

GLIOMAS EN ADOLESCENTES Y ADULTOS JÓVENES: EXPERIENCIA INSTITUCIONAL

MATÍAS A. ATENCIO¹, ELÍAS J. ORTEGA CHAHLA²

¹Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad Nacional del Sur, Bahía Blanca, ²Unidad de Neuro-Oncología, Instituto de Oncología Ángel H. Roffo, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

Dirección postal: Elías J. Ortega Chahla. Unidad de Neuro-Oncología, Instituto de Oncología Ángel H. Roffo, Universidad de Buenos Aires, Av. S. Martín 5481, 1417 Buenos Aires, Argentina

E-mail: dr.eortegachahla@gmail.com

Recibido: 19-III-2025

Aceptado: 14-VII-2025

Resumen

Introducción: Los gliomas son los tumores cerebrales primarios más frecuentes, con alta morbilidad y mortalidad. En adolescentes y adultos jóvenes (AYA), su comportamiento es intermedio entre gliomas pediátricos y de adultos mayores. Sin embargo, esta población está subrepresentada en estudios clínicos. Este estudio analiza características clínicas, moleculares y terapéuticas de pacientes AYA con gliomas en nuestra institución.

Materiales y métodos: Se realizó un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo en pacientes AYA con gliomas, atendidos en el Instituto de Oncología Ángel H. Roffo (2018-2025), diagnosticados según OMS 2021. Se recolectaron datos clínicos, anatomopatológicos y moleculares. Se emplearon pruebas de Chi-cuadrado y pruebas no paramétricas ($p < 0.05$), curvas de Kaplan Meier y regresión de Cox para evaluar asociaciones y supervivencia global.

Resultados: Se incluyeron 26 pacientes (edad mediana: 31 años, 69% hombres). Se encontró asociación significativa entre la co-delección 1p19q y el esquema de quimioterapia administrado ($p = 0.0175$). La expresión de TP53 se correlacionó con el subtipo histológico y el *performance status* KPS (escala de Karnofsky) ($p = 0.0001$). La media de supervivencia global fue 94.2 meses. No hubo diferencias significativas en la supervivencia según el estado mutacional de isocitrato deshidrogenasa o el grado tumoral.

Discusión: Los hallazgos refuerzan el impacto de la biología molecular en la toma de decisiones terapéuti-

cas en AYA. La correlación entre TP53 y KPS sugiere una posible implicación en la agresividad tumoral. Se requieren estudios con cohortes más amplias para mejorar la medicina de precisión en esta población.

Palabras clave: neoplasias del sistema nervioso central, biomarcadores tumorales, medicina de precisión, adolescentes, adultos jóvenes

Abstract

Gliomas in adolescents and young adults: Institutional experience

Introduction: Gliomas are the most common primary brain tumors, characterized by high morbidity and mortality. In adolescents and young adults (AYA), their behavior is intermediate between pediatric and older adult gliomas. However, this population is underrepresented in clinical studies. This study analyzes the clinical, molecular, and therapeutic characteristics of AYA patients with gliomas at our institution.

Materials and methods: A descriptive, observational, and retrospective study was conducted on AYA patients with gliomas treated at the Ángel H. Roffo Oncology Institute (2018–2025), diagnosed according to the 2021 WHO classification. Clinical, histopathological, and molecular data were collected. Chi-square tests, non-parametric tests ($p < 0.05$), Kaplan-Meier survival analysis, and Cox regression were used to assess associations and overall survival.

Results: A total of 26 patients were included (median age: 31 years, 69% male). A significant association was found between 1p19q co-deletion and chemotherapy regimen ($p=0.0175$). TP53 expression correlated with histological subtype and Karnofsky Performance Status (KPS) scale ($p=0.0001$). The median overall survival was 94.2 months. No significant differences were observed in survival based on isocitrate dehydrogenase mutation status or tumor grade.

Discussion: The findings reinforce the impact of molecular biology on therapeutic decision-making in AYA gliomas. The correlation between TP53 expression and KPS suggests a potential role in tumor aggressiveness. Larger cohort studies are needed to enhance precision medicine for this population.

Key words: central nervous system neoplasms, astrocytoma, oligodendroglioma, tumor biomarkers, precision medicine, adolescents, young adults

PUNTOS CLAVE

Conocimiento actual

- Los gliomas en adolescentes y adultos jóvenes (AYA) tienen un comportamiento intermedio entre gliomas pediátricos y de adultos mayores. La biología molecular, incluyendo IDH, 1p19q, ATRX, entre otros, influye en la respuesta al tratamiento. La baja representación de AYA en ensayos clínicos limita el desarrollo de estrategias terapéuticas específicas.

Contribución del artículo al conocimiento actual

- Este estudio analiza características clínicas, moleculares y terapéuticas de gliomas en AYA.
- Se identificaron asociaciones entre co-delección 1p19q y quimioterapia, y entre TP53 y el estado funcional (KPS). Se destaca la necesidad de estudios con cohortes más amplias para optimizar la medicina de precisión en este grupo etario.

Los gliomas constituyen el tipo más común de tumores cerebrales primarios y son responsables de una morbilidad y mortalidad significativas en la población general. Dentro de este grupo, los pacientes AYA (adolescentes y adultos

jóvenes), generalmente definidos entre los 15 y los 39 años, representan una cohorte que enfrenta desafíos específicos debido a las características biológicas, clínicas y psicosociales de la enfermedad en esta etapa de la vida. Presentan un comportamiento biológico y clínico intermedio entre los gliomas pediátricos y los de adultos mayores, con diferencias importantes en términos de pronóstico, respuesta al tratamiento y perfiles genéticos y moleculares^{1,2}.

El rango de gliomas en esta población abarca desde tumores de bajo grado, como el astrocitoma pilocítico, hasta glioblastomas altamente agresivos. La incidencia y la supervivencia varían según el subtipo y el grado del tumor, así como por factores moleculares clave, como las mutaciones en isocitrato deshidrogenasas 1 y 2 (IDH1/2), las alteraciones en alpha talasemia/mental retardation syndrome X-linked (ATRX) y las fusiones del gen BRAF³. Estas características moleculares no solo influyen en la biología del tumor, sino que también guían el tratamiento personalizado, un aspecto crucial dado el impacto significativo que los tratamientos tradicionales, como la radioterapia y la quimioterapia, pueden tener en la fertilidad, el desarrollo cognitivo y la calidad de vida en esta etapa crítica de la vida⁴.

A pesar de los avances en el diagnóstico y manejo de los gliomas, la población AYA permanece infrarrepresentada en estudios clínicos, lo que dificulta optimizar estrategias terapéuticas específicas. Además, el impacto psicosocial y las necesidades de apoyo para pacientes AYA con gliomas, a menudo son subestimados, lo que resalta la importancia de integrar enfoques multidisciplinarios en su atención⁵.

Este trabajo tiene como objetivo analizar las características clínicas, moleculares y terapéuticas de los gliomas en pacientes AYA en nuestra institución, resaltando las diferencias con otras cohortes etarias y proponiendo estrategias para mejorar su manejo clínico y calidad de vida.

Materiales y métodos

Diseño del estudio

Se llevó a cabo un estudio observacional descriptivo retrospectivo con el objetivo de caracterizar las características clínicas, moleculares y terapéuticas de los gliomas en pacientes AYA, tratados en el Instituto de Oncología Ángel H. Roffo desde el 1 de enero de 2018 hasta el 15 de febrero de 2025.

Población del estudio

La población incluyó pacientes AYA (15-39 años) diagnosticados con gliomas entre el 1 de enero de 2018 hasta el 15 de febrero de 2025 en el Instituto de Oncología Ángel H. Roffo. Los criterios de inclusión fueron: 1. Diagnóstico histopatológico confirmado de glioma según la Clasificación de Tumores del Sistema Nervioso Central de la OMS 2021³. 2. Edad entre 15 y 39 años al momento del diagnóstico. 3. Disponibilidad de información clínica, molecular y de tratamiento en la historia clínica.

Se excluyeron aquellos cuyas muestras tumorales fueron solo analizadas en nuestra institución y no se contó con información sobre su tratamiento y curso clínico, como así también aquellos con diagnósticos de tumores no gliales.

Recolección de datos

Los datos fueron recolectados retrospectivamente de las historias clínicas del Instituto. Las variables a recolectar incluyeron: a. *Datos demográficos*: edad, género y antecedentes personales relevantes b. *Características clínicas*: síntomas al diagnóstico, *performance status*, localización del tumor y grado según la OMS c. *Características moleculares*: análisis de mutaciones IDH1/2, ATRX, tumor protein 53 (TP53), intensidad de marcación TP53, co-delección de los brazos cortos del cromosoma 1 y del brazo largo del cromosoma 19 (1p/19q), estado de O6-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT), delección homocigota de cyclin-dependent kinase inhibitor 2A (CDKN2A) y otras alteraciones relevantes (H3K27M, BRAFV600E, etc.). d. *Tratamientos recibidos*: tipo de cirugía (biopsia o resección subtotal/total), quimioterapia, radioterapia y tratamientos dirigidos e. *Resultados clínicos*: supervivencia global (SG).

Análisis estadístico

Cada paciente se registró en una base de datos consecutivamente según su ingreso en la misma. Los datos se analizaron utilizando estadísticas descriptivas para resumir las características de la población estudiada. Las variables categóricas se presentaron como frecuencias y porcentajes, mientras que las variables continuas se describieron como medias $\pm$ desviación estándar o medianas con rango intercuartílico, dependiendo de su distribución.

Se evaluaron asociaciones entre variables clínicas y moleculares mediante pruebas de Chi-cuadrado de Pearson o prueba exacta de Fisher para variables categóricas. Para variables continuas, se aplicaron pruebas no paramétricas (Mann-Whitney, Kruskal-Wallis) cuando no se cumplían los supuestos de normalidad, evaluados

mediante la prueba de Shapiro-Wilk. En los casos donde se verificó normalidad y homogeneidad de varianzas, se utilizó ANOVA de una vía para comparar grupos. Las variables analizadas incluyeron sexo, edad al diagnóstico, grado tumoral, índice de marcación TP53, *performance status* al diagnóstico (KPS), índice de proliferación Ki67, estado mutacional de IDH, ATRX, EGFR, codelección 1p19q y delección homocigota de CDKN2A. Se calcularon coeficientes de contingencia (Cramer y Pearson) para evaluar la magnitud de las asociaciones. El análisis se realizó mediante el *software* InfoStat versión 2008⁶ e IBM SPSS Statistics 23⁷, considerando un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.

La sobrevida general fue analizada mediante curvas de Kaplan-Meier en funciones de supervivencia y riesgo global y en subgrupos según estado mutacional de IDH, grado histológico y la combinación de ambos. Se realizó análisis multivariado mediante regresión de Cox para explorar tendencias con SPSS 23⁷. No se incluyó prueba de proporcionalidad de riesgos debido al bajo número de eventos. Además, las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier se calcularon sin intervalos de confianza debido a la misma causa, lo que podría haber generado estimaciones inestables. Se reportan los valores puntuales de supervivencia global y por subgrupos. El tamaño muestral se estimó utilizando fórmulas para comparación de proporciones (Chi-cuadrado), comparación de medias (prueba t) y análisis de supervivencia (*log-rank*), considerando un nivel de confianza del 95% y una potencia del 80%. Se calcularon 204 pacientes para supervivencia, 144 por grupo para proporciones y 64 por grupo para medias. Algunas variables presentaron valores faltantes, particularmente EGFR y CDKN2A. No se realizó imputación de datos debido al bajo tamaño muestral; los análisis se llevaron a cabo con los casos completos disponibles para cada variable. Las figuras fueron generadas con *software* de análisis estadístico y visualización gráfica a partir de los datos analizados y con Modelos de Lenguaje de Gran Escala.

Consideraciones éticas

El estudio fue sometido a evaluación por el Comité de Ética del Instituto Ángel H. Roffo, cumpliendo con los principios éticos de la Declaración de Helsinki. Dado que los datos fueron recolectados retrospectivamente de historias clínicas, se obtuvo una dispensa del consentimiento informado. La confidencialidad de los pacientes fue garantizada mediante la anonimización de los datos. Se confeccionó una base de datos con el programa Excel a la cual solo tuvieron acceso los investigadores principa-

les, protegiendo los datos mediante el uso de contraseña digital únicamente conocida por los mismos. Luego del análisis de los datos, se guardará en un lapso de 10 años en la computadora principal del investigador a la cual únicamente se tendrá acceso con contraseña de inicio. Posterior a ese tiempo se procederá a la destrucción de la base de datos.

Resultados

Se incluyeron un total de 26 pacientes con gliomas del Instituto de Oncología Ángel H. Roffo. Se evaluaron las asociaciones entre variables clínicas y moleculares cuyos resultados se presentan en la Tabla 1.

Características demográficas

Se presentan los resultados de las variables demográficas (Tabla 2). La edad mediana al diagnóstico fue de 31 años (rango intercuartílico: 25-34). La gran mayoría de los pacientes era de sexo masculino. La localización más frecuente

fue frontal, en el 46% de los pacientes, seguida de temporal, línea media, parietal y con menos frecuencia en otras ubicaciones. En relación con esto, se encontró asociación estadísticamente significativa entre la localización y el *performance status* KPS al diagnóstico ($p = 0.0237$). En cuanto a esta variable, la mayoría de los pacientes presentaron un KPS del 100%, seguido de 80-90% y 70-80%, siendo 1 solo paciente clasificado como <70%. Sin embargo, no se encontró asociación entre el sexo y localización tumoral en la cohorte analizada ($p = 0.3854$), aunque los coeficientes de contingencia sugieren una posible relación moderada.

Clasificación histológica y grado tumoral

Se muestran los resultados del análisis de las características anatomopatológicas y análisis molecular de la población estudiada (Tabla 3). Según la clasificación OMS 2021⁶, el grado tumoral más frecuentemente encontrado fue el grado

Tabla 1 | Asociaciones entre variables clínicas y moleculares en pacientes adolescentes y adultos jóvenes con gliomas

Variables analizadas	χ^2	gl	p-valor	Coef Cramer	Coef Pearson	G ²	p (G ²)
Sexo vs. localización tumoral	17.0	16	0.3854	0.57	0.63	21.01	0.1783
Grado tumoral vs. Ki67	18.08	9	0.0343	0.42	0.64	21.65	0.0101
Co-delección 1p19q vs. Subtipo histológico	44.5	15	0.0001	0.65	0.79	36.7	0.0014
Estado mutacional de IDH vs. Sexo	5.17	2	0.0755	0.32	0.41	7.39	0.0248
Estado mutacional de IDH vs. Grado tumoral	7.11	6	0.3109	0.3	0.46	7.95	0.2415
Co-delección 1p19q vs. Tipo de quimioterapia	32.83	18	0.0175	0.56	0.75	25.74	0.1058
Estado de ATRX vs. Ki67	11.69	6	0.0693	0.39	0.56	9.89	0.1295
Delección homocigota de CDKN2A vs. Ki67	11.68	9	0.2317	0.34	0.56	9.66	0.3785
Amplificación de EGFR vs. grado tumoral	9.14	9	0.4247	0.3	0.51	9.77	0.3691
KPS vs. intensidad de marcación de TP53	32.99	9	0.0001	0.56	0.75	14.24	0.1140
KPS vs. diagnóstico	37.78	15	0.0010	0.60	0.77	21.78	0.1137
KPS vs. grado tumoral	30.71	9	0.0003	0.54	0.74	13.09	0.1587
KPS vs. Localización tumoral	69.30	48	0.0237	0.82	0.85	42.79	0.6855
Intensidad de marcación de TP53 vs. diagnóstico	40.16	15	0.0004	0.62	0.78	25.06	0.0491
Intensidad de marcación de TP53 vs. grado tumoral	29.66	9	0.0005	0.53	0.73	11.58	0.2379

AYA: Adolescentes y Adultos Jóvenes; Ki67: Índice de proliferación celular Ki67; IDH: Isocitrato Deshidrogenasa; ATRX: Alfa Talasemia/Mental Retardation Syndrome X-Linked; EGFR: Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico; CDKN2A: Inhibidor de Quinasas Dependientes de Ciclinas 2A; KPS: Karnofsky Performance Status; χ^2 : Chi-cuadrado de Pearson; G²: Prueba de razón de verosimilitud; gl: Grados de libertad; p: Valor de significancia estadística; Coef. de Cramer: Coeficiente de contingencia de Cramer; Coef. de Pearson: Coeficiente de contingencia de Pearson

Tabla 2 | Características demográficas y clínicas de los pacientes adolescentes y adultos jóvenes con gliomas

Características	N (n=26)
Edad mediana al diagnóstico (RIC), años	31 (25-34)
Sexo n (%)	
Masculino	18 (69)
Femenino	8 (31)
Localización n (%)	
Frontal	12 (46)
Temporal	7 (27)
Parietal	2 (8)
Línea Media	3 (11)
Otra	2 (8)
Performance status al diagnóstico – KPS (%)	
100%	14 (56)
80-90%	9 (34)
70-80%	2 (7)
<70%	1 (3)

n: frecuencia absoluta; RIC: rango intercuartílico; KPS: Karnofsky performance status

2, seguido del grado 4. Solo un tumor se clasificó como grado 1, mientras que el 12% no tenía grado especificado. Se evaluó la asociación entre el grado tumoral y el grado de proliferación celular (Ki67), encontrándose una relación estadísticamente significativa ($p = 0.0343$). Los tumores de grado 4 presentaron valores más elevados de Ki67, mientras que los de grado 2 mostraron una mayor heterogeneidad en la proliferación celular. Se muestran los resultados de la distribución del Ki67 como variable numérica continua, en un gráfico de cajas (Fig. 1), evidenciando diferencias en la mediana y dispersión del índice de proliferación según el grado tumoral. Además, el *performance status* al diagnóstico (KPS) también mostró asociación con el grado tumoral ($p = 0.0003$) indicando que tumores de grado 2 presentaron valores más altos de KPS, mientras que tumores de grado 4 tuvieron peores estados funcionales.

En lo referido a la histología tumoral, el subtipo más frecuente fue el astrocitoma (48%), seguido por gliomas de bajo grado – Not Otherwise Specified (NOS), oligodendroglioma, gliomas de alto grado – NOS y finalmente, solo dos pacientes presentaron glioblastoma. Se encontró asociación entre el *performance status* al Diagnóstico (KPS) y el tipo de glioma ($p = 0.0010$), con astrocitomas y gliomas de bajo grado presentando KPS

más altos. También entre la co-delección 1p19q y el subtipo histológico del glioma ($p = 0.0001$), con una asociación fuerte según los coeficientes de contingencia.

Análisis molecular

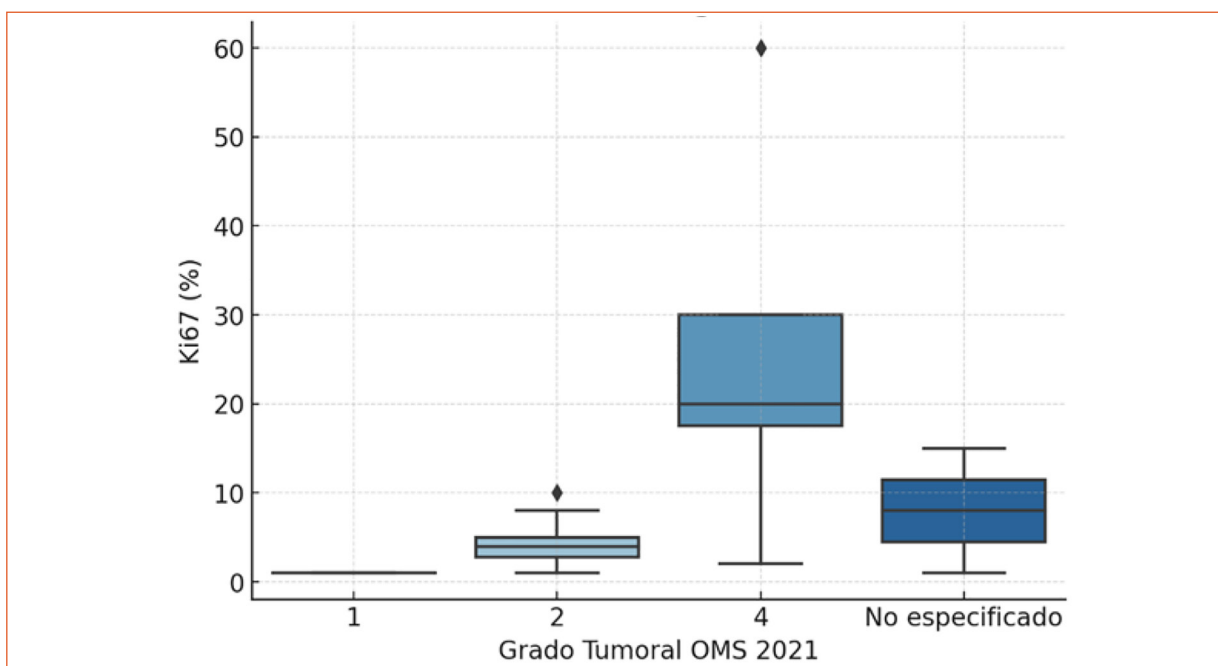
La mayoría de los pacientes presentó mutación en IDH1 R132H, mientras que 30% eran IDH-wildtype. Se analizó la posible asociación entre el estado mutacional de IDH y el sexo. No se alcanzó significación estadística ($p = 0.0755$). Sin embargo, la prueba de razón de verosimilitud mostró una asociación estadísticamente significativa entre ambas variables ($p = 0.0248$). Asimismo, se evaluó asociación entre IDH1 y el grado tumoral. No se mostró una asociación entre dichas variables ($p = 0.3109$).

La co-delección 1p19q se identificó en el 11% de los casos, mientras que estuvo ausente en mayor frecuencia y fue desconocida en el 34%. Se incluyó un análisis de asociación entre la co-delección 1p19q y el tipo de quimioterapia administrada en donde se observó que los pacientes con la co-delección recibieron predominantemente esquemas con procarbazona, lomustina y vincristina (PCV) o procarbazona, carmustina y vincristina (PBV), mientras que aquellos sin ella fueron tratados principalmente con temozolomida.

Tabla 3 | Características anatomopatológicas de los pacientes adolescentes y adultos jóvenes con gliomas

Características	No. (n=26)
Grado (OMS 2021), n (%)	
1	1 (3)
2	14 (54)
3	0 (0)
4	8 (31)
No especificado	3 (12)
Histología	
Astrocitoma	12 (48)
Oligodendroglioma	3 (11)
Glioblastoma	2 (7)
Glioma de alto grado - NOS	3 (11)
Glioma de bajo grado - NOS	6 (23)
Mutación IDH1 R132H	
Sí	16 (63)
No	8 (30)
Desconocido	2 (7)
Co-delección 1p19q	
Sí	3 (11)
No	14 (55)
Desconocido	9 (34)
Mutación ATRX	
Sí	11 (42)
No	12 (47)
Desconocido	3 (11)
Intensidad de Marcación de TP53	
Alto	13 (52)
Moderado	1 (3)
Débil	
Desconocido	10 (38)
2 (7)	
Ki67	
<6%	13 (52)
6-10%	3 (11)
>10%	7 (26)
Desconocido	3 (11)
Amplificación de EGFR	
Sí	2 (7)
No	8 (30)
Desconocido	16 (63)
Delección homocigota CDKN2A	
Sí	2 (7)
No	8 (30)
Desconocido	16 (63)

n: frecuencia absoluta; OMS: Organización Mundial de la Salud; NOS: not otherwise specified; IDH1: isocitrate dehydrogenase 1 (deshidrogenasa de isocitrato 1); ATRX: alpha thalassemia/mental retardation syndrome X-linked (síndrome de talasemia alfa y retraso mental ligado al cromosoma X); TP53: gen supresor de tumores que codifica la proteína p53; Ki67: marcador de proliferación celular; EGFR: epidermal growth factor receptor (receptor del factor de crecimiento epidérmico); CDKN2A: cyclin dependent kinase inhibitor 2A (inhibidor de quinasa dependiente de ciclina 2A)

Figura 1 | Distribución de Ki67 según grado tumoral en pacientes adolescentes y adultos jóvenes con gliomas (n=26)

OMS: Organización Mundial de la Salud; n: frecuencia absoluta; Ki67: índice de proliferación celular Ki67

mida (TMZ) concurrente y de mantenimiento o TMZ de mantenimiento. Se indicó asociación estadísticamente significativa entre ambas variables ($p = 0.0175$).

Con respecto a la mutación ATRX, estuvo presente en la mayoría de los pacientes, ausente en el 47% y desconocida en una pequeña fracción de la muestra. Se midió la relación entre el estado de ATRX y los niveles de Ki67. Se observó que, de los tumores con mutación en ATRX, la mayoría presentaba un índice Ki67 $<6\%$, mientras que de los tumores sin mutación en ATRX, mostraron resultados más heterogéneos. El análisis no alcanzó significación estadística ($p = 0.0693$).

En relación al índice de proliferación Ki67, se clasificó en cuatro categorías según si tenían índice de proliferación $<6\%$, $6-10\%$, $>10\%$ o desconocido. De la muestra total, la mayor parte de los pacientes presentó un valor $<6\%$. Además, el 26% presentó un valor $>10\%$. Con menos frecuencia, 3 pacientes tenían un índice entre $6-10\%$, y en el resto, fue desconocido. No se encontró una asociación estadística entre la delección homocigota de CDKN2A y la proliferación celular medida por Ki67 ($p = 0.2317$). En cuanto a la delección homocigota de CDKN2A fue desco-

nocida en la gran mayoría de los casos; presente, es decir codeleciónado en el 7% y no codeleciónado en un 30%.

Sobre la amplificación de EGFR, el estado era desconocido en mayor frecuencia, el 7% presentó amplificación y el 30% no la presentó. Se analizó la relación entre la misma y el grado tumoral. El análisis no reconoció una asociación significativa ($p = 0.4247$).

Además de los biomarcadores moleculares convencionales, se analizó la expresión de TP53 en la muestra, siendo más frecuente la intensidad alta (52%), seguido de intensidad débil y desconocida, mientras que un paciente presentó intensidad moderada. En esta línea, se encontró asociación entre la intensidad de marcación de TP53 y el *performance status* al diagnóstico ($p = 0.0001$), con pacientes que presentaban marcación alta mostrando KPS del 100%, y aquellos con marcación moderada o débil presentando KPS entre 80-90% o inferiores. También entre la intensidad de marcación y el diagnóstico ($p = 0.0004$) siendo los astrocitomas y gliomas de alto grado relacionados con marcación alta, mientras que glioblastomas y oligodendrogliomas con marcación débil. En relación con el

grado tumoral, se encontró asociación entre intensidad de marcación de TP53 y grado tumoral ($p=0.0005$), con tumores de grado 2 presentando marcación alta y tumores de grado 4 con distribución heterogénea-débil.

En resumen, las alteraciones moleculares analizadas en esta cohorte mostraron un predominio de mutaciones en IDH, seguidas por pérdida de ATRX en varios pacientes. La amplificación de EGFR y la delección homocigota de CDKN2A fueron menos frecuentes y se registraron con datos faltantes en una proporción considerable de casos.

Análisis de sobrevida y regresión de Cox

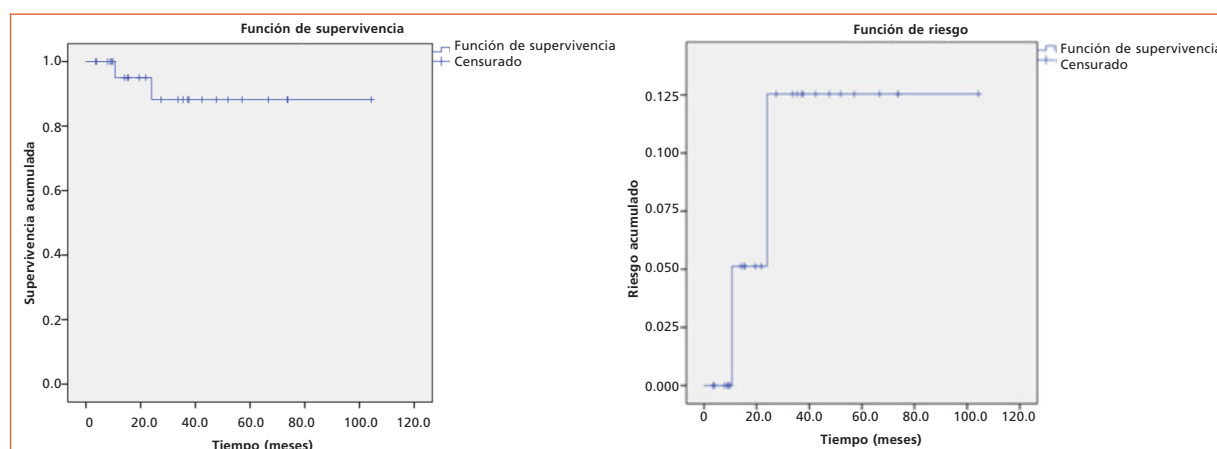
Se presentan los resultados del análisis de curvas de Kaplan-Meier para la sobrevida general (SG) global, en la cohorte total (Fig. 2) y en subgrupos; según el estado mutacional de IDH (Fig. 3), el grado tumoral (Fig. 4) y la combinación de ambas variables (Fig. 5). La media estimada de supervivencia global fue de 94.15 meses (IC 95%: 80.86 - 107.43 meses), con un error estándar (EE) de 6.8 meses. No se pudo estimar la mediana de supervivencia ni en este grupo ni en los demás ya que más del 50% de los pacientes seguía vivo al final del período de seguimiento. Del total de los 26 pacientes analizados, el 92.3%

fueron censurados, solo 2 eventos fueron registrados (fallecimientos). La tasa de supervivencia acumulada a los 10 meses fue del 95% (EE: 4.9%) y a los 24 meses, del 88.2% (EE: 8.0%). La función de riesgo acumulado mostró un incremento en los primeros 20 meses, seguido de una meseta, con un valor máximo de 0.13 (~13%).

En el análisis por estado mutacional de IDH (Fig. 3), la prueba *log-rank* (Mantel-Cox) no mostró diferencias significativas entre IDH-mutado e IDH-wildtype ($\chi^2 = 0.758$, $p = 0.685$). La proporción de pacientes censurados fue de 93.8% en IDH-mutado y 87.5% en IDH-wildtype. En el análisis por grado tumoral (Fig. 4), la prueba *log-rank* tampoco mostró asociación ($\chi^2 = 0.721$, $p = 0.868$). Se observó una mayor reducción en la supervivencia en gliomas de grado IV en los primeros 20 meses. La proporción de pacientes censurados fue un 92.3% en la cohorte global.

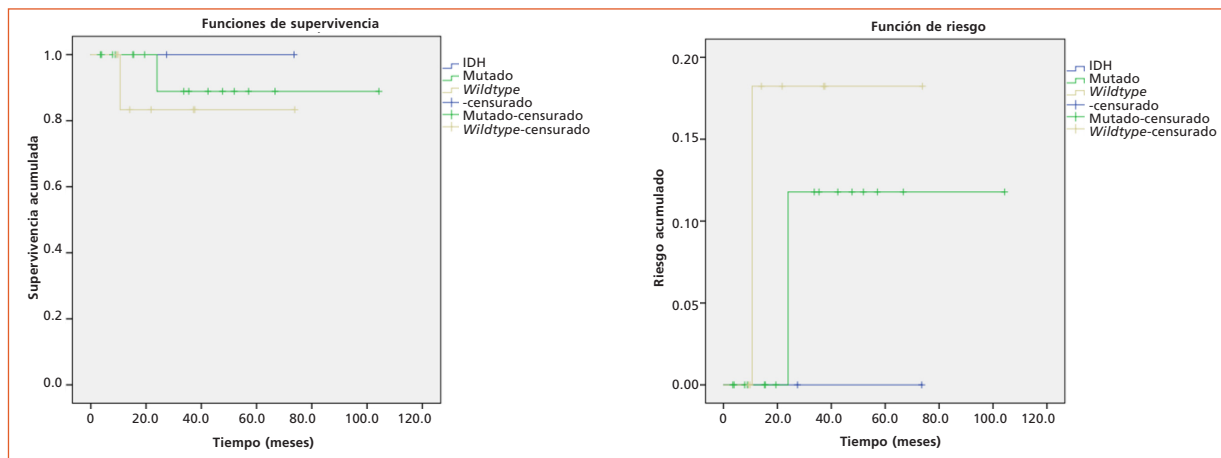
Para la sobrevida según IDH y grado tumoral en conjunto (Fig. 5), se incluyeron $n = 10$ pacientes con gliomas IDH-mutado grado 2, $n = 5$ con IDH-mutado grado 4, $n = 1$ con IDH-wildtype grado 1, $n = 2$ con IDH-wildtype grado 2 y $n = 3$ con IDH-wildtype grado 4. El *log-rank* no encontró asociación ($\chi^2 = 4.990$, $p = 0.417$). La tasa global de censura fue del 92.3%, con dos eventos registrados. Los pacientes con IDH-mutado grado II

Figura 2 | Curva de sobrevida global y función de riesgo acumulado en pacientes adolescentes y adultos jóvenes con gliomas (n=26)



Kaplan-Meier: Método no paramétrico para estimar la función de supervivencia, Supervivencia acumulada: Probabilidad de que un individuo permanezca vivo en un período determinado, Función de riesgo acumulado: Probabilidad acumulada de que ocurra el evento en un tiempo dado, Censurado: Datos en los que no se observa el evento de interés antes del final del seguimiento, Tiempo (meses): Duración en meses desde el inicio del seguimiento hasta el evento o censura. La curva de la izquierda representa la función de supervivencia estimada mediante el método de Kaplan-Meier, donde los "+" indican pacientes censurados. La gráfica de la derecha muestra la función de riesgo acumulado, evidenciando la progresión del riesgo de muerte en el tiempo.

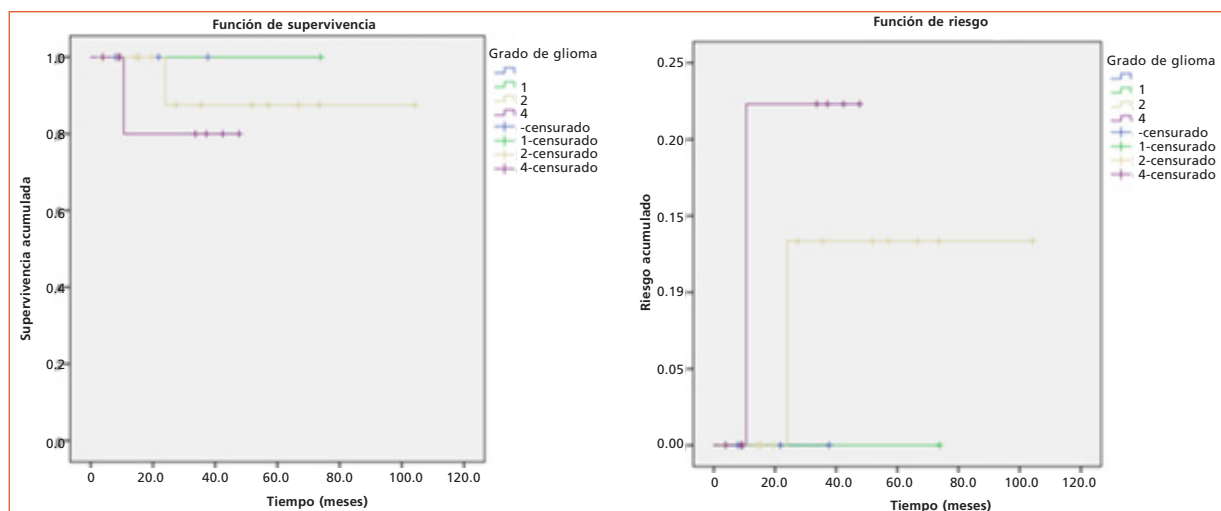
Figura 3 | Curva de supervivencia según estado mutacional de isocitrato deshidrogenasa en pacientes adolescentes y adultos jóvenes con gliomas (n=26)



IDH: isocitrato deshidrogenasa

Kaplan-Meier: Método no paramétrico para estimar la función de supervivencia, Supervivencia acumulada: Probabilidad de que un individuo permanezca vivo en un período determinado, Función de riesgo acumulado: Probabilidad acumulada de que ocurra el evento en un tiempo dado, Censurado: Datos en los que no se observa el evento de interés antes del final del seguimiento, Tiempo (meses): Duración en meses desde el inicio del seguimiento hasta el evento o censura. La curva de la izquierda representa la función de supervivencia estimada mediante el método de Kaplan-Meier, donde los "+" indican pacientes censurados. La gráfica de la derecha muestra la función de riesgo acumulado, evidenciando la progresión del riesgo de muerte en el tiempo.

Figura 4 | Curva de supervivencia según estado grado histológico en pacientes adolescentes y adultos jóvenes con gliomas (n=26)

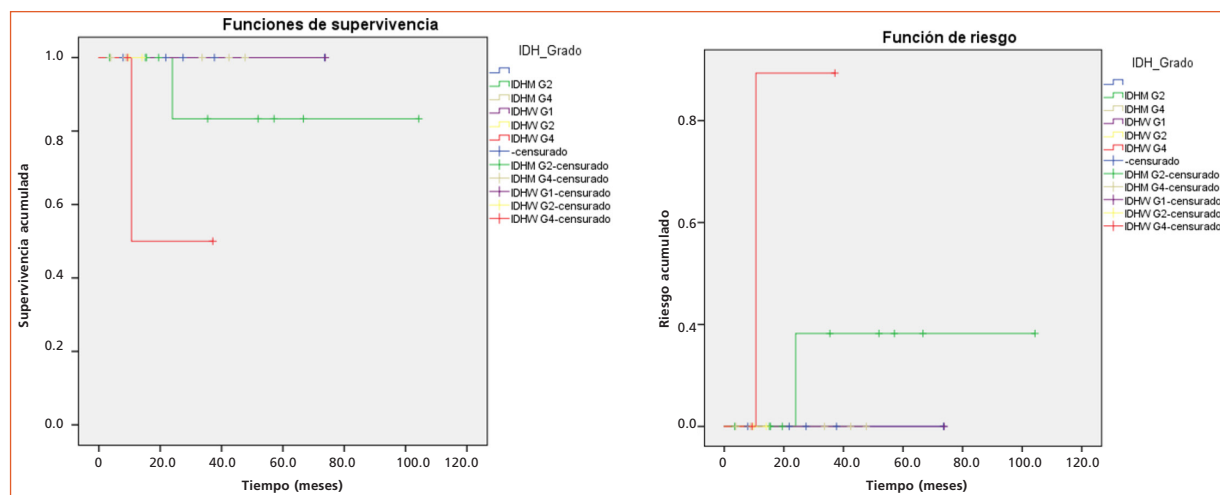


Kaplan-Meier: Método no paramétrico para estimar la función de supervivencia, Supervivencia acumulada: Probabilidad de que un individuo permanezca vivo en un período determinado, Función de riesgo acumulado: Probabilidad acumulada de que ocurra el evento en un tiempo dado, Censurado: Datos en los que no se observa el evento de interés antes del final del seguimiento, Tiempo (meses): Duración en meses desde el inicio del seguimiento hasta el evento o censura. La curva de la izquierda representa la función de supervivencia estimada mediante el método de Kaplan-Meier, donde los "+" indican pacientes censurados. La gráfica de la derecha muestra la función de riesgo acumulado, evidenciando la progresión del riesgo de muerte en el tiempo.

no presentaron eventos durante el seguimiento, mientras que el grupo IDH-wildtype grado IV presentó la mayor reducción en la supervivencia en los primeros 20 meses.

En el modelo de regresión de Cox no mostró asociaciones significativas ($p = 0.639$), con estimaciones inestables. Se observó una tendencia a menor riesgo en gliomas IDH-mutado (HR =

Figura 5 | Curva de supervivencia según estado mutacional de isocitrato deshidrogenasa y grado histológico en pacientes adolescentes y adultos jóvenes con gliomas



IDH: isocitrato deshidrogenasa; IDHM: isocitrato deshidrogenasa mutado; IDHW: isocitrato deshidrogenasa-wildtype; G1: Grado uno; G2: Grado dos; G4: Grado cuatro

Kaplan-Meier: Método no paramétrico para estimar la función de supervivencia, Supervivencia acumulada: Probabilidad de que un individuo permanezca vivo en un período determinado, Función de riesgo acumulado: Probabilidad acumulada de que ocurra el evento en un tiempo dado, Censurado: Datos en los que no se observa el evento de interés antes del final del seguimiento, Tiempo (meses): Duración en meses desde el inicio del seguimiento hasta el evento o censura. La curva de la izquierda representa la función de supervivencia estimada mediante el método de Kaplan-Meier, donde los "+" indican pacientes censurados. La gráfica de la derecha muestra la función de riesgo acumulado, evidenciando la progresión del riesgo de muerte en el tiempo

0.142, $p = 0.262$) y mayor riesgo en gliomas de grado IV ($HR = 1.335$, $p = 0.866$), aunque sin significación estadística.

Discusión

Este estudio incluye un análisis detallado de las características clínicas, moleculares y terapéuticas de gliomas en AYA atendidos en el Instituto de Oncología Ángel H. Roffo durante los últimos siete años.

La mediana de edad fue 31 años, con predominio del sexo masculino, similar a lo reportado en estudios previos^{8,9}. La localización tumoral más frecuente fue frontal, seguida de la región temporal y línea media, en coincidencia con la literatura¹⁰. La afectación en línea media es clínicamente importante, ya que en estos casos la mutación H3K27M tiene impacto pronóstico y terapéutico¹¹. El *performance status* KPS mostró una relación significativa con la localización tumoral, siendo más alto en tumores frontales y frontoparietales, y más bajo en lesiones profundas (diencefalo, mesencéfalo, tálamo). Esto sugiere que la localización subcortical podría estar asociada a mayor deterioro neurológico.

Se encontró una relación significativa entre KPS y grado tumoral, con tumores de menor grado mostrando mejor funcionalidad (KPS 100%) y tumores de alto grado con mayor deterioro funcional. Esto refuerza la utilidad del KPS como criterio pronóstico, alineándose con estudios previos donde valores bajos de KPS se asocian a peor supervivencia en gliomas¹². Además, la intensidad de TP53 se correlacionó con el subtipo histológico: astrocitomas y gliomas de alto grado mostraron mayor intensidad, mientras que glioblastomas y oligodendrogliomas presentaron marcación débil. Este hallazgo sugiere diferencias en los mecanismos moleculares subyacentes y podría indicar que TP53 tiene un rol diferencial en cada subtipo tumoral¹³. La correlación entre TP53 y el grado tumoral refuerza la hipótesis de que los gliomas de bajo grado mantienen una regulación más activa de TP53, mientras que, en gliomas más agresivos, esta vía puede estar alterada, favoreciendo el crecimiento descontrolado¹⁴. La relación entre mayor intensidad de TP53 y mejor estado funcional (KPS 100%) sugiere que ciertos patrones de expresión de TP53 pueden estar vinculados con menor agresividad tumoral en esta cohorte. Se ha descrito que TP53 puede actuar como marcador de

estabilidad genómica en gliomas de bajo grado, aunque en otros contextos se ha asociado a peor pronóstico^{15,16}.

El subtipo más frecuente fue el astrocitoma. El glioblastoma representó solo el 7% de los casos, lo que concuerda con la distribución etaria descrita (menor que en adultos mayores)¹⁰. La alta proporción de tumores clasificados como NOS resalta la necesidad de mayor caracterización molecular para lograr una clasificación más precisa según los criterios de la OMS 2021³.

La mutación en IDH se identificó en la gran mayoría de los casos, lo que es esperable en astrocitomas y oligodendrogliomas. Sin embargo, la co-delección 1p19q se detectó en el 11% de los casos, sugiriendo que existe una menor proporción de oligodendrogliomas en cohorte. Por su parte, la mutación ATRX fue positiva en la mayoría de los casos, lo que es clave para diferenciar astrocitomas IDH-mutados (pérdida de ATRX) y oligodendrogliomas IDH-mutados (retención de ATRX). En cuanto al Ki67, la mayoría de los tumores tenía un índice <6%, lo que sugiere baja proliferación, mientras que el 26% refleja mayor agresividad biológica. En cuanto a alteraciones adicionales, la amplificación de EGFR y la delección homocigota de CDKN2A fueron desconocidas en su gran mayoría, lo que genera limitaciones en su valor predictivo. Ambas alteraciones son factores pronósticos negativos en gliomas de alto grado y su identificación podría ser clave en estudios futuros¹¹.

En comparación con pacientes pediátricos, los AYA con gliomas presentan mayor proporción de tumores difusos, como astrocitomas y oligodendrogliomas, con menor frecuencia de tumores circunscritos como el astrocitoma pilocítico^{1-3,10}. A diferencia de los adultos mayores, en quienes predominan los glioblastomas (IDH-wildtype) y alteraciones como la amplificación de EGFR o pérdida de CDKN2A, nuestra cohorte mostró una alta frecuencia de tumores de bajo grado, IDH-mutados y TP53 de alta intensidad^{1-3,10}. Estos hallazgos revelan justamente ese perfil molecular y clínico intermedio entre ambas poblaciones.

Con respecto a la asociación entre la co-delección 1p19q y el tipo de quimioterapia administrada, indica que los pacientes con la co-delección recibieron predominantemente esquemas con PCV o PBV, mientras que aquellos sin ella

fueron tratados principalmente con TMZ. Esto sugiere que la elección de quimioterapia estuvo influenciada por el perfil molecular del tumor. La presencia de mutación en IDH y co-delección 1p19q puede influir en la elección de quimioterapia, mientras que alteraciones en ATRX y MGMT pueden predecir la respuesta a radioterapia y TMZ¹⁷. Sin embargo, la baja representación de esta población en ensayos clínicos limita la aplicabilidad de esquemas terapéuticos específicos para AYA. Esta subrepresentación podría explicarse, en cierta medida, por la menor incidencia de gliomas en este rango etario en comparación con la población pediátrica o de adultos mayores, lo que genera reducción del número absoluto de casos disponibles para reclutar en investigación clínica. No obstante, también influyen sesgos metodológicos frecuentes en los estudios primarios, como la estratificación por rangos etarios amplios (diluyen las particularidades del grupo AYA), uso de criterios de inclusión restrictivos, que dejan por fuera a estos pacientes, como seleccionar únicamente menores de 18 años o mayores de 40. La ausencia de un abordaje específico en los diseños de investigación contribuye a escasa generación de evidencia.

Por otro lado, al analizar los resultados de supervivencia en esta cohorte, no se encontraron diferencias significativas en la sobrevida según el estado mutacional de IDH o el grado tumoral, aunque se observó la tendencia esperada: los gliomas IDH-wildtype y de mayor grado tuvieron peor evolución. La alta tasa de censura y el bajo número de eventos pueden haber limitado la capacidad de detectar asociaciones. El modelo de regresión de Cox no mostró asociaciones significativas, con estimaciones inestables debido al tamaño muestral y el bajo número de eventos. Además, los modelos multivariados no pudieron ajustarse completamente por posibles variables de confusión, como grado tumoral, edad al diagnóstico o KPS. Esto podría haber influido en la estimación de los efectos de los biomarcadores sobre la supervivencia global. Sin embargo, los resultados sugieren que IDH-mutado podría relacionarse a menor riesgo, y los gliomas de grado IV a peor pronóstico.

Este estudio presenta algunas limitaciones como el tamaño muestral reducido (n=26), que podría afectar la generalización de los hallazgos. Además, el acceso limitado a pruebas mo-

leculares impidió un análisis completo de biomarcadores. Futuras investigaciones deberán incluir cohortes más amplias y seguimiento a largo plazo para evaluar el impacto de estos factores en la evolución clínica y respuesta al tratamiento.

Los resultados de este estudio refuerzan la importancia de caracterizar los gliomas en AYA desde un enfoque molecular y clínico, promoviendo el desarrollo de la medicina de precisión en este grupo, teniendo en cuenta que este rango de edad representa un punto intermedio entre los tumores pediátricos y adultos. La integración de biomarcadores en la toma de decisiones terapéuticas podría mejorar el pronóstico

y la calidad de vida de los pacientes con estos tumores. Además, se requiere un abordaje multidisciplinario que contemple no solo aspectos biológicos y estadísticos, sino también necesidades psicosociales y de apoyo que enfrentan en toda su trayectoria oncológica que influirían en la calidad de vida en investigaciones futuras.

Agradecimientos: Los autores agradecen al equipo de investigación Neuro-Oncología: Investigación por Síntesis (NOIS)¹⁸ y al Grupo Argentino de Investigación en Neuro-Oncología (GAINO) por su valioso aporte en la promoción y desarrollo de la investigación en la especialidad.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

- Cheng H, Wang J, Tian T, et al. Molecular subtypes of glioma in adolescents and young adults: A systematic review. *Neuro Oncol* 2020; 22: 333–44.
- Ostrom QT, Cioffi G, Waite K, et al. CBTRUS statistical report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2014–2018. *Neuro Oncol* 2021; 23: iii1–105.
- Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: A summary. *Neuro Oncol* 2021; 23: 1231–51.
- Keegan THM, Ries LAG, Barr RD, et al. Comparison of cancer survival trends in the United States by age and stage at diagnosis, 1975–2015. *JAMA Oncol* 2018; 4: e180137.
- Ferrari A, Thomas D, Franklin ARK, et al. Starting an Adolescent and Young Adult Program: Some Success Stories and Some Obstacles to Overcome. *J Clin Oncol* 2019; 38: 712–20.
- Di Rienzo JA, Casanoves F, Balzarini MG, et al. InfoStat, versión 2008. Córdoba, Argentina: Grupo InfoStat, FCA, Universidad Nacional de Córdoba, 2008. En: <http://www.infostat.com.ar>; consultado febrero 2025.
- IBM Corp. IBM SPSS Statistics for Windows, version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp, 2015.
- Wang M, Cahill D, Zhang C, et al. Importance of the intersection of age and sex to understand variation in incidence and survival for primary malignant gliomas. *Neuro Oncol* 2021; 23: 1990–2002.
- 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: eaao5253.
- Contreras LE. Epidemiología de tumores cerebrales. *Rev Med Clin Condes* 2017; 28: 332–8.
- Báez A, Gonzalez Roffo A, Gómez Escalante J, Campero Á, Casas Parera I. Principales biomarcadores moleculares en la caracterización de los tumores del sistema nervioso central. *Rev Argent Neuroc* 2020; 34: 207–13.
- Vargas López AJ, Fernández Carballal C, Valera Melé M, et al. Análisis de supervivencia en gliomas de alto grado: papel de la cirugía de rescate. *Neurología* 2023; 38: 22–9.
- Noor H, Briggs NE, McDonald KL, Holst J, Vittorio O. TP53 Mutation Is a Prognostic Factor in Lower Grade Glioma and May Influence Chemotherapy Efficacy. *Cancers (Basel)* 2021; 13: 5362.
- Franco-Hernández C, Martínez-Glez V, Rey JA. Biología molecular de los glioblastomas. *Neurocirugía* 2007; 18: 373–82.
- Pollack IF, Finkelstein SD, Woods J, Burnham J, Holmes EJ, Hamilton RL, Yates AJ, Boyett JM, Finlay JL, Spoto R; Children's Cancer Group. Expression of p53 and prognosis in children with malignant gliomas. *N Engl J Med* 2002; 346: 420–7.
- Paredes MC, García Valencia J, Arango JC. Gliomas triple negativo. *Acta Neurol Colomb* 2014; 30: 186–92.
- Instituto Nacional del Cáncer. Tratamiento del cáncer de cerebro y de la médula espinal en adultos. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2024. En: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/cerebro/pro/tratamiento-cerebro-adultos-pdq>; consultado febrero 2025.
- Atencio MA. NOIS Neuro-Oncología Investigación por Síntesis. OSF Preprint, 2025. En: <https://doi.org/10.17605/OSF.IO/RCWE8>; consultado febrero 2025.