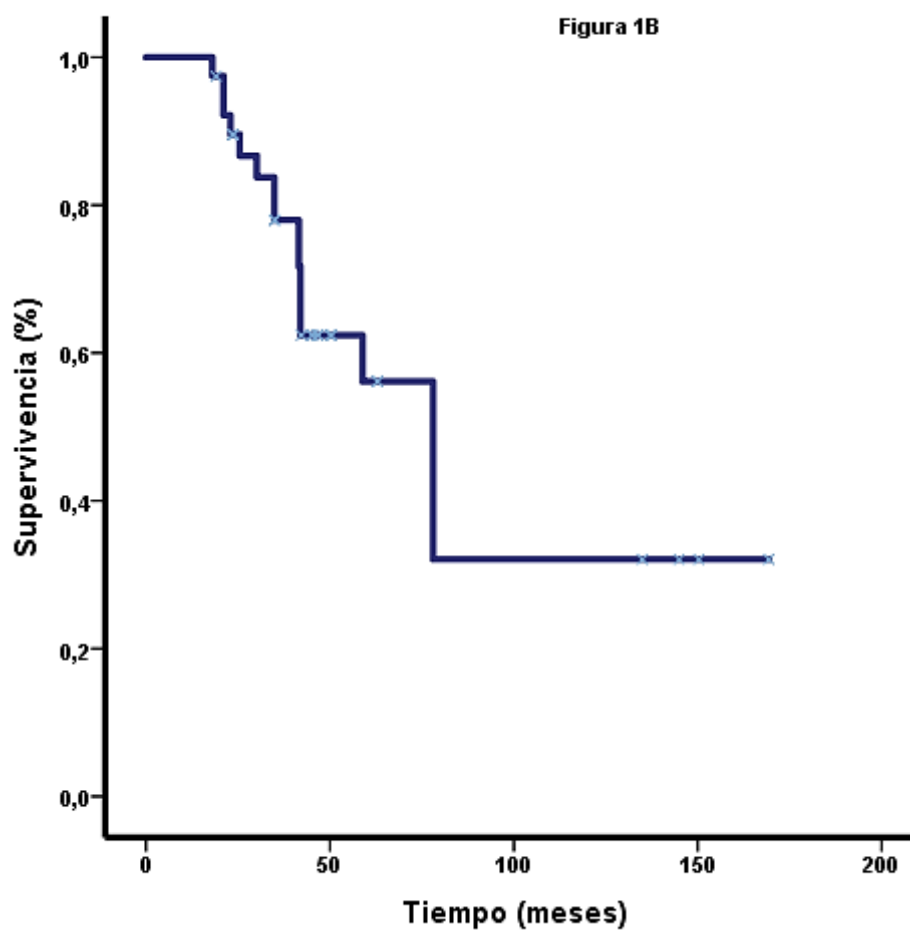


Figura 2.

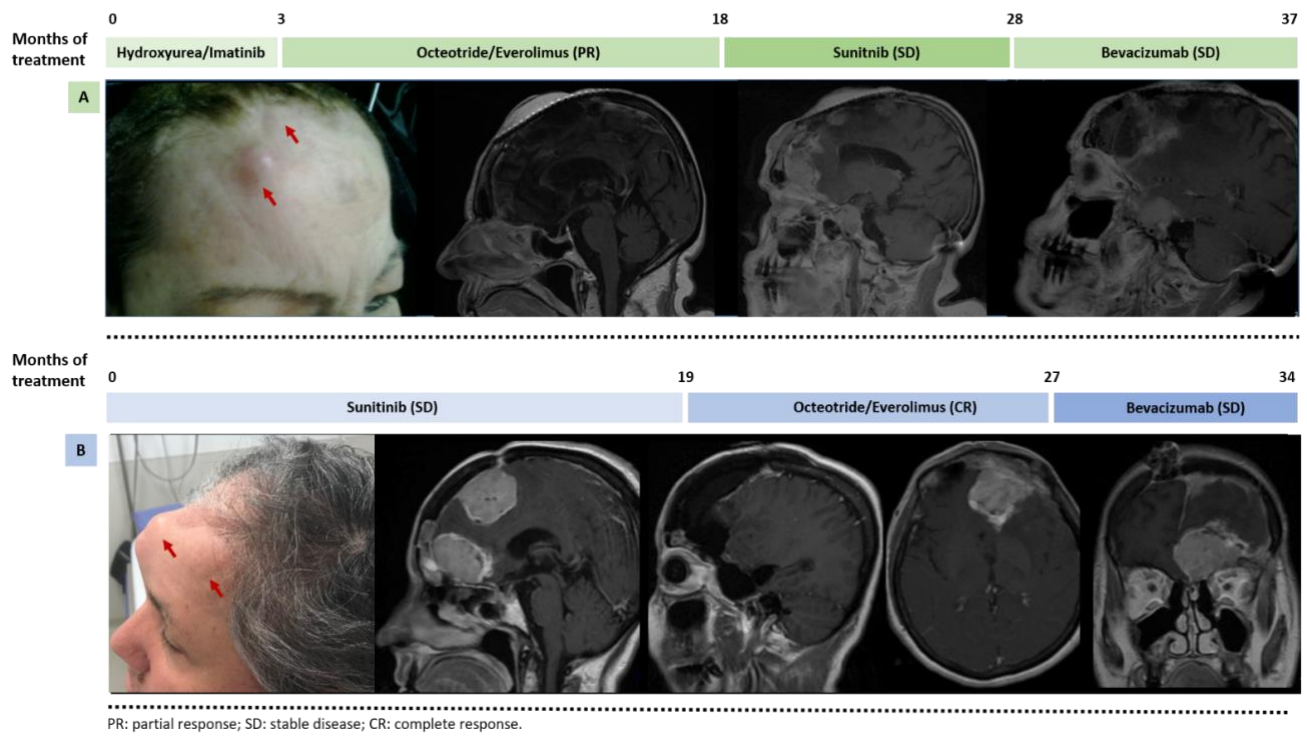
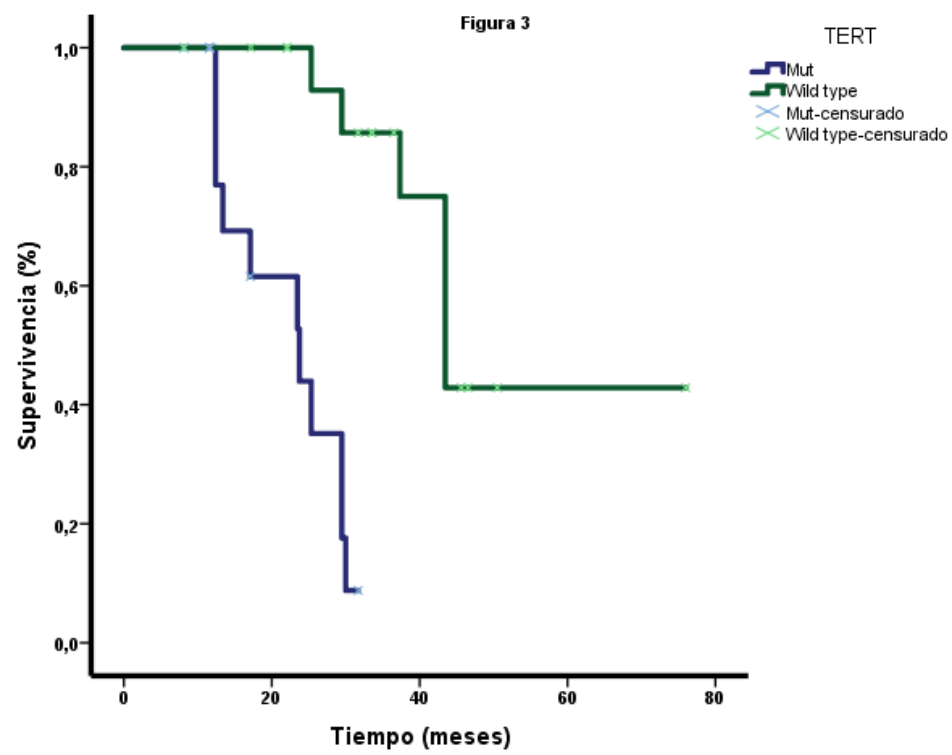


Figura 3.



Discusión

Actualmente los meningiomas ocupan el segundo lugar en prevalencia después de los gliomas, dentro de las lesiones tumorales primarias del SNC. Por otro lado, los meningiomas atípicos y anaplasicos son las variantes mas agresivas dentro de los tumores derivados de las ***Cap cells***, por ende, es importante determinar las variables asociadas ala recurrencia tumoral, la agresividad tumoral y la respuesta a diferentes líneas de tratamiento farmacológico, posteriores al manejo quirúrgico la radioterapia o en su defecto la Radiocirugía.

Respecto a los hallazgos encontrados en estudios de genética tumoral enfocados a los meningiomas atípicos y anaplasicos, se han encontrado alteraciones en la CDKN2A-2B (kinasa dependiente de ciclina) dentro del brazo corto del cromosoma 9 asociada a agresividad tumoral, FOXM1 (factor de crecimiento pro-mitótico) que puede esconderse en meningiomas GIII, mutaciones de la proteína BAP1 (proteína asociada a CA seno) la cual se ha aislado en meningiomas rabdoides GIII y SMERCE1 gen asociado a meningiomas de células claras y meningiomas espinales.

Además, se han estudiado blancos moleculares para el tratamiento de las lesiones tumorales enfocados en las vías de mTOR, PI3K y AKT, esto con la finalidad mejorar la supervivencia de los pacientes con lesiones tumorales GII y GIII.

Hay estudios que se han realizado con el fin de evaluar la agresividad tumoral asociada a mutaciones en el TERTp gen, encontrando que las mutaciones del gen están asociadas a

recurrencia tumoral, pero la agresividad tumoral no ha sido estratificada claramente en estudios y ensayos clínicos, considerándose necesario realizar estudios que permitan determinar la agresividad tumoral asociada a alteraciones en la secuenciación del TERTp gen.

Después de analizar los datos encontramos que la presencia de la mutación del TERTp

Conclusiones

No se encontraron diferencias significativas entre los pacientes llevados a RT o IMRT vs pacientes llevados a radiocirugía respecto a la recurrencia tumoral.

De acuerdo al estudio se encuentra que la supervivida de los pacientes manejados con la secuencia $Su \rightarrow E \rightarrow Bev$ mostro una SG (supervivencia global) mayor con respecto a los otros esquemas utilizados, posterior a la evaluacion de analisis de resultados.

La SG (supervivencia global) expresada en los pacientes del estudio tras el inicio del tratamiento médico mostro considerables diferencias a favor de los pacientes quienes no manifestaban mutaciones en TERT, lo cual nos indica que la mutacion de asocia a agresividad tumoral de acuerdo a lo analizado en nuestro estudio.

Ademas evidenciamos que la tasa de recurrencia tambien se encuentra fuertemente influida por las mutaciones en el TERTp como se docuemto en el analisis multivariado especificado dentro de los resultados del estudio, esto ha sido documentado en otros estudios revisados para la ejecucion del estudio.

Referencias

1. Almefty R, Haddad GF, Al-mefty O. PART 5 Extrinsic Tumors 147 147. 2017;
2. Soucek S, Kirsch M, Brastianos PK, Martinez-Lage M, Robel K, Wakimoto H, et al. Intratumoral heterogeneity and *TERT* promoter mutations in progressive/higher-grade meningiomas. *Oncotarget*. 2017;8(65).
3. Goutagny S, Nault JC, Mallet M, Henin D, Rossi JZ, Kalamarides M. High incidence of activating *TERT* promoter mutations in meningiomas undergoing malignant progression. *Brain Pathol*. 2014;24(2):184–9.
4. Violaris K, Katsarides V, Karakyriou M, Sakellariou P. Surgical Outcome of Treating Grades II and III Meningiomas : A Report of 32 Cases. 2013;2013.
5. Lam V, Cheung S, Kim A, Sahgal A, Das S. Meningioma recurrence rates following treatment : a systematic analysis. *J Neurooncol* [Internet]. 2017;0(0):0. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11060-017-2659-6>
6. Barthélemy EJ, Sarkiss CA, Lee J, Shrivastava RK. rise of nationalistic neurosurgery. 2016;1–8.
7. Bir SC, Maiti TK, Bollam P, Nanda A. Felix Platter and a historical perspective of the

meningioma. Clin Neurol Neurosurg. 2015;134:75–8.

8. Zamzuri I, Jafri Malin A. Neurosurgery Notes For The Graduates Students. [Internet]. Penerbit USM; 2017 [cited 2019 Jun 14]. 1122 p. Available from: https://books.google.com.co/books/about/Neurosurgery_Notes_For_The_Graduate_Stud.html?id=BtFGDgAAQBAJ&redir_esc=y
9. González Orlandi YEBLJMRRMJDLVPVA. Revista Cubana de Cirugia. [Internet]. Vol. 50, Revista Cubana de Cirugía. Centro Nacional de Informacion de Ciencias Medicas; 2011 [cited 2019 Jun 14]. Available from: <https://www.redalyc.org/html/2812/281223026010/>
10. Karsy M, Azab MA, Abou-Al-Shaar H, Guan J, Eli I, Jensen RL, et al. Clinical potential of meningioma genomic insights: A practical review for neurosurgeons. Neurosurg Focus. 2018;44(6):1–7.

**RECURRENCIA DE MENINGIOMAS ANAPLASICOS Y ATIPICOS
ASOCIADOS A MUTACIONES EN TERT_p**

Investigador Principal

José Alejandro cañas Arandia

los meningiomas GII Y III tienen un peor pronóstico con mayor índice de recidiva (2), cuando hablamos de los aspectos genéticos de los meningiomas es indispensable saber que las alteraciones en el brazo largo del cromosoma 22 de la NF2 se asocian a la génesis del meningioma y son visualizadas en el 50% de los casos. Otras mutaciones como la del oncogen SIS también localizadas en el brazo largo del cromosoma 22 están fuertemente asociadas a la génesis de esta patología(1),(3).

Con el advenimiento de la genética tumoral se han encontrado genes que pueden “predecir” la agresividad tumoral con es el caso del TERTp el cual ha sido asociado a agresividad tumoral, lo que quiere decir que se encuentra asociado a los meningiomas GII y GIII.

No hay estudios conclusivos acerca de la **recurrencia tumoral**, por lo cual quisimos determinar si el TERTp se asociaba a un aumento en la recurrencia tumoral de pacientes con meningiomas GII y GIII tratados con esquemas de quimioterapia específicos los cuales se documentarán en el estudio, además se documentara la supervivencia de los pacientes evaluando la presencia o ausencia de la mutación gen sumado a los esquemas de tratamiento recibidos en cada caso.

Posterior al análisis de datos se encontró que la mutación del TERTp impacto negativamente no solo en la recurrencia sino también en la supervivencia global de los pacientes evaluados en el estudio, además de que el tratamiento con el esquema (everolimus/sumatinib/bebasizumab) aporta una sobrevida ligeramente mayor a los pacientes.

Consideramos que aun se necesitan mas estudios acerca de el patrón genético de los meningiomas y su asociación a la recurrencia tumoral y a la severidad de esta asociación genético/histopatológica.

