

TESIS DOCTORAL



FACULTAD DE MEDICINA  
Departamento de Cirugía

*PRONÓSTICO DE LOS PACIENTES  
OPERADOS DE GLIOBLASTOMA TRAS LA  
PROTOCOLIZACIÓN DE LA RESONANCIA  
MAGNÉTICA CEREBRAL  
POST-QUIRÚRGICA PRECOZ*

Marta Troya Castilla

2021



*PRONÓSTICO DE LOS PACIENTES OPERADOS DE  
GLIOBLASTOMA TRAS LA PROTOCOLIZACIÓN DE  
LA RESONANCIA MAGNÉTICA CEREBRAL  
POST-QUIRÚRGICA PRECOZ*

TESIS DOCTORAL



***Marta Troya Castilla***

Sevilla, 2021

Directores: *Dr. Francisco Javier Márquez Rivas*  
*Dr. Ariel Matías Kaen*

Tutor: *Profesor. Pedro Infante Cossío*





Universidad de Sevilla

Departamento de Cirugía

D. Francisco Javier Márquez Rivas, Profesor Asociado adscrito al Departamento de Cirugía, de la Universidad de Sevilla,

HAGO CONSTAR:

Que el proyecto de Tesis Doctoral titulado "*Pronóstico de los pacientes operados de glioblastoma tras la protocolización de la resonancia magnética cerebral post-quirúrgica precoz*", presentado por Dña. Marta Troya Castilla, ha sido realizado bajo su tutela y dirección y reúne los requisitos y méritos suficientes para ser presentado y defendido para optar al grado de Doctor.

Lo que firmo en Sevilla a 25 de octubre de 2021.

Firmado:

D. Francisco Javier Márquez Rivas

Director de la Tesis





Servicio Andaluz de Salud  
CONSEJERÍA DE SALUD



D. Ariel Matías Kaen, Doctor en Medicina y Cirugía y Facultativo del Servicio de Neurocirugía del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla,

HAGO CONSTAR:

Que el proyecto de Tesis Doctoral titulado "*Pronóstico de los pacientes operados de glioblastoma tras la protocolización de la resonancia magnética cerebral post-quirúrgica precoz*", presentado por la Dña. Marta Troya Castilla, ha sido realizado bajo su tutela y dirección y reúne los requisitos y méritos suficientes para ser presentado y defendido para optar al grado de Doctor.

Lo que firmo en Sevilla a 25 de octubre de 2021.

Firmado:

D. Ariel Matías Kaen

Director de la Tesis





Universidad de Sevilla

Departamento de Cirugía

D. Pedro Infante Cossío, Catedrático Vinculado adscrito al Departamento de Cirugía, de la Universidad de Sevilla,

HAGO CONSTAR:

Que el proyecto de Tesis Doctoral titulado "*Pronóstico de los pacientes operados de glioblastoma tras la protocolización de la resonancia magnética cerebral post-quirúrgica precoz*", presentado por Dña. Marta Troya Castilla, ha sido realizado bajo su tutela y dirección y reúne los requisitos y méritos suficientes para ser presentado y defendido para optar al grado de Doctor.

Lo que firmo en Sevilla a 25 de octubre de 2021.

Firmado:

D. Pedro Infante Cossío

Tutor de la Tesis



**CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío**

D. Carlos García Pérez  
Secretario del CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío

**CERTIFICA**

**1º.** Que el CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío en su reunión del día 22/09/2021, acta CEI VM-VR\_05/2021\_N ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio:

**Título:** PRONÓSTICO DE LOS PACIENTES OPERADOS DE GLIOBLASTOMA TRAS LA PROTOCOLIZACIÓN DE LA RESONANCIA MAGNÉTICA CEREBRAL POSTQUIRURGICA PRECOZ

**Código Promotor:** TESIS-GLIOBLASTOMA **Código Interno:** 1991-N-21

**Promotor:** Investigador

**Versión Protocolo Evaluada:** 1 de fecha 02/09/2021

**1º.** Considera que

- El estudio se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

**2º.** Por lo que este CEI emite un **DICTAMEN FAVORABLE**.

**3º.** Este CEI acepta\* que dicho estudio sea realizado en los siguientes CEI/Centros por los Investigadores:

CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío      PEDRO ANTONIO INFANTE COSSIO  
*(Cirugía Oral y Maxilofacial) Hospital Universitario Virgen del Rocío*

**\*Al ejecutar este proyecto, el investigador contrae una serie de compromisos con respecto al Comité, que se detallan en el Anexo I.\***

Lo que firmo en Sevilla, en la fecha reseñada en la firma electrónica.

Fdo:

Firmado digitalmente  
por GARCIA PEREZ  
JOSE CARLOS -  
52664213D  
Fecha: 2021.11.25  
09:46:51 +01'00'

D. Carlos García Pérez  
Secretario del CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío



## DEDICATORIA

A mi padre, quien vio los comienzos de este proyecto  
y ha sido mi motivación para culminarlo.



## AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Ariel Matías Kaen, por apoyar este trabajo desde sus inicios. Fuiste, desde el primer día, mi referente en el ámbito investigador y docente. Gracias por tu ayuda y tus consejos en la elaboración de esta Tesis Doctoral, sin ellos, no habría sido posible.

Al Dr. Francisco Javier Márquez Rivas, por confiar en mí como neurocirujana y como investigadora. Tu exigencia y confianza en mí me han convertido en lo que soy. Sin la facilidad que siempre me diste para emprender nuevas cosas, este trabajo nunca habría sido planteado.

Al Profesor Pedro Infante Cossío, por tus consejos y tu ayuda en la elaboración de este trabajo. Sin ellos, el resultado de este proyecto tendría mucho menos valor.

A la catedrática de Universidad Francisca Rius por su ayuda desinteresada en el análisis estadístico del trabajo. Gracias por ser tan excelente.

Al Dr. Manolo Polaina, por ser el ejemplo de buena praxis. Por inculcarnos la importancia de reducir al máximo las complicaciones en los pacientes. Gracias por contagiarme tu pasión por la neurocirugía. Es, sin duda, el mejor regalo.

Al Dr. Yamín Chocrón por su gran labor como tutor y como amigo, enseñándome, acompañándome y apoyándome durante todos mis años de residente y seguir haciéndolo ahora desde la distancia.

Al Dr. José Luis Narros Giménez por su importante papel en la organización de la patología neuro-oncológica y su ayuda en los inicios del proyecto.

A todos los residentes con los que compartí horas de trabajo, dedicación y esfuerzo. Juntos crecimos como neurocirujanos y como personas. Sin vosotros el resultado no habría sido el mismo.

A todo el resto del servicio de Neurocirugía del Hospital Universitario Virgen del Rocío por haber formado parte de la etapa más bonita e importante, la residencia. Gracias por vuestros consejos, vuestro apoyo y vuestra confianza en mí.

Al Dr. Arráez, por darme la oportunidad de seguir creciendo y desarrollándome como neurocirujana en un gran servicio. Gracias por creer en mí.

A mi familia. Pilar básico y fundamental de mi vida.

A mi padre, José María Troya, quiero agradecerle todo. Su amor por la investigación contagiaba a todo el que estuviera cerca, incluida a mí. Gracias por tu humildad, tu sabiduría, tu dedicación.

Gracias por haber respetado siempre mis decisiones y acompañarme desde una posición reservada.

A mi madre, Rosario Castilla, quiero darle las gracias por estar siempre a mi lado. Gracias por los valores humanos que nos has inculcado a través de tus acciones cotidianas. Gracias por apoyar este trabajo y confiar en mi capacidad para llevarlo a cabo. Sin tu ayuda no habría tenido el tiempo necesario para hacerlo. Gracias.

A mis hermanos, José María y Javier Troya, por compartir todo conmigo. Gracias por estar siempre presentes, por cuidarme y por ayudarme cada vez que os necesito. La vida con vosotros es mucho más sencilla.

A Miguel, Nacho y Sofía. Por ser mi motivación, mi alegría y mi felicidad diaria. Tengo la suerte de contar con vosotros para llevar a cabo el proyecto más enriquecedor, la familia.

## ABREVIATURAS MÁS EMPLEADAS

5-ALA: Ácido 5-aminolevulínico

EOR: Extend of resection (% de resección tumoral)

E. St: Error estándar

IC 95%: Intervalo de confianza 95%

QT: Quimioterapia

MSS: Meses

RMN: Resonancia magnética

RT: Radioterapia

SLE: Supervivencia libre de enfermedad

SPV: Supervivencia

TMZ: Temozolamida

TTO: Tratamiento

VR: Volumen residual



# RESUMEN

## ***Introducción.***

El glioblastoma es el tumor cerebral primario más frecuente y agresivo. La cirugía resectiva seguida de radioterapia y quimioterapia se considera el tratamiento “gold-standar”. A pesar de ello, se trata de un tumor incurable, con un 100% de recidivas y una supervivencia media de 6-15 meses. El objetivo quirúrgico debe ser la resección completa comprobada mediante resonancia magnética cerebral post-quirúrgica. Sin embargo, no existe consenso en la literatura sobre lo que se considera resección completa y ningún estudio valora la posibilidad de re-intervenir precozmente, en el mismo ingreso, a aquellos pacientes con restos tumorales en la resonancia magnética post-quirúrgica. Tras la recidiva, la mayoría de los estudios aconsejan el tratamiento con quimioterapia, reservando la re-intervención para casos seleccionados. No obstante, no especifican qué tipo de quimioterapia, ni qué casos se consideran los idóneos para la re-intervención. La baja supervivencia de los pacientes no necesariamente se acompaña de un mal estado funcional. De hecho, hasta el momento de la recidiva los pacientes suelen ser independientes. A partir de la recidiva, existe un claro empeoramiento funcional seguido de un fallecimiento prematuro. No encontramos en la literatura estudios que valoren los factores que pueden ayudar a mantener un buen estado funcional en los pacientes durante el mayor tiempo posible.

## ***Objetivos.***

Valorar los factores que se relacionan con una mayor supervivencia y un mejor estado funcional, con especial atención a la interpretación de la resonancia magnética de control post-quirúrgica, la re-intervención precoz de los restos tumorales, el grado de resección tumoral conseguido y el tratamiento ofrecido en las recidivas.

## ***Pacientes y métodos.***

Se trata de un estudio retrospectivo sobre una serie homogénea de pacientes diagnosticados de glioblastoma entre 2014 y 2017 en el servicio de neurocirugía del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla. Los criterios de inclusión fueron: diagnóstico histológico basado en la edición de 2016 de la OMS, objetivo quirúrgico de resección completa, RMN de control post-quirúrgica precoz <72 horas tras la cirugía, tratamiento adyuvante con radioterapia y quimioterapia según protocolo Stupp y seguimiento mínimo de 24 meses. Estudiamos las características generales de la serie y los factores que se relacionaron con la supervivencia y el

estado funcional de los pacientes desde el diagnóstico hasta el fallecimiento. Tras la recogida de datos de la historia digital de cada paciente, se obtuvieron los datos de volumetría tumoral tanto en la resonancia de diagnóstico como en la resonancia de control post-quirúrgico. La volumetría se realizó en una estación de trabajo BrainLab mediante el software BrainLab iPlan Stereotaxy. Este software permitió, mediante el delineado de la lesión en todos los cortes de la RMN, obtener el volumen en centímetros cúbicos de forma precisa. Se definió resección completa cuando la resonancia de control post-quirúrgica mostraba un volumen residual = 0 cc. Se consideró resección parcial cuando el volumen residual fue > 0 cc. Se estudió la relación entre supervivencia y el resultado quirúrgico. La definición de recidiva se basó en los criterios de la Sociedad Americana de Oncología llamados Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group (RANO). Se estudió el tipo de tratamiento ofrecido en la recidiva y su influencia en el pronóstico. El estado funcional se valoró mediante la Escala Funcional de Karnofsky (KPS). Se consideró a los pacientes independientes cuando tenían una puntuación  $\geq 80$ , parcialmente dependientes cuando la puntuación era 50-70 y dependientes cuando la puntuación era  $\leq 40$ . Se realizó el análisis estadístico con la herramienta informática IBM SPSS Statistics 22. La normalidad se estudió con el test de Kolmogórov-Smirnov. El análisis univariante con los test Chi cuadrado, t-Student o Mann-Whitney según la normalidad. El análisis de supervivencia se realizó con los test Kaplan-Meier y Regresión de Cox. Se consideró estadísticamente significativo una  $p < 0,05$ .

### **Resultados.**

Se incluyeron 58 pacientes en el estudio. La supervivencia libre de enfermedad fue de 13,4 meses de media y 6 meses de mediana. La supervivencia global media de la serie fue de 20,9 meses y 14 meses de mediana. Los pacientes mantuvieron un buen estado funcional hasta los 16,6 meses.

Los factores que se relacionaron con la supervivencia global fueron: 1) Edad. A menor edad, mayor supervivencia ( $p=0,005$ ). 2) Intensidad de la captación de contraste en la RMN inicial. A mayor intensidad, menor supervivencia ( $p=0,012$ ). 3) Morfología de la captación de contraste en la RMN post-quirúrgica precoz. La morfología lineal fina se consideró resección completa. La morfología lineal-gruesa y nodular se consideraron resección parcial. Los pacientes con morfología lineal-fina tuvieron una supervivencia de 23,4 meses, en los pacientes con morfología lineal-gruesa fue de 12,9 y en los pacientes con morfología nodular fue de 28,5 meses ( $p=0,023$ ). La mayor supervivencia en los pacientes con restos nodulares se debió a las re-intervenciones precoces realizadas en esos pacientes. 4) Re-intervención precoz del resto

tumoral. Tras la 1ª cirugía, 34 pacientes mostraron restos tumorales en la resonancia de control. 11 pacientes fueron re-intervenidos consiguiendo resección completa en 10 de ellos. 23 pacientes no se re-intervinieron. Los pacientes re-intervenidos tuvieron una supervivencia media de 30,3 meses y 21 meses de mediana, frente a 12,7 meses de media y 10 meses de mediana en los pacientes dados de alta con restos tumorales ( $p=0,002$ ). 5) Resección completa: en el momento del alta 34 pacientes (58,6%) tenían resección completa (volumen residual = 0 cc) frente a 24 (41,37%) que tenían resección parcial. Los pacientes con resección completa tuvieron 26,4 meses de supervivencia respecto a 12,64 meses en los pacientes con resección parcial ( $p=0,002$ ) 6) A mayor volumen residual, menor era la supervivencia ( $p=0,000$ ). Si no es posible conseguir un volumen residual de 0 cc, al menos hay que conseguir un resto tumoral  $\leq 2$  cc ( $p=0,002$ ). 7) Motivo de la recidiva según los criterios RANO: 14 pacientes (28,6%) tuvieron aumento de más del 25% de la zona de contraste. 12 pacientes (24,5%) tuvieron aparición de una nueva lesión. 17 pacientes (34,7%) recidivaron por combinación de varios motivos. Los pacientes con nuevas lesiones tuvieron una supervivencia de 29,24 meses, los pacientes con aumento de más del 25% de la zona de contraste tuvieron una supervivencia de 18,6 meses y los pacientes que tuvieron combinación de varios motivos tuvieron una supervivencia de 12 meses ( $p=0,01$ ). 8) Tratamiento de la recidiva: 25 pacientes se trataron con quimioterapia, 10 pacientes se re-intervinieron, a 9 pacientes no se les ofreció ningún tratamiento. Los pacientes que mejor supervivencia tuvieron fueron los tratados con una quimioterapia diferente a la temozolamida (30,8 meses), los pacientes re-intervenidos tuvieron 24,5 meses de supervivencia y los pacientes tratados con temozolamida tuvieron 12,59 meses de supervivencia ( $p=0,006$ ). Los pacientes con recidiva por aparición de nueva lesión lo hacían, mayoritariamente, en zonas elocuentes, se trataban con una quimioterapia diferente a temozolamida, principalmente nitrosoureas, y eran los que mayor supervivencia tenían ( $p<0,05$ ).

Los factores que se relacionaron con el estado funcional de los pacientes fueron: 1) Resección completa. Los pacientes con resección completa fueron independientes hasta los 15,2 meses respecto a 9,3 meses en pacientes con resección parcial ( $p=0,032$ ). 2) Volumen residual menor a 2 cc. Los pacientes con volumen residual  $\leq 2$  cc tuvieron un buen estado funcional hasta los 13,6 meses respecto a 9,9 meses en pacientes con volumen residual  $> 2$  cc ( $p=0,036$ ). 3) Tipo de quimioterapia empleada en la recidiva. La temozolamida se relacionó con un peor estado funcional ( $p=0,027$ ). La re-intervención precoz no se relacionó con un mayor número de complicaciones post-quirúrgicas ni con un peor estado funcional de los pacientes ( $p=0,1$ ).

### ***Conclusiones.***

A pesar de la corta esperanza de vida de los pacientes con glioblastoma, la resección completa con un volumen residual de 0 cc o, al menos,  $\leq 2$  cc favorecen una mayor supervivencia y buen estado funcional durante más tiempo. La morfología lineal-gruesa y nodular en la RMN de control post-quirúrgica precoz deben considerarse como resto tumoral. La re-intervención precoz es una opción terapéutica que ayuda a conseguir la resección completa sin empeorar el estado funcional de los pacientes. El tratamiento de la recidiva mediante quimioterapia tipo nitrosourea mejora el pronóstico tanto vital como funcional por encima de la cirugía y de otros quimioterápicos.

1. INTRODUCCIÓN .....	1
1.1. CLASIFICACIÓN, GLIOMAGÉNESIS Y RADIOGENÓMICA .....	1
1.1.1. Clasificación.....	1
a) Gliomas difusos de bajo grado. Grado II WHO.....	3
b) Gliomas malignos. Grados III y IV de la WHO. Glioblastoma. ....	5
1.1.2. Gliomagénesis de los glioblastomas.....	11
a) Marcadores genéticos y epigenéticos.....	12
b) Alteraciones mesenquimales. ....	12
1.1.3. Radiogenómica y técnicas de resonancia magnética avanzadas .....	14
1.2. TRATAMIENTO DE LOS GLIOBLASTOMAS DE RECIENTE DIAGNÓSTICO.....	18
1.2.1. Tratamiento quirúrgico de los glioblastomas de reciente diagnóstico.....	18
1.2.2. Herramientas intra y postoperatorias para el control de la exéresis tumoral.....	26
1.2.3. Tratamiento oncológico adyuvante .....	38
1.2.4. Factores pronóstico.....	40
a) Edad.....	41
b) Estado funcional pre-quirúrgico (KPS) .....	41
c) Factores genéticos.....	41
d) Factores radiológicos .....	41
e) Factores quirúrgicos.....	42
f) Factores post-quirúrgicos .....	42
1.3. TRATAMIENTO DE LA PROGRESIÓN TUMORAL .....	42
1.3.1. Valoración de la respuesta al tratamiento.....	43
1.3.2. Tratamiento de la progresión.....	46
a) Tratamiento médico.....	46
b) Tratamiento quirúrgico. ....	47
c) Re-irradiación .....	49
1.4. COMPLICACIONES POST-QUIRÚRGICAS Y ESTADO FUNCIONAL.....	50
2. JUSTIFICACIÓN CLÍNICA.....	57
3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	59
3.1. HIPÓTESIS .....	59
3.2. OBJETIVO PRINCIPAL .....	59
3.3. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	59
4. PACIENTES Y MÉTODOS .....	61
4.1. PACIENTES .....	61

4.1.1. Criterios de inclusión.....	61
4.1.2. Criterios de exclusión .....	61
4.2. VARIABLES DE ESTUDIO .....	62
4.2.1. Variables epidemiológicas y clínicas .....	62
4.2.2. Variables radiológicas.....	63
4.2.3. Variables quirúrgicas.....	64
4.2.4. Variables oncológicas.....	64
4.2.5. Variables pronósticas: funcionales y vitales.....	65
4.3. RECOGIDA DE DATOS .....	65
4.3.1. Obtención de las variables .....	65
4.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	74
5. RESULTADOS .....	77
5.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, RADIOLÓGICA, QUIRÚRGICAS Y PRONÓSTICAS.....	77
5.2. FACTORES RELACIONADOS CON LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD, SUPERVIVENCIA GLOBAL Y ESTADO FUNCIONAL.....	86
5.2.1. Factores que influyeron en la supervivencia.....	86
a) Factores clínicos pre-quirúrgicos .....	86
b) Factores radiológicos pre-quirúrgicos.....	86
c) Factores quirúrgicos .....	88
i) Influencia de la re-intervención precoz en la SLE y SPV global.....	92
ii) Influencia de la resección completa en la SLE y SPV global .....	96
d) Factores clínicos post-quirúrgicos.....	99
5.2.2. Factores que influyeron en el pronóstico funcional y en las complicaciones post- quirúrgicas.....	101
a) Factores relacionados con el tiempo hasta la dependencia parcial y total .....	101
i) Factores clínicos pre-quirúrgicos .....	101
ii) Factores radiológicos pre-quirúrgicos.....	101
iii) Factores quirúrgicos .....	101
iv) Factores clínicos post-quirúrgicos .....	103
b) Factores relacionados con las complicaciones post-quirúrgicas y el estado funcional al alta.....	103
i) Factores pre-quirúrgicos y quirúrgicos relacionados con las complicaciones .....	103
ii) Factores pre-quirúrgicos y quirúrgicos relacionados con el estado funcional al alta (KPS) .....	103
iii) Relación entre las complicaciones post-quirúrgicas y el estado funcional al alta	105
5.3. INFLUENCIA DEL VOLUMEN RESIDUAL EN EL PRONÓSTICO .....	106
5.3.1. Pronóstico vital y funcional según resto tumoral mayor o menor a 2 cc .....	106

5.3.2. Identificación de un punto de corte en el volumen residual tumoral a partir del cual el pronóstico de nuestra serie empeoró.....	109
5.3.3. Comparación del valor pronóstico entre medir volumen de resto tumoral o porcentaje de resección .....	112
5.4. INFLUENCIA DEL TRATAMIENTO DE LAS RECIDIVAS EN EL PRONÓSTICO.....	113
5.4.1. Influencia en la supervivencia .....	113
5.4.2. Influencia en el estado funcional .....	117
5.5. ANÁLISIS MULTIVARIANTE .....	117
6.DISCUSIÓN.....	119
6.1. SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD Y SUPERVIVENCIA GLOBAL.....	119
6.1.1. Selección de pacientes .....	119
6.1.2. Factores no modificables pre-quirúrgicos.....	121
6.1.3. Factores modificables .....	124
a) Técnica quirúrgica .....	125
b) RMN de control post-quirúrgica .....	125
c) Re-intervención precoz .....	126
d) Resección completa .....	129
f) Porcentaje de resección vs volumen residual.....	134
g) Tratamiento oncológico adyuvante .....	135
h) RMN de control ambulatoria .....	136
6.1.4. Recidiva tumoral .....	137
a) Patrón radiológico .....	137
b) Tratamiento de las recidivas .....	137
i) Relación entre tratamiento y elocuencia de la recidiva.....	138
ii) Relación entre tratamiento ofrecido y motivo de la recidiva .....	139
iii)Papel de la re-intervención en la recidiva .....	139
iv) Papel de la quimioterapia en la recidiva .....	141
6.1.5. Análisis multivariante .....	142
6.2. COMPLICACIONES POST-QUIRÚRGICAS Y ESTADO FUNCIONAL.....	143
6.3. LIMITACIONES Y BONDADDES .....	148
7. CONCLUSIONES .....	153
8. REFERENCIAS .....	155



# 1. INTRODUCCIÓN

---

Los tumores cerebrales se consideran, con una estimación de 13.110 muertes al año, uno de los más resistentes y malignos en la especie humana, con una proyección futura de incremento en ambas variables <sup>(1)</sup>.

Entre los tumores cerebrales primarios, el glioblastoma (GB) se considera el más frecuente y más agresivo de todos. Supone el 40% de todos los tumores primarios y el 80% de todos los tumores malignos en el sistema nervioso central (SNC) <sup>(2)</sup>. En Europa y Estados Unidos tiene una incidencia de 3-4 casos por 100.000 habitantes por año, afectando a pacientes de cualquier edad con un pico de incidencia entre los 65-75 años. Es más frecuente en varones y en caucásicos. A pesar del tratamiento multimodal, la media de supervivencia en estos pacientes es baja, entre 6 y 15 meses, superando el año de supervivencia menos del 50% de los pacientes <sup>(3)</sup>.

Dada la agresividad, resistencia al tratamiento y alta mortalidad asociada al glioblastoma, existen múltiples estudios y trabajos de investigación cuyo objetivo es conocer el comportamiento tumoral para poder mejorar el tratamiento ofrecido a los pacientes.

## 1.1. CLASIFICACIÓN, GLIOMAGÉNESIS Y RADIOGENÓMICA

### 1.1.1. Clasificación

Los glioblastomas forman parte de un conjunto de tumores cerebrales primarios denominados “tumores gliales o gliomas”. Tradicionalmente los gliomas se han clasificado en astrocitomas, oligodendrogliomas u oligoastrocitomas, según las células tumorales derivasen de los astrocitos, oligodendrocitos o ambos, respectivamente.

Los gliomas son entidades muy heterogéneas entre sí existiendo también grandes variaciones dentro de un mismo tipo de glioma, como ocurre con los glioblastomas. A consecuencia de esto, a lo largo de los últimos 100 años han aparecido múltiples clasificaciones que intentan ordenar esta heterogeneidad. Actualmente, la clasificación “gold standar” es la establecida por la WHO/OMS (World Health Organization/ Organización Mundial de la Salud) la cual otorga un grado histológico (del II al IV) basándose en características histopatológicas y moleculares. La WHO ha publicado desde 1979 cinco clasificaciones actualizadas sobre la anterior. La primera fue en 1979, después 1993, 2000, 2007 y recientemente ha salido publicada la clasificación de

2021<sup>(4)</sup>. En 2016 publicaron una edición sobre la clasificación de 2007. Esta edición de 2016 es la empleada para la elaboración de esta tesis doctoral<sup>(5)</sup>.

Hasta 2016 las clasificaciones se basaban únicamente en aspectos histológicos para diagnosticar los gliomas. La atipia nuclear, la mitosis, la proliferación microvascular y la necrosis determinarían el grado de malignidad (del II al IV) de la muestra analizada<sup>(6)</sup>. Los tumores que sólo tenían 1 de estas características (atipia nuclear) eran tumores grado II o gliomas difusos. Los que tenían 2 de estas 4 características (atipia nuclear y mitosis) eran tumores grado III o gliomas anaplásicos. Los que tenían 3 de las 4, o las 4 (atipia nuclear, mitosis, proliferación microvascular y/o necrosis) eran los gliomas grado IV o glioblastoma<sup>(5)</sup>. En la edición del 2016, las características histológicas comentadas quedaban en un segundo plano, relegadas por las características genéticas y moleculares de los tumores. A cada tipo de glioma se le otorga unas características histológicas y moleculares determinadas. Ambos datos se tenían en cuenta en esta nueva clasificación. No obstante, ante una situación de controversia entre los datos arrojados por la histología y los ofrecidos por la genética, ésta última definiría el tipo de tumor ante el que nos encontramos. A partir de 2016 se generó una nueva nomenclatura la cual consta de dos partes: la primera parte hace mención a las características histológicas y grado tumoral y la segunda parte a información genética necesaria para el diagnóstico. Ambas partes van seguidas de una coma. Si una entidad tiene 2 mutaciones necesarias para su diagnóstico, se incluirán las dos. Ejemplo: *oligodendroglioma anaplásico, IDH-mutado, 1p19q co-deleccionado* (hasta la primera coma está el dato histológico, tras la primera coma los datos moleculares). Cuando los tumores no tienen la mutación determinada se les designa como wildtype (no mutado, salvaje, nativo...). Cuando no se puede hacer la determinación genética (por falta de recursos, por falta de material tumoral necesario...) se designa como NOS (not otherwise specified) y el diagnóstico en estos casos estará basado únicamente en la histología.

En la edición de 2016 la mutación que más determinaba el tipo de tumor era la IDH, tanto la IDH1 como la IDH2. Generalmente aparece en pacientes jóvenes con gliomas de bajo grado o glioblastomas secundarios. Muchos estudios han demostrado que el comportamiento biológico y clínico de los tumores IDH-mutados es sustancialmente diferente a los tumores IDH-wildtype<sup>(7)</sup>. Por otro lado, la co-delección 1p19q determinaba el diagnóstico de oligodendroglioma, sin que pudiera existir un astrocitoma con la co-delección (es decir, co-delección 1p19q es igual a decir oligodendroglioma). En la clasificación de 2021 se añaden mutaciones nuevas que determinan el diagnóstico y el grado histológico. Respecto a las clasificaciones previas, la nomenclatura establecida a partir de 2021 simplifica la terminología considerablemente. A partir de 2021 hay sólo 3 posibles tipos de gliomas dentro de los astrocitomas difusos de los

adultos: 1) Astrocitomas, IDH-mutados, 2) Oligodendrogliomas, IDH-mutados y 1p/19q codeleccionado y 3) Glioblastoma, IDH-wildtype. En la clasificación de 2016 los tumores IDH-mutados podían ser 3: Astrocitoma difuso, IDH-mutado (grado II), astrocitoma anaplásico, IDH-mutado (grado III) y glioblastoma, IDH-mutado (grado IV). Desde 2021 pasan a llamarse astrocitoma, IDH-mutado y posteriormente se le da grado 2, 3 o 4 según las características histológicas. Con esta nueva clasificación desaparece el término glioblastoma, IDH-mutado (desde 2021 se considera astrocitoma, IDH-mutado grado 4). Además en vez de emplear números romanos se emplean números arábigos <sup>(4)</sup> (Tabla 1).

Para los astrocitomas difusos de adulto IDH-wildtype se ha demostrado que la presencia de la mutación de TERT, la amplificación del gen EGFR y/o la ganancia del cromosoma 7 o pérdida del cromosoma 10 son suficientes para asignar el grado más alto. Por tanto, se diagnostica de Glioblastoma, IDH-wildtype cuando haya proliferación microvascular o necrosis o mutación del promotor TERT o amplificación del gen EGFR o +7/-10 cr <sup>(4)</sup>.

Tabla 1. Nomenclatura de los tumores gliales según las últimas clasificaciones de la WHO

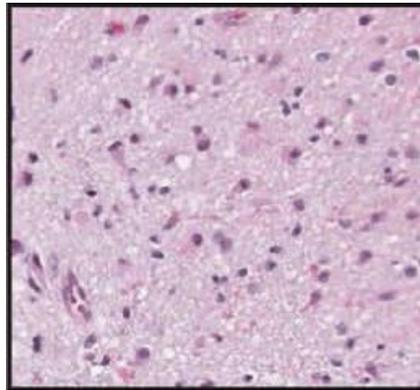
2016	2021	Alt. genéticas
Astrocitoma difuso, IDH-mutado (grado II)	Astrocitoma, IDH-mutado grado 2	IDH1, IDH2, ATRX, TP53, CDKN2A/B
Astrocitoma anaplásico, IDH-mutado (grado III)	Astrocitoma, IDH-mutado grado 3	
Glioblastoma, IDH-mutado (grado IV)	Astrocitoma, IDH-mutado grado 4	
Oligodendroglioma difuso, IDH-mutado, 1p19q-codeleccionado (grado II)	Oligodendroglioma, IDH-mutado, 1p19q-codeleccionado grado 2	IDH1, IDH2, 11p/19q, TERT, CIC, FUBP1, NOTCH1
Oligodendroglioma anaplásico, IDH-mutado, 1p19q-codeleccionado (grado III)	Oligodendroglioma, IDH-mutado, 1p19q-codeleccionado grado 3	
Glioblastoma, IDH-wildtype (grado IV).	Glioblastoma, IDH-wildtype grado 4	IDH-wildtype, TERT, EGFR, cr. 7/10.

A continuación, resaltaremos las principales características clínicas de los gliomas según su grado tumoral. Dado que nuestra tesis doctoral se basa en la edición de 2016, en adelante emplearemos la terminología establecida en dicha clasificación.

*a) Gliomas difusos de bajo grado. Grado II WHO.*

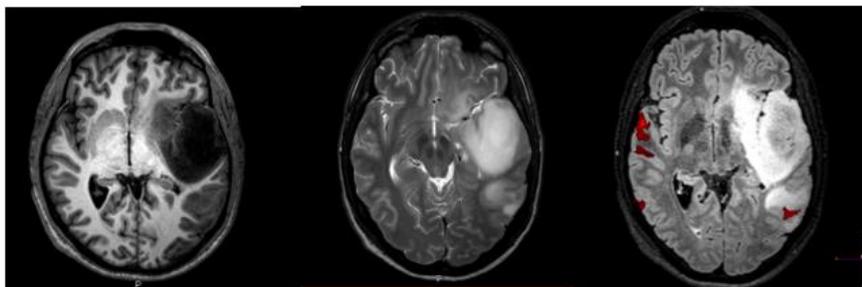
Clásicamente dentro de los gliomas grado II encontramos el astrocitoma difuso grado II, el oligodendroglioma difuso grado II y el oligoastrocitoma difuso grado II.

Histológicamente se caracterizan por ser neoplasias hipercelulares bien diferenciadas con un pleomorfismo celular mínimo y con atipia nuclear (característica que le otorga la propiedad de glioma difuso). El índice mitótico es bajo, hay ausencia de necrosis y de proliferación microvascular. Los bordes de la lesión entre tejido tumoral y tejido cerebral sano están mal definidos, existe infiltración de la sustancia gris por células tumorales (Figura 1).



*Figura 1- Histología típica de un astrocitoma difuso grado II WHO. Atipia nuclear, sin mitosis, sin proliferación microvascular ni necrosis (6)*

En resonancia magnética nuclear (RMN) estos tumores son hipointensos en T1 y sin captación de contraste tras la administración de gadolinio. La secuencia más idónea para visualizar la lesión es el FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery) ya que se visualiza una lesión ocupante de espacio hiperintensa (Figura 2) <sup>(2)</sup>.



*Figura 2 - RMN de paciente con astrocitoma difuso de bajo grado. Lesión hipointensa en T1 (imagen izquierda), hiperintensa en T2 (imagen central) y en FLAIR (imagen derecha). RMN funcional en la que se aprecia área del lenguaje parcialmente incluida en zona de tumor difuso (Imágenes cedidas por el Dr. Márquez Rivas).*

El tratamiento general para los gliomas difusos es la resección quirúrgica. Por su naturaleza infiltrante la resección completa no suele ser posible y se aboga por una resección lo más amplia posible. En cuanto al uso o no de tratamiento adyuvante con radioterapia +/- quimioterapia está en continua revisión dado lo controvertido del tema. Hay autores que defienden la resección quirúrgica seguida de una observación estrecha mientras que otros defienden el tratamiento

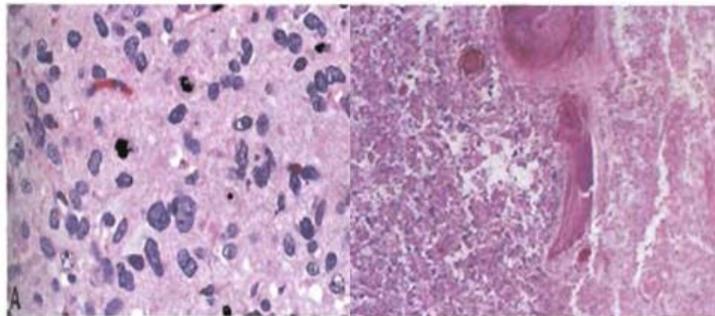
adyuvante tras la resección (8) (9) (10). Ésta última actuación terapéutica es la más empleada actualmente.

*b) Gliomas malignos. Grados III y IV de la WHO. Glioblastoma.*

Dentro de los tumores gliales malignos o de alto grado existen 4 variedades histológicas: los astrocitomas anaplásicos (grado III), los oligodendrogliomas anaplásicos (grado III), los oligoastrocitomas anaplásicos (grado III) y los glioblastomas (grado IV).

Los glioblastomas son los tumores gliales malignos más frecuentes y suponen casi la mitad de todos ellos. Dada la alta capacidad infiltrativa a otras zonas cerebrales, el tratamiento curativo en este tipo de tumores no es posible.

Histológicamente, los gliomas de alto grado se caracterizan por hiper celularidad, pleomorfismo celular, atipia nuclear y proliferación microvascular, con células tumorales individuales que se infiltran en el parénquima cerebral sano. Mientras que los criterios anteriores aparecen en cualquier grado (III y IV) de tumor glial maligno, la necrosis es una característica patognomónica de los grado IV o glioblastoma de acuerdo a la clasificación de la WHO (Figura 3) <sup>(6)</sup>.



*Figura 3 - Izquierda: corte histológico típico en hematoxilina eosina de un astrocitoma anaplásico WHO III. Hiper celularidad, con núcleos atípicos y mitosis. Derecha: glioblastoma WHO IV con necrosis, proliferación microvascular y trombosis vascular asociada (6).*

La supervivencia en los gliomas de alto grado es drásticamente menor que en los gliomas de bajo grado. A medida que aumentamos en grado, la supervivencia es menor. Los gliomas malignos grado III WHO aparecen entre la 3<sup>a</sup>-4<sup>a</sup> década de la vida (media de edad de 41 años) con una supervivencia media de 24-36 meses. En los glioblastomas grado IV WHO la supervivencia es de 6-15 meses. Una vez que los gliomas de alto grado recurren, la supervivencia no es mayor a un año (Tabla 2) <sup>(6,11)</sup>.

Tabla 2. Clasificación histológica de los astrocitomas. Características clínicas.

Grado	Terminología	Histología	Edad al diagnóstico	Ratio H/M	Supervivencia (años)
II	Astrocitoma difuso	Atipia nuclear	34	1,18 : 1	5 (2-12)
III	Astrocitoma anaplásico	Atipia nuclear, mitosis	42	1,8 : 1	2 (1-5)
IV	Glioblastoma	Atipia nuclear, mitosis, proliferación microvascular y necrosis	53	1,5: 1	1 (6-15)

El **glioblastoma grado IV** es el tumor glial más frecuente en adultos y el más agresivo. Este comportamiento agresivo conlleva la infiltración del cerebro adyacente o la afectación a distancia y/o del hemisferio contralateral a través del cuerpo calloso (Figura 4). El glioblastoma supone el 12-16% de todos los tumores cerebrales con una incidencia de 3-4 casos nuevos por 100.000 habitantes al año. Aunque pueden aparecer a cualquier edad, típicamente aparecen entre los 45 y los 75 años con un predominio en varones. Generalmente aparecen a nivel supratentorial, aunque pueden afectar a cualquier localización del sistema nervioso central. Pueden afectar un solo lóbulo, varios lóbulos contiguos o varios lóbulos no contiguos. La clínica va a estar relacionada con la localización, siendo la cefalea, náuseas y crisis epiléptica las presentaciones más frecuentes.

Radiológicamente los glioblastomas muestran un realce periférico tras la administración de contraste. No obstante, existen raras ocasiones en los que puede haber escasa o nula captación tras la administración de gadolinio <sup>(12)</sup>. En la secuencia T1 sin contraste aparecen como una masa hipointensa rodeada de edema vasogénico. En la secuencia T2 y FLAIR muestran una zona de hiperintensidad correspondiente a edema e infiltración tumoral (Figura 4).

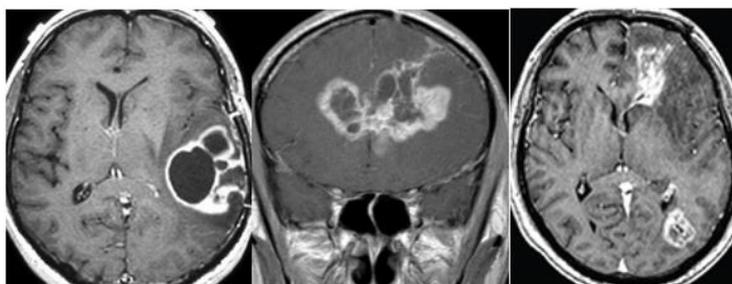


Figura 1 - Glioblastoma en secuencia T1 con contraste. Captación periférica irregular con anillo necrótico central y edema perilesional hipointenso (Imágenes cedidas por el Dr. Márquez Rivas).

Para la localización tumoral, Sawaya y colaboradores describieron 3 grados funcionales según estuviera el tumor en área no elocuente (grado I), cercano a área elocuente (grado II) o en área elocuente (grado III) (Tabla 3) <sup>(13)</sup>.

Tabla 3: Grado tumoral según la localización funcional (Sawaya)

<b>Grado</b>	<b>Localización funcional</b>
Grado I: no elocuente	Frontal o temporal polar Parieto-occipitales derechas Hemisferios cerebelosos
Grado II: adyacente a zona elocuente	Cercano a zona motora o sensitiva Cercano a cisura calcarina Cercano a zona del habla Cercano a tronco cerebral
Grado III: zona elocuente	Corteza motora o sensitiva Corteza visual Zona del lenguaje Cápsula interna, ganglios basales, tronco cerebral

En 2001 Lacroix y colaboradores publicaron un estudio en el que describían de una manera objetiva características radiológicas propias de los glioblastomas en relación al efecto masa, edema y captación de contraste <sup>(14)</sup>. Aunque en estudios posteriores no se ha seguido haciendo alusión a esta clasificación, nos parece adecuado comentarlo ya que, utilizando herramientas objetivas, la homogeneidad entre estudios y artículos publicados será mayor (Tabla 4).

Tabla 4: características radiológicas (Lacroix)

<b>Característica</b>	<b>Grado</b>
<b>Efecto masa</b>	
Sin efecto masa	0
Desplazamiento de línea media <0,5cm	1
Desplazamiento de línea media 0,5- 1 cm	2
Desplazamiento de línea media > 1cm	3
<b>Edema</b>	
Sin edema	0
Menor al volumen tumoral (de contraste)	1
Igual al volumen tumoral (de contraste)	2
Mayor al volumen tumoral (de contraste)	3
<b>Captación de contraste</b>	
Sin captación	0
Captación baja-intermedia	1
Captación intermedia-alta	2
Intensidad alta (similar a la grasa)	3

Respecto al tratamiento, el régimen más utilizado incluye la intervención quirúrgica para exéresis de la lesión o para biopsia diagnóstica seguido de radioterapia y quimioterapia <sup>(2, 15)</sup>.

La cirugía se considera el pilar básico e inicial en el tratamiento de los glioblastomas. Los beneficios de la exéresis tumoral incluyen: disminución de la carga tumoral, del efecto masa y de la necesidad de corticoides. Además, proporciona mayor cantidad de tejido tumoral para analizar, lo cual es muy útil dada la heterogeneidad intratumoral de estas lesiones.

La radioterapia ha demostrado también ser un tratamiento eficaz administrado tras la resección quirúrgica. Además, tras la publicación en 2005 de un estudio llevado a cabo por Stupp <sup>(16)</sup>, el ciclo de radioterapia consiste en la administración de 60Greys a lo largo de 6 semanas junto con temozolamida.

Los glioblastomas pueden ser lesiones primarias, es decir, aparecen de novo sobre un tejido cerebral sano. O pueden ser lesiones secundarias, siendo la progresión maligna de un glioma de bajo grado. Los glioblastomas primarios aparecen en edades mayores (en torno a los 65 años) y tienen un peor pronóstico. Los glioblastomas secundarios, al provenir de gliomas difusos, aparecen en edades más tempranas (en torno a los 45 años) y suelen tener un mejor pronóstico. La diferencia de pronóstico entre el primario y el secundario se debe a la presencia de diferentes mutaciones en cada uno de los tipos <sup>(5)</sup>.

Macroscópicamente suelen ser grandes y mal definidos. En el corte histológico macroscópico tienen una apariencia grisácea con zonas amarillentas correspondientes a la necrosis y, en ocasiones, zonas de color rojo debido a micro hemorragias intratumorales. Estas características tumorales que se visualizan ya en el corte macroscópico, dan una idea de la heterogeneidad de los glioblastomas, los cuales se han llamado clásicamente (hasta la edición de la clasificación de la WHO en 2016) glioblastoma multiforme (Figura 5) <sup>(6)</sup>.



*Figura 5 - Corte macroscópico de cerebro con glioblastoma. Lesión muy heterogénea, con zona de necrosis y sagrado intralesional (6).*

Microscópicamente es una neoplasia altamente vascularizada y pobremente diferenciada compuesta por astrocitos pleomorfos. Los núcleos pueden ser hipercromáticos, con células de diferentes formas y tamaño. Una característica típica de estos tumores es la visualización de

células malignas infiltrando fibras de sustancia blanca de cerebro sano. Esta característica no es posible apreciarla macroscópicamente durante la resección tumoral. Debido a ello, los límites entre tejido tumoral y tejido sano son difíciles de encontrar conllevando un reto quirúrgico. Los glioblastomas siempre muestran un aumento del pleomorfismo celular con un alto índice mitótico, necrosis y proliferación microvascular. El porcentaje de Ki-67 está entorno al 15-20%, lo cual supone un alto índice de proliferación. Hay ocasiones en los que no aparece una celularidad ni un pleomorfismo tan elevado, haciendo recordar la muestra a los gliomas difusos. Es estos casos, probablemente se trate de una forma secundaria. Histológicamente existen variantes de glioblastoma diferentes a la clásica. Se tratan de los *glioblastomas de células pequeñas* (células con pequeño núcleo y escaso citoplasma), *glioblastoma de células gigantes* (grandes células con varios núcleos en su interior) y *gliosarcoma* (compuesto por células gliales y células sarcomatosas). Estas últimas parecen derivar de una metaplasia del componente glial. Todas estas variantes son también grado IV y tiene tratamiento y pronóstico similar a los glioblastomas clásicos (Figura 6) <sup>(2)</sup>. En 2006 Philips y colaboradores publicaron un estudio sobre 3 tipos moleculares dentro de los gliomas de alto grado (WHO III y IV) <sup>(17)</sup>, ejemplificando una vez más la heterogeneidad de estos tumores: proneural (*PN*), proliferativo (*Prolif*) y mesenquimal (*Mes*) (Tabla 5).

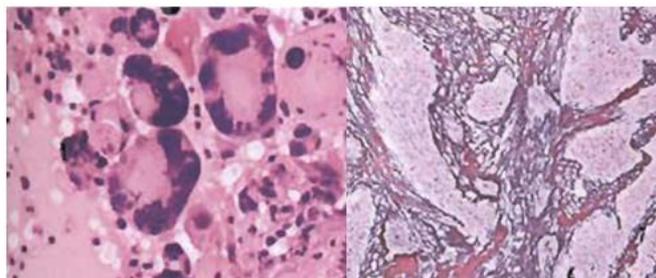


Figura 6 - Izquierda: glioblastoma de células gigantes, poli-nucleadas. Derecha: gliosarcoma, componente glial y sarcomatoso (6).

Basándonos en la clasificación de 2016 los glioblastoma se dividen en glioblastoma, IDH-mutado, glioblastoma, IDH-wildtype o glioblastoma, NOS. Al contrario de lo que sucede con los astrocitomas grado II y III, los glioblastoma IDH-mutados son sólo el 10% de los casos y suelen ser glioblastomas secundarios, evolucionados desde astrocitoma difuso, IDH-mutado. Los glioblastomas, IDH-wildtype son el 90% de los casos, son glioblastomas primarios, afectan a pacientes > de 55 años y tienen peor pronóstico. Por lo tanto, la mutación IDH es un factor pronóstico favorable. Tanto es así que se ha visto en algunos estudios que un glioblastoma, IDH-mutado puede tener mejor pronóstico que un astrocitoma anaplásico, IDH-wildtype <sup>(7)</sup>. A partir

de la clasificación de 2021, los glioblastomas que tienen la mutación IDH pasan a llamarse astrocitomas, IDH-mutado grado 4. Los glioblastomas son sólo aquellos que no tienen la mutación IDH y que, además, pueden asociar otras mutaciones como TERT, amplificación EGFR, ganancia del cromosoma 7 y pérdida del cromosoma 10<sup>(4)</sup> (Tabla 6).

Tabla 5. Resumen de los subtipos moleculares

	<b>Proneural</b>	<b>Proliferativo</b>	<b>Mesenquimal</b>
<b>Grado histológico</b>	Grado III WHO o grado IV (con o sin necrosis)	Grado IV con necrosis	Grado IV con necrosis
<b>Morfología celular</b>	Astrocitos u oligodendrocitos	Astrocitos	Astrocitos
<b>Evolución</b>	Tumor 1º. En la recidiva puede mantenerse o evolucionar a <i>MES</i>	Tumor 1º. En la recidiva puede mantenerse o evolucionar a <i>MES</i>	Tumor 1º o proveniente de las otras clases.
<b>Edad</b>	40 años	50 años	50 años
<b>Pronóstico</b>	Supervivencia mayor	Supervivencia menor	Supervivencia menor
<b>Marcadores</b>	DLL3, BCAN	PCNA, TOP2A	VEGF, CD44
<b>Ganancia/pérdida de Cr.</b>	Ninguna	Ganancia del cr. 7 y pérdida del 10	Ganancia del cr. 7 y pérdida del 10
<b>PTEN</b>	Intacto	Pérdida PTEN	Pérdida PTEN
<b>EGFR</b>	Normal	Amplificación EGFR	Amplificación EGFR

Tabla 6. Características principales de los glioblastomas según la mutación IDH

	<b>glioblastoma, IDH-wildtype</b>	<b>glioblastoma, IDH-mutado</b>
<b>Precursor</b>	No identificable	Astrocitoma difuso Astrocitoma anaplásico
<b>Porcentaje</b>	90%	10%
<b>Edad media</b>	62 años	44 años
<b>Ratio H:M</b>	1,42 : 1	1,05 : 1
<b>Historia de evolución</b>	4 meses	15 meses
<b>Supervivencia media</b>		
<b>Cx + RT</b>	9,9 meses	24 meses
<b>CX+ RT+QT</b>	15 meses	31 meses
<b>Localización</b>	Supratentorial	Preferentemente frontal
<b>Necrosis</b>	Extensa	Limitada
<b>Mutación TERT</b>	72%	26%
<b>Mutación TP53</b>	27%	81%
<b>Mutación ATRX</b>	Excepcional	71%
<b>Amplificación EGFR</b>	35%	Excepcional
<b>Mutación PTEN</b>	25%	Excepcional

### 1.1.2. Gliomagénesis de los glioblastomas

La definición de gliomagénesis es la disfunción o alteración de las vías de regulación celular que hacen que se produzca una transformación compleja en el fenotipo de las células, con la consiguiente aparición de un tumor glial <sup>(2)</sup>.

Esta transformación supone una amplificación o sobreexpresión de oncogenes junto con una pérdida o bloqueo de expresión de genes supresores de tumores. No obstante, el mecanismo por el cual aparecen y se desarrollan los gliomas (de bajo o alto grado) continúa siendo desconocido. La primera teoría descrita defiende que estos tumores aparecen por la acumulación de alteraciones genéticas producidas en una célula glial ya diferenciada (en los astrocitos u oligodendrocitos). La división de estas células mutadas daría lugar al crecimiento y perpetuación del tumor cerebral (Figura 7). La segunda teoría, más moderna y cada vez más defendida, es que existen células madre tumorales las cuales aparecen por mutaciones en las células madre neuronales. Estas células madre tumorales tienen la capacidad de diferenciarse en cualquier estirpe celular neuronal dando lugar a células tumorales ya diferenciadas. Por otro lado, tienen la capacidad de dividirse y auto-renovarse para crear más células madre tumorales, lo cual explicaría la perpetuidad, resistencia y recidiva a pesar del tratamiento <sup>(2, 3, 6, 18, 19)</sup>.

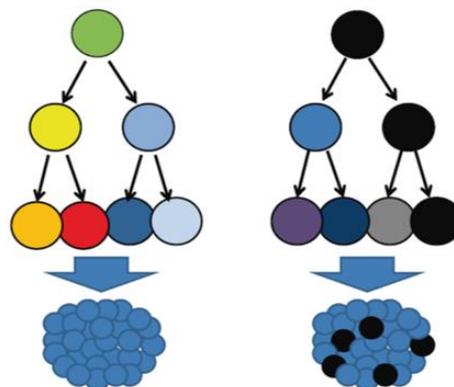


Figura 7 - Teorías sobre la gliomagénesis. Izquierda: teoría mutacional. Derecha. Teoría de las células madre tumorales <sup>(2)</sup>.

Existen multitud de alteraciones genéticas presentes en todos los gliomas en general, y en los glioblastomas en particular. Existe una sobreexpresión de oncogenes, entre los que destacan el factor de crecimiento derivado de plaquetas y sus receptores (PDGF y PDGFR), el factor de crecimiento epidérmico y sus receptores (EGF y EGFR), Ras, alteración de la vía Akt, mTOR. Existe también una disminución o bloqueo en la expresión de los genes supresores de tumores como el p53, retinoblastoma, PTEN<sup>(2)</sup>. Además de estas (y otras) alteraciones genéticas, existen también fenómenos epigenéticos (no cambian la genética, pero son capaces de alterar la expresión de enzimas y proteínas que protegen el ADN) como es la metilación de MGMT.

También los cambios en las células mesenquimales favorecen el crecimiento y resistencia de los tumores gliales <sup>(18)</sup>.

El objetivo final de todo este campo de investigación es conseguir un tratamiento dirigido contra las alteraciones genéticas que exprese cada tipo tumoral (20). A pesar de los múltiples estudios y ensayos ya publicados y los que están en vías de publicación, este objetivo queda aún lejos de nuestro alcance y nos encontramos en el punto inmediatamente anterior a él: el conocimiento de la genética para poder clasificar y pronosticar la supervivencia de los tumores gliales (tanto de bajo como de alto grado).

#### *a) Marcadores genéticos y epigenéticos*

La caracterización de los tumores malignos suele hacerse a través del análisis molecular y la detección de biomarcadores tumorales. Existen dos clases de marcadores: los pronósticos y los predictivos <sup>(21)</sup>.

Los marcadores *pronóstico* son los que proporcionan información sobre la historia natural de la enfermedad, independientemente del tratamiento recibido.

Los marcadores *predictivos* son los que proporcionan información sobre el pronóstico esperado tras la realización de alguna intervención terapéutica. Un biomarcador se considera predictivo cuando la eficacia de los tratamientos es diferente para los pacientes con marcador positivo que para los pacientes con marcador negativo <sup>(20)</sup>.

En la tabla 7 y figura 8 describimos algunos de los marcadores más relacionados con la aparición de los glioblastomas <sup>(5, 8, 9, 12, 16, 20-26)</sup>.

#### *b) Alteraciones mesenquimales.*

En los últimos años se está empezando a hablar en la literatura de si, además de las células tumorales propiamente dichas, existe algún otro componente que influya en la formación y pronóstico de los glioblastomas.

Como describen Yoon y colaboradores en su artículo publicado en 2016 <sup>(18)</sup>, los glioblastomas se forman de la interacción entre las células madre tumorales y el estroma. Las células madre mesenquimales se han aislado tanto en el cerebro sano como en los glioblastomas. De hecho, en cerebros con glioblastomas se han aislado células madre mesenquimales tumorales, sugiriendo que estas células juegan un importante papel a la hora de crear un micro-ambiente para el desarrollo y la progresión tumoral. En el estudio que llevaron a cabo demostraron una supervivencia mayor en aquellos pacientes que no tenían células madre mesenquimales tumorales: 29.5 meses frente a 15 meses en pacientes con células madre mesenquimales. Por

lo tanto, la presencia de células madre mesenquimales tumorales se correlaciona de manera significativa con un peor pronóstico <sup>(18, 19)</sup>.

Tabla 7. Biomarcadores relacionados con los glioblastomas

Biomarcador	Función	Tipo de marcador	Efecto en el pronóstico
<b>IDH1 y 2</b>	Producción de alfa-cetoglutarato en el ciclo de Krebs	Pronóstico Posible predictivo	Mejora pronóstico
<b>Metilación MGMT</b>	Elimina agentes alquilantes sobre el ADN	Pronóstico Predictivo	Mejora pronóstico. Mejor respuesta al tratamiento.
<b>EGFR / EGFRvIII</b>	Receptor de superficie celular implicado en la proliferación	Posible pronóstico Posible predictivo	Empeora pronóstico
<b>P53 / TP53</b>	Supresor de tumores. Regula proliferación y apoptosis	Posible pronóstico	Empeora pronóstico
<b>ATRX</b>	Protege la estabilidad en el ADN	Posible pronóstico	Mejora pronóstico

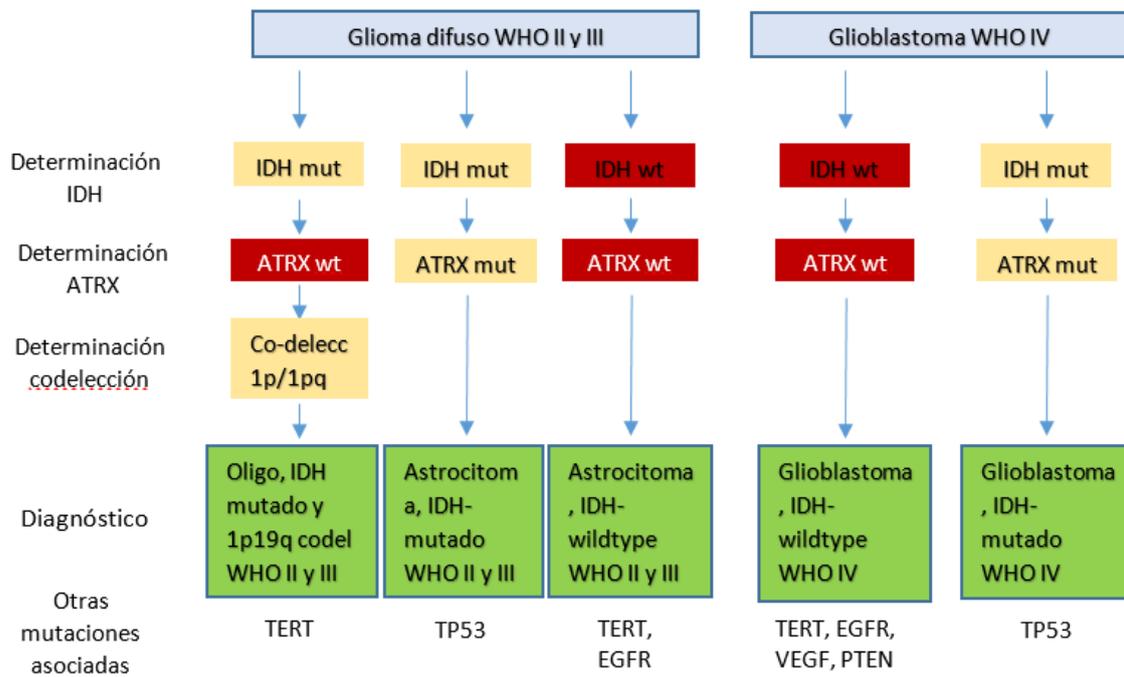


Figura 8 - Diagnóstico molecular de los gliomas basado en alteraciones genéticas.

### 1.1.3. Radiogenómica y técnicas de resonancia magnética avanzadas

La radiogenómica es la parte de la ciencia que se encarga de investigar la relación entre los hallazgos radiológicos y el perfil genético tumoral como un sustituto no invasivo de la confirmación histológica<sup>(27)</sup>.

Llegar a conocer los genes que expresa un determinado tumor a través de las características radiológicas y el pronóstico asociado al mismo conllevaría un gran avance en el tratamiento de los pacientes. Como ejemplo, aquel paciente con características radiogenómicas de mal pronóstico podría ser candidato a entrar directamente en un ensayo clínico acorde a sus características genéticas<sup>(28)</sup>.

Desde hace unos años, se están realizando estudios que relacionan los genes tumorales con las características anatómicas en resonancia. La mayoría de los glioblastomas tienen características radiológicas comunes: captación de contraste en la periferia con bordes irregulares, área central necrótica en secuencia T1 con contraste, e hiperintensidad peri tumoral en T2 y FLAIR (correspondiente a zona de edema/infiltración tumoral). Esta última región anatómica (la hiperseñal peri tumoral) está adquiriendo cada vez más interés en la comunidad científica por su capacidad para predecir pronóstico y recidiva tumoral tras la primera línea de tratamiento, tal como comenzaron a investigar en 2012 Zinn y colaboradores<sup>(28)</sup>.

Aunque la captación de contraste periférico es algo común a todos los glioblastomas (con alguna excepción), este contraste puede ser más o menos intenso, más o menos grueso y más o menos regular. A menor intensidad de captación, mejor pronóstico ( $p=0,017$ ) y mientras más liso es el borde, mejor pronóstico ( $p=0,023$ ), tal como describen Gevaert y colaboradores<sup>(29, 30)</sup> (Tabla 8). Respecto a la localización tumoral se sabe que: los pacientes menores de 55 años suelen tener localización frontal al igual que los pacientes con IDH-mutados, los que tienen MGMT metilado y/o mutación en p53. No obstante, un 33% de los pacientes que tienen IDH-mutado tiene localización en la ínsula. La metilación MGMT se relaciona con tumores en el lado izquierdo y sin metilación en el lado derecho. De hecho, los pacientes sin metilación de MGMT y amplificación de EGFR tienen frecuentemente localización en ínsula, tálamo y lóbulo temporal derechos y se relacionan con una menor supervivencia (<12 meses). Sin embargo en la revisión de Moton y colaboradores, encontraron que la amplificación de EGFR se relaciona más con el lóbulo temporal izquierdo, que a su vez se relaciona con un mejor pronóstico por una mejor respuesta al tratamiento con radioterapia y quimioterapia<sup>(1, 31)</sup>.

En cuanto al tamaño tumoral y la captación de contraste: la metilación MGMT se relaciona con tamaño tumoral menor que los no metilados. IDH-mutado tiene menor volumen de captación de contraste que los IDH-wildtype, pero mayor volumen de hiperintensidad en T2 y FLAIR. Los

glioblastomas, IDH-mutados muestran también una ratio hiperintensidad T2/volumen de contraste mayor que los IDH-wildtype (16,39 vs 5,60,  $p < 0,01$ ) (27) (32). La amplificación de EGFR se relaciona con volúmenes mayores (que a su vez se relaciona con peor pronóstico). Altos niveles de expresión de TP53 se relacionan con una imagen de captación muy homogénea y bordes bien definidos. La sobreexpresión de genes angiogénicos como VEGF se relaciona con volúmenes de captación e intensidad de la captación mayores <sup>(1, 12, 31)</sup> (Tabla 8).

Tabla 8. Biomarcadores y su relación con hallazgos en RMN

Marcador	Localización	Tamaño /contraste	rCBV / ADC
<b>IDH-mutado</b>	Frontal Insular	Menor contraste Mayor volumen T2 Borde más liso Ratio T2/contraste mayor	Menor rCBV Mayor ADC
<b>MGMT metilado</b>	Frontal Izquierdo	Mayor volumen en contraste y en T2	No hay estudios
<b>TP 53 y p53</b>	Frontal	Menor volumen en contraste Bordes bien definidos	No hay estudios
<b>EGFR amplificado</b>	Ínsula Tálamo Temporal Derecho	Mayor volumen de contraste	No hay estudios

A pesar de que existen ya muchas relaciones entre la genética, el tamaño, la localización y el pronóstico, no son suficientes para que los neurorradiólogos puedan ofrecer un diagnóstico sobre la agresividad, el comportamiento tumoral y la respuesta al tratamiento <sup>(31)</sup>. Además, las secuencias anatómicas (T1, T2 y FLAIR) están sujetas a una gran variabilidad interobservador y a la limitación ofrecida por los propios cambios radiológicos post-tratamiento. Con el fin de superar estas limitaciones, se ha propuesto el uso de técnicas avanzadas para diagnosticar y monitorizar la respuesta al tratamiento, prediciendo el éxito o fracaso de la terapia antes de que las medidas anatómicas convencionales se vean alteradas.

La perfusión es una secuencia de resonancia magnética empleada desde hace años en el diagnóstico diferencial entre gliomas de alto y de bajo grado. Sin embargo, se siguen realizando estudios para intentar sacar la máxima información posible de esta secuencia, no sólo en el diagnóstico, sino también en el seguimiento y la relación que tiene con el pronóstico del paciente. Las imágenes de perfusión dan información sobre la vascularización tumoral en términos de volumen cerebral sanguíneo relativo (rCBV). Hasta 2018, la mayoría de estudios publicados basaban los datos del rCBV obtenidos a partir de un ROI en la zona de contraste y lo comparaban con un ROI en sustancia blanca contralateral (por eso se denomina volumen cerebral sanguíneo relativo, porque es relativo al lado sano contralateral)<sup>(34)</sup>. A mayor

neovangiogenesis tumoral mayor rCBV y mayor malignidad. En 2008, Hirai y colaboradores publicaron uno de los primeros artículos que relacionaban el valor de rCBV con el pronóstico del paciente en pacientes con gliomas de alto grado (incluidos glioblastomas y astrocitomas anaplásicos). Concluyeron que el punto de corte idóneo para estimar una supervivencia mayor a 2 años era una rCBV  $\leq 2,3$ . Entre los glioblastomas, sólo el 13% sobrevivió más de 2 años <sup>(12, 34, 35)</sup> (Figura 9).

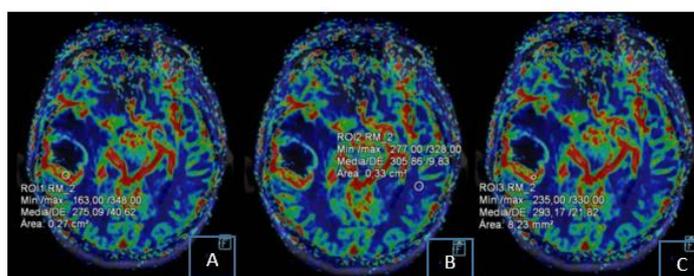


Figura 9 - Secuencia de perfusión en RMN pre-quirúrgica. A y C: ROI de tejido patológico. B: ROI de tejido sano contralateral. (Imágenes cedidas por el Dr. Márquez Rivas).

Existen estudios que investigan la utilidad pronóstica del valor rCBV en la zona peri tumoral, la zona de hiperintensidad en T2 y FLAIR. El concepto se basa en el conocimiento de que la zona peri tumoral está compuesta por células tumorales, vasos sanguíneos anormales y edema intersticial <sup>(36)</sup>. En un estudio realizado por Asim Bag y colaboradores en 2014, analizaron la relación del valor rCBV peri tumoral antes y después del tratamiento. Concluyeron que el valor rCBV pre tratamiento no se relacionaba significativamente con la supervivencia, mientras que el valor post tratamiento sí estaba relacionado tanto con la supervivencia como con la supervivencia libre de enfermedad. Tomando como punto de corte el valor 2,09 apreciaron diferencias significativas en la supervivencia según su valor fuera alto ( $>2,09$ ) o bajo ( $<2,09$ ) ( $p<0,05$ ). A los 24 meses de seguimiento, el 33% de los pacientes con valores rCBV peri tumoral post tratamiento  $<2,09$  no presentaron recurrencia de la enfermedad y un 64,3% de los pacientes no habían fallecido (vs el 8,3% de pacientes con valor rCBV  $> 2,09$  que seguían libre de enfermedad y el 14,3% que no habían fallecido,  $p<0,05$ ) <sup>(36)</sup> (Tabla 8 y 9).

Una de las recientes incorporaciones radiológicas al estudio del pronóstico en los glioblastomas son las secuencias de difusión (imágenes potenciadas en difusión, IPD), clásicamente empleadas para el diagnóstico precoz de los infartos cerebrales. Estas imágenes se basan en determinar la capacidad del entorno celular para la difusión acuosa. Existe la secuencia IPD y su secuencia inversamente proporcional: la CDA (coeficiente de difusión aparente). Es decir, que, si hay una imagen en la que IPD es alto, el CDA será bajo. La secuencia CDA (o mapa ADC, según las siglas en inglés y coloquialmente utilizadas) proporciona un valor numérico objetivo según la zona

tumoral en la que midamos la capacidad de difusión acuosa (según el ROI). Este ROI puede determinarse en la zona de contraste o en la zona de hiperintensidad FLAIR. Existen ya estudios en la literatura que concluyen que el valor de ADC se relaciona de manera significativa con el pronóstico tumoral, independientemente a otras variables pronósticas <sup>(27)</sup>: a mayor celularidad tumoral, menor ADC y mayor malignidad tumoral <sup>(37, 38)</sup>. El punto de corte ofrecido por algunos autores para diferenciar entre mejor o peor pronóstico es un ADC de 1,2 <sup>(31)</sup>. Otros autores ponen el punto de corte en 1 para diferenciar entre mayor o menor grado de malignidad. Valores de ADC por encima de 1 tuvieron un aumento en la supervivencia 10 veces mayor que ADC <1 (21,40 meses vs 5,11 meses,  $p < 0,0001$ ) independientemente a otras variables estudiadas <sup>(39)</sup>.

La determinación del mapa ADC en las resonancias de control parece aportar datos objetivos relacionados con la respuesta al tratamiento <sup>(40)</sup>. El empleo de los valores ADC en las resonancias de seguimiento / respuesta al tratamiento, han demostrado que valores bajos en el ADC preceden a la aparición de realce de contraste. En un estudio realizado por Gupta y colaboradores, un 85,2% de los pacientes mostraron una captación de contraste en una mediana de 3 meses cuando el mapa ADC mostró valores bajos en la hiperintensidad de T2 <sup>(41)</sup>. Otro estudio realizado por Higano y colaboradores demostraron que la media mínima del ADC en pacientes con enfermedad progresiva era significativamente menor que los pacientes con enfermedad estable <sup>(42)</sup>. Además, parece que los pacientes que a las 4 semanas de finalizar el tratamiento presentan una disminución (respecto a la RMN basal post tratamiento) del 20% del valor ADC en la hiperseñal T2 o del 15% en la zona de contraste tienen un mayor riesgo de progresión de la enfermedad y una menor supervivencia.

Tabla 9. Características de las secuencias avanzadas de resonancia magnética

	<b>rCBV</b>	<b>Mapa ADC</b>
<b>Tipo de secuencia</b>	Secuencia de perfusión	Secuencia de difusión
<b>Característica radiológica</b>	Valora el volumen sanguíneo en una zona tumoral respecto a una zona sana	Valora la capacidad de difusión del agua en una zona tumoral
<b>Relación pronóstica</b>	A mayor valor, mayor malignidad tumoral	A menor valor, mayor malignidad tumoral
<b>Utilidad</b>	Pronóstico al diagnóstico y en el seguimiento	Pronóstico al diagnóstico y en el seguimiento
<b>Zona valorada</b>	ROI del contraste al diagnóstico ROI de la hiperintensidad peri tumoral en el seguimiento	ROI en zona de contraste y/o en hiperintensidad peri tumoral
<b>Punto de corte</b>	2,3 en el contraste 2,09 en la hiperintensidad	1,2 en el contraste

## 1.2. TRATAMIENTO DE LOS GLIOBLASTOMAS DE RECIENTE DIAGNÓSTICO

La heterogeneidad del glioblastoma hace que sea un tumor ideal para el tratamiento individualizado. Sin embargo, a pesar del alto número de estudios y ensayos clínicos que se han realizado y que están en marcha, aún estamos muy lejos de conseguir este objetivo. El tratamiento de los glioblastomas sigue siendo básico y común a todos los pacientes, tal como describen en una reciente actualización del grupo de trabajo de Neuro-Oncología de la Sociedad Española de Neurocirugía: tratamiento quirúrgico (resección quirúrgica cuando sea posible) seguido de radioterapia (60 greys) y quimioterapia (temozolamida) <sup>(16, 43)</sup>. La variabilidad y diversidad de tratamientos y oportunidades en pacientes con glioblastomas es muy limitada; de ahí la importancia de intentar ofrecer el tratamiento óptimo a nuestros pacientes con las herramientas disponibles actualmente.

### 1.2.1. Tratamiento quirúrgico de los glioblastomas de reciente diagnóstico

El primer paso en el tratamiento de la mayoría de los pacientes con glioblastoma es la cirugía. Cuando hablamos de tratamiento quirúrgico nos referimos a cualquier intervención realizada sobre un paciente con glioblastoma, bien sea biopsia o la realización de una craneotomía para la exéresis tumoral.

La biopsia se ofrece a los pacientes cuyo tumor está localizado en una zona profunda e inaccesible para la resección quirúrgica o pacientes con un mal estado clínico y neurológico que contraindique una cirugía agresiva <sup>(44, 45)</sup>. En estos pacientes, una vez confirmado el diagnóstico histológico se comienza el tratamiento de radioterapia (RT) y quimioterapia (QT) el cual, en la mayoría de los casos, es el mismo que se ofrece a los pacientes intervenidos para la exéresis tumoral <sup>(16)</sup>. En un meta-análisis realizado en 2016 se confirmó que la supervivencia de los pacientes biopsiados era menor que la de los pacientes con resección quirúrgica: al año del diagnóstico el 75% de los pacientes biopsiados habían fallecido comparado con el 44% de los pacientes sobre los que se realizó resección quirúrgica <sup>(44)</sup>. Esa diferencia de mortalidad al año, aplicando el mismo tratamiento oncológico, nos pone en la pista de la importancia del tratamiento quirúrgico para la exéresis tumoral. Hoy en día, la resección tumoral se considera el pilar básico y fundamental en el tratamiento del glioblastoma y al neurocirujano la piedra angular del proceso terapéutico <sup>(46)</sup>. Según defienden algunos autores referentes en el tema, la resección quirúrgica es el único factor modificable que puede aumentar la supervivencia de manera significativa <sup>(47)</sup>.

Hasta hace unos años, el tratamiento quirúrgico se planteaba como “todo o nada”. Si la lesión era reseccable de forma completa se realizaba una craneotomía y exéresis mientras que, si no

era posible, se ofrecía biopsia diagnóstica. Desde hace unos años esta filosofía está cambiando por “mientras más mejor” basándose en estudios publicados, sobre todo, desde 2001. Parece que, a partir de un mínimo de resección, se consigue mejorar la supervivencia de los pacientes comparado con la biopsia<sup>(44-50)</sup>. En la guía publicada por el grupo de trabajo de Neuro-Oncología de la Sociedad Española de Neurocirugía recomiendan realizar la cirugía siempre que sea posible con el objetivo de resecar la mayor parte de tejido tumoral posible<sup>(43)</sup>. Existen muchas publicaciones que estudian la relación entre supervivencia y resección tumoral. En la mayoría de ellos calculan la resección tumoral basándose en el volumen tumoral prequirúrgico y el volumen postquirúrgico con la siguiente fórmula: (volumen prequirúrgico – volumen postquirúrgico) / volumen prequirúrgico. El volumen tumoral prequirúrgico lo definen como toda la zona de captación de contraste (incluida la zona de necrosis). El volumen tumoral postquirúrgico se define como la zona de captación de contraste que queda tras la resección<sup>(48, 51)</sup>.

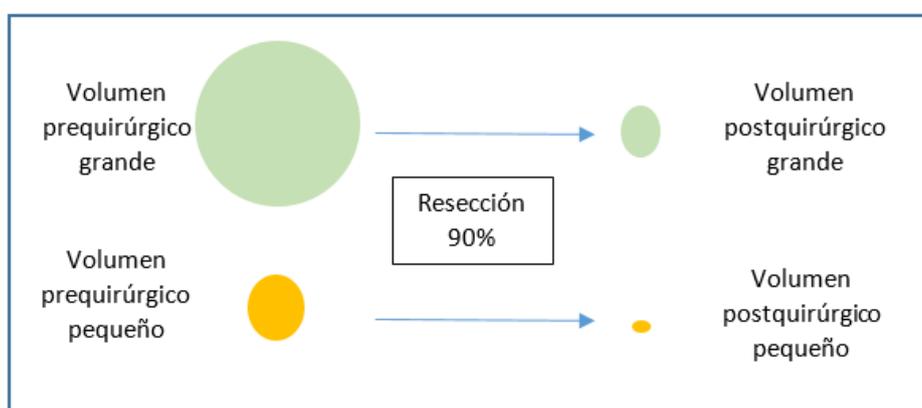
En 2001 se publicó el primer estudio con un número importante de pacientes. Lacroix y colaboradores demostraron, con 416 pacientes que, a mayor resección, mayor supervivencia a partir de un 89% de resección tumoral. No obstante, era a partir de una resección del 98% cuando el beneficio en la supervivencia era mayor: 13 meses desde el diagnóstico en pacientes con resecciones  $\geq 98\%$  comparado con 10 meses en pacientes con resecciones  $<98\%$  ( $p < 0,0001$ ). En esta serie de pacientes, la media de resección fue de un 89% y la media de supervivencia de 15,9 meses desde el diagnóstico y 10,6 desde el tratamiento quirúrgico (Tabla 10)<sup>(14)</sup>.

En 2011 Sanai y Berger publicaron un estudio con 500 pacientes y consideraron que, a partir de una resección del 78%, la supervivencia mejoraba en los pacientes con glioblastoma ( $p < 0,05$ ). Los pacientes con resecciones del 78% tenían una supervivencia media de 12,5 meses, resecciones 80%-89% era de 12,8 meses, entre 90-99% era de 13,8 meses y resección del 100% era de 16 meses. En este estudio la resección media fue de 96% y la supervivencia media de 12,2 meses (Tablas 10 y 11)<sup>(52)</sup>.

En 2012 Orringer y colaboradores realizaron una investigación con 46 pacientes en los que, además de valorar la supervivencia, también tuvieron en cuenta la localización tumoral y su repercusión sobre la resección quirúrgica. Para estos autores, la supervivencia mejoraba por encima de una resección del 90%. Sin embargo, conseguir o no la resección dependía de si estaba localizado en áreas elocuentes (se conseguía una resección del 84,2%) o en áreas no elocuentes (se conseguía una resección del 95,3%) Además, los pacientes con lesiones adyacentes a los ventrículos tenían una resección del 85,9%. La localización en área elocuente

y/o adyacente al ventrículo influyó de manera negativa en la resección quirúrgica ( $p < 0,05$ ). En esta serie, se consiguió una resección completa en el 17,4% de los pacientes y la influencia en la supervivencia fue la siguiente: resección 90-100%: 81,5% de los pacientes estaban vivos al año, resección 80-89% un 37,5% estaban vivos al año, resección por debajo del 80% un 25% de pacientes vivos al año. De los pacientes con resecciones totales, el 53,3% estaban vivos a los 2 años (Tablas 10 y 11) <sup>(46)</sup>.

Hasta 2014 se hablaba principalmente de % de resección. No obstante, algunos autores defendían que una resección del 90% en tumores de gran tamaño prequirúrgico suponía un gran resto tumoral en la RMN de control, frente a tumores de pequeño tamaño prequirúrgico. Por tanto, plantearon la importancia de hablar de volumen de resto tumoral en lugar de porcentaje de resección a la hora de valorar el resultado postquirúrgico (Figura 10) <sup>(47, 49, 51)</sup>.



*Figura 10 - Esquema de la diferencia en el volumen residual en diferentes volúmenes prequirúrgicos y el mismo porcentaje de resección.*

En 2014, Chaichana y colaboradores publicaron un estudio con 84 pacientes operados de glioblastoma de reciente diagnóstico en el que estudia la influencia del volumen residual (VR) en la supervivencia. Señalaron que un VR menor a 2 cc mejoraba el pronóstico de los pacientes: 16,3 meses de supervivencia media en este grupo comparado con 12,1 meses en pacientes con  $VR \geq 2$  cc. Este resultado fue significativo tanto en el análisis univariante ( $p = 0,001$ ) como en el multivariante ( $p = 0,006$ ). Para completar el estudio, establecieron también un punto de corte en el % de resección tumoral necesario para mejorar la supervivencia: 95%. Cuando la resección era  $\geq 95\%$  la supervivencia media fue de 16 meses comparado con 11,6 meses en pacientes con resecciones menores al 95% ( $p < 0,001$ ). En este estudio, la media de % de resección fue de 91,7% y la media de supervivencia de 14,8 meses (Tabla 10) <sup>(53)</sup>.

Otro artículo de 2014 relevante es el de Grabowski y colaboradores que valoraba también la utilidad del VR frente al % de resección en la predicción del pronóstico del paciente. Esta

investiación, de 128 pacientes, concluyó que el VR es un predictor más fuerte de supervivencia que la % de resección. El punto de corte ofrecido por ellos fue, nuevamente, un VR menor a 2 cc. Tanto en el análisis univariante como en el multivariante mantenía la significación estadística. Sin embargo, el % de resección sólo estaba relacionado, significativamente, en el análisis univariante con un punto de corte en la resección por encima del 98% del tumor. El % de resección medio de este trabajo fue de 95,8%. La supervivencia media cuando el VR es  $\leq 2$  cc era de 16,75 meses comparado con 14,6 meses en pacientes con VR  $>2$  cc. En el estudio un 62% de los pacientes tuvieron un VR  $\leq 2$  cc (Tabla 10) <sup>(51)</sup>.

En 2017 Award y colaboradores publicaron en la revista Journal of Neuro-Oncology un artículo sobre 330 pacientes para valorar la relación entre la resección y la localización tumoral. La primera conclusión fue que a mayor % de resección y menor VR mayor era la supervivencia. Sin embargo, a diferencia de los otros estudios, no encontraron un punto de corte significativo en el volumen residual ni en el porcentaje de resección. El VR medio fue de 4 cc y el % de resección medio del 88,6% (la mediana de resección fue del 96%). La supervivencia media fue de 16,7 meses. Un VR de 0 cc = SPV de 22,8 meses, VR 0-5 cc = SPV de 19 meses, VR 5-10 cc = SPV de 17,9 meses, VR 10-20 cc = SPV de 12,7 meses y VR  $>20$  cc = SPV de 3,5 meses. En cuanto al % de resección: %  $\geq 90\%$  = SPV de 22,3 meses, 80-89% = SPV de 19,7 meses, 70-79% = SPV de 13,3 meses,  $<70\%$  = SPV de 10 meses (Tabla 11). Los tumores en zonas peri ventriculares, en ganglios basales y multifocales se relacionaban con un peor pronóstico ( $p < 0,05$ ). Sin embargo, los localizados en áreas elocuentes motoras y del lenguaje no se relacionaban negativamente con la supervivencia ni con el % de resección. Según decían, las áreas funcionales cerebrales estaban desplazaban y comprimidas más que infiltradas por el tumor. No obstante, para poder obtener los resultados similares a los de este estudio, la cirugía debía llevarse a cabo bajo monitorización neurofisiológica e incluso, con el paciente despierto <sup>(54)</sup>.

Tabla 10. Porcentaje de resección relacionado con mejoría en la supervivencia

Autor	Año	Punto de corte en el % de resección	SPV relacionada con el punto de corte	% resección medio	Resecciones totales	p
Lacroix	2001	98%	13 meses	89%	-	$<,001$
Sanai	2011	78%	12,5 meses	96%	-	$<,01$
Orringer	2012	90%	81,5% de SPV a los 12 meses	91%	17,4%	$<,01$
Chaichana	2014	95% VR=2cc	16 meses	92%	-	$<,05$
Grabowski	2014	98% VR= 2cc	16,75 meses	95.8%	28%	$<,01$
Michael Li	2016	100% + 50% hiperseñal	15,2 meses 20,7 meses	-	71% 30%	$<,001$

Tabla 11. Relación entre la resección y la supervivencia según diferentes autores

<b>Autor</b>	<b>Año</b>	<b>N</b>	<b>% de Resección</b>	<b>Supervivencia</b>
<b>Lacroix</b>	2001	416	≥98% <98%	13 meses 10 meses
<b>Sanai</b>	2011	500	100% 90-99% 80-89% 78%	16 meses 13,8 meses 12,8 meses 12,5 meses
<b>Orringer</b>	2012	46	90-100% 80-89% <80%	81,5% de SPV en 6 meses 37,5% de SPV en 12 meses 25% de SPV en 24 meses
<b>Chaichana</b>	2014	84	≥95%   <95%  VR ≤ 2 cc  VR >2 cc	86% de SPV en 6 meses 73% de SPV en 12 meses 26% de SPV en 24 meses  83% de SPV en 6 meses 49% de SPV en 12 meses 7% de SPV en 24 meses  86% de SPV en 6 meses 69% de SPV en 12 meses 26% de SPV en 24 meses  82% de SPV en 6 meses 50% de SPV en 12 meses 5% de SPV en 5 meses
<b>Award</b>	2017	330	≥90% 80-89% 70-79% <70%  VR 0 cc VR 0-5 cc VR 5-10 cc VR 10-20 cc VR >20 cc	22,3 meses 19,7 meses 13,3 meses 10 meses  22,8 meses 19 meses 17,9 meses 12,7 meses 3,5 meses

Existen dos meta-análisis publicados en 2016 sobre la relación entre la resección quirúrgica y la supervivencia <sup>(44, 45)</sup>. En ambos estudios analizaban la influencia de la resección total (definida como la resección por encima del 95%), la resección subtotal (todos los pacientes en los que no se consigue una resección de al menos el 95%) y la biopsia. El primer meta-análisis realizado por Xue-Zhen y colaboradores obtuvieron unas conclusiones muy generales. Incluyeron 1618 pacientes entre los cuales: 523 fueron resecciones completas, 857 resecciones subtotales y 238

biopsias. Las conclusiones que sacaron del estudio fueron que: 1) la supervivencia al año fue mayor en pacientes con resección total que subtotal ( $p < 0,001$ ), 2) la supervivencia al año fue mayor en pacientes con resección total que biopsia ( $p < 0,001$ ) 3) más del 50% de los pacientes que tuvieron resección completa experimentaron una mejoría neurológica tras la cirugía (45). El otro meta-análisis demostró que: 1) la supervivencia al año de la cirugía en las resecciones totales era del 56% comparado con el 40% en las resecciones subtotales ( $p < 0,001$ ), 2) la supervivencia a los dos años de la cirugía era del 25% en el grupo de resecciones completas comparado con el 15% en el grupo de resecciones parciales ( $p < 0,001$ ), 3) la supervivencia al año en pacientes con resecciones subtotales era de 34% comparado con el 25% en el grupo biopsiado ( $p < 0,001$ ), 4) no existieron diferencias significativas en la supervivencia a los 2 años entre pacientes con resecciones subtotales y biopsias (10% frente a 7%  $p = 0,09$ ), 5) existieron mayores diferencias en el beneficio terapéutico entre la resección total y la subtotal que entre la resección subtotal y la biopsia<sup>(44)</sup> (Figura 11).

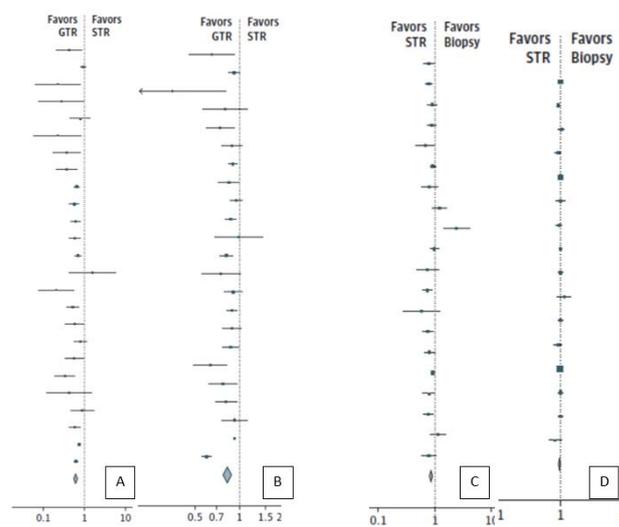


Figura 11 - Funnel plots obtenidos directamente del meta-análisis de Brown. A) Comparación de SPV al año resección total / resección parcial. B) Comparación de SPV a los dos años resección total / parcial. C) Comparación de SPV al año resección parcial / biopsia. D) Comparación de SPV a los 2 años resección parcial / biopsia (44).

Si realizamos un análisis crítico de estas publicaciones podemos decir que, aunque hemos empezado la sección defendiendo un manejo quirúrgico de “a mayor resección mejor pronóstico”, la realidad se sigue asemejando más a una visión de “todo o nada”. Salvo el estudio de Sanai en el que el punto de corte para mejorar la supervivencia es del 78%, en todos los demás están por encima del 90%. Las resecciones  $\geq 90\%$  son consideradas, en muchos artículos, resecciones totales y, en la visión quirúrgica de los neurocirujanos, también<sup>(46)</sup>. Los resultados

del meta-análisis demuestran que existen mayores beneficios para la SPV entre una resección total y subtotal que entre una resección subtotal y una biopsia <sup>(44)</sup>.

Recientemente, han empezado a surgir estudios que hablan sobre las resecciones supra-totales. Se define como la resección de toda la captación de contraste + parte del tejido hiperintenso en T2 <sup>(55)</sup>. Todos los glioblastomas recidivan y lo hacen, en su mayoría, en los límites de la resección quirúrgica <sup>(56)</sup>. Esto apoya la teoría de que la resección más allá de los límites de captación de contraste podría mejorar aún más el pronóstico de los pacientes. En 2014, Duffau y colaboradores enviaban una nota al editor en respuesta a un artículo publicado por Chaichana cuyo título dejaba abierta la puerta a si era posible realizar resecciones más allá de la zona de captación de contraste <sup>(49, 50)</sup>. Para Duffau el concepto de resección supra-total se basa en la resección tumoral hasta los límites *funcionales* permitidos por la región anatómica adyacente. Para ello, el empleo de monitorización neurofisiológica e incluso cirugía despierto son imprescindibles a la hora de conocer ese límite funcional <sup>(50)</sup>, al igual que ocurre en los gliomas de bajo grado. El límite de la resección no vendría marcado por los datos extraídos en la RMN únicamente, sino también en los datos funcionales obtenidos durante la resección. Eyupoglu y colaboradores publicaron en Oncotarget en 2016 un estudio sobre la supervivencia en pacientes con resecciones supra-totales, la situación neurológica postquirúrgica en estos pacientes y la técnica para conseguir la resección supra-total. Para ello compararon 75 pacientes operados de forma clásica (resección de la zona de contraste) con 30 pacientes con resecciones supra-totales. Todos ellos tenían lesiones subsidiarias de ser resecadas de forma completa al no encontrarse en áreas elocuentes. La supervivencia en el grupo control fue de 14 meses comparado con los 18,5 meses entre los pacientes de resecciones supra-totales. En cuanto al estado neurológico tras la cirugía, el 80% de los pacientes del grupo control y el 90% de los pacientes con resección supra-total mantuvieron la misma situación clínica que pre-quirúrgica. El 3% de los pacientes con resecciones supra-totales tuvieron empeoramiento clínico comparado con el 11% en el grupo control <sup>(56)</sup>. Michael Li y colaboradores publicaron en 2016 un estudio con 1229 pacientes. La conclusión que obtuvieron fue que, si además de resecar el 100% de la zona de contraste, se reseca al menos el 53,21% de la zona de hiperintensidad en T2, la supervivencia aumenta de 15,2 meses (en la resección del 100% del tejido de contraste) a 20,7 meses (una de las supervivencias medias más altas publicada en la literatura). En el estudio existió un 71% de pacientes con resecciones completas de la zona de contraste y un 30% de pacientes con resección completa de la zona de contraste + al menos 53,2% de la zona de hiperintensidad en T2 <sup>(55)</sup>.

Aunque los artículos mencionados son la guía del tratamiento quirúrgico de los glioblastomas, la heterogeneidad en los pacientes es una característica común a todos ellos <sup>(57)</sup>. Podemos decir que: existe una gran variabilidad entre el tratamiento previamente recibido (algunos estudios incluyen pacientes ya operados previamente o ya radiados, otros solo incluyen glioblastomas de reciente diagnóstico), variabilidad en las medidas tumorales y en la definición de resección completa (algunos emplean volúmenes en 2D, otros en 3D. Para algunos autores resección completa es 100% pero para la mayoría resección completa es a partir del punto de corte que han considerado que mejora la supervivencia: 90%, 95%, 98%... aunque no lo especifican), variabilidad en la localización tumoral (algunos incluyen localizaciones elocuentes y profundas en las que la resección completa no es posible y otros únicamente los casos en los que la resección total es posible), variabilidad en el tratamiento post-cirugía (algunos dan sólo RT, otros RT y QT, otros sólo QT, algunos incluyen las re intervenciones tras la recidiva), variabilidad en el ajuste de factores de confusión (hay estudios que al realizar el análisis multivariante sí controlan factores de confusión conocidos como la edad, el Karnofsky prequirúrgico, la localización tumoral, la metilación de MGMT o mutación IDH1) <sup>(44-58)</sup>. Estas limitaciones son enumeradas en la mayoría de los artículos por los propios autores o por colegas en otros estudios. Sin embargo, hay un dato ausente en alguno de estos trabajos: el número de pacientes en los que se consigue una resección total. Dado que en todos los artículos se concluye que la resección total es la que aporta mayor supervivencia, parece lógico que incluyan este dato entre sus resultados. Como mostramos en la tabla 10, sólo la mitad de los artículos especificaron qué número de pacientes tuvieron resecciones completas. En un estudio realizado en 2001 en el Hospital de Castellón, consiguieron una resección completa en el 52% de los pacientes <sup>(48)</sup>. Orringer y colaboradores consiguieron un 17,4% de resecciones totales <sup>(46)</sup>. En el estudio de Grabowski hablaban de un 28% de resecciones totales <sup>(51)</sup>. En el estudio de Michael Li, consiguieron un 71% de resecciones totales y 30% de supra-totales <sup>(55)</sup>. Y en el meta-análisis de Xue-Zhen y colaboradores existió un 32,3% de resecciones totales <sup>(45)</sup>. Se trata de un porcentaje moderado de resecciones totales a pesar de saber que el factor modificable que más influyó en la supervivencia de estos pacientes fue la resección completa. Estos datos pueden ser debidos a que los estudios incluyen pacientes en los que, a priori, se sabe que la resección no será total dada la localización; y a las características infiltrativas de los glioblastomas, que hace indistinguible el tejido tumoral y el sano.

El artículo de Orringer y colaboradores valoraba la concordancia que hay entre la impresión que el cirujano tiene intraoperatoriamente respecto a la resección tumoral y los datos objetivos posteriores aportados por la resonancia magnética. En quirófano, el 50% de los cirujanos tenían

la impresión de una resección completa. Posteriormente en RMN se demostró que sólo consiguieron resección completa en el 17,4% de los casos y el resto tuvieron un porcentaje de resección medio del 97,4%. Los cirujanos tenían la impresión quirúrgica de resección subtotal cuando el porcentaje de resección era inferior al 90%. De hecho, cuando el cirujano consideraba que la resección había sido subtotal, se confirmó con RMN en el 95,7% de los casos<sup>(46)</sup>. Esta idea nos lleva a hablar, en el siguiente apartado, de las herramientas disponibles para ayudar al neurocirujano a diferenciar ambos tejidos.

### 1.2.2. Herramientas intra y postoperatorias para el control de la exéresis tumoral

Cada vez es más común y frecuente, sobre todo en países desarrollados, la presencia de herramientas quirúrgicas que ayudan al cirujano a conseguir la resección completa, o la más completa posible. El objetivo final de la resección quirúrgica siempre es aumentar la supervivencia del paciente sin aumentar los déficits neurológicos. Se sabe que un déficit neurológico nuevo tras la cirugía se asocia a una menor supervivencia (0-8% de los pacientes vivos en 2 años, comparado con hasta un 23% en pacientes sin déficits)<sup>(47)</sup>. Entre las herramientas disponibles se encuentran la navegación con imágenes de RMN pre-quirúrgicas, la RMN intra-operatoria, la fluorescencia con ácido 5-aminolevulínico (5ALA), la ecografía y la monitorización neurofisiológica. Todas ellas tienen ventajas y desventajas y la utilización de una u otra no siempre es elección del neurocirujano, sino del centro en el que se desarrolle la intervención (Tabla 12).

En 2018 la Cochrane publicó un estudio en el que intentaban valorar qué técnica es la mejor para conseguir una resección lo más amplia posible y la repercusión sobre los efectos adversos y la supervivencia. Sólo encontraron 4 ensayos randomizados que valoraran técnicas intra-operatorias relacionadas con el % de resección (2 sobre la RMN intraoperatoria, 1 sobre el 5ALA y 1 sobre navegación). Concluyeron que a) la evidencia clínica para el uso de técnicas intra-operatorias con el objetivo de conseguir el máximo % de resección tumoral era baja o muy baja, b) los efectos neurológicos a corto y largo plazo eran aún desconocidos, c) no existían datos suficientes para concluir si alguna de las técnicas afecta a la supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad o calidad de vida, d) no encontraron ningún ensayo sobre la ecografía intra-operatoria, e) no existían estudios sistemáticos sobre el coste-beneficio de las técnicas intra-operatoria y f) la RMN intra-operatoria y el 5ALA podrían tener algún beneficio sobre el % de resección, con una evidencia clínica baja/muy baja; aunque aún no se había demostrado de forma clara en ningún ensayo<sup>(59, 60)</sup>.

En contraposición a esta visión global y objetiva tenemos un artículo publicado en 2017 basado en una encuesta realizada a 310 neurocirujanos de toda Europa sobre el uso de las técnicas intra-operatorias. Las conclusiones de este artículo son a) la mayoría de los neurocirujanos consideraban que estas herramientas eran muy importantes o cruciales para la realización de la cirugía, b) el 18,6% empleaba RMN intra-operatoria (84% de los cuales la RMN eran de alto campo), el 48,9% utilizaba 5ALA, el 13% ecografía con contraste, 36% ecografía 2D, c) el 70,9% combinaba una de las técnicas anteriores con la navegación basada en imagen pre-quirúrgica, d) el 9,7% no utilizaba ninguna técnica intraoperatoria, e) para la localización tumoral y orientación consideraban a la RMN intra-operatoria como la mejor herramienta seguida muy de cerca de la ecografía, f) la RMN intra-operatoria era la técnica mejor valorada a la hora de conseguir el objetivo marcado: resección completa sin daño neurológico y g) 5ALA y ecografía eran las técnicas más disponibles en los centros <sup>(61)</sup>.

Tabla 12. Características generales de las técnicas intra-operatorias

Técnica	Ventajas	Desventajas	Impacto en la resección y SPV
<b>RMNi</b>	-Actualiza imágenes -Valora brainshift -Visualiza fácilmente zonas residuales de captación -Relación tumoral con área elocuente	-Alto coste -Aumenta el tiempo quirúrgico	-Sí. Aumenta la resección total del 30 al 60-90% de los casos  -No ha demostrado aumento en la SPV
<b>5ALA</b>	-Diferencia entre tejido tumoral y sano -Coste-efectivo	-Requiere de un microscopio especial -Disminuye su utilidad en tumores cercanos a zonas elocuentes	-Sí. Aumenta la resección total del 30 al 65%  -No ha demostrado aumento en la SPV
<b>Ecografía</b>	-Imagen en tiempo real -Localiza tumor y su límite con cerebro sano -Evita brainshift -Bajo coste -No consume tiempo	-Curva de aprendizaje -Cirujano-dependiente -Artefacto por edema en fases avanzadas de la resección	-Sí. Aumenta la resección total del 30 al 37-72%  -No ha demostrado aumento en la SPV

**RMN intra-operatoria (RMNi).** Existen múltiples estudios publicados en la literatura sobre la capacidad de la RMNi para conseguir mejorar la resección quirúrgica. Muchos de estos estudios querían demostrar también el aumento de la supervivencia, pero finalmente sólo estudiaron la repercusión sobre el % de resección (y asumían que esto influía en la supervivencia). Senft y colaboradores publicaron en 2010 un estudio sobre la capacidad de la RMNi de bajo campo para mejorar la resección. De 81 pacientes, el 49,5% tuvo resto en la RMNi realizada en quirófano. En el 61% de los casos se continuó con la resección quirúrgica. Se consiguió una resección total en

el 67% de los casos. La supervivencia media en los pacientes con resección total fue de 14,5 meses, comparado con 8,4 meses en los pacientes sin resección total. No obstante, no estudiaron la supervivencia según se utilizara o no RMNi (Tabla 13) <sup>(66)</sup>. Kuhnt y colaboradores publican su estudio sobre el impacto de la utilización de la RMNi en la supervivencia, aunque finalmente no analizan esta variable de manera directa; sino indirectamente a través de la relación entre la RMNi con la resección total y ésta con la supervivencia. Es un estudio prospectivo con 135 pacientes a los que se les hace RMNi. Inicialmente hubo un 34,8% de resecciones totales que ascendió a 42% tras continuar con la resección al hacer la RMNi. En los pacientes con resecciones subtotaless no se continuó la cirugía por la proximidad tumoral a zonas elocuentes. Cuando la resección era  $\geq 98\%$  la supervivencia media era de 14 meses comparado con 9 meses en resecciones  $< 98\%$  <sup>(67)</sup>. En 2014 Napolitano publica un estudio retrospectivo sobre la cirugía de los glioblastomas con o sin RMNi. De 94 pacientes, en 56 utilizaron RMNi y en 38 no la utilizaron. Se consiguió un 64% inicial de resecciones totales, pero en 15 pacientes continuaron la cirugía, tras la realización de la RMNi, llegando hasta el 73% de resecciones totales en el grupo de RMNi comparado con el 52% en el grupo sin RMNi. En este estudio sí analizan la supervivencia según utilizaran o no RMNi y no encontraron diferencias estadísticamente significativas (de hecho, el grupo sin RMNi tuvo una supervivencia media de 16,3 meses comparado con 12,2 meses en el grupo de RMNi) (68). En el estudio de Wu y colaboradores no hubo diferencias significativas en cuanto a la capacidad de resección quirúrgica: en el grupo de RMNi se obtuvo un 90,9% de resección total comparado con un 73,3% en el grupo sin RMNi,  $p=0,20$ . No analizan el impacto en la supervivencia ni de la resección total ni de la utilización de la RMNi <sup>(64)</sup>. En 2018 publicaron Familiari y colaboradores una serie retrospectiva de 129 pacientes, todos operados por el mismo neurocirujano senior. 65 paciente no se operaron con RMNi y 64 pacientes sí. La resección total en el grupo sin RMNi fue de 43% comparado con 67,2% en el grupo con RMNi. La supervivencia media en el grupo sin RMNi fue de 13,3 meses comparado con 16,4 meses en el grupo con RMNi ( $p=0,001$ ) (Tabla 13) <sup>(62)</sup>. En las revisiones bibliográficas concluyen que la RMNi ayuda a conseguir mayor porcentaje de resecciones completas evitando el daño de las zonas elocuentes sin demostrar claramente un aumento en la supervivencia. Señalan también que la estrategia quirúrgica, cuando se dispone de RMNi, es diferente a la clásica. Inicialmente los neurocirujanos son menos agresivos en la resección, consiguiendo menores tasas de resecciones completas antes de realizar la RMNi (Tabla 13). Una vez realizada, si deciden continuar con la exéresis tumoral, pasan a una resección más agresiva para conseguir la resección total (Figura 12, 13 y 14) <sup>(63, 65, 69, 70)</sup>.



Figura 12 - Ejemplo de la distribución de quirófano con un equipo de RMN adyacente a é (61).

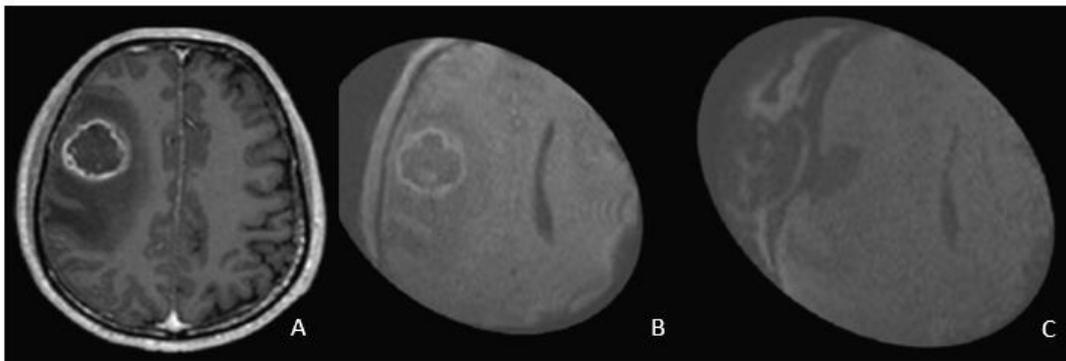


Figura 13 - Modificación del artículo de Senft. Imágenes de RMN de bajo campo. A) RMN preoperatoria. B) RMN intra-operatoria antes de empezar la cirugía. C) RMN postoperatoria sin restos tumorales. Se aprecia bien el contraste, pero no la anatomía cerebral (66).

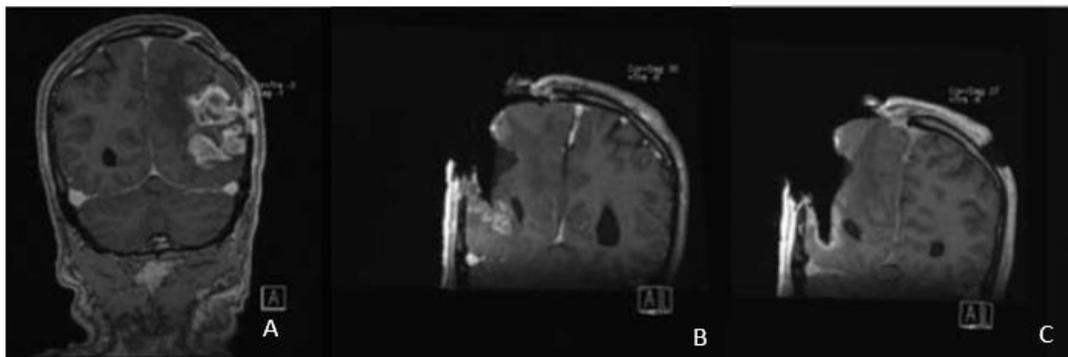


Figura 14 - Modificada del artículo de Kuhnt. RMN de alto campo. A) RMN pre quirúrgica. B) Imagen de RMN durante la cirugía, con restos de contraste. C) RMN al finalizar la intervención sin restos de contraste. Alta calidad y definición (67).

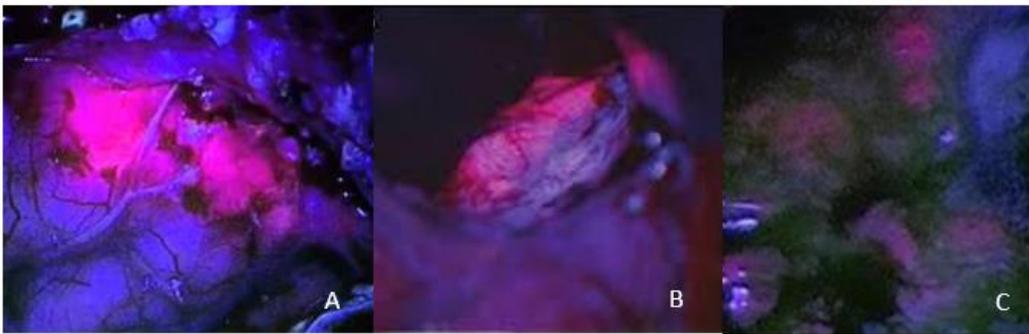
Tabla 13. Impacto de la utilización de la RMNi en la resección tumoral y en la SPV

Autor	N	Resección completa inicial	Resección completa final	SPV según resección completa	SPV según empleo de RMNi
Senft	81	45%	67%	14,5 vs 8,4 (p<,05)	No estudiada
Kuhnt	135	42%	56%	14 vs 9 (p<,05)	No estudiada
Napolitano	94	64%	73%	No estudiada	12,2 vs 16,3 (p>,05)
Wu	37	32,4%	90,9%	No estudiada	No estudiada
Familiari	129	40%	67,2%	No estudiada	16,4 vs 13,3 (p<,05)

**Fluorescencia con 5ALA (ácido 5-aminolevulínico).** En 2006 Stummer y colaboradores publicaron un estudio randomizado controlado y multicéntrico fase III: el más relevante hasta la fecha sobre la eficacia del 5ALA en la resección de los glioblastomas. El objetivo de este estudio era comprobar la posibilidad de conseguir una resección completa empleando 5ALA, así como su influencia en la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia total. Incluyeron 129 pacientes operados con 5ALA y 122 de manera clásica. Todos los pacientes eran subsidiarios de resección completa al no tener el tumor en zona elocuente. En el grupo de 5ALA se consiguió la resección total en el 65% de los pacientes comparado con el 36% del grupo control. La supervivencia entre los pacientes con resección total fue de 17,9 meses comparado con 12,9 meses en pacientes con resecciones subtotalet. La supervivencia libre de enfermedad era mayor en el grupo 5ALA cuando los pacientes tenían menos de 55 años y el KPS mayor de 80 (5,1 meses comparado con 3,6 meses,  $p < 0,05$ ). Sin embargo, este estudio no consiguió demostrar una diferencia significativa en la supervivencia global entre los pacientes operados con 5ALA y sin él (18 meses comparado con 17,5 meses,  $p = 0,9$ )<sup>(59, 71, 73)</sup>. Existen investigaciones posteriores que han conseguido una resección completa en el 75,4% de los casos con una supervivencia libre de enfermedad de 8,1 meses<sup>(74)</sup>. Un estudio de Aldave y colaboradores consiguieron demostrar un aumento de la supervivencia en el grupo de pacientes operado con 5ALA (27 meses) comparado con el grupo control (17,5 meses,  $p = 0,015$ )<sup>(75)</sup>. En la revisión de la Cochrane de 2014 concluyeron que la supervivencia media en el grupo con 5ALA era de 15,2 meses comparado con 13,2 meses en pacientes operados sin 5ALA, sin diferencia estadísticamente significativa<sup>(76)</sup>. En la revisión de la Cochrane de 2018 vuelven a reiterar que no se ha podido demostrar que el 5ALA aumente la supervivencia aunque sí aumenta la capacidad de resección total (Tabla 12)<sup>(59)</sup>.

Desde 2014 se han publicado una serie de artículos que valoran el impacto y la repercusión de la resección de toda la fluorescencia incluyendo la parte tenue (siempre y cuando no estuviera el tumor alojado en zona elocuente). Schucht y colaboradores realizaron un estudio en el que incluyeron 13 pacientes con glioblastoma en regiones no elocuentes en los que resocaban tanto la zona de rosa intenso como pálido. Hubo un 100% de resecciones totales. Además, la media de resección más allá de la zona de contraste fue de 6 mm (llegando a 10 mm en algunos casos). Esta resección más allá del rosa intenso, no se relacionó con un aumento en la tasa de complicaciones. No obstante, no estudiaron la supervivencia relacionada con esta técnica quirúrgica<sup>(77)</sup>. Diez Valle y colaboradores concluyeron que reseca toda la fluorescencia se relaciona con una mayor supervivencia global<sup>(72)</sup>. Uno de los artículos más relevantes sobre esta nueva opción quirúrgica es el de Eyupoglu y colaboradores. Estos neurocirujanos, para conseguir

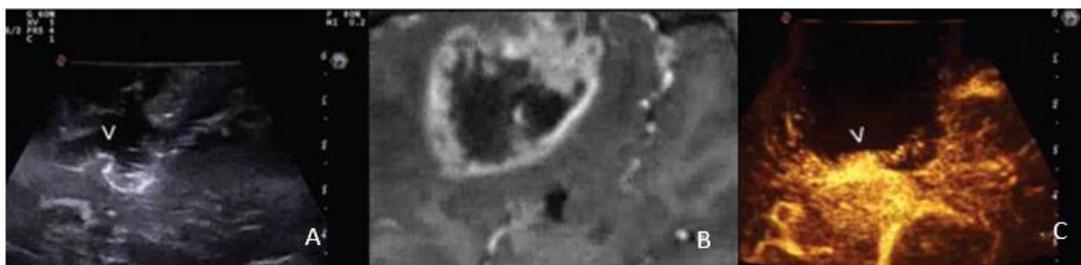
una resección supra-total, basan su cirugía en el empleo del 5ALA junto con la RMNi. Realizan una resección completa de la fluorescencia (intensa y tenue) y posteriormente hacen una RMNi. Si persiste tumor en la RMNi continúan con la resección hasta que no quede nada de fluorescencia y nada de tumor en la RMNi (salvo que en la resonancia se visualice mucha proximidad a zona elocuente). En los pacientes en los que se conseguía la resección supra-total la supervivencia era de 18,5 meses comparado con 14 meses en los que tenían resección completa clásica ( $p < ,05$ ). Sin embargo, no valoran la supervivencia relacionada con el empleo del 5ALA <sup>(56)</sup>.



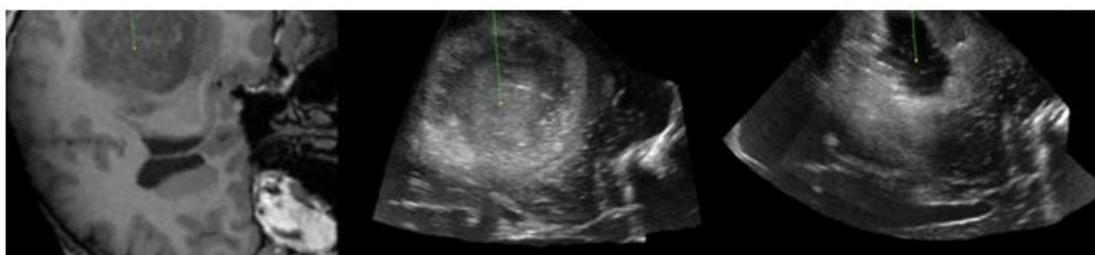
*Figura 15 - Ejemplo de cirugía guiada con 5ALA. Se aprecia la diferencia en la intensidad del rosa. A) Rosa intenso correspondiente a todo el tumor sin resecar. B) Rosa intenso en el margen posterior del tumor, se debe continuar la resección quirúrgica. C) Rosa pálido en la zona profunda y anterior, valorar continuar con la resección según la proximidad a áreas elocuentes (Imágenes cedidas por el Dr. Arréaz Sánchez).*

**Ecografía intraoperatoria.** Dadas las características visco elásticas del parénquima cerebral, la señal ecográfica es capaz de visualizar las tumoraciones intra cerebrales una vez realizada la craneotomía <sup>(47)</sup>. En las dos últimas décadas la ecografía ha evolucionado de manera favorable adquiriendo cada vez más calidad en la visualización de estructuras. Las sondas de alta frecuencia (7-10Mhz) tienen una alta resolución y capacidad de visualizar estructuras en superficie, disminuye la calidad de imagen en estructuras profundas. Por el contrario, las sondas de baja frecuencia (3-5Mhz) son ideales para ver estructuras en profundidad (pudiendo llegar hasta 15-30cm de profundidad con buena calidad) <sup>(78)</sup>. Podemos destacar su bajo coste y la capacidad de visualizar los tumores en tiempo real <sup>(47)</sup>. Es una herramienta ideal para localizar el tumor y su relación con las estructuras cerebrales adyacentes sin consumir tiempo quirúrgico. Las desventajas principales de la ecografía es que requiere de una curva de aprendizaje y que, en fases avanzadas de la resección tumoral, aumenta la dificultad para diferenciar tumor de edema cerebral <sup>(60)</sup>. Clásicamente, la ecografía utilizada era la 2D o modo-B considerando tumor cuando la hiperecogenicidad es mayor a 3 mm y edema cerebral cuando es menor de 3 mm <sup>(60)</sup>. Para mejorar la calidad de la imagen ofrecida por esta ecografía se ha desarrollado la ecografía

3D la cual integra las imágenes de ecografía con las imágenes de RMN pre-quirúrgica que se utilizan para la navegación. De esta forma disponemos de una ecografía navegada que ayuda tanto a distinguir mejor el límite tumoral como a orientarnos mejor con las estructuras adyacentes <sup>(79)</sup>. Otro avance disponible es la utilización de ecografía con contraste. El SonoVue<sup>®</sup> (hexafluoruro de azufre) es el contraste inyectado a 2,4 ml/5 mg/ ml el cual realza los vasos sanguíneos tumorales <sup>(80)</sup>. El 36% de los neurocirujanos europeos que utilizan ecografía emplean la ecografía 2D navegada, el 35% la imagen clásica 2D, el 16% la ecografía 3D navegada y el 13% la ecografía con contraste(Figuras 16 y 17) <sup>(61)</sup> .



*Figura 16 - Modificación de las imágenes del artículo de Prada. Lesión temporal izquierda con resección subtotal. A) Visión 2D del margen de la cavidad. Hiperecogenicidad en el borde que puede corresponder a edema o resto tumoral. B) Imagen navegada de la ecografía que ayuda a la orientación espacial. C) Visión 2D + contraste mostrando el resto tumoral en la profundidad de la cavidad (80)*



*Figura 17 - Modificación de las imágenes del artículo de Solheim. Lesión temporal derecha en diferentes fases de resección con ecografía navegada. Correlaciona la imagen de la RMN con la imagen de la ecografía permitiendo una mejor orientación anatómica (79).*

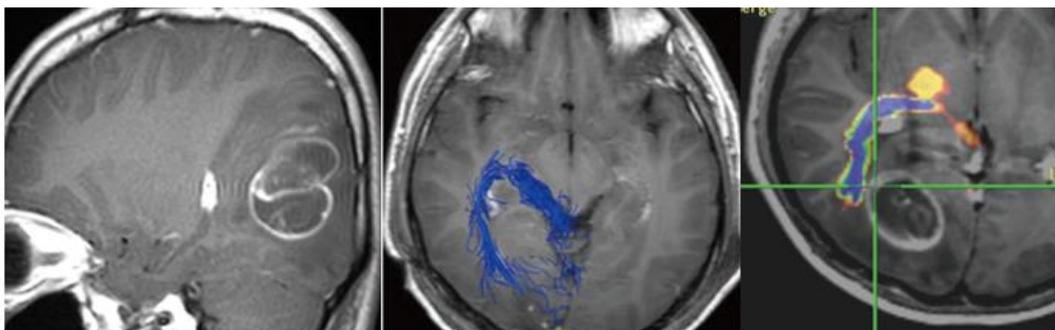
A pesar de ser una de las herramientas más utilizadas y más disponibles, los estudios publicados a día de hoy sobre el impacto de la ecografía en la resección tumoral completa y/o supervivencia son muy heterogéneos, incluyen gliomas de alto y de bajo grado, con una baja evidencia clínica. De hecho, la revisión de la Cochrane de 2018 tenía entre sus objetivos valorar el grado de resección tumoral relacionado con la ecografía y finalmente no pudieron incluir ningún estudio para dar alguna conclusión <sup>(59)</sup>.

Existen estudios uni-céntricos que demuestran resultados muy favorables incluso por delante de la RMNi. En 2010 Solheim y colaboradores publicaron un estudio sobre los resultados

quirúrgicos basados en la resección guiada con ecografía navegada y la percepción de los neurocirujanos sobre la calidad de la imagen. El 83% de los cirujanos estaban contentos con la calidad de la imagen. Cuando el objetivo prequirúrgico era la resección completa, se consiguió en el 55% de los casos. Un 24% de los cirujanos sobre-estimaron su resultado y un 17% infra-estimaron su resultado quirúrgico. Los casos de sobre-estimación se daban sobre todo cuando la calidad de imagen era baja. El porcentaje global de resecciones totales fue del 37% <sup>(79)</sup>. En 2016 publicaron Prada y colaboradores un estudio sobre la utilidad de la ecografía con contraste. Únicamente incluyeron 10 pacientes y tenían como objetivo comparar la calidad de imagen de la ecografía 2D con la 2D + contraste (Figura 17). Concluyeron que los restos tumorales se veían en la ecografía con y sin contraste, pero tras administrar el contraste el límite se veía más claramente <sup>(80)</sup>. En 2016 Mahboob y colaboradores realizaron una revisión sistemática incluyendo 15 artículos, de los cuales 6 eran sobre glioblastomas y el resto sobre gliomas de bajo grado. Algunos estudios empleaban 2D, otros 3D. Algunos empleaban sondas de alta frecuencia, otros de baja frecuencia. Refieren una resección total del 72% y una concordancia entre la información obtenida en la ecografía y la RMN postquirúrgica del 82%. En el 52% de los casos, la ecografía aportó información a los cirujanos para continuar con la resección tumoral. Como conclusión de este estudio señalan que a) la ecografía es una herramienta muy útil para localizar el tumor y planificar la corticotomía, b) la ecografía tiene curva de aprendizaje que hace que los resultados puedan variar, c) si la calidad de imagen es baja, el cirujano tiende a sobre-estimar la resección, y d) no hay estudios que reflejen claramente el impacto de la ecografía sobre la supervivencia <sup>(78)</sup>. Uno de los pocos artículos que hablan de supervivencia y ecografía es el realizado por Neidert y colaboradores. Comparan el impacto en la supervivencia según se utilizase ecografía con sonda de alta frecuencia o RMNi de bajo campo. Todos los pacientes incluidos tenían resección total. 76 pacientes, el 63% guiado con ecografía, el 29% guiado con RMNi y 6,5% con ambos. La supervivencia fue mayor en el grupo en el que se empleó ecografía (21,9 meses vs 18,8 meses en el grupo de RMNi,  $p < 0,05$ ). Sin embargo, cuando ajustaron por factores de confusión (edad, KPS, volumen tumoral) el resultado no era significativo. En la discusión comentan que esta mayor supervivencia (aunque no significativa) en el grupo guiado con ecografía puede deberse a que con esta técnica, en ocasiones, se realiza una resección supra-total; mientras que con RMNi se busca resecar únicamente la zona de contraste <sup>(81)</sup>.

**Navegación intra-operatoria.** Con la navegación podemos localizar el tumor correctamente, lo cual permite hacer una planificación exacta de la craneotomía y la corticotomía. La principal desventaja es que, a medida que la resección avanza, el efecto Brain shift hace que las imágenes dejen de ser fiables. Cuando el tumor está cercano a zona elocuente puede ser necesario añadir

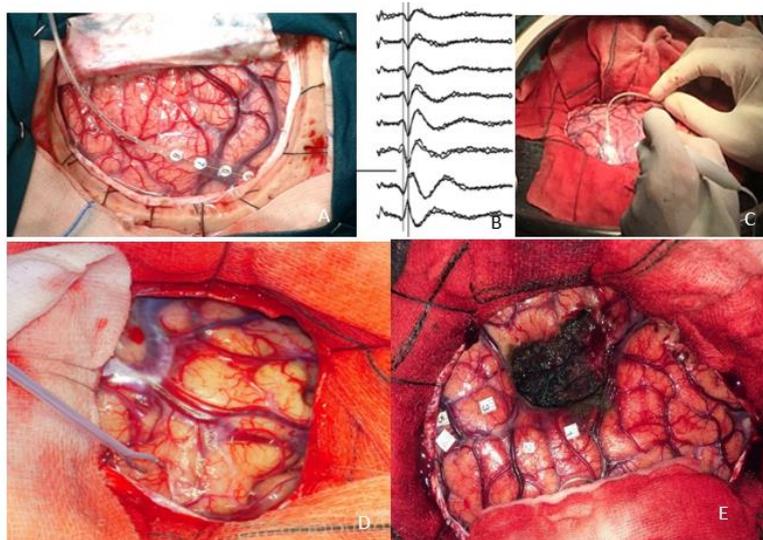
imágenes de RMN funcional y tractografía con el objetivo de localizarlas una vez hecha la craneotomía. Bello y colaboradores proponen que, tras identificar el tumor y la zona elocuente, la resección siga el siguiente orden. Si el tumor es parietal, aconsejan comenzar por la parte anterior (la más cercana a la zona elocuente) y continuar hacia posterior. Si el tumor fuese frontal, el orden sería el contrario. De esta manera, cuando la resección tumoral deformase el parénquima cerebral y las imágenes de RMN pre quirúrgica ya no fueran fiables, la zona tumoral más peligrosa ya estaría resecada <sup>(82)</sup> (Figura 18).



*Figura 18 - Imágenes RMN prequirúrgicas con tractografía importadas al navegador. La cruz verde localiza en la imagen el punto que nosotros marcamos durante la resección quirúrgica (Imágenes cedidas por el Dr. Márquez Rivas).*

**Monitorización neurofisiológica intra operatoria.** Clásicamente, el empleo de la monitorización intra-operatoria estaba basado en el “resultado positivo”. Consiste en hacer una gran exposición cerebral para detectar el tumor y también la zona elocuente que nos interese. Actualmente se prefiere una monitorización basada en “zona negativa” <sup>(83)</sup>. En esta, la exposición es la necesaria para la resección tumoral. Una vez localizado el tumor se monitorizan las zonas de alrededor en busca de ausencia de señal, lo cual nos permite hacer una resección segura de toda esa zona <sup>(82, 83)</sup>. La monitorización neurofisiológica consta de 2 partes principalmente: el mapeo y la monitorización continua. El mapeo consiste en estimular de manera puntual (con un estimulador a 60Hz) zonas cerebrales que anatómicamente son similares pero que tienen un comportamiento electrofisiológico y funcional diferente. Generalmente, se utiliza para localizar puntualmente la zona motora a nivel cortical y la vía piramidal a nivel subcortical durante la resección quirúrgica con el fin de evitar dañarlas. La monitorización es la técnica que permite un registro continuo neurofisiológico de una zona concreta del cerebro aportando información al cirujano durante toda la resección <sup>(47, 83)</sup>. Generalmente, la zona elocuente que más interesa su monitorización continua es la motora y la sensitiva a través de lo que se conoce como potenciales evocados somato sensoriales y motores. Para ello, se coloca una tira de 4-8 electrodos en la región anatómica que consideramos corresponde al giro motor y al sensitivo. El neurofisiólogo obtiene una respuesta determinada (inversión de fase) que confirma que

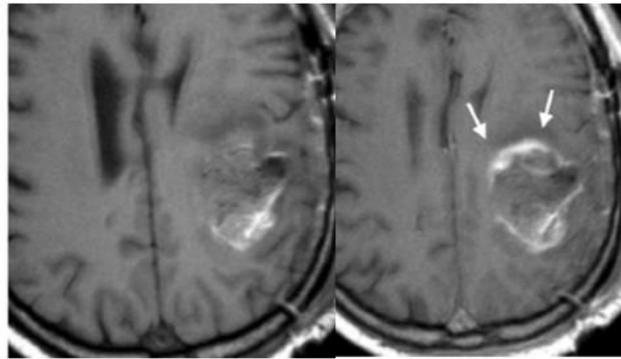
estamos en la zona deseada (Figura 19) <sup>(82)</sup>. Cuando el tumor se relaciona no solo con la vía motora y sensitiva sino también con el área del lenguaje, es necesaria la realización de una cirugía despierta (Imagen 16) <sup>(82, 83)</sup>. En una revisión publicada por Witt Hamer concluyeron, tras la inclusión de 8091 pacientes, que el porcentaje de resecciones totales en las cirugías guiadas con monitorización era del 75% comparado con el 58% de los casos sin ella. En cuanto a la aparición de nuevos déficits era del 3,4% en los pacientes con monitorización y el 8,2% sin ella <sup>(84)</sup>. No obstante, la monitorización es una herramienta muy valiosa cuyo valor se incrementa aún más cuando se utiliza en combinación con la RMNi, 5ALA y/o la ecografía <sup>(83)</sup>.



*Figura 19 - Monitorización neurofisiológica de tumor frontotemporal. A: Tira de 8 electrodos para monitorización continua. B: Inversión de fase indicando que estamos en la zona deseada. C y D) Mapeo directo del área deseada. E) Cavidad quirúrgica respetando las zonas elocuentes (Imágenes cedidas por el Dr. Márquez Rivas).*

Dentro de las primeras 72 horas tras la finalización de la cirugía, independientemente a la técnica empleada y herramientas utilizadas, es preciso realizar una **resonancia magnética de control** para valorar el resultado quirúrgico: grado de resección y posibles complicaciones. Debe hacerse dentro de las primeras 72 horas ya que posteriormente comienzan a aparecer artefactos derivados de la manipulación quirúrgica y los materiales hemostáticos empleados <sup>(85)</sup>. Además, esta RMN debe ser de alto campo (>1,5T) e incluir secuencias volumétricas T1 con y sin contraste. Es decir, incluir al menos 100-120 cortes para poder apreciar de manera adecuada los restos tumorales y las características morfológicas de los mismos <sup>(86)</sup>. Para hacer una correcta valoración de la cavidad quirúrgica en la RMN postquirúrgica se debe comparar la secuencia T1 con contraste pre-quirúrgica, con la secuencia T1 sin contraste postquirúrgica y la secuencia T1 con contraste postquirúrgica. Tras la resección, suelen quedar restos hemáticos en el lecho quirúrgico que pueden generar artefacto en la RMN. En la secuencia T1 sin contraste la

hiperintensidad corresponderá a los restos hemáticos. En la secuencia T1 con contraste la hiperintensidad corresponderá a los restos hemáticos y a los restos tumorales (comparando ambas secuencias podemos deducir la hiperintensidad de T1 con contraste que corresponde únicamente a zona de resto tumoral) <sup>(87)</sup> (Figura 20).



*Figura 20 - Izquierda: T1 sin contraste con zona hiperintensa en el margen posterior correspondiente al resto hemático. Derecha: T1 con contraste, aparece una nueva zona de hiperintensidad correspondiente al resto tumoral (Imágenes cedidas por el Dr. Márquez Rivas).*

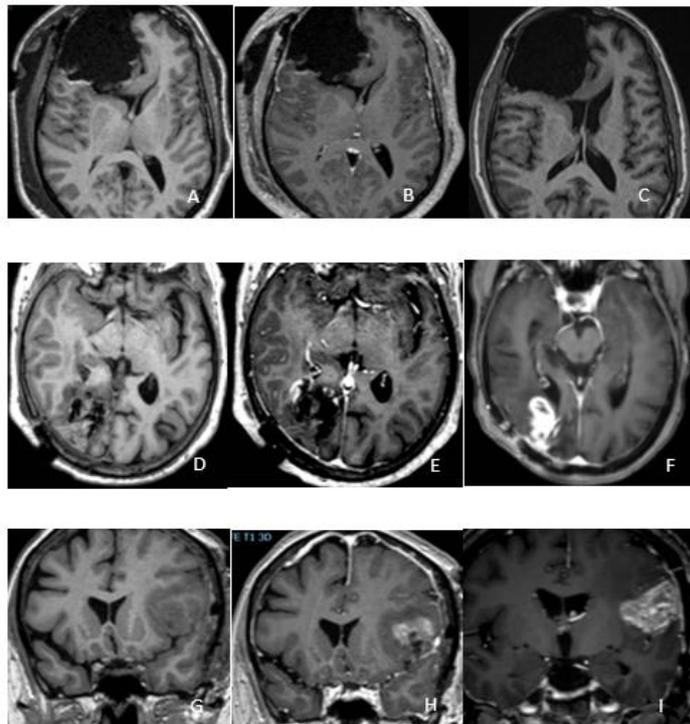
Es posible ver 4 tipos de patrones radiológicos en relación a los márgenes de la cavidad quirúrgica: 1) ausencia completa de captación, 2) captación lineal fina, 3) captación lineal gruesa o lineal-nodular (>5 mm), y 4) captación nodular (Figura 21) <sup>(85-87)</sup>.



*Figura 21 - RMN postquirúrgica precoz en diferentes pacientes. A: Resto lineal fino (resección completa). B: Resto lineal grueso/lineal-nodular (resección incompleta). C: Resto nodular (resección incompleta) (Imágenes cedidas por el Dr. Márquez Rivas).*

La importancia de la RMN post-quirúrgica no radica únicamente en conocer el resultado quirúrgico sino en aportar información pronóstica y terapéutica. Los estudios sobre el valor pronóstico de las imágenes postquirúrgicas coinciden en que: a) la captación lineal es benigna y puede desaparecer en las RMN de control en los siguientes 3-12 meses, b) la captación lineal gruesa y la nodular son restos tumorales y, en las RMN de control, se verá una recidiva precoz en esa misma zona (< de 6 meses de supervivencia libre de enfermedad en el 75% de los casos), c) el patrón de captación influye en el pronóstico: 20,3 meses en los lineales fines, 14,4 meses

en los lineales gruesos y 10,6 meses en los restos nodulares (no existe diferencia estadísticamente significativa entre el resto lineal grueso y el nodular) (Figura 22) <sup>(85-87)</sup>. Respecto a la actuación terapéutica tras la realización de la RMN de control post-quirúrgica existen algunos estudios que defienden que aquellos pacientes con restos en la RMN de control postquirúrgica se someten a una re-intervención precoz en el mismo ingreso hospitalario <sup>(62, 65, 72)</sup>. Sin embargo, estos artículos no dan datos específicos de las re-intervenciones y tienen como objetivo justificar la posesión de una RMN intra-operatoria que evite la re-intervención del paciente. Únicamente encontramos que, en 2013 Schucht y colaboradores, publicaron un estudio sobre este tema. Basándose en que no disponían de RMNi, realizan RMN de control en las primeras 72 horas. Si existe resto tumoral reseccable el paciente se interviene de manera precoz en el mismo ingreso para conseguir una resección completa. Incluyeron 208 pacientes de los cuales sólo precisaron re-intervención precoz 9 de ellos (4.3%). Sin embargo, no estudiaron el impacto en la supervivencia <sup>(88)</sup>. Por ello, publicamos en 2020 un artículo sobre el impacto en la supervivencia de las re-intervenciones precoces basadas en las imágenes de resonancia magnética de control <sup>(89)</sup> (Figura 22).



*Figura 22 - Fila superior: realce lineal. RMN de control a los 3 meses: ausencia de captación. Fila central: realce lineal grueso /lineal-nodular. RMN de control a los 4 meses: recidiva tumoral en la zona del resto. Fila inferior: realce nodular. RMN de control a los 4 meses con recidiva tumoral en la zona del resto (Imágenes cedidas por el Dr. Márquez Rivas).*

### 1.2.3. Tratamiento oncológico adyuvante

En 2005 Stupp publicó en *The New England Journal of Medicine* un ensayo clínico en el que quería demostrar si, añadir temozolamida a la radioterapia, influía o no en la supervivencia de estos pacientes. Desde la publicación de este artículo, el tratamiento estándar en los pacientes con glioblastoma de reciente diagnóstico pasó a ser cirugía lo más ampliamente resectiva + radioterapia + quimioterapia con temozolamida <sup>(16)</sup>. El esquema de tratamiento era el siguiente: administración de 60 Greys (Gy) fraccionados en 2 Gy diarios, 5 días a la semana (de lunes a viernes) durante 6 semanas. La radiación se administraba en el lecho tumoral con 2-3cm de margen. Entre los pacientes que se administró temozolamida (TMZ) se siguió el mismo esquema de radioterapia, pero se añadió también TMZ concomitante a una dosis de 75 mg/ kg al día, 7 días a la semana, desde el inicio de la radioterapia hasta su fin (pero sin sobrepasar los 49 días de tratamiento). Esto se seguía de un descanso de 4 semanas y se continúa con 6 ciclos de 28 días de TMZ de mantenimiento a una dosis de 150-200 mg/ kg durante 5 días. El objetivo principal del estudio era valorar la supervivencia en cada uno de los grupos. Los objetivos secundarios eran valorar la supervivencia libre de enfermedad, la seguridad y la calidad de vida. El resultado del estudio fue un 33% de incremento en la supervivencia (Hazard ratio para la variable muerte de 0,75) con una potencia del 80% y una significación de 0,05 entre los pacientes a los que se les administraba radioterapia + TMZ. Estos datos expresados en meses suponen un beneficio en la supervivencia de 2,5 meses de media en este grupo de pacientes respecto a los que recibían radioterapia sola. El porcentaje de pacientes vivos a los 2 años en el grupo de RT+TMZ fue de 26,5% comparado con el 10,4% del grupo control. La supervivencia libre de enfermedad media en el grupo control fue de 5 meses comparado con 6,9 meses en el grupo de RT+TMZ <sup>(16)</sup>. Posteriormente, en 2009, Stupp publicó en el *Lancet* los resultados de estos pacientes a 5 años de seguimiento mostrando los siguientes resultados: la supervivencia a 2, 3, 4 y 5 años en el grupo control era de 10,9%, 4,4%, 3% y 1,9% respectivamente; comparado con el 27,2%, 16%, 12,1% y 9,8% en el grupo de tratamiento combinado <sup>(90)</sup>. Estos resultados han hecho que el esquema de tratamiento arriba mencionado siga siendo a día de hoy el estándar para esta patología y sea conocido coloquialmente como *protocolo Stupp*.

En 2014, se publicó una revisión sistemática de la literatura para revalorar si debíamos seguir considerando la RT+TMZ concomitante y de mantenimiento como el tratamiento idóneo tras la resección quirúrgica. Todos los estudios incluidos en la revisión eran estudios prospectivos con el objetivo principal de valorar supervivencia global. Se incluyeron 7 estudios en la revisión y demostraron que, efectivamente, el tratamiento combinado ofrecía una mayor supervivencia global que la radioterapia sola: supervivencia de 9,4-19 meses en el grupo de tratamiento

combinado comparado con 7,3-17,1 meses en el grupo de radioterapia sola. Por lo tanto, esta revisión sistemática confirmó los resultados ya demostrados por Stupp en 2005 y en 2009 <sup>(91)</sup>.

Hay multitud de investigaciones que intentan buscar si existen otras alternativas en los fármacos de primera línea que ayuden a seguir aumentando la supervivencia. Uno de los ensayos más relevantes es el publicado en 2014 en The New England llevado a cabo por la clínica MAD Handerson de Texas. Se trataba de un ensayo clínico randomizado, doble ciego, controlado con placebo para valorar si añadir bevacizumab (BVZ) al tratamiento estándar de RT+TMZ aumentaba o no la supervivencia. El BVZ es un quimioterápico empleado como tratamiento de la recidiva con unos resultados en la supervivencia aún en debate. Un brazo de tratamiento consistía en el protocolo Stupp. El otro brazo consistía en añadir BVZ a la 4ª semana del tratamiento con RT y hasta el ciclo 12 del tratamiento de mantenimiento con TMZ. El estudio incluyó 637 pacientes aleatorizados en los dos grupos. Los resultados desvelaron que no existía diferencia significativa en la supervivencia entre los dos grupos: 15,7 meses en el grupo de estudio VS 16,1 meses en el grupo control. Por todo ello, este ensayo clínico descartó el uso de BVZ como tratamiento de primera línea en pacientes con glioblastoma <sup>(26)</sup>.

El Dr. Weller y colaboradores publicaron en 2017 los resultados en fase III de un ensayo clínico sobre Rindopepimut. El objetivo era valorar si la aplicación de la vacuna Rindopepimut (también llamada CDX-110) en pacientes con la mutación EGFRvIII como terapia de primera línea añadida al tratamiento estándar aumentaba o no la supervivencia en estos pacientes. El estudio se realizó entre 2012 y 2015 con 745 pacientes con la mutación EGFRvIII. 371 recibieron tratamiento estándar + vacuna, 374 pacientes sólo el tratamiento estándar. El resultado demostró que no había diferencias significativas en la supervivencia entre ambos grupos: 20,1 meses en el grupo de tratamiento VS 20 meses en el grupo control <sup>(24, 25)</sup>.

En 2017 y 2021 el Dr. Weller y su grupo publicaron también en el Lancet Oncology la guía EANO (European Association for Neuro-Oncology) en la que realizaron un resumen de las recomendaciones que existen a día de hoy en el tratamiento de los pacientes con glioblastomas. Uno de los aspectos más relevantes es la diferenciación en el tratamiento según la edad de los pacientes sea por encima o no de los 70 años. Para los pacientes menores de 70 años el tratamiento estándar es el protocolo Stupp. Las variaciones aparecen para los pacientes ancianos. En los pacientes mayores de 70 años que por la condición física no sean candidatos a tratamiento estándar serán tratados con RT hipofraccionada + TMZ si tienen la metilación de MGMT o RT hipofraccionada sola si no tienen la metilación MGMT <sup>(8, 92)</sup> (Figura 23).

Existe un estudio actualmente en desarrollo que pretende valorar la implicación en la supervivencia de la radiocirugía sobre los restos tumorales. Para ello, están llevando a cabo actualmente en Alemania un estudio prospectivo, unicéntrico de brazo único basado en la administración de 1 dosis única de 15 Gy a las 24-72 horas de la cirugía mediante radiocirugía aplicado sobre los restos tumorales. Posteriormente se aplicaría el tratamiento estándar de RT+TMZ. El objetivo principal es valorar la supervivencia, así como los síntomas relacionados con la exposición a la radiación. Los resultados de este estudio aún están por llegar <sup>(93)</sup> pero podría suponer un cambio en el manejo de estos pacientes.

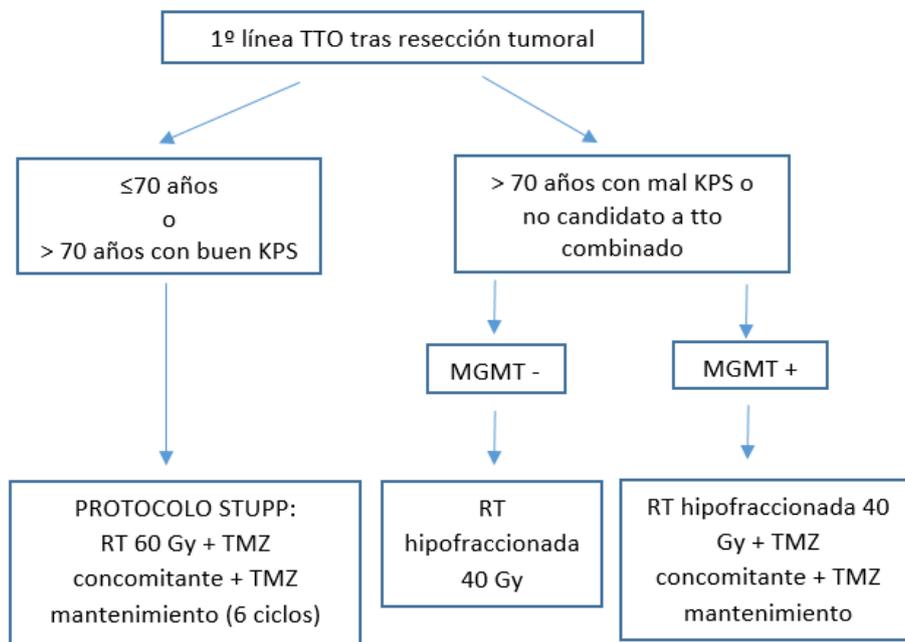


Figura 23 - Tratamiento adyuvante en el glioblastoma.

#### 1.2.4. Factores pronóstico

Existen factores que por sí mismos pueden influir en el pronóstico de los pacientes y favorecer una supervivencia más larga. Salvo los relacionados con el tratamiento, el resto son factores no modificables. A pesar de ser factores sobre los que no podemos interferir, es útil conocerlos para saber qué pacientes tendrán más probabilidades de sobrevivir más tiempo y, por tanto, individualizar las decisiones terapéuticas en cada caso según las características propias de cada paciente. Los factores aquí presentados son aquellos que, en los análisis multivariantes de los estudios, son significativos.

### *a) Edad*

Todos los artículos en los que valoran la edad como factor pronóstico, la relación es estadísticamente significativa. La mayoría de los estudios establecen el punto de corte en 65 años, indicando que los pacientes mayores de 65 años tienen peor pronóstico. Otra de las conclusiones comunes es que mientras más joven, mayor supervivencia. En la guía publicada en 2021 por la EANO toman como factor de buen pronóstico la edad por debajo de 70 años <sup>(92)</sup>.

### *b) Estado funcional pre-quirúrgico (KPS)*

Los artículos que valoran el estado funcional del paciente indican que una buena puntuación de Karnofsky al ingreso se relacionaba con un mejor pronóstico. En la guía publicada por la EANO establecen el punto de corte para buen pronóstico en una puntuación KPS por encima de 70 años <sup>(92)</sup>.

### *c) Factores genéticos*

La mutación de IDH se relaciona con una mayor supervivencia. Sin embargo, se encuentra únicamente en un 5% de los glioblastomas primarios. La metilación MGMT también se relaciona con mayor supervivencia debido a que estos pacientes responden mejor a la temozolamida. Las mutaciones genéticas relacionadas con un peor pronóstico son: TERT, la cual está en un 50-80% de los glioblastomas primarios y EGFR que está en un 60% de los glioblastomas primarios <sup>(18, 58)</sup>. En un estudio que valoró las características de los pacientes con una supervivencia mayor a 30 meses obtuvieron que el 75% de los mismos tenía la metilación MGMT y la mutación IDH1, comparado con el 40% en los pacientes con supervivencia menor a 30 meses <sup>(11)</sup>.

### *d) Factores radiológicos*

Existe relación entre la mutación IDH1 y una menor intensidad en la captación de contraste en la RMN pre-quirúrgica lo cual supone una supervivencia de 18,5 meses ( $p=0,024$ ) <sup>(32)</sup>. El valor de perfusión también se relaciona con la supervivencia. En un estudio publicado en 2008 hallaron que los pacientes con valores de rCBV menores a 2,3 tenían una supervivencia a los 2 años del 67% mientras que cuando el valor de rCBV es mayor a 2,3 la supervivencia a los 2 años es solo del 9% <sup>(27, 34)</sup>. En el artículo de Carles Majós y colaboradores sobre la relación entre los hallazgos en RMN post-quirúrgica y supervivencia encontraron que el patrón de captación era estadísticamente significativo. Los pacientes sin captación o con captación lineal fina tenían mayor supervivencia (20,3 meses) que los que tenían captación lineal gruesa (14,4 meses) o nodular (10,6 meses) ( $p=0,0001$ ). Proponen agrupar en dos la interpretación de la captación en las resonancias: sin captación/lineal fina (considerada resección completa) y captación lineal

gruesa/nodular (considerada resección subtotal). Cuando se dividen en dos, la supervivencia en los pacientes del primero grupo la supervivencia fue de 20,3 meses comparado con 12,36 meses en los pacientes del segundo grupo ( $p < 0,05$ )<sup>(86)</sup>. En cuanto al volumen residual que vemos en las resonancias de control la supervivencia es mayor en aquellos en los que no hay captación o que la captación tiene un volumen residual menor a 2 cc o 5 cc según las series<sup>(49, 51)</sup>.

#### *e) Factores quirúrgicos*

La resección completa del tumor se relaciona con una mayor supervivencia. Las conclusiones y directrices que marcan las guías y las revisiones sistemáticas son que: mientras mayor sea la resección mayor es la supervivencia. El objetivo debe ser siempre la resección del 100% de la zona de contraste o, al menos, del 95% o del 98% de la misma o tener un resto tumoral de 2 cc o de 5 cc como máximo<sup>(43-45, 58)</sup>.

#### *f) Factores post-quirúrgicos*

A día de hoy se considera la radioterapia y la temozolamida (única quimioterapia para 1º línea) como pieza clave en el tratamiento. Los pacientes con la metilación de MGMT tendrán, además, mejor pronóstico por ser mejores respondedores a la temozolamida<sup>(43, 94)</sup>.

### 1.3. TRATAMIENTO DE LA PROGRESIÓN TUMORAL

A diferencia de los glioblastomas de reciente diagnóstico el tratamiento para la progresión tumoral no está bien definido en la literatura<sup>(43, 95, 96)</sup>. Igualmente, tampoco existe un consenso sobre la terminología a emplear. Existen muchas maneras en la literatura de describir la progresión o recurrencia. Para algunos autores son términos intercambiables, para otros no: “regrowth” o re-crecimiento es la aparición de nuevo contraste en la zona del lecho y “recurrence” o recurrencia sería la aparición de una nueva lesión a distancia. En una revisión publicada en 2018 en *Journal of Neuro-Oncology*<sup>(97)</sup> concluyeron que no existe uniformidad a la hora de definir qué se considera progresión. La definición más constante (aunque no en el 100% de los casos) de “progresión local” es progresión en la zona del tumor original o en el margen de la resección. La siguiente definición más frecuente es la progresión dentro de los 2 cm alrededor de la primera lesión. Los autores de esta revisión resaltan la ausencia en la mayoría de los artículos de una definición sobre lo que consideran progresión e invitan a que los siguientes artículos publicados la incluyan<sup>(97)</sup>. En una revisión de 2020 de la librería Cochrane sobre el tratamiento de las recidivas, consideraron sinónimos los términos de progresión, recidiva, recaída, recurrencia, etc.<sup>(96)</sup>.

1.3.1. Valoración de la respuesta al tratamiento

En 1990 MacDonald publicó unos criterios para valorar la respuesta al tratamiento. Estos criterios estaban basados en los hallazgos en la TAC con contraste y en la medida bidimensional de la zona de contraste tumoral. Cuando apareció la RMN, los criterios se extrapolaron para emplear la RMN en vez de la TAC con contraste <sup>(98)</sup>. Las limitaciones de estos criterios eran la dificultad para medir tumores con formas irregulares, la variabilidad interobservador y la ausencia de valoración de la zona que no capta contraste. Existen algunos escenarios en los que la zona de contraste pueda disminuir sin que eso suponga una buena respuesta al tratamiento. Por ejemplo, cambios en las dosis de corticoides y, sobre todo, administración de agentes anti-angiogénicos (Bevacizumab). Por el contrario, también puede aumentar la zona de contraste sin que suponga una progresión de la enfermedad. Por ejemplo, la radionecrosis o la respuesta inicial a la radioterapia. Tal como explica el grupo de Neuro-Oncología de la Sociedad Americana de Oncología, existe una situación concreta, la pseudoprogresión, en la que los criterios de MacDonald quedaron obsoletos <sup>(99)</sup>. Entre un 20 y un 30% de los pacientes que se tratan con radioterapia, muestran en la primera RMN de control un aumento del contraste que posteriormente disminuye sin hacer cambios en el tratamiento. Este fenómeno puede deberse al aumento de la permeabilidad vascular tras la RT que hace que, transicionalmente, la captación de contraste sea mayor. Esto implica una dificultad a la hora de interpretar la respuesta a la radioterapia los primeros meses tras su finalización. Para evitar diagnosticar de progresión a una pseudoprogresión, o viceversa, dentro de las primeras 12 semanas de finalización de la radioterapia, cuando la pseudoprogresión es más prevalente, la progresión solo puede determinarse si la mayoría de la zona de contraste está fuera del campo de radiación o si hay confirmación histológica de tejido tumoral. Otra limitación de los criterios de MacDonald es que no considera la zona tumoral que no capta contraste como criterio de diagnóstico. Se sabe que, alrededor del área de captación, existe una zona que no capta contraste considerada tumor. La dificultad de su valoración radica en que el edema peri tumoral o la inflamación post-radioterapia producen cambios en esa zona siendo indistinguible la zona tumoral de la inflamatoria. Esa región es valorada en RMN en las secuencias T2 y FLAIR como una zona de hiperintensidad. Con el empleo de agentes anti-angiogénicos (que disminuyen la zona de contraste) puede aumentar la zona de hiperintensidad debido a un aumento del volumen tumoral. Por tanto, la valoración de la secuencia T2 y FAIR es complementaria a las secuencias T1. Sin embargo, la cuantificación del aumento en la señal T2 / FLAIR puede ser difícil y debe diferenciarse de otras causas de aumento de la señal T2 o FLAIR, como los efectos de radiación,

disminución de la dosis de corticosteroides, desmielinización, lesión isquémica, infección, convulsiones, cambios postoperatorios u otros efectos del tratamiento, antes de tomar una determinación de enfermedad progresiva. Los cambios en la señal T2 / FLAIR que sugieren tumor infiltrante incluyen efecto de masa y ubicación fuera del campo de radiación. Aunque sería ideal poder tener una herramienta de medida objetiva para cuantificar el aumento de la intensidad de señal FLAIR, no es posible actualmente por la limitación tecnológica. Para valorar si hay aumento de la hiperintensidad en FLAIR hacen falta al menos 2 RMNs de control. Si se confirma un aumento en la señal al valorar de forma retrospectiva las imágenes, la progresión se considerará a partir de la primera RMN en la que hubo aumento. Generalmente el aumento de la zona de hiperintensidad va ligado a un deterioro clínico, lo cual ayuda a diagnosticar de progresión.

Debido a todas estas limitaciones, el grupo de Neuro-Oncología de la Sociedad Americana Oncológica, publicó en 2010 un artículo en el que proponían nuevos criterios para valorar la respuesta al tratamiento. Son los llamado criterios RANO (Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group) <sup>(99)</sup> (Tabla 14):

- A) Lo primero que definieron desde este grupo fueron los términos de enfermedad medible y no medible. La *enfermedad medible* se define como una lesión que capta contraste bidimensional con márgenes claramente visibles en TAC o RMN con dos diámetros perpendiculares de al menos 10 mm visibles en al menos 2 cortes axiales seguidos (cortes finos). La *enfermedad no medible* se define como una lesión con márgenes no definidos o menos de 10 mm de grosor. Las lesiones en la zona de quiste o cavidad quirúrgicas suponen un reto para la medición y debe darse como lesión no medible a menos que exista una lesión nodular que en alguna de las direcciones mida al menos 10mm.
- B) Pseudo-progresión: entre un 20-30% de los pacientes desarrollan pseudoprogresión, sobre todo los 3 primeros meses tras completar la radioterapia. Dada la dificultad de valorar si el aumento de contraste se debe a pseudoprogresión o progresión real, proponen no valorar las RMN dentro de los 3 primeros meses tras el tratamiento salvo que el aumento del contraste se encontrase fuera de los márgenes de radiación.
- C) Definición de respuesta radiológica: la respuesta radiológica se basa en la comparación con la RMN pre-tratamiento. Si hay dudas de si es enfermedad estable o progresión, se permite continuar con el mismo tratamiento y hacer un nuevo control en 4 semanas. Si a las 4 semanas se confirma crecimiento, entonces la fecha de crecimiento es la de la primera RMN en la que se sospechó (Tabla 14). Cuando se valora una RMN de control los escenarios posibles son los siguientes:

- a. *Respuesta completa*: requiere la presencia de TODOS estos criterios: desaparición de toda la zona de contraste (tanto la medible como la no medible) durante al menos 4 semanas, no lesiones nuevas, estabilidad o mejoría del T2/FLAIR, sin tratamiento corticoideo o sólo el de sustitución y existir estabilidad o mejoría clínica.
  - b. *Respuesta parcial*: requiere la presencia de TODOS estos criterios: disminución de más del 50% de la suma de los productos perpendiculares de las lesiones medibles durante al menos 4 semanas, no aumento de la enfermedad no medible, no nuevas lesiones, estabilidad o mejoría de la zona T2/FLAIR con la misma dosis de corticoides o menos comparado con la basal y mejoría o estabilidad clínica.
  - c. *Enfermedad estable*: se considera enfermedad estable cuando no cumple criterios de respuesta completa, respuesta parcial, ni progresión, y requiere también lo siguiente: estabilidad de T2/FLAIR con la misma dosis o menor de corticoides.
  - d. *Progresión*: requiere la presencia de ALGUNO de estos criterios: aumento de más del 25% de la suma de los productos perpendiculares de contraste comparado con la RMN basal, aumento de la zona de T2/FLAIR con dosis de corticoides estables o incrementadas, aparición de cualquier nueva lesión, clara progresión de la enfermedad no medible, empeoramiento clínico claro no atribuible a otra causa que a una progresión tumoral.
- D) Deterioro clínico: El deterioro clínico se mide según escala de Karnofsky: KPS de 100-90 hasta 70, o disminución de 20 puntos con un KPS basal de 80 o menos, o disminución cualquiera con un KPS basal de 50 o menos, mantenido, al menos, 7 días.
- E) Volumetría: Desde RANO consideran que aún no existen suficientes estudios ni medios que hagan sustituir la volumetría a la medida bidimensional para valorar la respuesta radiológica. No obstante, en el futuro, con la mejora de la tecnología podría incorporarse como medida de respuesta radiológica. Igualmente, otras técnicas en RMN como la difusión o la perfusión pueden ayudar a discernir entre tumor o no tumor sobre todo en las zonas de T2/FLAIR. Aunque eso a día de hoy tampoco se contempla en los criterios.

Estos criterios RANO fueron inicialmente diseñados para emplearlos en los ensayos clínicos. Sin embargo, debido a la facilidad de uso comparado con otros criterios, son muchos los autores que proponen que se emplee en la práctica habitual. La revisión sistemática publicada en 2018 por Paper y colaboradores en la revista Journal of Neuro-Oncology hace hincapié en la importancia de la utilización de esta escala y resalta que tras su publicación, únicamente 1/3 de los estudios la han empleado <sup>(97)</sup>.

Tabla 14. Criterios RANO de respuesta al tratamiento

	RESPUESTA COMPLETA	RESPUESTA PARCIAL	ENFERMEDAD ESTABLE	PROGRESIÓN
<b>CAPTACIÓN CONTRASTE</b>	No hay	Reducción $\geq 50\%$	Reducción 25-50%	Aumento $\geq 25\%$
<b>T2/FLAIR</b>	Estable/disminuye	Estable/disminuye	Estable/disminuye	Aumento
<b>LESIÓN NUEVA</b>	No	No	No	Sí
<b>CORTICOIDES</b>	No	Estable o reducidos	Estable o reducidos	No se valora
<b>CLÍNICA</b>	Estable o mejor	Estable o mejor	Estable o mejor	Deterioro
<b>CONDICIONES</b>	TODAS	TODAS	TODAS	ALGUNA

### 1.3.2. Tratamiento de la progresión

A pesar de que todos los pacientes con glioblastoma presentan recidiva de la enfermedad, no existe un tratamiento estandarizado y todas las opciones han demostrado una eficacia limitada. El tratamiento médico es el más utilizado, reservando la re-intervención y/o la re-irradiación para casos seleccionados. Desde el Grupo Español de Investigación en Neuro-Oncología y la Sociedad Española de Neurocirugía proponen el siguiente esquema de tratamiento cuando aparece la recidiva <sup>(43, 94)</sup>.

#### *a) Tratamiento médico.*

Las opciones del tratamiento médico incluyen:

- a. Incluir al paciente en ensayo clínico. Sería la primera opción en caso de que sea posible.
- b. Tratar con TMZ 150 mg/ m<sup>2</sup>/día x 5 días /28 días. Esto debe considerarse sobre todo cuando hay un intervalo desde el fin del tratamiento previo de 4-6 meses o nunca se ha puesto TMZ. Una alternativa es 50 mg/ m<sup>2</sup> en dosis continua.
- c. Ofrecer un tratamiento con nitrosoureas como fotemustina, lomustina, carmustina o PCV.
- d. Tratar con bevacizumab 5-10 mg/ kg cada 2 semanas. En monoterapia o asociado a nitrosoureas. Este tratamiento puede ser especialmente útil en casos de tumor sintomático voluminoso con efecto masa.
- e. Sales de platino para los pacientes resistentes a TMZ y sin posibilidad de ensayo clínico.

En la revisión de la Cochrane publicada en 2020 incluyeron 42 artículos (34 randomizados y 8 no randomizados) que involucraron a 5236 pacientes (96). Los tratamientos posibles fueron quimioterapia, re-intervención, re-irradiación y técnicas novedosas utilizados solos o en combinación. La lomustina (llamado LOM o CCNU) fue el principal comparador en los estudios y

se utilizó como el tratamiento de referencia. No se encontró ningún tratamiento que fuera mejor que LOM. Se compararon con las siguientes opciones: a) bevacizumab + lomustina, b) bevacizumab en monoterapia, c) regorafenib, d) TMZ más Depatux-M, e) fotemustina y f) bevacizumab + irinotecan.

Estas recomendaciones coinciden también con las señaladas en 2016 en una actualización realizada por la Universidad de Zurich al respecto del tema. Concluyeron que las nitrosoureas como la lomustina sigue siendo el fármaco más recomendado en segunda línea. No puede demostrarse que bevacizumab en monoterapia ni en combinación con lomustina aumente la supervivencia <sup>(95)</sup>. No obstante, es un fármaco que se recomienda en situaciones en las que el tumor ejerce efecto masa sobre el parénquima con el consecuente empeoramiento del estado clínico de paciente <sup>(40, 43, 90, 95)</sup>.

### *b) Tratamiento quirúrgico.*

En todas las guías y revisiones se recomienda el tratamiento quirúrgico sólo en casos seleccionados <sup>(43, 45, 94-96, 100)</sup>. La selección de pacientes y el objetivo de la cirugía se plantean como los puntos más complejos en la decisión. Como resumen, la mayoría de las guías concluyen que la re-intervención está indicada en pacientes jóvenes, con lesiones locales en zonas no elocuentes y con un Karnofsky bueno. Sin embargo, no establecen edad concreta a partir de la cual se aconseja la cirugía, ni tamaño tumoral, ni puntuación de Karnofsky. En cuanto al objetivo quirúrgico, las revisiones apuntan a que hay que conseguir una resección completa para mejorar el pronóstico. En 4 de los 28 artículos incluidos en una revisión de 2016, la cirugía empeoraba el pronóstico de los pacientes <sup>(101)</sup>. Además, prácticamente ninguna de las revisiones bibliográficas publicadas valoraba el impacto del grado de resección en la supervivencia, siendo necesario recurrir a estudios unicéntricos y retrospectivos para encontrar dicha información. En 2012, Orin Bloch y colaboradores publicaron un artículo sobre el impacto del grado de resección en las recidivas <sup>(102)</sup>. En este trabajo consideran resección total cuando el grado de resección es mayor al 95% y subtotal cuando es menor al 95%. Valoraron la supervivencia de la serie desde el diagnóstico hasta el fallecimiento considerando el grado de resección tanto en la primera cirugía como en la recidiva. Concluyeron que: a) la resección completa aumenta la supervivencia, b) si en la primera cirugía haces una resección completa, el grado de resección en la segunda cirugía no influye en la supervivencia (similar supervivencia si haces resección completa (20 meses) o parcial (18 meses) en la segunda cirugía), c) si en la primera cirugía haces resección parcial, es necesario hacer una resección completa en la segunda cirugía para que la supervivencia

aumente, d) la supervivencia es similar entre los pacientes que tuvieron resección completa en la primera cirugía (20 meses) y aquellos que la resección completa fue en la cirugía de la recidiva (19 meses) y e) dado que no sabemos el estado funcional que tendrá el paciente en el momento de la recidiva, debemos siempre intentar la resección completa en la primera cirugía (Figura 24).

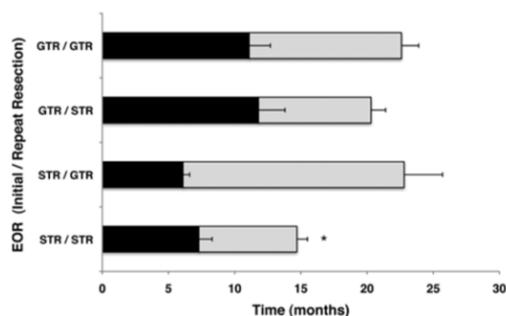


Figura 24 - Impacto en la supervivencia del grado de resección en la primera/segunda cirugía. La resección completa aumenta la supervivencia tanto en la primera como en la segunda cirugía (102).

En 2014, Oppenlader y colaboradores encontraron una asociación estadísticamente significativa entre un grado de resección  $\geq 80\%$  y un aumento de la supervivencia. A partir de ese corte, a mayor grado de resección, mayor supervivencia. La media para pacientes con resección del 80% fue de 19,2 meses, en pacientes con resecciones mayores al 81% fue de 20 meses y mayores al 97% fue de 30 meses. Además, establecieron grupos de pacientes en los que la supervivencia variaba. Aquellos con resección  $> 97\%$  y menores de 41 años tenían mayor supervivencia que los que tenían resección  $> 97\%$  y 41-66 años. A su vez, éste último grupo tenía mayor supervivencia que los que tenían resección mayor al 97%, más de 67 años y volumen tumoral pre-quirúrgico menor o igual a 12,1cm<sup>3</sup>. Por último, el grupo de peor pronóstico era el que tenía una resección mayor al 97%, más de 67 años y volumen tumoral mayor a 12,1cm<sup>3</sup>. El grado de resección, se correlacionaba con mayor número de complicaciones, siendo el peor grupo los pacientes que tenían una resección completa. Entre estos pacientes las complicaciones post-quirúrgicas fueron más permanentes en el tiempo. Dado que las recidivas suelen ocurrir en zonas elocuentes o cercanas a ellas, hacen hincapié en que a partir de una resección del 80% ya conseguimos aumentar la supervivencia <sup>(103)</sup>. En 2016, un grupo de hospitales alemanes publicaron en Neuro-Oncology los resultados de un estudio prospectivo con las siguientes conclusiones: la resección completa de la recidiva aumenta la supervivencia (12,9 meses) no siendo así en el caso de las resecciones parciales (6,5 meses) con una significación de  $p=0,0001$ . De hecho, la supervivencia desde la recidiva de los pacientes operados con resección parcial fue menor (6,5 meses) que la supervivencia en pacientes que no se operaron (9,8 meses) <sup>(104)</sup>.

En un estudio publicado en 2014 por Raymund y colaboradores en el Journal of Neurosurgery, estudiaron los factores que, junto con la re-intervención de la recidiva, aumentaban la

supervivencia. Concluyeron que el tratamiento de la recidiva es muy individualizado y que se operan un ¼ de los pacientes. Los pacientes que se re-operan tendrán mejor pronóstico si, además, tienen menos de 40 años, KPS mayor a 80, tumor en área no elocuente, volumen pre-quirúrgico menor a 50 cc y resto tumoral 0-3 cc. Si cumple estos criterios la supervivencia tras la cirugía es de 10,8 meses. Si cumple 1 o 2 será de 4,5 meses. De hecho, en el análisis univariante obtuvieron que edad > 40 años, KPS <80, tumor en área elocuente y volumen tanto pre-quirúrgico como post-quirúrgico grandes (>30 cm<sup>3</sup> y >3 cm<sup>3</sup>, respectivamente) se relacionaba con baja supervivencia <sup>(105)</sup>. La revisión de 2016 de Montemurro y colaboradores estableció otro umbral en la edad y en el KPS para mejorar la supervivencia. Según esta revisión, pacientes con menos de 60 años y KPS > 70 tienen mejor supervivencia <sup>(101)</sup>. En 2016 Patrick y colaboradores publicaron un artículo sobre la re-intervención y la supervivencia y demostraron una mayor supervivencia en los pacientes que se re-operaban (21,7 meses comparado con 13,4 meses). Sin embargo, señalan que ésta mejor supervivencia se debe principalmente a que los pacientes que se operan son pacientes seleccionados y que tienen unas características de por sí favorables a una mayor supervivencia tanto por edad joven, como por un buen Karnofsky como por una localización tumoral favorable <sup>(106)</sup>.

### *c) Re-irradiación*

Al igual que con la cirugía, el papel de la re-irradiación no está claro y se reserva para casos limitados. Sin embargo, se plantea como un tratamiento prometedor en concomitancia con la quimioterapia aumentando la supervivencia de 7,7 a 11,5 meses. Aún son resultados basados en series cortas que no permiten generar un régimen recomendado. Tienen mejor pronóstico los pacientes < 50 años, con KPS > 70 y los que finalizaron la RT inicial 12-24 meses antes. Puede emplearse RT fraccionada, hipofraccionada o radiocirugía (en este último caso para recidivas que no excedan los 3 cc, que no se solapen con el tratamiento previo). Por tanto, se debe individualizar en cada caso <sup>(43, 101)</sup>.

En la figura 25 vemos un resumen esquemático sobre las opciones de tratamiento en las recidivas planteado por el Grupo Español de Investigación en Neuro-Oncología (GEINO). El esquema terapéutico del grupo propone que aquellas recidivas que sean focales y no voluminosas se valore la re-intervención seguido de quimioterapia o la re-intervención con implantación de polímero biodegradable de carmustina en el lecho o la re-irradiación junto con quimioterapia. Cuando el escenario de la recidiva es que la lesión es difusa, voluminosa o multicéntrica plantean lo siguiente: si han pasado más de 4-6 meses desde que finalizó la temozolamida o nunca se ha tratado con temozolamida, administrar dicha quimioterapia o incluir en un ensayo clínico. Si hace menos de 4-6 meses desde que finalizó la temozolamida

proponen lo siguiente: en tumores sintomáticos con efecto masa tratar con bevacizumab. En enfermedad difusa sin claro efecto masa tratar con nitrosoureas y en cualquier caso valorar siempre la inclusión en ensayo clínico <sup>(94)</sup>. En la guía recientemente publicada por la EANO sobre el manejo de los gliomas difusos, indican como primera opción en las recidivas el empleo de las nitrosoureas. La temozolamida o el bevacizumab son también opciones para el tratamiento <sup>(92)</sup>.

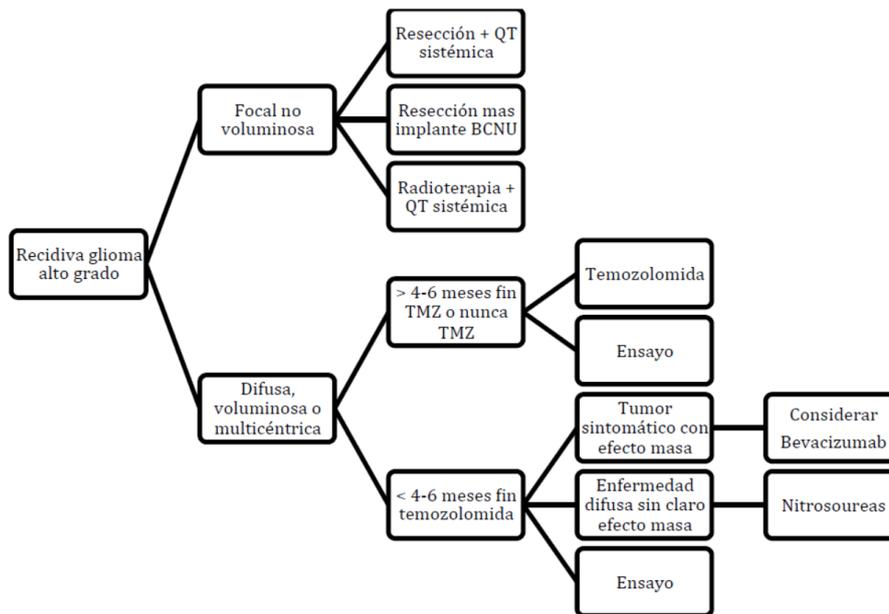


Figura 25 - Opciones de tratamiento en las recidivas planteado por el Grupo Español de Investigación en Neuro-Oncología (94).

#### 1.4. COMPLICACIONES POST-QUIRÚRGICAS Y ESTADO FUNCIONAL

Cada vez está tomando mayor relevancia la conservación del estado funcional en los pacientes con tumores cerebrales <sup>(107)</sup>. La mayoría de los signos y síntomas que presentan los pacientes son el resultado de un aumento de la presión intracraneal o del edema cerebral causando: cefalea, náuseas, vómitos, mareos, somnolencia... Los déficits neurológicos vienen determinados por el tamaño y localización del tumor. Debido a que todos estos signos y síntomas tienen un gran impacto en la calidad de vida, el interés en este tema está aumentando progresivamente <sup>(108)</sup>.

La OMS define la salud como un estado de bien estar físico, mental y social, y no únicamente la ausencia de patología. Para medir el estado funcional hay escalas simples como la de Karnofsky (Tabla 15) y otras más complejas como el EORTC Core Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) y específicas como el Brain Cancer Module (BN20). Estas últimas escalas estudian la calidad de vida general del paciente y son las que emplean la mayoría de los estudios publicados <sup>(108)</sup>. Sin

embargo, son pocos los estudios cuyo objetivo principal sea valorar la calidad de vida de pacientes con glioblastoma. La mayoría de las publicaciones se centran en objetivos secundarios de ensayos clínicos realizados sobre nuevos quimioterápicos o la combinación de quimioterapias ya existentes <sup>(109)</sup>. Esto supone la valoración del estado funcional y cognitivo del paciente únicamente en una parte del proceso terapéutico, obviando la influencia que pueda tener la cirugía o la radioterapia. Además, las revisiones bibliográficas publicadas al respecto destacan la heterogeneidad de los resultados y la complejidad de valorar en estos pacientes el estado neuro-cognitivo y la calidad de vida.

Tabla 15. Escala funcional de Karnofsky

<p style="text-align: center;"><b><u>INDEPENDIENTE</u></b></p> <p>Capaz de realizar actividades normales y trabajar. No requiere una atención especial</p>	<p><b>100.</b> No hay quejas, no hay evidencia de enfermedad.</p>
	<p><b>90.</b> Capaz de mantener una actividad normal; mínimos síntomas o signos de enfermedad.</p>
	<p><b>80.</b> Actividad normal con algún esfuerzo; algunos signos o síntomas de enfermedad.</p>
<p style="text-align: center;"><b><u>DEPENDENCIA PARCIAL</u></b></p> <p>Incapaz de trabajar, capaz de vivir en casa y atender por sí mismo sus necesidades personales. Necesita una asistencia variable.</p>	<p><b>70.</b> Cuida de sí mismo; incapaz de mantener una actividad normal o realizar tareas activas.</p>
	<p><b>60.</b> Requiere asistencia ocasional, pero es capaz de atender por sí mismo la mayor parte de sus necesidades personales.</p>
	<p><b>50.</b> Requiere una asistencia considerable y frecuentes cuidados médicos.</p>
<p style="text-align: center;"><b><u>DEPENDENCIA TOTAL</u></b></p> <p>Incapaz de valerse por sí mismo. Necesita cuidados de instituciones u hospitales. La enfermedad puede estar progresando rápidamente.</p>	<p><b>40.</b> Discapacitado. Requiere cuidados y asistencia especiales.</p>
	<p><b>30.</b> Gravemente discapacitado. Está indicado su ingreso hospitalario aunque su muerte no es inminente.</p>
	<p><b>20.</b> Muy enfermo, es necesaria la hospitalización y tratamiento de soporte activo.</p>
	<p><b>10.</b> Moribundo. El desenlace fatal es inminente.</p>

En cuanto a la influencia de la cirugía, los pocos estudios publicados se centran, sobre todo, en las complicaciones post-quirúrgicas sin tener en cuenta la influencia de las mismas en el devenir de los pacientes. En 2016 Sawaya y colaboradores publicaron un estudio basado en las complicaciones que aparecían en 400 pacientes operados de tumores cerebrales durante los 30 primeros días tras la cirugía. Valoraron la localización tumoral en la RMN prequirúrgica (grado I no elocuente, II cerca de zona elocuente o III en área elocuente), el KPS prequirúrgico y

postquirúrgico, el grado de resección tumoral y la estancia hospitalaria. Estas variables las relacionaron con la aparición de complicaciones neurológicas (focalidad neurológica de novo tras la cirugía), complicaciones regionales (relacionadas con la cirugía, como la infección de herida) o sistémicas. Y las dividieron según fueran menores (no comprometen la vida ni alargan la estancia hospitalaria) o mayores (disminuyen la calidad de vida, precisan tratamiento quirúrgico o comprometen la vida del paciente). De los 400 pacientes, 75 pacientes (19%) tuvieron complicaciones menores y 53 (13%) mayores. El porcentaje total de complicaciones es del 32%, algo mayor que en estudios previos de la literatura. Esto puede deberse, por un lado, al carácter prospectivo y, por otro, a que incluyen como complicaciones factores que en otros estudios no consideran siquiera complicación menor. El KPS postquirúrgico se mantuvo igual en el 58% de los casos, mejoró en un 32% y empeoró únicamente en un 9% de ellos. La estancia media hospitalaria fue de 5 días y sólo un 1,5% de los pacientes estuvieron más de 30 días ingresados. En el análisis estadístico se evidenció que el factor más relacionado con la aparición de complicaciones fue la localización tumoral: los grado II y III tenían mayor número de complicaciones que los grado I ( $p < 0,05$ ). Al tener en cuenta únicamente las complicaciones neurológicas, el único factor relacionado con la aparición de complicaciones era la localización tumoral. El % de resección no se relacionaba con la aparición de complicaciones. Llamativamente, el 63% de los pacientes con tumores grado III tuvieron una resección total (definida como resección  $\geq 95\%$ ) y el 70% en los grados II. Sin embargo, la resección total no se relacionaba con mayor número de complicaciones. La edad se relacionaba significativamente con la aparición de complicaciones regionales y sistémicas cuando los pacientes son  $>60$  años. Otro dato llamativo de este estudio fue que el número de craneotomías realizadas sobre un mismo paciente no tuvo relación significativa con la aparición de complicaciones <sup>(13)</sup>. En el estudio de Michael Li de 1129 pacientes en los que se valoraba la resección total y la supra-total, existió un mayor número de complicaciones generales y neurológicas en los pacientes con resecciones  $<100\%$  ( $p < 0,05$ ). Los pacientes con resecciones del 100% pero resección de la zona hiperintensa  $< 53,21\%$  tuvieron más complicaciones generales que los que tuvieron una resección  $\geq 53,21\%$  (26% de complicaciones generales vs 18%, respectivamente,  $p=0,04$ ). Sin embargo entre estos dos grupos no hubo diferencia en la aparición de complicaciones neurológicas <sup>(55)</sup> (Tabla 16).

Tabla 16. Predicción de riesgo de complicaciones mayores

Características del paciente	Riesgo de complicaciones mayores
<60 años, buen KPS y grado I	5%
<60 años, mal KPS y grado I	10%
≥60 años, buen KPS y grado III	16%
≥60 años, mal KPS y grado III	26%

En 2011, Roger Henriksson y colaboradores publicaron en el Neuro-Oncology una revisión sobre el tema. De esta revisión extrajeron algunas ideas interesantes. La independencia funcional de los pacientes con glioblastoma debe ser un objetivo a preservar el máximo tiempo posible. Observaron que las escalas empleadas en los estudios eran difíciles de completar para estos pacientes ya que son escalas largas y, en ocasiones, complejas de entender (son pacientes que pueden tener algún tipo de trastorno cognitivo secundario al tumor). Esto supone que un estudio que intente obtener datos sobre la calidad de vida mediante la realización de test, muchos pacientes abandonarán el estudio y los resultados serán poco valiosos. Uno de los resultados que obtuvieron de forma más concisa fue que el paciente tiene un deterioro lento hasta la recidiva, momento en el que se produce un gran deterioro. Además, los fármacos empleados en la recidiva no conseguían mejorar la supervivencia ni la calidad de vida <sup>(107)</sup>. La revisión llevada a cabo por Bergo y colaboradores en 2019 extrajo resultados similares a los anteriores, aunque ampliados. Respecto a la influencia del género en la calidad de vida observaron que las mujeres tienen una peor calidad de vida, principalmente por depresión y ansiedad. Algunos estudios consideran que la depresión es uno de los mayores predictores de empeoramiento de la calidad de vida y de la supervivencia en el glioblastoma. La localización tumoral se relaciona con la calidad de vida ya que los pacientes con glioblastoma en el lado izquierdo tienen más depresión, más afectación del lenguaje y de la memoria. En cuanto a la influencia del tratamiento en la calidad de vida no aportan datos novedosos. La radioterapia puede disminuir la calidad de vida debido a la fatiga, caída de cabello, somnolencia o problemas cognitivos. En muchas ocasiones estos signos y síntomas mejoran al finalizar la radioterapia. En cuanto a la quimioterapia parece que la temozolamida no tiene efecto negativo sobre la calidad de vida. Respecto a la influencia de la cirugía no aportan datos ya que señalan que la mayoría de los estudios son realizados tras la cirugía. Para Bergo y colaboradores, existe un gran interés en diseñar estudios específicos para valorar la calidad de vida ya que el tratamiento que se ofrece a los pacientes puede decidirse no sólo basado en la supervivencia, sino también en la calidad de vida. De hecho, se ha demostrado que la supervivencia aumenta cuando los pacientes tienen una buena calidad de vida <sup>(108)</sup>. También en 2019 Rohitashwa Sinha y colaboradores

publicaron otra revisión en la que incluyeron exclusivamente estudios que valorasen la calidad de vida antes y después de la cirugía, y excluyeron los que valoraban a los pacientes tras la radioterapia/quimioterapia. Del total de 902 pacientes incluidos inicialmente en la revisión, sólo 211 cumplieron todos los requisitos. De los 211 casos con glioblastoma, se reportaron alteraciones cognitivas en un alto porcentaje de pacientes (60-85%) principalmente a expensas de una alteración de memoria, lenguaje, velocidad de pensamiento y ejecución de funciones <sup>(110)</sup>. En 2017 Flech y colaboradores publicaron los resultados obtenidos en un estudio prospectivo realizado en Viena. En este estudio incluyeron 42 pacientes diagnosticados de glioma que iban a recibir tratamiento. Se valoraba el estado cada 3 meses y hasta los 16 meses tras el diagnóstico. Las escalas que emplearon fue la EORTC QLQ-C30 y la BN20. Los 42 pacientes hicieron la primera encuesta en una media de 36 días desde el diagnóstico. Desde la primera hasta la 6ª evaluación (18 meses) el 84% de los pacientes habían abandonado el estudio. Las causas principales fueron empeoramiento clínico, rechazo y pérdida de seguimiento. Debido a la escasez de pacientes más allá de la tercera evaluación, los datos se obtuvieron de la 1ª, 2ª y 3ª entrevista. 23 pacientes habían recidivado para la 3ª entrevista y mostraban un claro empeoramiento cognitivo. De hecho, la conclusión de este estudio fue clara: los pacientes mantienen una puntuación similar en los test hasta la recurrencia. La mayoría de los pacientes refirieron, de forma subjetiva, tener una buena calidad de vida <sup>(111)</sup>.

Todos los estudios mencionados pretendieron estudiar la calidad de vida. Las escalas de calidad de vida son largas y difíciles de realizar en pacientes con tumores cerebrales. Existe una escala funcional sencilla de utilizar, la Escala Funcional de Karnofsky. Esta escala no valora todos los ítems de la calidad de vida, se centra en las capacidades funcionales de los pacientes para valorar si son dependientes, parcialmente dependientes o independientes. Aunque es menos completa que las escalas de calidad de vida, es más sencilla y más asequible. Permite saber el estado general del paciente en cada momento del proceso sin la colaboración activa del mismo. Esto supone una mayor probabilidad de obtener resultados en los estudios.

En 2018, Raju y colaboradores publicaron un interesante artículo a cerca de la perspectiva de estos pacientes sobre la muerte. Hablar de la muerte con una persona terminal o intentar saber sobre la experiencia que tiene la familia sobre la muerte siempre ha sido un tema tabú. Cada persona tiene una actitud diferente sobre la muerte que depende de muchos factores como edad, género, cultura o la patología. En este estudio quisieron explorar cómo los pacientes con glioblastoma abordaban el tema de la muerte. Incluyeron pacientes que voluntariamente querían formar parte de las entrevistas. Tenían entre 18 y 60 años, sin déficits cognitivos. Hacían entrevistas personales sobre cómo vivían el proceso de la enfermedad en general y de la muerte

en particular. Tenían una duración de unos 45-60 minutos. Mostraron los resultados de las entrevistas a 31 pacientes que se enfrentaban a preguntas sobre diferentes temas <sup>(112)</sup>:

1. Comprensión de la enfermedad. En términos generales los pacientes tenían un escaso conocimiento sobre su patología: causa, consecuencia, tratamiento, pronóstico...pero expresan su deseo de conocer todo lo relativo al glioblastoma.
2. Visión personal de la muerte. Al hablar de la muerte la mayoría de los pacientes tenía dificultades. Se ponían tristes, se callaban... Algunos estaban preocupados, tenían ansiedad, nervios. Otros pensaban que la muerte era inevitable. Otros consideraban que la muerte generaba una crisis financiera y una carga en la familia.
3. Sobrellevar los miedos a la muerte. Cuando pensaban en su enfermedad les venía la idea de la muerte. Utilizaban la oración, rodearse de familia y amigos. Satisfacer los deseos del día a día ayudaban a sobrellevar la muerte y los pensamientos agonizantes. No les gustaban ser tratados como personas enfermas.
4. Necesidad de prepararse para la muerte: los pacientes expresaron su deseo de conocer cuándo se encontrarían cerca de la muerte. Saber identificar los signos de una muerte temprana.

El artículo recoge una de las frases de un paciente entrevistado: “Sería bueno que los médicos proporcionaran información sobre la recurrencia del tumor cerebral y los primeros síntomas de una muerte cercana. No solo para mí, hay muchas personas como yo en el hospital. No saben nada de su enfermedad” <sup>(112)</sup>.



## 2. JUSTIFICACIÓN CLÍNICA

---

Los pacientes con glioblastoma siguen teniendo una baja supervivencia. Los avances genéticos sirven para la clasificación tumoral pero no permiten un tratamiento individualizado. El pilar básico es la resección quirúrgica, la cual se acompaña de radioterapia y quimioterapia.

Las series de pacientes en los estudios publicados son muy heterogéneas entre sí y dentro del propio estudio. La mayoría incluyen gliomas de alto grado sin diferenciar entre grado III y grado IV. Los pacientes de una misma serie reciben tratamientos adyuvantes diferentes. El método de resección tumoral varía dentro de las propias series. Son escasos los artículos que especifican qué consideran resección completa, así como el número de resecciones completas conseguidas. En los pacientes en los que no conseguían la resección completa, ningún estudio ofrecía la posibilidad de volver a operarlos para reseccionar el resto tumoral. El tratamiento de los glioblastomas de reciente diagnóstico se estudia de forma independiente al tratamiento de la recidiva. Los estudios no tienen en cuenta la influencia de la cirugía sobre el pronóstico funcional de los pacientes. La mayoría son estudios estadounidenses y prácticamente ninguno es español, y las recomendaciones elaboradas por los grupos de trabajo españoles están basadas en estudios extranjeros. En general, tras hacer una revisión de la literatura, concluimos que los estudios valoraban únicamente una pequeña parte del proceso, sin observar la evolución del paciente desde su diagnóstico hasta su fallecimiento. No obstante, todos los estudios publicados tenían algo en común: la cirugía es el factor modificable que más influye en la supervivencia.

Podemos resumir los motivos para hacer un estudio retrospectivo sobre los glioblastomas en:

1. El mayor hospital de España.

El Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla es el mayor hospital por número de habitantes de todo el territorio nacional. El servicio de neurocirugía cubre una población aproximada de 2 millones de personas. A pesar de ser un estudio unicéntrico, podría tener una buena extrapolación al resto de servicios españoles o, al menos, andaluces.

## 2. Serie de pacientes muy homogénea.

Tras la revisión bibliográfica decidimos que debíamos incluir una serie de pacientes muy homogéneos. Estos pacientes debían ser estudiados durante toda la evolución del proceso, incluyendo el tratamiento inicial y el tratamiento de la recidiva con especial interés en los resultados quirúrgicos y en los restos tumorales.

## 3. Monitorización de los pacientes con glioblastoma semanalmente.

Todos los pacientes que se diagnosticaban de glioblastomas eran comentados en un comité semanalmente. El comité de neuro-oncología se encargaba de presentar los pacientes de glioblastoma recientemente diagnosticados y establecer un plan consensuado en cada caso. Tras la cirugía, a todos los pacientes se les hacía una resonancia magnética de control que era también valorada, de forma conjunta, por el comité. Obtener datos y resultados era sencillo y fiable: todos los pacientes habían sido comentados en el comité que estaba integrado por los mismos profesionales cada lunes. Además, considerábamos que esta actuación fomentaría que el cirujano realizase la intervención con esmero ya que después el resultado quirúrgico sería valorado en sesión. En el momento de la recidiva, los pacientes volvían a presentarse en la sesión.

## 4. Re-intervención de restos tumorales en el mismo ingreso.

Desde unos meses antes de empezar este trabajo, algunos pacientes con restos tumorales tras la primera cirugía, volvían a intervenir en el mismo ingreso. Esta actuación podría ser útil para aumentar la supervivencia, pero también podría aumentar el número de complicaciones. Al tratarse de una práctica quirúrgica poco habitual, debíamos conocer si estaba siendo beneficiosa o no para los pacientes. Si los resultados eran favorables, el estudio ayudaría a otros neurocirujanos a considerarla como una opción terapéutica. Si los resultados eran desfavorables, debíamos dejar de re-intervenir a los pacientes.

## 5. Visión integral del paciente, incluido el estado funcional.

Baja supervivencia no debe ser igual a mal estado funcional. El buen hacer quirúrgico implica conseguir los mejores resultados con el menor número de complicaciones. Los pacientes con glioblastomas en los que, desgraciadamente, la supervivencia es baja, esta filosofía se plantea indispensable. No estaría justificado aumentar 2-3 meses de supervivencia a costa de empeorar el estado funcional de los pacientes. Aumento de supervivencia debe ir de la mano de aumento del tiempo de independencia funcional. Por tanto, debíamos estudiar qué tratamientos permitían al paciente mantener un buen estado funcional durante más tiempo.

# 3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

---

## 3.1. HIPÓTESIS

Los pacientes con glioblastoma sometidos a una re-intervención precoz por restos tumorales valorados en una resonancia magnética de control postquirúrgica precoz (<72 horas) tienen mejor pronóstico que los pacientes dados de alta con restos tumorales.

## 3.2. OBJETIVO PRINCIPAL

Valorar la supervivencia y el estado funcional de una serie homogénea de pacientes intervenidos de glioblastoma, con especial atención al manejo de los restos tumorales.

## 3.3. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar las características clínicas, radiológica, quirúrgicas y pronósticas de los pacientes con glioblastoma operados en nuestro centro.
2. Identificar los factores de riesgo pre-quirúrgicos y peri-quirúrgicos directamente relacionados con la supervivencia y la funcionalidad de los pacientes operados de glioblastoma.
3. Valorar el pronóstico para restos tumorales mayores o menores a 2 cc. Identificar un punto de corte en el volumen residual tumoral a partir del cual el pronóstico de nuestra serie empeora. Comparar la medición del volumen de resto tumoral y el porcentaje de resección tumoral como herramienta objetiva de predecir pronóstico vital.
4. Valorar la influencia del tratamiento de las recidivas en la supervivencia y en el estado funcional.



# 4. PACIENTES Y MÉTODOS

---

## 4.1. PACIENTES

El Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla es un centro de alta complejidad que cubre una población aproximada de 2.000.000 de habitantes. Es el único centro de la Provincia de Sevilla dentro del Servicio Andaluz de Salud que realiza el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes con patología tumoral neuroquirúrgica. Dispone, además, de un comité de neuro-oncología para tumores cerebrales compuesto por neuropatólogos, neurorradiólogos, oncólogos médicos, oncólogos radioterapeutas y neurocirujanos.

Para el estudio, se recogieron de forma sistemática y consecutiva los pacientes diagnosticados de glioblastomas en nuestro centro entre 2014 y 2017. Hemos realizado un estudio observacional analítico retrospectivo con el fin de conocer los factores epidemiológicos y terapéuticos que influyen en el pronóstico de dichos pacientes. Este estudio recibió la aprobación del Comité de Ética e Investigación del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla.

### 4.1.1. Criterios de inclusión

- Edad > 18 años
- RMN inicial y de seguimiento  $\geq 1.5$  T y  $\geq 120$  cortes en la secuencia de contraste.
- Confirmación histológica de glioblastoma siguiendo los criterios de la OMS de 2016.
- Planificación preoperatoria de resección total de la lesión.
- Haber recibido tratamiento adyuvante: radioterapia + quimioterapia según protocolo Stupp.
- RMN de control postquirúrgica precoz en las primeras 72 horas tras la cirugía.
- Seguimiento clínico y radiológico disponible de mínimo de 24 meses.

### 4.1.2. Criterios de exclusión

- Gliomas de alto grado diferentes a glioblastomas según los criterios de la OMS 2016.
- Objetivo quirúrgico: resección parcial o toma de muestra.

- Tratamiento adyuvante: sólo radioterapia o sólo quimioterapia.
- RMN de control postquirúrgica precoz no realizada en las primeras 72 horas.
- Pacientes sin seguimiento clínico ni radiológico en nuestro hospital o imposibilidad de acceder al historial del hospital donde haya realizado el seguimiento.

## 4.2. VARIABLES DE ESTUDIO

Dividimos las variables necesarias para dar respuesta a nuestra hipótesis y objetivos en variables epidemiológicas y clínicas, variables radiológicas, variables oncológicas y variables pronósticas.

### 4.2.1. Variables epidemiológicas y clínicas

- Edad en años
  - Variable cuantitativa continua: edad del paciente al diagnóstico.
  - Variable cualitativa ordinal: Edad agrupada ( $\leq 45$  años, 46-64 años y  $\geq 65$  años).
- Sexo
  - Variable cualitativa nominal: hombre, mujer.
- Clínica de presentación
  - Variable cualitativa nominal: cefalea, mareos, crisis epiléptica, hemiparesia, alteración del habla, alteración visual, alteración del comportamiento o pérdida de consciencia.
- Fecha de diagnóstico
  - Variable cuantitativa discreta: 2014, 2015, 2016 o 2017.
- Complicaciones postquirúrgicas precoces ( $\leq 3$  meses)
  - Variable cualitativa nominal: alteración de la fuerza, alteración de la sensibilidad, alteración visual, crisis epiléptica, fístula de líquido cefalorraquídeo, infección de sistema nervioso central, infección de la herida quirúrgica.
- Complicaciones postquirúrgicas tardías ( $> 3$  meses)
  - Variable cualitativa nominal: alteración de la fuerza, alteración de la sensibilidad, alteración visual, crisis epiléptica, fístula de líquido cefalorraquídeo, infección de sistema nervioso central, infección de la herida quirúrgica.
- Estado funcional del paciente según escala de Karnofsky (al ingreso, tras la cirugía, al alta hospitalaria, cada 3 meses en el seguimiento ambulatorio y en la recidiva tumoral).
  - Variable cuantitativa discreta: 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 ó 100.

- Variable cualitativa ordinal (KPS agrupada): dependencia total (10-40), dependencia parcial (50-70), independiente (80-100).

#### 4.2.2. Variables radiológicas

- Localización tumoral
  - Variable cualitativa nominal: frontal, temporal, parietal, occipital, fronto-temporal, fronto-parietal, fronto-temporo-parietal, occipito-temporal, parieto-occipital, ganglios basales, cerebelo, tronco cerebral.
- Lateralización tumoral
  - Variable cualitativa nominal: derecho, izquierdo.
- Elocuencia
  - Variable cualitativa ordinal: no elocuente/grado I (frontal o temporal polar, parieto-occipitales derechas y hemisferios cerebelosos), adyacente a zona elocuente/grado II (cercano a zona motora o sensitiva, cercano a área de Broca o de Wernicke, cercano a cisura calcarina o tronco cerebral) o elocuente/grado III (corteza motora o sensitiva, áreas del lenguaje, visual, tronco cerebral, ganglios basales o cápsula interna) (Tabla 1).
  - Variable cualitativa ordinal: no elocuente (grado I+ grado II) o elocuente (grado III)
- Edema
  - Variable cualitativa ordinal: sin edema (0), edema menor al volumen tumoral de contraste (I), edema igual al volumen tumoral de contraste (II), edema mayor al volumen tumoral de contraste (III) (Tabla 2).
- Efecto masa
  - Variable cualitativa ordinal: sin efecto masa (0), desplazamiento de línea media < 0,5 cm (I), desplazamiento de línea media 0,5-1 cm (II) o desplazamiento de línea media > 1 cm (III) (Tabla 2).
- Captación de contraste
  - Variable cualitativa ordinal: sin captación de contraste (0), captación baja-intermedia (I), captación intermedia-alta (II) o captación alta (III) (Tabla 2).
- Volumen cerebral sanguíneo relativo (rCBV)
  - Variable cuantitativa continua.
- Volumen tumoral pre-quirúrgico
  - Variable cuantitativa continua: medido en centímetros cúbicos.
- Volumen tumoral post-quirúrgico

- Variable cuantitativa continua: medido en centímetros cúbicos.
- Variable cualitativa ordinal: Volumen residual = 0 cc (I), volumen residual 0,1 cc-2 cc (II) o volumen residual > 2 cc (III).
- Variable cualitativa ordinal: volumen residual ≤ 2cc (I) o volumen residual > 2cc (II).
- Sangre en el lecho quirúrgico en RMN.
  - Variable cualitativa nominal: Sí o No.
- Respuesta al tratamiento.
  - Variable cualitativa nominal siguiendo criterios RANO: respuesta completa, respuesta parcial, enfermedad estable o progresión (Tabla 14).
- Progresión tumoral/ criterios RANO.
  - Variable cualitativa nominal: aumento de más del 25% del volumen de contraste tumoral comparado con la RM basal, aumento de la zona de T2/FLAIR con dosis de corticoides estables o incrementadas, aparición de cualquier nueva lesión y/o empeoramiento clínico claro no atribuible a otra causa que a una progresión tumoral.
- Pseudo-progresión.
  - Variable cualitativa nominal: Sí / No.

#### 4.2.3. Variables quirúrgicas

- Año de la intervención.
  - Variable cuantitativa discreta: 2014, 2015, 2016 ó 2017.
- Técnica quirúrgica.
  - Variable cualitativa nominal: guiada con ecografía, guiada con navegador, ambas o ninguna.
- Grado de resección.
  - Variable cualitativa nominal: resección total o resección parcial.
- Manejo del resto quirúrgico.
  - Variable cualitativa nominal: no hay resto quirúrgico, re-intervención precoz del resto quirúrgico o no re-intervención precoz del resto quirúrgico.

#### 4.2.4. Variables oncológicas

- Anatomía patológica
  - Variable cualitativa nominal: Glioblastoma, IDH-mutado; Glioblastoma, IDH-wildtype o Glioblastoma, NOS.

- Tratamiento adyuvante
  - Variable cualitativa nominal: protocolo Stupp o ningún tratamiento.
- Respuesta al tratamiento
  - Variable cualitativa nominal siguiendo criterios RANO: respuesta completa, respuesta parcial, enfermedad estable o progresión (Tabla 14).
- Tratamiento de la recidiva
  - Variable cualitativa nominal: re-intervención + quimioterapia posterior, quimioterapia, radioterapia o tratamiento paliativo.
- Quimioterápicos empleados a lo largo de la enfermedad
  - Variable cualitativa nominal: temozolamida, lomustina, bevacizumab, PCV (procarbazina, lomustina, vincristina), CPT o ensayo clínico.

### 4.2.5. Variables pronósticas: funcionales y vitales

- Estado funcional del paciente según escala de Karnofsky (al ingreso, tras la cirugía, al alta hospitalaria, cada 3 meses en el seguimiento ambulatorio y en la recidiva tumoral).
  - Variable cuantitativa discreta: 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 ó 100.
  - Variable cualitativa ordinal (KPS agrupado): dependencia total (10-40), dependencia parcial (50-70), independiente (80-100).
- Tiempo hasta la dependencia parcial
  - Variable cuantitativa discreta: tiempo en meses.
- Tiempo hasta la dependencia total
  - Variable cuantitativa discreta: tiempo en meses.
- Supervivencia libre de enfermedad
  - Variable cuantitativa discreta: tiempo en meses.
- Supervivencia total
  - Variable cuantitativa discreta: tiempo en meses.

## 4.3. RECOGIDA DE DATOS

### 4.3.1. Obtención de las variables

Para la recogida de los datos recurrimos a la historia clínica digital disponible en el sistema informático del Hospital Universitario Virgen del Rocío. El sistema informático permite que, si el paciente fue diagnosticado y/o realiza el seguimiento en cualquier hospital del Sistema de Salud Público Andaluz, podemos igualmente acceder a su historia digital.

Dado que realizamos un seguimiento del paciente desde su diagnóstico hasta su fallecimiento, necesitamos acceder a la información ofrecida por distintos servicios médicos: urgencias, radiología, neurocirugía, oncología y, en determinados casos, medicina interna y cuidados paliativos.

Para detallar el proceso de la recogida de datos iremos enumerando la secuencia de acontecimientos que suceden en estos pacientes, así como los requisitos que se deben cumplir a lo largo del historial médico-quirúrgico.

- A) Diagnóstico clínico: los pacientes acudían a la urgencia ante la aparición de síntomas neurológicos no presentes previamente (cefalea, crisis, alteración de la fuerza, del habla, de la conducta...). Mediante el acceso al *servicio de urgencias* obtuvimos: edad, sexo, clínica de presentación y prueba de imagen inicial (generalmente TAC craneal sin contraste) en la que se sospechaba presencia de una lesión ocupante de espacio (LOE) cerebral primaria.
- B) Diagnóstico radiológico: Los pacientes ingresaban en el servicio de neurocirugía o de medicina interna para completar el diagnóstico radiológico mediante una RMN craneal con y sin contraste, y un TAC de extensión. Las pruebas radiológicas se realizaban y eran informadas en el *servicio de radiodiagnóstico*. La RMN se realizaba en una máquina de al menos 1.5 Teslas y un mínimo de 120 cortes en la secuencia de contraste. Además, debía incluir secuencias T2, FLAIR y, en caso de ser posible, ADC y perfusión. El diagnóstico de presunción según esta RMN debía ser de glioblastoma. Además, se realizaba un TAC de extensión tóraco-abdominal para descartar lesiones primarias a otros niveles. De la *resonancia magnética inicial* obteníamos: localización, lateralidad, elocuencia, edema, efecto masa, captación de contraste, valor de perfusión, número de lesiones y volumen tumoral. La obtención del volumen tumoral lo realizábamos en una estación de trabajo BrainLab mediante el software BrainLab iPlan Stereotaxy. Este software permitió, mediante el delineado de la LOE en todos los cortes de la RMN, obtener el volumen en centímetros cúbicos de forma precisa (Figura 26). Dentro del protocolo de imágenes de RMN craneal disponíamos de la perfusión, obteniendo valores de volumen cerebral sanguíneo relativo (rCBV) comparando la zona de captación de contraste con un ROI en sustancia blanca contralateral. A partir de 2014, se incluyó en el protocolo de diagnóstico y seguimiento de pacientes con LOEs cerebrales, la realización de una resonancia de control postquirúrgica precoz. Esta RMN debía hacerse dentro de las primeras 72 horas tras la intervención. Los datos obtenidos de esta *RMN de control post-quirúrgica* eran: grado de resección, valoración de posibles restos tumorales, valoración de sangre en el lecho quirúrgico y complicaciones radiológicas (infarto, hemorragia, edema cerebral) secundarias a la intervención. En esta RMN podía haber captación de contraste de diferente morfología: captación lineal fina,

lineal gruesa o nodular (Figura 27). Si en la RMN de control se visualizaba un resto tumoral, obteníamos la volumetría mediante el mismo software que empleamos en la RMN inicial. Tras el alta hospitalaria el paciente era sometido a *resonancias de control periódicas* (cada 3, 6, 9, 12, 18, 24 meses...) en las que se analizaba la respuesta al tratamiento adyuvante y se diagnosticaba de la recidiva.

- C) Tratamiento neuro-quirúrgico: una vez que al paciente se le realizaba la RMN craneal con sospecha de glioblastoma era presentado en el *comité neuro-oncológico*. En este comité se decidía el manejo oncológico del paciente. Respecto a la cirugía había 3 opciones: a) cirugía resectiva mediante craneotomía, b) biopsia tumoral mediante trépano y obtención de muestra o c) ningún tratamiento quirúrgico. En el comité neuro-oncológico se decidía qué grado de resección se debía conseguir con la intervención: el objetivo en todos los casos era intentar una resección completa (en los comités resección completa se consideraba una resección > 90-95% de tumor). Tras presentarse en sesión, el paciente era sometido a intervención quirúrgica mediante craneotomía y técnica microquirúrgica. De la *hoja quirúrgica del servicio de neurocirugía* obteníamos las variables: fecha de la intervención, técnica empleada, utilización de sistemas que facilitaban la resección quirúrgica (ecografía y/o neuro-navegador) y posibles complicaciones intra-operatorias.
- D) RM postquirúrgica: a los pacientes se les realizaba una RMN de control post-quirúrgica para valorar el resultado quirúrgico. Esta RMN se presentaba en el comité neuro-oncológico de la siguiente semana para valorar, entre todos los integrantes del comité, el siguiente paso terapéutico. La RMN de control podía mostrar dos escenarios diferentes: resección completa o resección parcial. Aquellos pacientes con resección completa eran derivados al servicio de oncología radioterapeuta para comenzar tratamiento oncológico adyuvante. Los pacientes con resección parcial eran discutidos en sesión para decidir el manejo: volver a intervenir en el mismo ingreso tan pronto fuera posible vs no re-intervenir y comenzar con el tratamiento oncológico. Si los pacientes se sometían a re-intervención, volvían a realizarse una RMN control para confirmar que el resto tumoral había sido resecado. Tras la intervención, el paciente pasaba 24 horas en UCI, posteriormente en planta de hospitalización se recuperaba hasta que era posible ofrecer el alta hospitalaria. Del *informe de alta de neurocirugía* obteníamos: KPS inicial y al alta y complicaciones precoces transitorias y/o permanentes.

Tratamiento oncológico: una vez el paciente era dado de alta hospitalaria, se derivaba al servicio de oncología radioterápica para someterse al tratamiento adyuvante. Todos los pacientes se trataban siguiendo el esquema propuesto por Stupp. Una vez finalizado el protocolo Stupp el paciente era derivado a consulta de oncología médica para continuar

seguimiento ambulatorio y valorar necesidad de nuevos quimioterápicos. En la historia digital se anotaba la situación funcional que presenta en cada visita mediante la escala de Karnofsky. Además, se valoraba la respuesta al tratamiento oncológico según los criterios RANO. Si se detectaba progresión se presentaba en sesión neuro-oncológica para decidir actitud terapeuta: nueva cirugía, quimioterapia o tratamiento paliativo. Por tanto, del *historial oncológico* obteníamos: estado funcional del paciente en el seguimiento ambulatorio, respuesta radiológica al tratamiento, tiempo libre de enfermedad, motivo de la progresión basado en criterios RANO, tratamiento ofrecido en la recidiva y, en ocasiones, tiempo de supervivencia total.

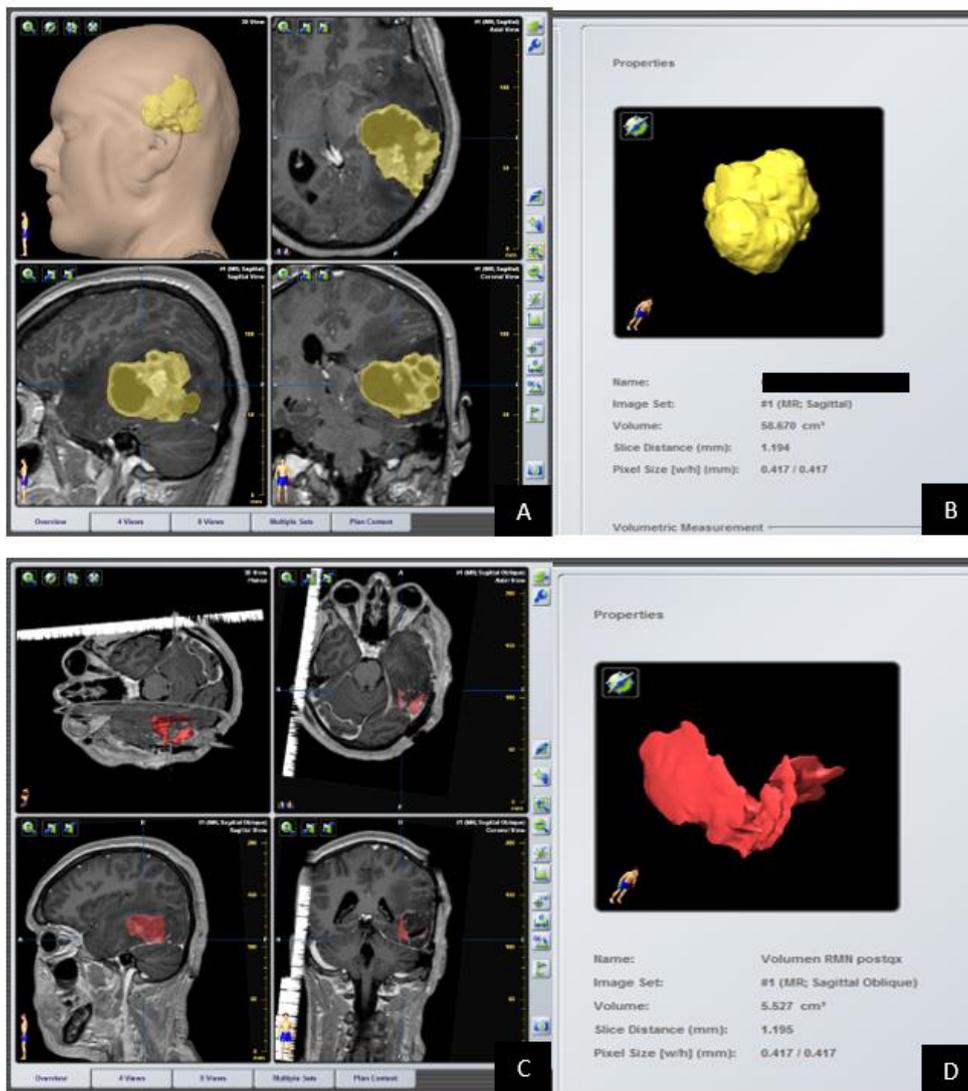


Figura 26 - A y B: volumetría pre-quirúrgica. C y D: volumetría del resto post-quirúrgico. Estación de trabajo BrainLab iPlan Stereotaxy 3.0.5.

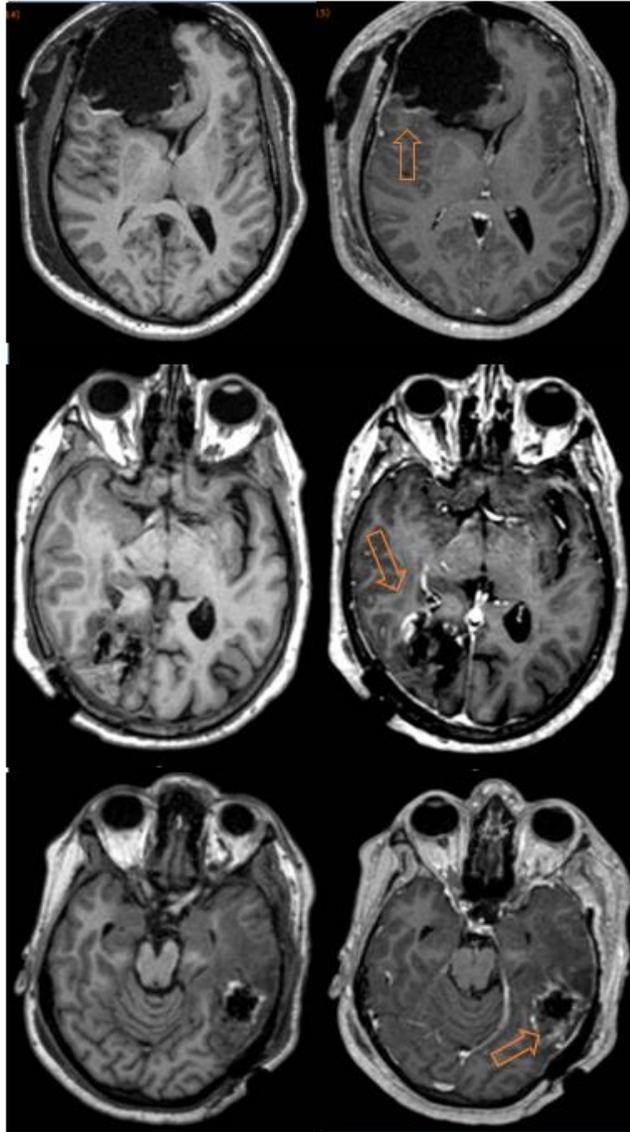


Figura 272 - Izquierda, sin contraste. Derecha, con contraste. Arriba: captación lineal fino (resección completa). En medio: captación lineal grueso (resto tumoral). Abajo: captación nodular (resto tumoral).

- E) Tratamiento paliativo: durante el seguimiento clínico del paciente, aparecería la recidiva. Según la situación funcional del paciente y la localización de la recidiva era posible que se decidiera comenzar con tratamiento paliativo dadas las escasas posibilidades de mejoría. En este momento el paciente podía ser atendido en planta de hospitalización o en domicilio por parte del servicio de medicina interna para ofrecer el tratamiento paliativo adecuado. Del *historial de cuidados paliativos* obteníamos: tiempo hasta la dependencia parcial, tiempo hasta la dependencia total y supervivencia total.

En la figura 28 mostramos la hoja de recogida de datos y en la 29 el resumen del proceso terapéutico de un paciente con glioblastoma en el Hospital Universitario Virgen del Rocío.

# HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

## DATOS EPIDEMIOLÓGICOS Y CLÍNICOS

- NHC:
- Nombre:
- EDAD:
- SEXO: H  M
- KARNOFSKY
- CLÍNICA DE PRESENTACIÓN

- Cefalea
- Crisis
- Hemiparesia
- Alt comportamiento
- Alt lenguaje
- Otros

## CIRUGÍA. Fecha:

### • MÉTODO

- Navegador
- Ecografía
- Clásica

### • RESECCIÓN (impresión del cirujano)

- Completa
- Parcial

### • COMPLICACIONES POST-QX PRECOCES

- Hemorragia
- Infección
- Hemiparesia
- Crisis
- Deterioro nivel de consciencia
- RIP
- Otras

### • COMPLICACIONES POST-QX TARDÍAS

- Hemorragia
- Infección
- Hemiparesia
- Crisis
- Deterioro nivel de consciencia
- RIP
- Otras

## RMN DIAGNÓSTICA. Fecha:

### • LOCALIZACIÓN DE LA LESIÓN

- Frontal
- Parietal
- Temporal
- Occipital
- Fosa posterior
- Tronco
- GGBB
- Ínsula

### • TAMAÑO DE LA LESIÓN (CC):

### • VALOR PERFUSIÓN

### • DIAGNÓSTICO DE PRESUNCIÓN

- Glioma bajo grado
- Glioma alto grado
- Metástasis

### • ELOCUENCIA

- Grado I o no elocuente
- Grado II o adyacente a elocuente
- Grado III o elocuente

### • EFECTO MASA

- 0 (sin efecto)
- 1 (desplazamiento  $\frac{1}{2}$  <0.5cm)
- 2 (desplazamiento 0.5- 1cm)
- 3 (desplazamiento >1cm)

### • EDEMA

- 0 sin edema
- 1 menor al V de contraste
- 2 igual al V de contraste
- 3 mayor al V de contraste

### • Captación de contraste:

- 0 sin captación
- 1 captación baja-intermedia
- 2 captación media-alta
- 3 captación alta (como la grasa)

**RMN POST-QX PRECOZ. Fecha**

- Sangre en T1 sin
  - SI
  - NO
- Resto:
  - Sí  Volumen (CC)
  - NO
  - Dudoso
- CAPTACIÓN
  - Lineal
  - Lineal-nodular
  - Nodular
- Motivo de no realización o retraso RMN
  -
- REINTERVENCIÓN PRECOZ DEL RESTO
  - SI / NO

**DIAGNÓSTICO DEFINITIVO**

- GLIOMA ALTO GRADO
  - IDH-WILD TYPE
  - IDH-MUTADO
  - IDH-NOS

**TRATAMIENTO ADYUVANTE**

- RADIOTERAPIA
- QUIMIOTERAPIA
- STUPP
- NADA
- Inicio del tto tras la cx (meses):

**RMN evolutiva. Meses**

- PROGRESIÓN: SI  NO 
  - Sin resto en RMN precoz
  - Mismo sitio del resto en RMN precoz
- CRITERIO RANO DE LA PROGRESIÓN:
  - Aumento 25% volumen contraste
  - Aumento zona FLAIR
  - Nueva lesión
  - Empeoramiento clínico
- VOLUMEN de la recurrencia
- RESPUESTA RANO
  - Respuesta completa
  - Respuesta parcial
  - Enfermedad estable
  - Progresión
- PSEUDO-PROGRESIÓN: Sí  NO

**TRATAMIENTO DE LA PROGRESIÓN**

- CIRUGÍA  Fecha:
- RADIOTERAPIA
- QUIMIOTERAPIA 
  - TMZ
  - BVZ
  - LMS
  - PCV
  - OTRAS
- TTO PALIATIVO
- Cambios radiológicos tras la QT de la recidiva:
  - Sigue progresando
  - Se detiene el progreso
  - Disminuye el progreso

<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>ESTADO FUNCIONAL</b></li> </ul>	<b>SUPERVIVENCIA (meses)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>KPS inicial</li> <li>KPS postquirúrgico</li> <li>KPS 0-3 meses:</li> <li>KPS 3-6meses:</li> <li>KPS 6-9meses:</li> <li>KPS 9-12meses:</li> <li>KPS 12-15meses:</li> <li>KPS 15-24 meses</li> <li>KPS &gt;24meses</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SPV LIBRE DE ENFERMEDAD:</li> <li>• SPV TOTAL:</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>TIEMPO HASTA LA DEPENDENCIA (meses)</b></li> </ul>	<b>OBSERVACIONES:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ PARCIAL:</li> <li>○ TOTAL:</li> </ul>	

Figura 28 – Hoja de recogida de datos

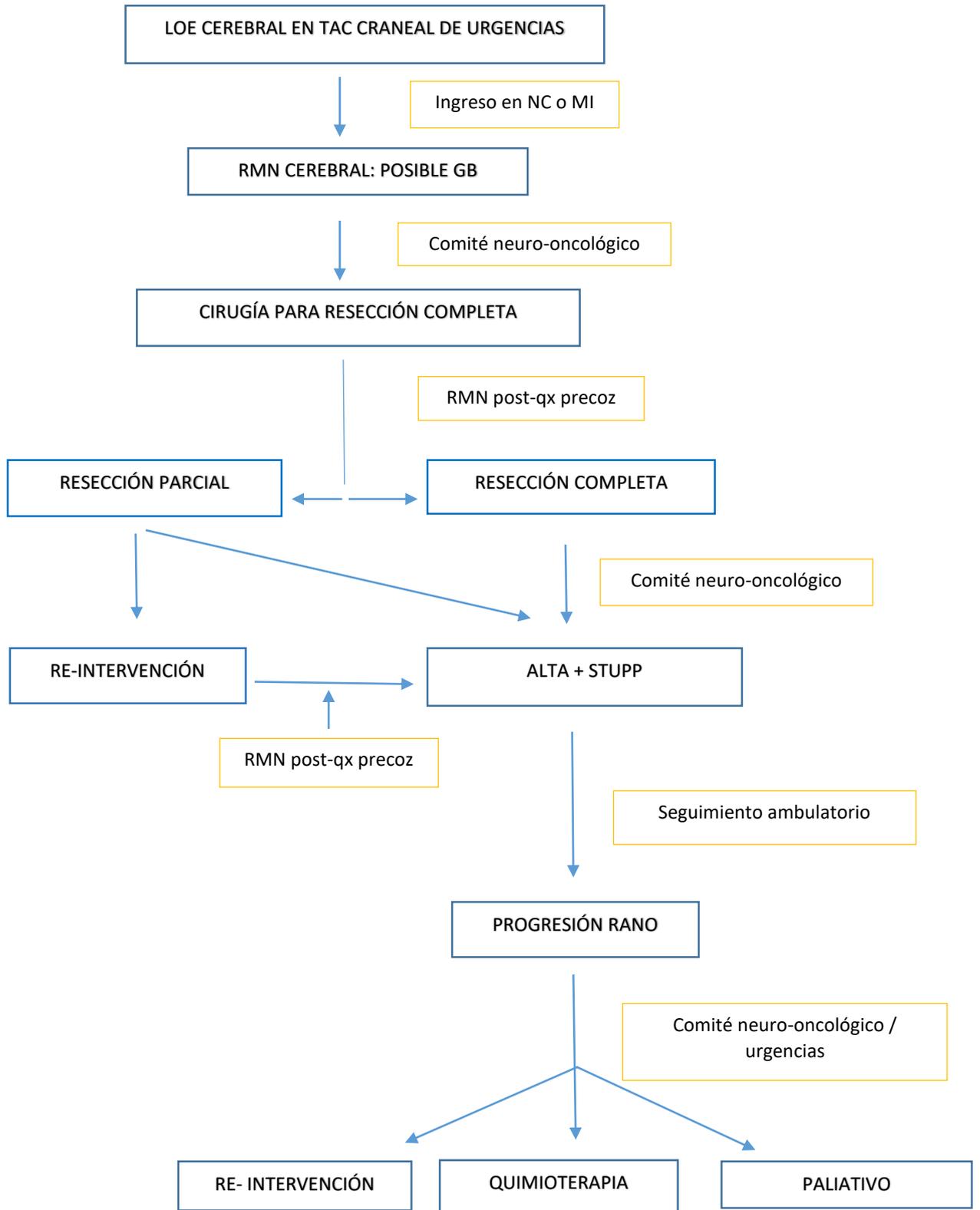


Figura 29 - Manejo global de los pacientes con glioblastoma.

#### 4.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se considera significativa toda diferencia con valor de  $p < 0,05$ .

- A) Análisis descriptivo: las variables cualitativas se expresan con frecuencias. Las variables cuantitativas se describieron por su media y por su mediana. La prueba de normalidad se realizó con el test de Kolmogórov-Smirnov de las siguientes variables
- a. Variables epidemiológicas (objetivo específico 1).
  - b. Variables clínicas (objetivo específico 1).
  - c. Variables radiológicas (objetivo específico 1).
  - d. Variables quirúrgicas: resecciones completas y parciales, manejo de los restos tumorales (objetivo principal).
  - e. Variables oncológicas: tratamiento adyuvante y manejo de las recidivas (objetivos específicos 1 y 4).
  - f. Variables funcionales (objetivos específicos 1, 2 y 4).
- B) Análisis univariante empleando Chi cuadrado, t-Student o Mann-Withney:
- a. Factores relacionados con la decisión de re-intervención precoz o no. Variable dependiente: re-intervención precoz. Variables independientes: edad, sexo, localización, elocuencia, edema, efecto masa, complicaciones post-quirúrgicas inmediatas, KPS pre-quirúrgico y KPS post-quirúrgico (objetivo específico 2 y apoyo a la hipótesis de trabajo).
  - b. Factores relacionados con las complicaciones post-quirúrgicas y la dependencia funcional. Variables dependientes: complicaciones post-quirúrgicas y dependencia funcional. Variables independientes: edad, sexo, localización, elocuencia, edema, efecto masa, volumen residual post-quirúrgico, re-intervención precoz, KPS pre-quirúrgico, KPS al alta, supervivencia libre de enfermedad y tratamiento de la recidiva (objetivo específico 1 y 2).
- C) Análisis de Supervivencia empleando Kaplan-Meier y Regresión de Cox:
- a. Supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global (objetivo principal).
  - b. Factores de riesgo pre y peri-quirúrgicos relacionados con la supervivencia, supervivencia libre de enfermedad y con la dependencia funcional (objetivo principal, objetivos específicos 2, 3 y 4).
  - c. Influencia de las reintervenciones precoces de restos tumorales en la supervivencia, supervivencia libre de enfermedad y dependencia funcional (objetivo principal, objetivo específico 3 y respuesta a nuestra hipótesis de trabajo).

- d. Influencia de la resección completa en la supervivencia, supervivencia libre de enfermedad y dependencia funcional (objetivo principal, objetivo específico 2).
- e. Supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global en aquellos pacientes con restos tumorales mayores o menores a 1 cc, 2 cc, 3 cc, 4 cc o 5 cc (objetivo específico 3).
- f. Influencia del tratamiento de las recidivas en la supervivencia global y en el estado funcional del paciente (objetivo específico 4).

Para la presentación y explicación de los datos empleamos tablas y figuras que ayudan a la fácil comprensión de los resultados obtenidos, acompañado siempre de la significación estadística.

Para el análisis se emplearon, principalmente, test no paramétricos tanto por el resultado de las pruebas de normalidad como por el tamaño muestral de los grupos de estudio. Sin embargo, la mayoría de los análisis, al tratarse de estudio de supervivencia, se realizaron con los test Kaplan-Meier y regresión de Cox.



# 5. RESULTADOS

---

## 5.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, RADIOLÓGICA, QUIRÚRGICAS Y PRONÓSTICAS.

176 pacientes fueron diagnosticados de tumores cerebrales compatibles con gliomas entre 2014 y 2017. 112 pacientes fueron operados con sospecha de glioblastoma. Finalmente, fueron 58 los pacientes que cumplían todos los criterios de inclusión (diagnóstico de glioblastoma según los criterios de la WHO de 2016, RMN de control postquirúrgica las primeras 72 horas, tratamiento adyuvante siguiendo protocolo STUPP y un seguimiento mínimo de 24 meses).

La edad media de estos 58 pacientes fue de 57,53 años siendo el paciente más joven de 23 años y el mayor de 81. La mayoría de los pacientes (51,7%, lo que corresponde a 30 pacientes) tenían una edad entre 46 y 64 años. El 31% (18 pacientes) tenían 65 años o más y un 17,2% (10 pacientes) tenían 45 años o menos. Había un 55,2% de varones y 44,8% de mujeres. La clínica de presentación más común fue la cefalea, estando presente en el 31% de los pacientes, seguido de crisis epiléptica en un 19% de los pacientes. El estado funcional de los pacientes en el momento del debut de la enfermedad fue bueno en la mayoría de los casos: el 96,6% de los pacientes tenían un Karnofsky igual o superior a 80, siendo en el 50% de los casos de 100 (Tabla 17).

En cuanto a las características radiológicas de presentación podemos destacar que 31 pacientes (el 56,4%) presentaron lesiones en el hemisferio izquierdo, la localización más frecuente fue la temporal (43,1% de los casos) seguida de la frontal con un 24%. Fueron anecdóticos los casos en los que no había edema cerebral asociado a la lesión (sólo 4 pacientes, un 7% de la serie). El mayor número de pacientes presentaban edema cerebral, pero menor al volumen de contraste tumoral (25 pacientes, un 43% de la serie) y 15 pacientes (25% de la serie) tenían edema mayor al volumen del contraste. A pesar de que la mayoría de los pacientes tenían edema cerebral esto no ocasionaba un efecto masa significativo: el 43% no presentaba efecto masa y el 26% presentaban un desplazamiento inferior a 0,5 cm. Sólo 5 pacientes (8,6%) tuvieron un desplazamiento de línea media superior a 1 cm. La intensidad de la captación del contraste fue en la mayoría de los casos intermedia-alta o alta (96,6% de los pacientes). Siguiendo los criterios de elocuencia establecidos por Sawaya y colaboradores, nuestra serie ha presentado un bajo porcentaje de pacientes con lesiones en zonas elocuentes: 4 pacientes (6,9%) siendo el área de Wernicke la localización más frecuente, 29 pacientes (50%) presentaron la lesión adyacente a

zonas elocuentes y 25 (43,1%) no se encontraban en zona elocuente. El volumen de contraste en nuestra serie fue muy variable con una media de 36,62 cc siendo el tumor más pequeño de 1,2 cc y el mayor de 185 cc. El valor de perfusión medio prequirúrgico fue de 5 variando entre 2 y 15 (Tabla 18).

Tabla 17. Variables clínicas pre-quirúrgicas	
Variable	N (%)
<b>Edad media y edad agrupada</b>	57,53 (23-81)
≤45 años	10 (17,2%)
46-64 años	30 (51,7%)
≥65 años	18 (31%)
<b>Sexo</b>	
Hombre	32 (55,2%)
Mujer	26 (44,8%)
<b>Clínica de presentación</b>	
Cefalea	18 (31%)
Alteración del lenguaje	10 (17,2%)
Crisis epiléptica	11 (19%)
Alteración del comportamiento	7 (12,1%)
Hemiparesia	3 (5,2%)
<b>Karnofsky al ingreso</b>	
100	29 (50%)
90	19 (32,8%)
80	8 (13,8%)
70	2 (3,4%)
<b>Año de diagnóstico</b>	
2014	8 (13,8%)
2015	20 (34,5%)
2016	20 (34,5%)
2017	10 (17,2%)

Tomando en cuenta el resultado quirúrgico y post-quirúrgico inmediato nuestra serie mostró las siguientes características: sólo 7 pacientes (12% de la serie) se intervinieron sin ayuda de tecnología intraoperatoria. En el resto de los casos se empleó la ecografía (58,6%), el neuronavegador (10,3%) o la combinación de ambos (19%). En el 96,6% de los casos los cirujanos tuvieron la sensación de realizar una resección completa de la lesión. Sin embargo, la resonancia de control mostró una resección completa en el 41,1% de los casos (24 pacientes) siendo en el 58,6% de los casos (34 pacientes) resección parcial (volumen residual >0 cc). En la RMN de control post-quirúrgica 24 pacientes (41,3%) mostraron una captación lineal de contraste, 23 pacientes (39,6%) una captación lineal-nodular y 11 pacientes (19%) mostraron una captación nodular (Imagen 21). El volumen residual medio post-quirúrgico fue de 2,05 cc siendo el resto más pequeño de 0 cc y el mayor de 16 cc (Tabla 19)

Tabla 18. Variables radiológicas pre-quirúrgicas	
Variable	N (%)
<b>Lado</b>	
Derecho	27 (46,6%)
Izquierdo	31 (56,4%)
<b>Localización</b>	
Frontal	14 (24,1%)
Parietal	12 (20,7%)
Temporal	25 (43,1%)
Occipital	7 (12,1%)
<b>Edema</b>	
Sin edema	4 (6,9%)
Edema menor al V de contraste	25 (43,1%)
Edema igual al V de contraste	13 (22,4%)
Edema mayor al V de contraste	15 (25,9%)
<b>Efecto masa</b>	
Sin efecto masa	25 (43,1%)
Desplazamiento línea media <0.5cm	15 (25,9%)
Desplazamiento línea media 0-5-1cm	13 (22,4%)
Desplazamiento línea media >1cm	5 (8,6%)
<b>Intensidad captación de contraste</b>	
Captación intermedia-baja	2 (3,4 %)
Captación intermedia-alta	29 (50%)
Captación alta	27 (46,6%)
<b>Elocuencia</b>	
No elocuente (grado I)	25 (43,1%)
Adyacente a zona elocuente (grado II)	29 (50%)
Zona elocuente (grado III)	4 (6,9%)
<b>Volumen de contraste pre quirúrgico</b>	36, 62 cc(1,2- 182,5 cc)
<b>Valor de perfusión pre quirúrgico</b>	5 (2-15)

De los 34 pacientes que presentaron resto tumoral en la RMN de control post-quirúrgica precoz, 11 de ellos (32,5%) se intervinieron para resear el resto en el mismo ingreso y los 23 restantes (67,64%) se dieron de alta con el resto tumoral (Figura 30). De los 11 pacientes re-intervenidos se consiguió la resección completa en 10 de ellos. Esto supone que en el momento del alta la fotografía de nuestra serie fue: 34 pacientes (58,62%) tuvieron resección tumoral completa (volumen residual = 0 cc) y 24 (41,37%) tuvieron resección tumoral parcial (volumen residual > 0 cc) con un volumen residual medio de 1,5 cc (0-16 cc). En los gráficos 31, 32 y 33 vemos de una forma muy esquemática el resultado quirúrgico de nuestra serie.

Tabla 19. Resultado quirúrgico tras la primera intervención	
Variable	N (%)
<b>Método de resección</b>	
Guiado con navegador	6 (10,3%)
Guiado con ecografía	34 (58,6%)
Guiado con navegador + ecografía	11 (19%)
Ninguno	7 (12,1%)
<b>Impresión quirúrgica de la resección</b>	
Completa	56 (96,6%)
Parcial	2 (3,4%)
<b>Resección según RMN control post quirúrgica</b>	
Completa	24 (41,4%)
Parcial	34 (58,6%)
<b>Tipo de captación de contraste</b>	
Lineal	24 (41,3 %)
Lineal-nodular	23 (39,6%)
Nodular	11 (19%)
<b>Volumen residual medio post quirúrgico</b>	2,055 cc (0 - 16,2 cc)

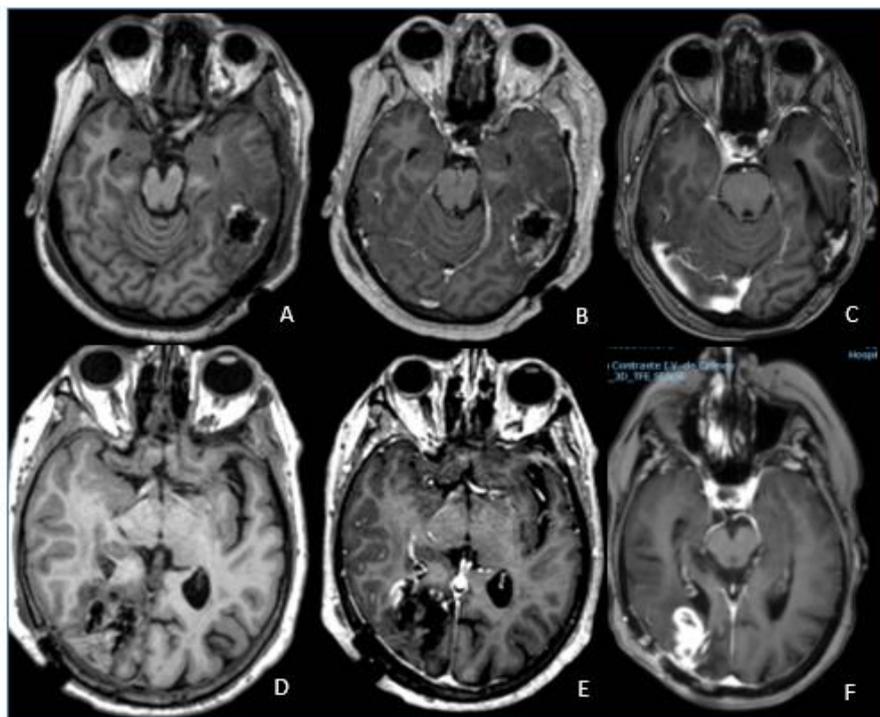


Figura 30 - Arriba: paciente con resto tumoral re-intervenido. A: RMN control sin contraste (sangre en el lecho). B: RMN control con contraste (realce lineal grueso en el margen posterior) C: RMN control ambulatoria sin recidiva, realce correspondiente a cicatriz. Abajo: paciente con resto tumoral no re-intervenido. E: RMN control con contraste (resto lineal grueso en margen antero-lateral). Recidiva en RMN control ambulatoria a los 6 meses. 14 meses de supervivencia.

Si agrupamos el volumen de resto tumoral, según punto de corte establecido en la literatura (2 cc de volumen residual), los resultados serían los siguientes: 48 pacientes tuvieron resección completa  $\leq 2$  cc (82,7%) y 10 pacientes tuvieron resto tumoral  $> 2$  cc (17,24%). Según el porcentaje de tumor resecado nuestra serie cuenta con 44 pacientes (74,9%) con resecciones  $\geq$  al 95% y 14 (24,1%) con resección  $< 95\%$  (Tabla 20 y 25).

Tabla 20. Resultado quirúrgico tras re-intervención precoz	
Variable	N (%)
<b>Manejo del resto tumoral post quirúrgico</b>	
Re-intervención precoz	11 (32,35%)
No re-intervención precoz	23 (67,64%)
<b>Resultado quirúrgico final, al alta</b>	
Resección completa	34 (58,62%)
Resección parcial	24 (41,37%)
<b>Volumen residual medio al alta</b>	
	1,55 cc (0 - 16,2 cc)
<b>Volumen residual al alta agrupado</b>	
$\leq 2$ cc	48 (82,7%)
$> 2$ cc	10 ( 17,24%)
<b>% de resección al alta agrupado</b>	
$\geq 95\%$	44 (75,9%)
$< 95\%$	14 (24,1%)

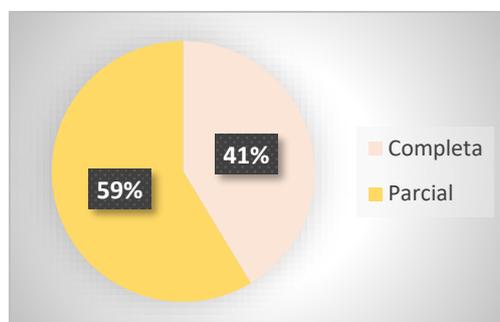


Figura 31- Resultado quirúrgico inicial

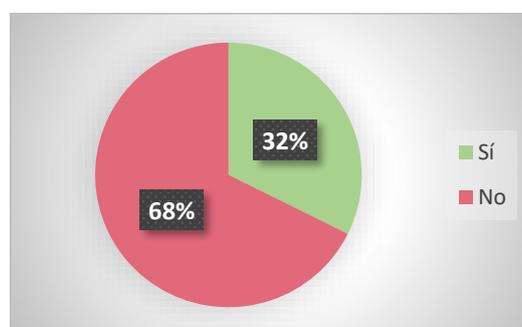


Figura 32- Re-intervención precoz

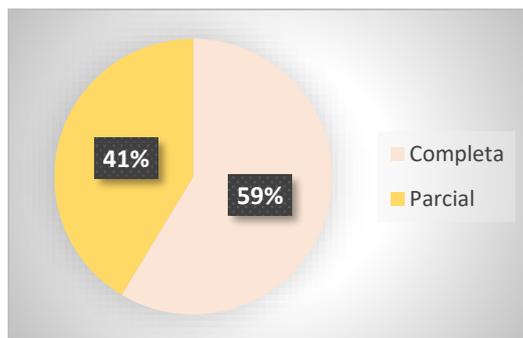


Figura 33 - Resultado quirúrgico final

Tras la intervención quirúrgica, algunos pacientes presentaron complicaciones precoces y/o diferidas. Si bien es cierto que el 75,9% de los pacientes no tuvieron ninguna complicación precoz, el resto de la serie sí presentó alguna complicación, siendo la hemiparesia transitoria y la alteración del lenguaje transitorio las más frecuentes (8,6% y 6,9% respectivamente). En cuanto a las complicaciones diferidas, nuevamente la mayoría de los pacientes no tuvieron ninguna complicación (96,6%) y entre los pacientes que sí tuvieron complicaciones fue la infección la más frecuente (3 pacientes, lo que supone un 5,2%). A pesar de las complicaciones, el estado funcional en el momento del alta fue bueno o excelente en el 98,3% de los casos (KPS de 100 en el 55,2%, KPS de 90 en el 34,5% y KPS de 80 en el 8,6%), sólo un 1,7% tuvo un KPS al alta de 60 (Tabla 21).

Tabla 21. Complicaciones post-quirúrgicas	
Variable	N (%)
<b>Complicaciones precoces</b>	
No	44 (75,9%)
Hemiparesia transitoria	5 (8,6%)
Alteración del lenguaje	4 (6,9%)
Infección	1 (1,7%)
Hemianopsia	1 (1,7%)
Crisis	1(1,7%)
Fístula LCR	1 (1,7%)
Complicaciones médicas	1 (1,7%)
<b>Complicaciones diferidas</b>	
No	56 (96,6%)
Infección	3 (5,2%)
Hidrocefalia	2 (3,4%)
Complicaciones médicas	2 (3,4%)
<b>KPS al alta</b>	
100	32 (55,2%)
90	20 (34,5%)
80	5 (8,6%)
60	1 (1,7%)

El resultado histológico de nuestra serie fue en el 70,7% de los casos Glioblastoma, IDH-wildtype, 1,7% de Glioblastoma, IDH-mutado; y 27,6% de Glioblastoma, IDH-NOS. Tras conocer el resultado histológico, los pacientes comenzaron el tratamiento adyuvante en una media de 8,2 semanas siendo lo más habitual que comenzaran el tratamiento a las 6 semanas de la cirugía. En el 91,37% consistió en tratamiento según protocolo Stupp, el resto de los pacientes (8,7%) no recibieron ningún tratamiento por mala situación clínica (Tabla 22 y 25).

Tabla 22. Manejo clínico-radiológico ambulatorio	
Variable	N (%)
<b>Resultado histológico</b>	
IDH-wildtype	41 (70.7%)
IDH-mutado	1 (1.7%)
IDH-NOS	16 (27.6%)
<b>Inicio del tratamiento adyuvante</b>	
Media (semanas)	8,2 (3-20)
Moda (semanas)	6
<b>Tipo de tratamiento adyuvante</b>	
Stupp	53 (91,37 %)
Nada	5 (8,6%)
<b>1º RMN control ambulatoria</b>	
3 meses	19 (34,5%)
3-6 meses	34 (61,8%)
Más de 6 meses	2 (3,6%)
<b>Pseudo-progresión</b>	8 (13,8%)

Respecto al momento de la recidiva y qué tratamiento ofrecimos a nuestros pacientes obtuvimos que: el tiempo medio de recidiva (expresado como supervivencia libre de enfermedad) fue de 13,49 meses, variando entre una recidiva a los 0,5 meses y pacientes que no habían recidivado durante todo el seguimiento. En estos casos, establecimos que la supervivencia libre de enfermedad era el tiempo que iba desde el diagnóstico hasta el final del seguimiento. En este escenario tuvimos pacientes con una SLE de 69 meses. Al final del seguimiento, el 91,37% de los pacientes habían recidivado (53 pacientes) y 5 pacientes (8,6%) estaban libre de enfermedad. Según los criterios RANO de recidiva, el 28,6% de los pacientes aumentaron en un 25% el volumen de contraste y el 24,5% tuvieron nueva lesión. Sin embargo, lo más frecuente fue la combinación de varios motivos (aumento del contraste + nueva lesión + aumento de la zona FLAIR + deterioro clínico). Este escenario se produjo en el 34,7% de los casos (17 pacientes de la serie). Además, el 53,4% (31 pacientes) tuvieron la recidiva en zona elocuente (Tabla 23).

Tabla 23. Recidiva	
Variable	N (%)
<b>SLE media (meses)</b>	13,49 (0,5-69)
<b>Recidiva al final del seguimiento</b>	
Sí	53 (91,37%)
No	5 (8,6%)
<b>Criterio RANO de recidiva</b>	
≥25% volume de contraste	14 (28,6%)
Aumento T2/FLAIR	0 (0%)
Aumento de los corticoides	0 (0%)
Nueva lesión	12 (24,5%)
Empeoramiento clínico	2 (4,1%)
Combinación de varias	17 (34,7%)
Todas ellas	4 (8,2%)
<b>Elocuencia de la recidiva</b>	
Zona elocuente	31 (63,3%)
Zona no elocuente	18 (36,7%)
<b>Valor de perfusión en la recidiva</b>	4,23 (2-10)

En cuanto al tratamiento, en el 47,1% de los casos (25 pacientes) se optó por tratamiento con quimioterapia, 10 pacientes (18,8%) fueron re-intervenidos y se añadió posteriormente quimioterapia, a 9 pacientes (16,9%) no se les pudo ofrecer ningún tratamiento y a 4 pacientes (7,8%) se les administró radioterapia y quimioterapia según protocolo Stupp. La temozolamida fue la quimioterapia más empleada (48,6% que corresponde a 17 pacientes) seguido de lomustina en 23% (8 pacientes), PCV 11,4%, bevacizumab 8,6%, y 2 pacientes entraron en ensayo clínico. La resección fue completa en el 70% de los casos (7 pacientes) (Tabla 24).

Tabla 24. Tratamiento de la recidiva	
Variable	N (%)
<b>Tratamiento de la recidiva</b>	
Cirugía + Quimioterapia	10 (18,8%)
Quimioterapia	25 (47,1%)
Stupp	4 (7,5%)
RT+ QT diferente a Stupp	1 (1,8%)
Nada	9 (16,9%)
<b>Resección quirúrgica de la recidiva</b>	
Completa	7 (70%)
Parcial	3 (30%)
<b>Quimioterapia de la recidiva</b>	
Temozolamida	17 (48,6%)
Lomustina	8 (22,9%)
PCV	4 (11,4%)
Bevacizumab	3 (8,6%)
Ensayo clínico	2 (5,7%)
CPT	1 (2,9%)

En cuanto al pronóstico global de nuestros pacientes tenemos que: la supervivencia de la serie fue de 20,92 meses con un rango entre 2 y 69 meses de supervivencia. La mediana de supervivencia fue de 14 meses. El porcentaje de pacientes con una supervivencia >6 meses fue de 79,3% (46 pacientes), >12 meses fue de 56,9% (33 pacientes) y >24 meses fue de 27,6% (16 pacientes). 9 pacientes seguían vivos al final del seguimiento. En cuanto a la supervivencia libre de enfermedad, el tiempo medio en el que los pacientes recidivaron fue de 13,49 meses (algunos pacientes lo hicieron a los 0,5 meses y otros seguían sin recidivar tras 69 meses de seguimiento). La mediana de SLE fue de 6 meses. En cuanto al estado funcional, se observó que los pacientes fueron independientes hasta los 16,64 meses que empezaron a ser parcialmente dependiente. A los 17,72 meses los pacientes fueron totalmente dependiente (Tabla 25).

Tabla 25. Pronóstico global de todos los pacientes	
Variable	Media (rango) /Mediana
Supervivencia global	20,92 (2-69) / 14 meses
Vivos a los 6 meses del diagnóstico	46 pacientes (79,3%)
Vivos a los 12 meses del diagnóstico	33 pacientes (56,9%)
Vivos a los 24 meses del diagnóstico	16 pacientes (27,6%)
Vivos al final del seguimiento	9 pacientes (15,5%)
Supervivencia libre de enfermedad	13,49 (0,5-69) /6 meses
Sin recidiva al final del seguimiento	4 pacientes (8,6%)
Tiempo hasta dependencia parcial	16,64 (0-69)
Tiempo hasta dependencia total	17,72 (0-69)
Karnofsky al alta $\geq 80$	57 pacientes (98,3%)
Re-intervención precoz	11 pacientes (32,35%)
Resección completa	34 pacientes (58,62%)

## 5.2. FACTORES RELACIONADOS CON LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD, SUPERVIVENCIA GLOBAL Y ESTADO FUNCIONAL

### 5.2.1. Factores que influyeron en la supervivencia

#### *a) Factores clínicos pre-quirúrgicos*

Los factores clínicos pre-quirúrgicos incluidos en el análisis estadístico fueron: edad, sexo, clínica de presentación y Karnofsky al ingreso.

Supervivencia libre de enfermedad: la edad fue la única variable que influyó en la supervivencia libre de enfermedad ( $p=0,003$ ). En la tabla 26 vemos cómo aquellos con edad igual o inferior a 45 años tuvieron claramente una SLE mayor que los pacientes con edad por encima de 46 años y con edades por encima de los 65 años (30 meses; 7,295 meses y 11,469 meses respectivamente) (Tabla 26).

Supervivencia global: la edad fue la única variable que influyó en la supervivencia total de los pacientes ( $p=0,005$ ). Pacientes con edad igual o inferior a 45 años tuvieron claramente una supervivencia mayor que los pacientes con edad por encima de 46 años y sobre todo aquellos con edades por encima de los 65 años (42,87 meses, 16,5 meses y 15,52 meses respectivamente) (Tabla 26).

#### *b) Factores radiológicos pre-quirúrgicos*

Los factores radiológicos pre-quirúrgicos incluidos en el análisis fueron: lado, localización, edema, efecto masa, intensidad de la captación del contraste, elocuencia, volumen del tumor y valor de la perfusión.

Supervivencia libre de enfermedad. Ninguna variable se relacionó de forma significativa con la SLE (Tabla 26).

Supervivencia global. Únicamente influyó en la supervivencia la intensidad de la captación del contraste con una  $p=0,012$  (Tabla 27). Los pacientes con lesiones en zonas elocuentes fueron los que tuvieron una mayor supervivencia media (37,5 meses), seguido de los pacientes con lesiones en zonas no elocuentes (20,84 meses de media) y finalmente los pacientes en zonas adyacentes a elocuencia (17,83 meses de SPV media). No obstante, esta relación no es estadísticamente significativa ( $p=0,357$ ). En la figura 34 se visualizan los datos de la media y de la mediana. Observamos que, para la mediana, los pacientes con lesiones adyacentes a zonas elocuentes presentaron una mejor supervivencia (14 meses) seguido de pacientes con lesiones en zonas no elocuentes (13 meses) y finalmente los pacientes con lesiones en zonas elocuentes (10 meses).

Esta diferencia entre media y mediana se explica por el error estándar de la muestra, siendo de 15,81 en el caso de las lesiones en zonas elocuentes. Por tanto, en este caso, es preferible atender a los datos de mediana y no de la media. Como vimos en el punto 1 de los resultados, de los 58 pacientes intervenidos sólo 4 tenían lesiones en zonas elocuentes, por lo que podemos considerar que la mayoría de nuestros pacientes tuvieron lesiones en zonas no elocuentes (Tabla 27).

Tabla 26. Factores clínicos prequirúrgicos relacionados con la SLE y la SPV global					
Variable	SLE media (E. St) [IC95%]	p	SPV media (E. St) [IC 95%]	p	
<b>Edad</b>		<b>0,003</b>		<b>0,005</b>	
≤45 años	30 (7,7) [14,8-45,1]		42,8 (7,8) [27,6-58,1]		
46-64 años	7,3 (1,3) [4,7-9,8]		16,5 (2,1) [12,1-20,8]		
≥65 años	11,4 (3,04) [5,5-17,4]		15,5 (3,08) [9,4-21,5]		
<b>Sexo</b>		0,596		0,247	
Hombre	13, (3,3) [6,4-19,5]		18,8 (3,2) [12,50-25,2]		
Mujer	13,2 (2,7) [7,8-18,5]		22,1 (3) [16,2-28]		
<b>Debut</b>		0,131		0,091	
Cefalea	24,3 (7,2) [10,1-38,6]		31,02 (6,8) [17,6-44,3]		
Al del lenguaje	14,6 (4,3) [6,1-23,05]		22,1 (4,7) [12,9-31,3]		
Crisis epiléptica	5,1 (1,1) [ 2,8-7,4]		12,8 (2,4) [7,9-17,7]		
Alt comportamiento	7,33 (2,9) [1,5-13,1]		10,6 (3,1) [4,4-16,8]		
Hemiparesia	8,6 (3,7) [ 1,3-15,9]		23,6 (5,6) [12,6-34,7]		
<b>KPS al ingreso</b>		0,19		0,249	
100	18,2 (4,3) [ 9,7-26,6]		25,6 (4,2) [17,3-33,9]		
90	11,8 (3,1) [5,6-18,07]		15,89 (2,8) [10,3-21,4]		
80	8,6 (4,03) [0,7-16,5]		22,1 (6,6) [9,1-35,1]		
70	3,5 (1,5) [0,5-6,4]		10,5 (8,5) [0-28,1]		

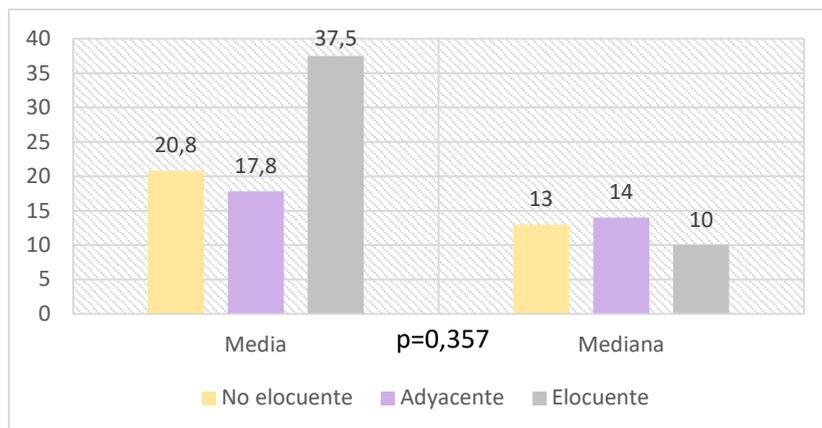


Figura 34 - Supervivencia según elocuencia

c) Factores quirúrgicos

Las variables quirúrgicas incluidas en el análisis univariante fueron: método de resección, tipo de captación de contraste en la RMN post-quirúrgica, decisión de re-intervención precoz o no, resección completa o no al alta, volumen residual medio al alta, volumen residual al alta mayor o menor a 2 centímetros cúbicos, porcentaje de resección tumoral al alta mayor o menor al 95% y % de resección medio al alta.

Supervivencia libre de enfermedad. En el análisis univariante se obtuvo significación estadística en las siguientes variables (Tabla 28): decisión de re-intervención precoz o no ( $p=0,012$ ), resección completa o no al alta ( $p=0,001$ ), volumen residual medio al alta ( $p=0,015$ ), volumen residual al alta mayor o menor a 2 cc ( $p=0,018$ ) y un porcentaje de resección tumoral al alta mayor o menor al 95% del tumor ( $p=0,000$ ). El manejo del resto tumoral post-quirúrgico tuvo una clara influencia en la supervivencia libre de enfermedad ( $p=0,012$ ) (Figura 35). Aquellos pacientes que tuvieron resto tumoral y se decidió re-intervención en el mismo ingreso tuvieron una SLE de 16,6 meses de media mientras que los que no se re-intervinieron y tenían resto tumoral tuvieron una SLE de 6,75 meses. Aquellos pacientes que se fueron de alta con resección completa tuvieron (volumen residual = 0 cc) una SLE de 17,59 meses mientras que los que se fueron de alta con resto tumoral (volumen residual > 0 cc) tuvieron una SLE de 6,708 meses ( $p=0,001$ ) (Figura 39). Cuando consideramos resección completa como volumen tumoral residual  $\leq 2$  cc encontramos una SLE media de 14,959 meses mientras que los que tuvieron una resección parcial (volumen residual mayor a 2 cc) tuvieron una SLE de 5,889 meses ( $p=0,018$ ). Cuando analizamos la relación entre el porcentaje de resección mayor o menor al 95% con la SLE, se observó que, aquellos pacientes con resecciones mayores o iguales al 95%, tienen una supervivencia media de 24,362 meses frente a 10,464 meses de los pacientes con resección menor al 95% ( $p=0,001$ ) (Tabla 28).

Tabla 27. Factores radiológicos prequirúrgicos relacionados con la supervivencia				
Variable	SLE media (E. St) [IC95%]	p	SPV media (E. St) [IC 95%]	P
<b>Localización</b>		0,138		0,343
Frontal	9,6 (2,4) [4,7-14,4]		20,9 (4,7) [12,1-29,7]	
Parietal	20,5 (5,03) [10,6-30,4]		24,4 (3,2) [15,1-33,8]	
Temporal	11,6 (3,06) [5,6-17,6]		17,7 (3,9) [11,3-24,2]	
Occipital	13,3 (2,4) [8,6-18,1]		17,3 (3,9) [9,6-25,08]	
Derecho	9,4 (1,7) [5,9-12,8]	0,27	19,1 (3,03) [13,1-25,05]	0,695
Izquierdo	16,2 (3,8) [8,6- 23,7]		21,8 (3,4) [15,04-28,5]	
<b>Edema</b>		0,99		0,883
Sin edema	13 (4,5) [4,01-21,9]		15,3 (5,9) [3,7-27,03]	
< al V de contraste	14,4 (4,1) [6,4-22,5]		21,3 (4,07) [13,4-29,3]	
= al V de contraste	12,4 (3,08) [6,4-18,5]		16,3 (3,2) [10,01-22,6]	
> al V de contraste	10,4 (2,8) [4,8-16,1]		19,6 (2,9) [13,8-25,3]	
<b>Línea media</b>		0,879		0,571
No desplazada	12,8 (2,6) [7,5-18,09]		17,6 (2,4) [12,7-22,4]	
Desplazada <0.5cm	9,6 (2,8) [3,9- 15,2]		16,2 (2,7) [10,8-21,5]	
Desplazada 0-5-1cm	15,4 (5,3) [4,9-25,8]		26,2 (5,8) [14,7-37,8]	
Desplazada >1cm	9,7 (3,7) [2,4-17,01]		23,1 (9,7) [4,04-52,1]	
<b>Intensidad contraste</b>		0,48		<b>0,012</b>
Intermedia-baja	10,5 (9,5) [0-29,1]		30,5 (18,03) [0-65,8]	
Intermedia-alta	10,2 (2,3) [5,6- 14,8]		13,8 (2,1) [9,6-18,08]	
Alta	17,1 (4,1) [9-25,3]		26,2 (3,6) [19,07-33,4]	
<b>Elocuencia</b>		0,191		0,357
No elocuente	11,8 (2,2) [7,3-16,2]		20,8 ( 3,3) [14,2-27,4]	
Adyacente	10,2 (2,1) [6,04-14,4]		17,8 (2,3) [13,1-22,4]	
Elocuente	36,5 (16,2) [4,6-68,3]		37,5 (15,8) [6,5-68,4]	
<b>V de contraste pre-qx</b>	39,8cc	0,619	39,8cc	0,199
<b>V de perfusión pre-qx</b>	6,02	0,903	6,02	0,416

Tabla 28. Factores quirúrgicos relacionados con la supervivencia libre de enfermedad				
Variable	SLE media	Error estándar	IC 95%	P
<b>Tipo de captación de contraste</b>				<b>0,097</b>
Lineal	15,08	2,8	9,4-20,7	
Lineal-nodular	7,6	1,9	3,8-11,4	
Nodular	15,5	5,8	3,9-27,03	
<b>Manejo del resto tumoral post-qx</b>				<b>0,012</b>
Re-intervención precoz	16,6	5,7	5,3-27,8	
No re-intervención precoz	6,7	1,9	3,02-10,4	
No precisa	15,8	2,9	10,06-21,6	
<b>Resultado quirúrgico final, al alta</b>				<b>0,001</b>
Resección completa	17,5	3,4	10,7-24,4	
Resección parcial	6,7	1,7	3,1-20,2	
<b>Volumen residual medio al alta</b>	1,4			<b>0,015</b>
<b>Volumen residual al alta agrupado</b>				<b>0,018</b>
≤2cc	14,9	2,8	9,4-20,4	
>2cc	5,8	2,1	1,6-10,1	
<b>% de resección al alta agrupado</b>				<b>0,000</b>
≥95%	16,2	2,9	10,5-22,05	
<95%	2,7	0,4	1,9-3,6	
<b>Porcentaje de resección</b>	94,7%			<b>0,000</b>

Supervivencia global. Las variables que se relacionaron de forma significativa con la supervivencia global fueron: tipo de captación de contraste en la RMN de control post-quirúrgica precoz (p=0,023), decisión de re-intervención precoz o no (p=0,013), resección completa o no al alta (p=0,002), volumen residual medio al alta (p=0,000), volumen residual al alta mayor o menor a 2 cc (p=0,002) y porcentaje de resección tumoral al alta mayor o menor al 95% del tumor (p=0,001). Todas salvo el método de resección elegido influyeron en la supervivencia. Los pacientes que tuvieron una captación de contraste nodular en la RMN de control post-quirúrgica tienen mayor supervivencia (28,55 meses) que aquellos con captación lineal o lineal-nodular (23,406 meses y 12,932 meses respectivamente) (p=0,023) (Tabla 29).

Tabla 29. Factores quirúrgicos relacionados con la supervivencia global				
Variable	SPV media	Error estándar	IC 95%	P
<b>Método de resección</b>				<b>0,428</b>
Guiado con navegador	23,5	8,1	7,4- 39,5	
Guiado con ecografía	17,9	2,3	13,4-22,4	
Guiado con navegador + ecografía	28,7	7,3	14,4-53,1	
Ninguno	14,7	4,1	6,6-22,8	
<b>Tipo de captación de contraste</b>				<b>0,023</b>
Lineal	23,4	3,3	16,9-29,9	
Lineal-nodular	12,9	1,7	9,5-16,3	
Nodular	28,5	1,7	13,4-43,6	
<b>Manejo del resto tumoral post-qx</b>				<b>0,013</b>
Re-intervención precoz	30,3	7,1	16,2-44,3	
No re-intervención precoz	12,7	1,9	8,9-16,4	
No precisa	23,2	3,4	16,4-29,9	
<b>Resultado quirúrgico final, al alta</b>				<b>0,002</b>
Resección completa	26,4	3,6	12,2-33,5	
Resección parcial	12,6	1,8	9,02-16,2	
<b>Volumen residual medio al alta</b>	1,5			<b>0,000</b>
<b>Volumen residual al alta agrupado</b>				<b>0,002</b>
≤2cc	23,5	2,9	17,8-29,3	
>2cc	9,9	2,4	5,01-14,7	
<b>% de resección al alta agrupado</b>				<b>0,001</b>
≥95%	24,3	3,05	18,3-30,3	
<95%	10,4	2,2	5,9-14,03	
<b>Porcentaje de resección</b>	94,7%			<b>0,000</b>

El manejo del resto tumoral post-quirúrgico tiene una clara influencia en la supervivencia ( $p=0,013$ ) (Tabla 29, figura 35). Los 11 pacientes re-intervenidos en el mismo ingreso tuvieron una supervivencia final de 30,3 meses mientras que los 23 pacientes que no se re-intervinieron

tuvieron una supervivencia final de 12,71 meses. Aquellos pacientes que se fueron de alta con resección completa (volumen residual = 0 cc) tuvieron una supervivencia de 26,40 meses mientras que los que se fueron de alta con resto tumoral (volumen residual > 0 cc) tuvieron una supervivencia media de 12,64 meses (p=0,002). Si tomamos la resección completa como VR ≤ 2 cc la supervivencia media fue de 23,57 meses mientras que los que tuvieron una resección parcial (VR > 2 cc) tuvieron una supervivencia media de 9,9 meses. Cuando la resección completa la expresamos con porcentaje de resección ≥95% la supervivencia media fue de 24,362 meses frente a 10,464 meses de los pacientes con resección menor al 95% (p=0,001) (Tabla 29).

*i) Influencia de la re-intervención precoz en la SLE y SPV global*

La re-intervención precoz es la cirugía realizada en aquellos pacientes cuya resonancia de control post-quirúrgica muestra restos tumorales. Se realiza siempre en el mismo ingreso hospitalario.

Los 11 pacientes que tuvieron restos tumorales y se decidió re-intervención tuvieron una SLE de 16,6 meses y una mediana de 12 meses. Aquellos que no se re-intervinieron tuvieron una SLE media de 6,75 meses y 4 meses de mediana. Los pacientes que tuvieron una resección completa desde el inicio y que no precisaron re-intervención tuvieron una SLE de 15,84 meses de media y 10 meses de mediana (p=0,012). La supervivencia libre de enfermedad media de nuestra serie fue de 13,49 meses. Respecto a la supervivencia global vimos que también existía una gran diferencia entre los pacientes re-intervenidos y los que no: 30,3 meses de media (21 meses de mediana) en re-intervenidos vs 12,7 meses de media (10 meses de mediana) en los pacientes dados de alta con restos tumorales. Aquellos pacientes con resección completa desde el inicio tuvieron una supervivencia media de 23,21 meses de media y 14 meses de mediana (p=0,013). La supervivencia global media de la serie fue de 20,92 meses (Tabla 30, figuras 35 y 38).

Tabla 30. Comparación del pronóstico vital según re- intervención precoz o no				
Variable		Media (IC 95%)	Mediana (IC 95%)	P
SLE	Re-intervención	16,6 (5,3-27,8)	12 (2,7-21,3)	<b>0,012</b>
	No re-intervención	6,7 (3,02-10,4)	4 (3,28-4,71)	
	No precisa	15,8 (10,06-21,6)	10 (1,1-18,9)	
SPV global	Re-Intervención	30,3 (16,2-44,3)	21 (18,5-23,8)	<b>0,013</b>
	No re-intervención	12,7 (8,9,16,5)	10 (7,06-12,9)	
	No precisa	23,2 (16,4-29,9)	14 (0-28,4)	

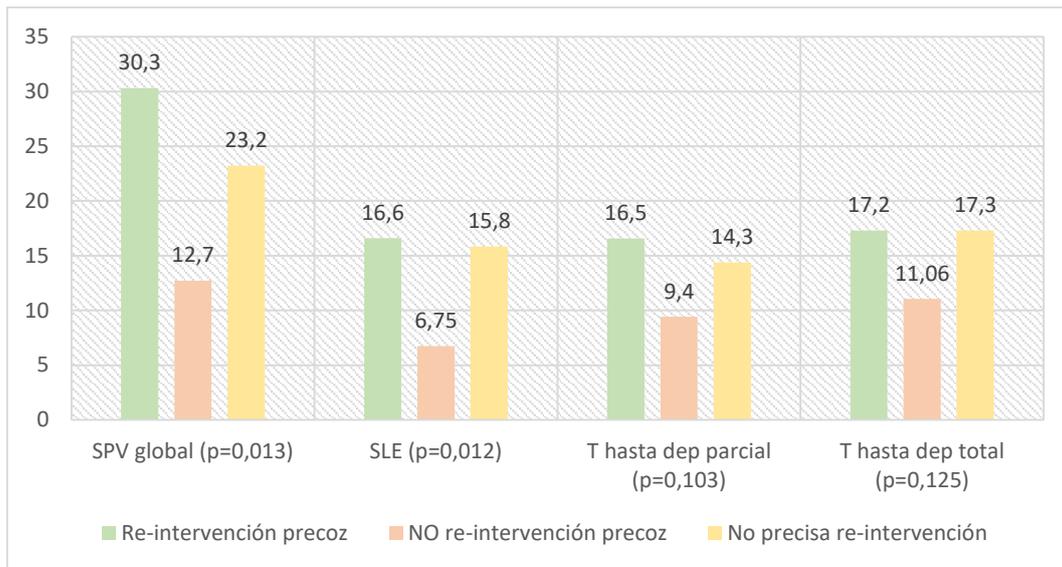


Figura 35 - Influencia de la re-intervención en el pronóstico

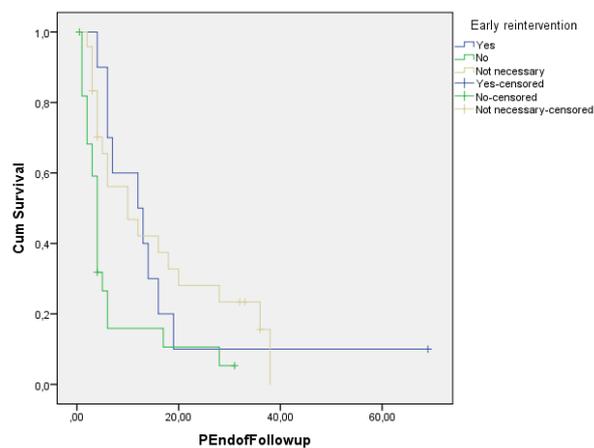


Figura 36 - SLE relacionada con re-intervención.

En la figura 36 la curva de supervivencia muestra una mayor supervivencia libre de enfermedad para los pacientes re-intervenidos (azul) que para los pacientes no re-intervenidos (verde) e incluso que los pacientes con resección completa desde el inicio (amarillo). En la figura 37 vemos una mayor supervivencia global en el grupo de pacientes re-operados (azul) respecto a los no re-operados (verde). Sin embargo, la diferencia entre los re-operados y los que tuvieron resección completa desde el inicio (amarillo) no es tan marcada como el grupo dado de alta con resto tumoral. En la figura 38 mostramos la evolución pronóstica de los pacientes según fuera el manejo del resto quirúrgico.

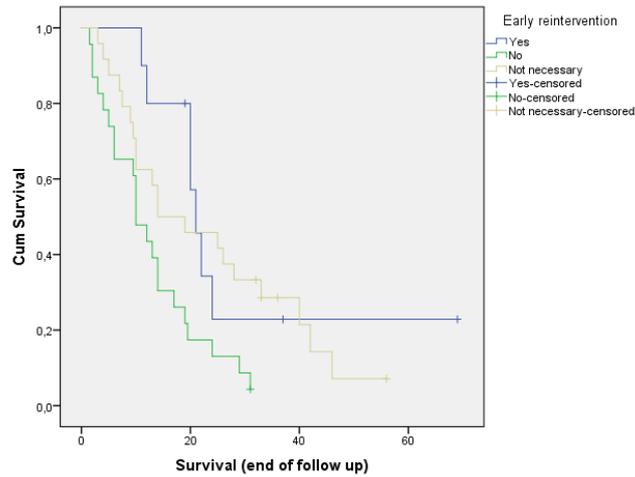


Figura 37 - Supervivencia relacionada con re-intervención

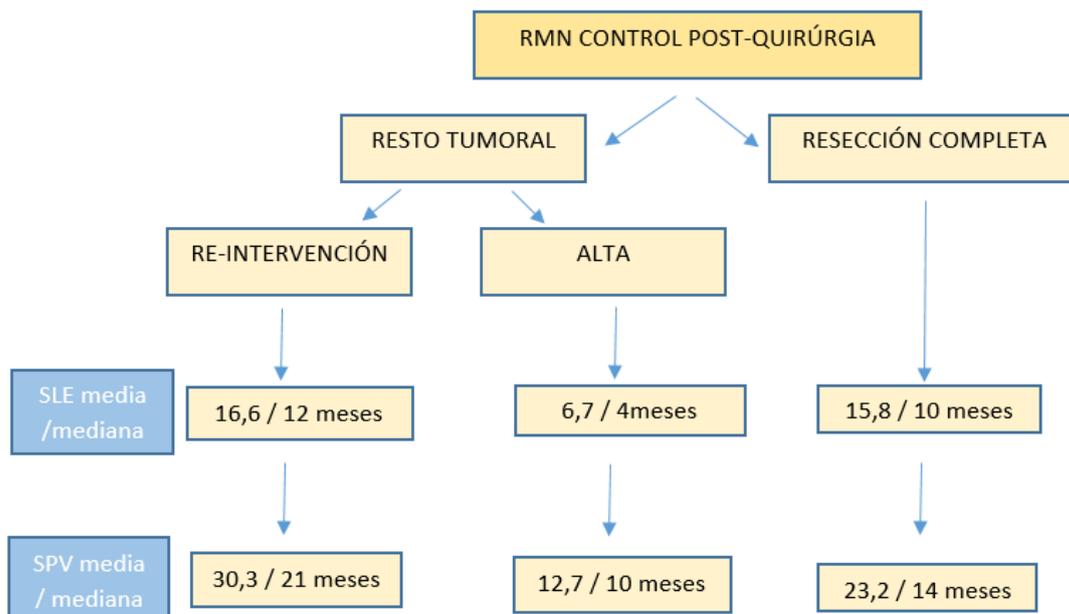


Figura 38 - Pronóstico de los pacientes según manejo del resto tumoral.

Analizamos si existieron factores que influyeron en la decisión de re-intervención. Obtuvimos: similar número de hombres y mujeres en ambos grupos, similar edad entre ambos grupos, aunque vimos que la mayoría de los pacientes con 65 años o más no se re-intervinieron (80% de los pacientes). Los pacientes menores de 45 años se sometieron a una segunda cirugía el 50% ( $p=0,54$ ). No existe diferencia significativa en cuanto al lado derecho o izquierdo ( $p=0,545$ ) ni en cuanto a la elocuencia de la lesión ( $p=0,159$ ). De los 11 pacientes con restos tumorales en zonas no elocuentes se re-intervinieron 6 de ellos (54,5%). De los 19 pacientes con lesiones cercanas

a zonas elocuentes se re-intervinieron 4 (21,1%) y de los 4 pacientes con lesiones en zonas elocuentes se re-intervino 1 de ellos (25%). Los pacientes con restos lineales-grosos sólo se re-intervinieron el 15% frente al 85% que no se re-intervino. Los pacientes que tuvieron restos nodulares se re-intervinieron un 72% frente a un 28% que no se re-intervino, siendo esta relación estadísticamente significativa ( $p=0,000$ ). Valorando la evolución post-quirúrgica de ambos grupos vemos que no existieron diferencias en la presencia de complicaciones precoces ( $p=0,253$ ), aunque bien es cierto que de los 9 pacientes con complicaciones 8 de ellos no se re-intervinieron. De los 4 pacientes que tuvieron complicaciones tardías, 3 de ellos no se re-intervinieron ( $p=0,316$ ). Por otro lado, de los 4 pacientes que tuvieron un KPS de 80 tras la primera cirugía ninguno se sometió a re-intervención. De los 13 pacientes con KPS de 90 sólo 1 se re-intervino. Y de los 17 pacientes con KPS 100 se re-intervinieron 10 ( $p=0,004$ ) (Tabla 31).

Tabla 31. Características clínicas de pacientes re y no re-intervenidos			
Variable	Re-intervención	No re-intervención	p
<b>Sexo</b>			0,914
Hombre	6 (31,6)	13 (68,4%)	
Mujer	5 (33,3%)	15 (66,7%)	
<b>Edad</b>			0,54
≤45	2 (50%)	2 (50%)	
46-64	7 (35%)	13 (65%)	
≥65	2 (20%)	8 (80%)	
<b>Hemisferio</b>			0,545
Derecho	6 (37,5%)	10 (62,5%)	
Izquierdo	5 (27,8%)	13 (72,2%)	
<b>Elocuencia</b>			0,159
Grado I (no elocuente)	6 (54,5%)	5 (45,5%)	
Grado II (ady elocuente)	4 (21,1%)	15 (78,9%)	
Grado III (elocuente)	1 (25%)	3 (75%)	
<b>Complicaciones precoces</b>			0,253
Sí	1 (11%)	8 (89%)	
No	10 (40%)	15 (60%)	
<b>Complicaciones tardías</b>			0,316
Sí	1 (25%)	3 (75%)	
No	10 (33%)	20 (67%)	
<b>KPS tras 1ª cirugía</b>			<b>0,004</b>
80	0 (0%)	4 (100%)	
90	1 (7,7%)	12 (92,3%)	
100	10 (58,8%)	7 (41,2%)	
<b>IDH</b>			0,942
Wild- type	8 (32%)	17 (68%)	
NOS	3 (33,3%)	6 (66,6%)	
<b>VR tras 1ª cirugía</b>	3,6cc	3,8cc	0,920
<b>Captación RMN control</b>			<b>0,00</b>
Lineal-nodular	3 (14,2%)	18 (85,7%)	
Nodular	8 (72,7%)	3 (27,2%)	

li) Influencia de la resección completa en la SLE y SPV global

En la tabla 32 mostramos cómo la re-intervención precoz favoreció que el número de pacientes con resección completa aumentase de forma considerable. Tras la primera intervención tuvieron resección completa 24 pacientes (41,37%) vs 34 pacientes (58,62%) con resección parcial. El volumen residual medio tras esta primera cirugía fue de 2 cc. De los 34 pacientes con restos tumorales se re-intervinieron 11 (32,35%) y 23 pacientes (67,64%) no se re-intervinieron. El resultado final fue que a los 24 pacientes iniciales con resección completa se añadieron otros 10 pacientes tras la re-intervención. Por tanto, en el momento del alta hospitalaria 34 pacientes (58,62%) tenían resección completa frente a 24 (41,37%) con resección parcial. Y el volumen residual medio bajó de 2 cc inicialmente a 1,65 cc (Tabla 25 y 32).

	Variable	N (%)
Resultado 1ª cirugía	Resección completa	24 (41,4%)
	Resección parcial	34 (58,6%)
	Volumen residual medio	2cc (0-16,2cc)
Manejo del resto tumoral	Re-intervención	11 (32,3%)
	No re-intervención	23 (67,6%)
Resultado final, al alta	Resección completa	34 (58,6%)
	Resección parcial	24 (41,4%)
	Volumen residual medio final	1,6 cc (0 -16,2 cc)

En la regresión de Cox de la figura 40 mostramos que la supervivencia está directamente relacionada con el volumen residual: mientras mayor es el volumen residual, menor es la supervivencia. En la tabla 33 vemos los detalles de esta relación. Para la SLE tuvimos una media de 17,59 meses en el grupo de pacientes con resección completa (IC95% 10,75-24,4 meses) vs 6,708 meses entre los pacientes con resección parcial (IC95% 3,18-10,23) ( $p=0,001$ ). En la figura 41 mostramos la función de supervivencia para la SLE (azul resección completa, verde resección parcial). La supervivencia global de los pacientes con resección completa fue de 26,4 meses (IC95% 19,3-33,5) comparado con 12,64 meses (IC95% 9,02-16,26) en los pacientes con resección parcial ( $p=0,002$ ). En la figura 42 mostramos la función de supervivencia para la SPV global (azul resección completa, verde resección parcial) (Tabla 33, Figuras 39 y 43).

Variable		Media (IC 95%)	Mediana (IC 95%)	P
SLE	Resección completa	17,5 (10,7-24,4)	12 (4,05-19,4)	<b>0,001</b>
	Resección parcial	6,7 (3,1-10,2)	4 (3,2-4,7)	
SPV global	Resección completa	26,4 (19,3-33,5)	21 (16,9-25)	<b>0,002</b>
	Resección parcial	12,6 (9,02-16,2)	10 (7,6-12,4)	

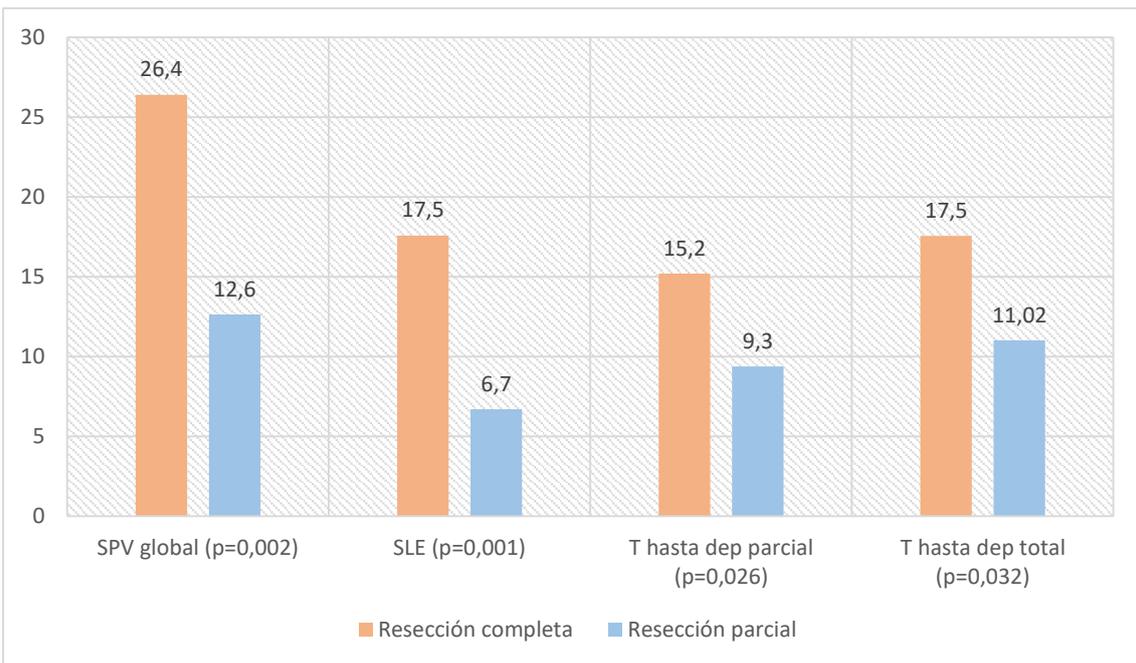


Figura 39- Influencia de la resección completa en el pronóstico.

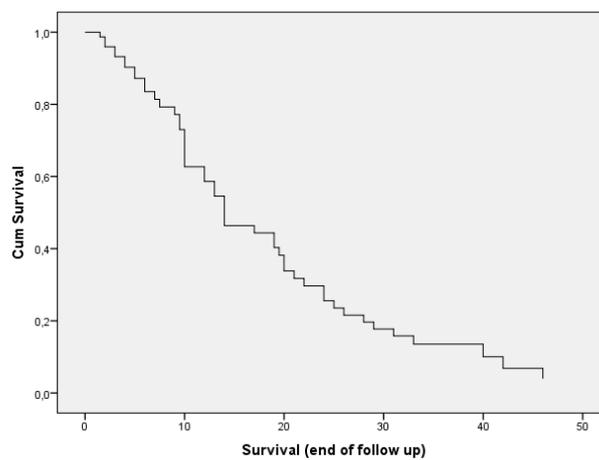


Figura 40 - Regresión Cox: Volumen residual / supervivencia global

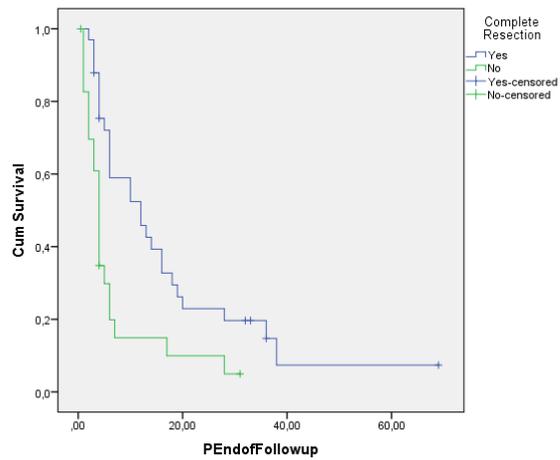


Figura 41 - Relación resección completa / supervivencia libre de enfermedad

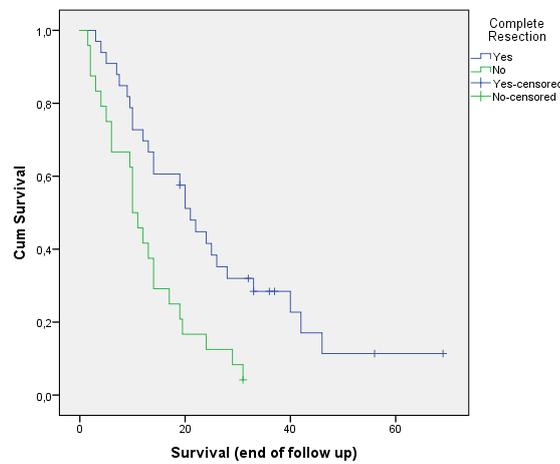


Figura 42 - Relación resección completa / supervivencia global

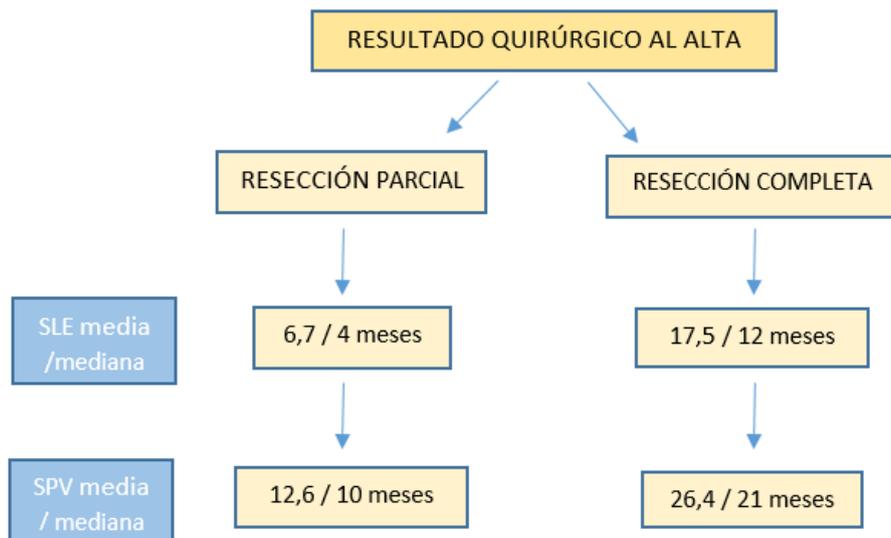


Figura 43 - Pronóstico según resección completa.

*d) Factores clínicos post-quirúrgicos*

Las variables analizadas fueron: complicaciones, resultado histológico, tratamiento oncológico adyuvante y fecha de inicio del mismo.

Supervivencia libre de enfermedad. En el análisis univariante obtuvimos que tanto las complicaciones precoces ( $p=0,002$ ) como las diferidas ( $p=0,001$ ) influyen en la SLE de forma significativa. Como vemos en la tabla 34 los pacientes que tuvieron complicaciones médicas fueron los que realmente tuvieron una recidiva más temprana (tanto en el caso de las infecciones como en el caso de las afectaciones sistémicas) (Tabla 34).

Supervivencia global. Las complicaciones precoces ( $p=0,007$ ), las diferidas ( $p=0,001$ ) y el tipo de tratamiento adyuvante ( $p=0,000$ ) influyeron en la supervivencia de forma significativa. Como se observa en la tabla 34 los pacientes que tuvieron complicaciones médicas fueron los que realmente vieron afectados principalmente su supervivencia (tanto en el caso de las infecciones precoces o diferidas como en el caso de las afectaciones sistémicas). 2 meses de supervivencia para los pacientes con complicaciones médicas frente a los 22 meses de supervivencia media entre los pacientes sin complicaciones precoces. En cuanto al tratamiento ofrecido, los pacientes que no recibieron protocolo Stupp tuvieron un fallecimiento precoz (2,7 meses de supervivencia). De los pacientes que recibieron tratamiento adyuvante, aquellos que comenzaron antes de las 6 semanas tras la cirugía tuvieron una supervivencia de 20,96 meses, los que comenzaron entre la semana 7 y 10 tuvieron una supervivencia de 22,54 meses, y los que empezaron después de la semana 10 tuvieron una supervivencia de 17,5 meses ( $p=0,697$ ). En cuanto al estado funcional de los pacientes a lo largo del seguimiento, vimos cómo eran variables altamente relacionadas con la supervivencia. Tanto el tiempo hasta la dependencia parcial como hasta la dependencia total tiene una significación de  $p=0,000$  (Tabla 34).

Como resumen a este primer análisis, tenemos que los factores que influyeron en la supervivencia global fueron: edad, intensidad de la captación del contraste tumoral en la RMN pre-quirúrgica, tipo de captación de contraste en la RMN post-quirúrgica, re-intervención precoz, porcentaje de resección, volumen del resto tumoral y resección completa.

Tabla 34. Factores clínicos post-quirúrgicos relacionados con la SLE y SPV				
Variable	SLE media (E. St) [IC95%]	p	SPV media (E. St) [IC 95%]	P
<b>Complicaciones precoces</b>		<b>0,002</b>		<b>0,007</b>
No	15,03 (3,1) [8,9-21,1]		22,6 (3,2) [16,3-28,8]	
Hemiparesia transitoria	14,7 (5,6) [3,6-25,7]		17,2 (4,6) [8,1-26,2]	
Alt del lenguaje	4 (0,4) [3,2-4,8]		16,2 (3,8) [8,6-23,8]	
Infección	2 (0) [2-2]		10 (0) [10-10]	
Hemianopsia	16, (0) [16-16]		28 (0) [28-28]	
Crisis	4 (0) [4-4]		13 (0) [13-13]	
Fístula LCR	13 (0) [13-13]		21 (0) [21-21]	
Complicación médica	1 (0) [1-1]		2 (0) [2-2]	
<b>Complicaciones diferidas</b>		<b>0,001</b>		<b>0,001</b>
<b>Resultado histológico</b>		0,512		0,352
IDH-wildtype	11,03 (1,8) [7,4-14,5]		17, 6 (2,2) [13,3-21,9]	
IDH-mutado	38 (0) [38-38]		40 (0) [40-40]	
IDH-NOS	15,6 (5,6) [4,6-26,7]		26,3 (5,4) [15,6-37,08]	
<b>Tipo de tto adyuvante</b>		0,2		<b>0,00</b>
Stupp	13,6 (2,4) [8,7-18,5]		22,6 (2,6) [17,5-27,7]	
Nada	2,5 (0,7) [1,03-3,9]		2,7 (0,4) [1,8-3,5]	
<b>Fecha de inicio Stupp</b>		0,094		0,697
< 6 semanas	10,7 (2,6) [5,4-16,01]		20,9 (2,5) [15,9-25,9]	
7 - 10 semanas	16,2 (3,5) [9,3-23,1]		22,5 (3,3) [16,01-29,07]	
> 10 semanas	6,3 (2,3) [1,7- 1]		17,5 (5,4) [6,8-28,1]	

### 5.2.2. Factores que influyeron en el pronóstico funcional y en las complicaciones post-quirúrgicas

#### *a) Factores relacionados con el tiempo hasta la dependencia parcial y total*

##### *i) Factores clínicos pre-quirúrgicos*

De todas las variables estudiadas en el análisis univariante (edad, sexo, clínica de presentación y Karnofsky al ingreso), ninguna mostró relación con el tiempo en el que los pacientes presentaron independencia funcional. El sexo es la única que se aproxima ( $p=0,05$ ) siendo los hombres aquellos pacientes que tuvieron un menor tiempo hasta la dependencia parcial y total.

##### *ii) Factores radiológicos pre-quirúrgicos*

En el análisis estadístico univariante de las variables recogidas (lado, localización, edema, efecto masa, intensidad de la captación del contraste, elocuencia, volumen del tumor y valor de la perfusión) obtuvimos que la única variable significativa fue la intensidad de la captación del contraste ( $p=0,026$  para la dependencia parcial y  $0,007$  para la dependencia total).

##### *iii) Factores quirúrgicos*

En el análisis univariante de las variables quirúrgicas (método de resección, tipo de captación de contraste, decisión de re-intervención precoz o no, resección completa o no al alta, volumen residual medio al alta, volumen residual al alta mayor o menor a 2 cc y un porcentaje de resección tumoral al alta mayor o menor al 95% del tumor) se obtuvo una relación estadísticamente significativa en las siguientes variables (Tabla 35, figura 35 y 39): resección completa o no al alta ( $p=0,026$  para dependencia parcial y  $p=0,032$  para dependencia total), volumen residual medio al alta ( $p=0,001$  para dependencia parcial y total), volumen residual al alta mayor o menor a 2 cc ( $p=0,04$  para dependencia parcial y  $p=0,036$  para dependencia total) y un porcentaje de resección tumoral al alta mayor o menor al 95% del tumor ( $p=0,038$  para dependencia parcial y  $p=0,036$  para dependencia total). La re-intervención no influyó en el tiempo de independencia, pero vimos que el grupo que más rápidamente comenzó con síntomas neurológicos fue el de los pacientes con restos tumorales que no se re-intervinieron. Los que tuvieron resección completa tuvieron independencia funcional hasta los 15,2 meses mientras que los que tuvieron resección parcial sufrieron un empeoramiento de su estado funcional a los 9,391 meses. Si consideramos la resección completa para restos tumorales  $\leq 2$  cc, el estado funcional de los pacientes empeoró a los 13,64 meses mientras que los que tuvieron una resección parcial (volumen residual mayor a 2 cc) tuvieron un empeoramiento del estado funcional a los 9,9 meses. Cuando analizamos la relación entre el porcentaje de resección mayor

o menor al 95% con el estado funcional se observó que aquellos pacientes con resecciones mayores o iguales al 95% son independientes hasta una media de 14,14 meses frente a 8,21 meses de los pacientes con resección menor al 95% (p=0,038) (Tabla 35).

Tabla 35. Factores quirúrgicos relacionados con la dependencia funcional parcial y total				
Variable	Parcial (meses)	p	Total (meses)	p
<b>Tipo de captación de contraste</b>		<b>0,070</b>		<b>0,110</b>
Lineal	14,9		17,6	
Lineal-nodular	9,5		11,4	
Nodular	13,4		14,4	
<b>Manejo del resto post-quirúrgico</b>		<b>0,103</b>		<b>0,125</b>
Re-intervención precoz	16,5		17,2	
No re-intervención precoz	9,4		11,06	
No precisa	14,36		17,3	
<b>Resultado quirúrgico final, al alta</b>		<b>0,026</b>		<b>0,032</b>
Resección completa	15,2		17,5	
Resección parcial	9,3		11,02	
<b>Volumen residual medio al alta</b>	13,4	<b>0,001</b>		<b>0,001</b>
<b>Volumen residual al alta agrupado</b>		<b>0,04</b>		<b>0,036</b>
≤2cc	13,6		15,9	
>2cc	9,9		9,3	
<b>% de resección al alta agrupado</b>		<b>0,038</b>		<b>0,036</b>
≥95%	14,1		16,3	
<95%	8,2		9,8	

## iv) Factores clínicos post-quirúrgicos

La evolución clínica (complicaciones, resultado histológico) y el tratamiento posterior (tratamiento complementario y fecha de inicio del mismo) influyeron también en el estado funcional de los pacientes. En el análisis univariante vimos que, tanto las complicaciones precoces ( $p=0,000$ ) como las diferidas ( $p=0,000$ ), influyeron en el tiempo hasta la dependencia parcial y total de forma significativa. Al igual que con la SLE y SPV global, los pacientes que tuvieron complicaciones médicas fueron los que realmente vieron afectada su funcionalidad de forma más precoz. Los pacientes que pudieron recibir radioterapia y quimioterapia tuvieron un buen estado funcional hasta una media de 13,73 meses. Aquellos que no recibieron tratamiento tuvieron un mal estado funcional desde el primer mes tras la cirugía (motivo por el que no recibieron el tratamiento complementario) ( $p=0,00$ ). Mientras antes se comenzó el tratamiento adyuvante, mayor fue el tiempo de independencia de los pacientes (16, 14 y 8 meses según el tratamiento sea antes de la 6ª semana, entre la 6ª y la 10ª semana o después de la 10ª semana de la cirugía) aunque esta relación no fue estadísticamente significativa (Tabla 36).

*b) Factores relacionados con las complicaciones post-quirúrgicas y el estado funcional al alta.**i) Factores pre-quirúrgicos y quirúrgicos relacionados con las complicaciones*

Como vemos en la tabla 37 no existe ningún factor pre-quirúrgico ni quirúrgicos que afectase y se relacionase con la aparición de complicaciones post-quirúrgicas.

*ii) Factores pre-quirúrgicos y quirúrgicos relacionados con el estado funcional al alta (KPS)*

Las únicas dos variables relacionadas, de forma significativa, con el estado funcional al alta fueron el estado funcional al ingreso y el porcentaje de resección tumoral mayor o menor al 95% (Tabla 38). Los pacientes que ingresaron con peor estado funcional fueron los que se fueron de alta con una puntuación KPS más baja (aunque sólo un paciente fue dado de alta con un KPS al alta de menos de 80, los 57 restantes tuvieron una puntuación de 80, 90 o 100). En relación al grado de resección tumoral mayor o menor a 95% tenemos que, el paciente dado de alta con KPS de 60, tuvo una resección menor al 95%, mientras que de los 32 pacientes dados de alta con KPS 100, veintinueve (90%) tuvo una resección igual o superior al 95% (Tabla 38).

Tabla 36. Factores clínicos post-quirúrgicos relacionados con la dependencia funcional				
Variable	Dep parcial (mss)	p	Dep total (mss)	p
<b>Complicaciones precoces</b>		<b>0,000</b>		<b>0,000</b>
No	12,2		14,3	
Hemiparesia transitoria	14,7		16,7	
Alteración del lenguaje	13		15,7	
Infección	6		6	
Crisis	9		13	
Fístula LCR	14		16	
Complicación médica	0		0	
<b>Complicaciones diferidas</b>		<b>0,000</b>		<b>0,002</b>
No	13,6		15,7	
Infección	4,667		6,3	
Hidrocefalia	4		8	
Complicaciones médicas	2		3,2	
<b>Resultado histológico</b>		<b>0,508</b>		<b>0,508</b>
IDH-wildtype	11,5		13,5	
IDH-mutado	26		39	
IDH-NOS	13,5		15,1	
<b>Tipo de tto adyuvante</b>		<b>0,00</b>		<b>0,00</b>
Stupp	13,7		15,9	
Nada	1,1		1,9	
<b>Fecha de inicio Stupp</b>		<b>0,087</b>		<b>0,09</b>
Antes de las 6 semanas	16		16,8	
Entre la 7 y 10 semanas	14		14	
Después de las 10 semanas	8,4		8,4	

Tabla 37. Factores relacionados con las complicaciones post-quirúrgicas	
Factores pre-quirúrgicos	p
Edad	0,918
Sexo	0,162
Clínica de presentación	0,796
Lateralización	0,225
Localización	0,433
Elocuencia	0,160
Localización de elocuencia	0,316
Edema	0,823
Efecto masa	0,204
Captación de contraste	0,965
Factores quirúrgicos	p
Método de resección	0,507
Re-intervención precoz	0,355
Resección completa/incompleta	0,840
Resto tumoral < o > a 2cc	0,316
Resección < o > a 95%	0,175

Tabla 38. Factores relacionadas con el KPS al alta	
Factores pre-quirúrgicos	p
Edad	0,591
KPS pre-qx	<b>0,000</b>
Sexo	0,439
Clínica de presentación	0,333
Lateralización	0,770
Localización	0,686
Elocuencia	0,531
Localización de elocuencia	0,891
Edema	0,715
Efecto masa	0,726
Captación de contraste	0,225
Factores quirúrgicos	p
Método de resección	0,754
Re-intervención precoz	0,103
Resección completa/incompleta	0,377
Resto tumoral < o > a 2cc	0,069
Resección < o > a 95%	<b>0,008</b>

iii) Relación entre las complicaciones post-quirúrgicas y el estado funcional al alta

Los pacientes que tuvieron complicaciones tras la cirugía no presentaron necesariamente un peor estado funcional al alta. Partimos de la base de que salvo 1, todos los demás pacientes se fueron de alta con un KPS de 80 o más (lo que consideramos un buen o perfecto estado

funcional). El único paciente que tuvo un KPS de 60 presentó complicaciones del tipo médicas en el post-operatorio (Tabla 39).

Tabla 39. Relación entre las complicaciones precoces y estado funcional al alta					
Complicaciones Número de pacientes	KPS al alta				p
	60	80	90	100	
Infeción 1	0	0	1 (100%)	0	0,000
Hemiparesia 5	0	1 (20%)	2 (40%)	2 (40%)	
Crisis 1	0	0	1 (100%)	0	
Alteración del lenguaje 4	0	1(25%)	2 (50%)	1 (25%)	
Hemianopsia 1	0	0	0	1 (100%)	
Complicaciones médicas 1	1 (100%)	0	0	0	
Fistula LCR 1	0	0	0	1 (100%)	
Nada 44	0	3 (6,8%)	14 (31,8%)	27 61,4%)	

### 5.3. INFLUENCIA DEL VOLUMEN RESIDUAL EN EL PRONÓSTICO

Para este estudio hemos considerado resección completa cuando volumen residual = 0 cc. Sin embargo, cuando el resto tumoral es menor o igual a 2cc o el porcentaje de resección es mayor o igual al 95% de la zona de captación de contraste, también puede considerarse resección completa. Por ello, nos interesaba también conocer el resultado de nuestra serie si considerábamos resección completa los escenarios previos. Además, queríamos saber si el corte en 2 cc era adecuado o sería más interesante aplicar un punto de corte diferente, por ejemplo, volumen de resto tumoral  $\leq 3$  cc. Por último, queríamos verificar que considerar el volumen residual es una medida pronóstica mejor que el porcentaje de resección.

#### 5.3.1. Pronóstico vital y funcional según resto tumoral mayor o menor a 2 cc

Analizamos la influencia en el pronóstico de los restos tumorales mayores o menores a 2 cc en dos escenarios diferentes. Escenario 1: VR  $\leq 2$  cc y VR  $> 2$  cc. Escenario 2: VR = 0 cc, VR = 0,1-2 cc y VR  $> 2$  cc. Hemos querido hacer el análisis en ambas circunstancias para saber si el mejor pronóstico en el grupo de VR  $\leq 2$  cc se debió a que en este grupo estaban incluidos los pacientes con VR = 0 cc o era independiente a ese hecho.

Supervivencia libre de enfermedad: en las tablas 40 y 41 vemos que existió relación estadísticamente significativa para los dos escenarios. Para restos tumorales  $\leq 2$  cc la SLE media fue de 14,95 y la mediana de 6 meses. Para restos tumorales  $> 2$  cc la SLE media fue de 5,889 y la mediana de 4 meses ( $p=0,018$ ) (Tabla 40). En la tabla 41 se ofrecen los resultados diferenciando aquellos pacientes con VR = 0 cc. Obtenemos que la SLE media para los VR = 0 cc fue de 17,48 meses de media y 12 de mediana. Sin embargo, en el grupo de VR  $\leq 2$  cc la media fue de 7,46 meses y la mediana de 4. Al igual que en el grupo de VR  $> 2$  cc la mediana también fue de 4 meses y la media de 5,889 meses ( $p=0,008$ ).

Tabla 40. Relación entre resto tumoral mayor o menor a 2 cc y la supervivencia libre de enfermedad

Resto	N (%)	SLE media (E. St.)	IC95%	SLE mediana (E. St)	IC 95%	p
$\leq 2$ cc	48 (82,7%)	14,9 (2,8)	9,4-20,4	6 (2,02)	2,2-9,9	<b>0,018</b>
$> 2$ cc	10 (17,2%)	5,8 (2,1)	5,01-14,7	4 (0,4)	3,1-4,8	

Tabla 41. Relación entre resto tumoral 0 cc, mayor o menor a 2 cc y la supervivencia libre de enfermedad

Resto	N (%)	SLE media (E. St.)	IC95%	SLE mediana (E. St)	IC 95%	p
<b>0 cc</b>	34 (58,6%)	17,4 (3,4)	10,7-24,2	12 (3,8)	4,5-19,4	<b>0,008</b>
$\leq 2$ cc	14 (24,7%)	7,4 (2,6)	2,2-12,6	4 (0,5)	2,8-5,1	
$> 2$ cc	10 (17,2%)	5,8 (2,1)	5,01-14,7	4 (0,4)	3,1-4,8	

Supervivencia global: en la tabla 42 vemos que los pacientes con VR  $\leq 2$  cc tuvieron una SPV media de 23,574 meses y 19 meses de mediana, mientras que los pacientes que tienen un VR  $> 2$  cc tuvieron una SPV media de 9,9 meses y 6 meses de mediana. Esta relación fue estadísticamente significativa con una  $p=0,002$ . De los 58 pacientes de la serie, 48 (82,7%) tuvieron un VR  $\leq 2$  cc. En la tabla 43 diferenciamos en 3 grupos y tenemos que: la supervivencia en el grupo de VR = 0 cc fue de 26,4 meses de media y 21 de mediana, 14 meses de media en el grupo de VR = 0,1-2cc y 12 de mediana, y 9,9 meses de media y 6 de mediana en el grupo de VR  $> 2$  cc. Se mantiene la significación con una  $p=0,002$ . Por tanto, vemos que los pacientes con mayor supervivencia fueron los pertenecientes al grupo VR = 0 cc seguido de los pacientes con VR 0,1-2 cc y por último los pacientes con VR  $> 2$  cc (Tabla 42 y 43).

Tabla 42. Relación entre resto tumoral mayor o menor a 2 cc y la supervivencia global						
Resto	N (%)	SPV media (E. St.)	IC95%	SPV mediana (E. St.)	IC 95%	p
≤ 2 cc	48 (82,7%)	23,5(2,9)	17,8-29,3	19 (2,9)	13,2-24,7	<b>0,002</b>
> 2 cc	10 (17,2%)	9,9 (2,4)	5,01-14,7	6 (0,7)	4,4- 7,5	

Tabla 43. Relación entre resto tumoral 0 cc, mayor o menor a 2 cc y la supervivencia global						
Resto	N (%)	SPV media (E. St.)	IC95%	SPV mediana (E. St.)	IC 95%	p
0 cc	34 (58,6%)	26,4 (3,6)	19,2-33,5	21 (2,05)	16,9-25	<b>0,002</b>
≤ 2 cc	14 (24,1%)	22,4 (2,7)	9,4-20,29	12 (1,3)	9,3-14,6	
> 2 cc	10 (17,2%)	9,9 (2,4)	5,01-14,7	6 (0,7)	4,4- 7,5	

Tiempo hasta la dependencia parcial y total: en las tablas 44 y 45 vemos que, el estado funcional de los pacientes, también se relacionó de forma estadísticamente significativa con el volumen de resto tumoral. Cuando dividimos en 2 el grupo (mayor o menor a VR 2 cc) existió significación estadística ( $p=0,040$ ): los pacientes con VR ≤ 2 cc mantuvieron independencia funcional hasta una media de 13,649 meses y a los 16 meses fueron completamente dependientes ( $p=0,036$ ). Por otro lado, los pacientes con VR > 2 cc fueron independientes hasta una media de 8,2 meses y fueron completamente dependientes a los 9,35 meses ( $p=0,036$ ) Sin embargo, cuando comparamos entre los 3 grupos (VR = 0 cc, VR = 0,1-2 cc y VR > 2 cc) no existieron diferencias significativas: tiempo medio hasta la dependencia parcial en VR = 0 cc fue de 15,2 meses, en VR = 0,1-2 cc fue de 10,417 meses y en VR > 2 cc fue de 8,2 meses ( $p=0,051$ ). Y si consideramos cuando los pacientes son completamente dependientes obtuvimos una media de 17,5 meses si el VR fue de 0 cc; 12,5 meses si el VR fue de 0,1-2 cc y 9,5 meses si el VR fue mayor a 2 cc ( $p=0,054$ ) (Tablas 44 y 45).

Tabla 44. Relación entre resto tumoral mayor o menor a 2 cc y el tiempo hasta dependencia					
Resto	N (%)	Parcial (media) (IC95%)	p	Total (media) (IC 95%)	p
≤ 2 cc	48 (82,7%)	13,6 (10,5-16,7)	<b>0,040</b>	15,9 (12,4-19,5)	<b>0,036</b>
> 2 cc	10 (17,2%)	8,2 (3,2-13,1)		9,3 (4,4-14,2)	

Tabla 45. Relación entre resto tumoral 0 cc, mayor o menor a 2 cc y el tiempo hasta dependencia					
Resto	N (%)	Parcial (media) (IC95%)	p	Total (media) (IC95%)	p
0 cc	34 (58,6%)	15,2 (11,2-19,1)	0,051	17,5 (13,03-22,1)	0,054
≤ 2 cc	14 (24,7%)	10,4 (5,5-15,3)		12,5 (7,3-17,3)	
> 2 cc	10 (17,24%)	8,2 (3,2-13,1)		9,3 (4,4-14,2)	

5.3.2. Identificación de un punto de corte en el volumen residual tumoral a partir del cual el pronóstico de nuestra serie empeoró.

Según las investigaciones publicadas que se tomen como referencia, el volumen residual límite para considerar la resección completa varia. Nuestro punto de corte fue VR = 2 cc porque es el que más se aproxima a 0 cc en los artículos publicados. Sin embargo, quisimos hacer un análisis estadístico con otros puntos de corte para valorar, en nuestra serie, cuál fue el punto de corte más idóneo centrándonos, sobre todo, en la relevancia clínica. Para ello, analizamos el resultado para volumen residual mayor o menor a 1 cc, VR mayor o menor a 2 cc (resultados mostrados en el apartado anterior), VR mayor o menor a 3 cc, VR mayor o menor a 4 cc y VR mayor o menor a 5 cc. Nuestra intención fue elegir aquel punto de corte en el que obtuviéramos significación estadística junto con relevancia clínica. Si en todos obteníamos significación estadística, elegiríamos aquel que más rápidamente detectase diferencias entre ambos grupos. Con esto queremos decir que, si no se consigue una resección completa, al menos hay que tener un volumen residual menor al valor seleccionado.

Supervivencia global: en la tabla 46 y figura 44 analizamos la influencia en la supervivencia global de cada uno de los grupos. Para VR  $\leq 1$  cc la SPV media fue de 26,023 meses y para VR  $> 1$  cc fue de 10,833. Vemos que había una diferencia de 15, 19 meses entre ambos grupos ( $p=0,000$ ). Para VR  $\leq 2$ cc fue de 23,574 meses y para VR  $> 2$  cc fue de 9,9 meses. La diferencia es de 13,674 meses de mayor supervivencia en el VR  $\leq 2$  cc ( $p=0,002$ ). Para VR  $\leq 3$  cc la supervivencia fue de 23,569 meses y para VR  $> 3$  cc fue de 8,33 meses. Esto supuso una diferencia de 15,236 meses y una  $p=0,000$ . Para VR  $\leq 4$  cc la supervivencia fue de 23,433 meses y para VR  $> 4$  cc fue de 7,250 meses. La diferencia entre ambos grupos fue de 16,183 meses con una  $p=0,000$ . Finalmente, para VR  $\leq 5$  cc la supervivencia media fue de 23,336 meses y para VR  $> 5$  cc fue de 5,5 meses. Existió una diferencia de meses entre ambos grupos de 17,836 meses con una  $p=0,000$ . El que presentó una mejor supervivencia fue el grupo de pacientes con restos tumorales  $\leq 1$  cc (26,023 meses) y la peor supervivencia fue el grupo de pacientes con VR  $> 5$ cc (5,50 meses). Si comparamos los pacientes con un volumen residual  $\leq 1$ cc y aquellos con VR  $\leq 5$  cc, existió una diferencia de prácticamente 3 meses a favor de los pacientes con VR  $\leq 1$  cc (Tabla 46).

Supervivencia libre de enfermedad: se repitió el patrón y tal como se muestra en la tabla 47 y figura 44, nuevamente fue el VR mayor o menor a 2cc el punto de corte en el que ya obtuvimos significación estadística entre ambos grupos. En VR  $\leq 0 > 1$  cc vimos una diferencia en ambos grupos de 10,782 meses con una  $p=0,002$ . Para VR  $\leq 0 > 2$  cc existió una diferencia entre ambos grupos de 9,061 meses con una  $p=0,018$ . Para VR  $\leq 0 > 3$  cc existió una diferencia en meses de 12,123 meses en la SLE con una  $p=0,002$ . Para el punto de corte de 4cc la diferencia para

pacientes con VR  $\leq 4$  cc o VR  $> 4$  cc fue de 11,891 meses con una p de 0,006. Por último, en pacientes con VR  $\leq 5$  cc o VR  $> 5$  cc hubo una diferencia de 11,854 meses y una significación de p=0,008. El grupo con menor volumen residual tiene mejor SLE (VR  $\leq 1$  cc) mientras que el grupo con mayor VR (VR  $> 5$  cc) tiene peor SLE (Tabla 47).

Tabla 46. Relación entre supervivencia y volumen de resto tumoral			
Resto tumoral	SPV media (mss)	Meses de diferencia	p
$\leq 1$ cc	26,02	15,19	0,000
$> 1$ cc	10,8		
<b><math>\leq 2</math> cc</b>	<b>23,5</b>	<b>13,6</b>	<b>0,002</b>
<b><math>&gt; 2</math> cc</b>	<b>9,9</b>		
$\leq 3$ cc	23,5	15,2	0,000
$> 3$ cc	8,3		
$\leq 4$ cc	23,4	16,1	0,000
$> 4$ cc	7,2		
$\leq 5$ cc	23,3	17,8	0,000
$> 5$ cc	5,5		

Tabla 47. Relación entre SLE y volumen de resto tumoral			
Resto tumoral	SLE media (mss)	Meses de diferencia	p
$\leq 1$ cc	16,8	10,7	0,002
$> 1$ cc	6,05		
<b><math>\leq 2</math>cc</b>	<b>14,9</b>	<b>9,06</b>	<b>0,018</b>
<b><math>&gt; 2</math>cc</b>	<b>5,8</b>		
$\leq 3$ cc	14,9	12,1	0,002
$> 3$ cc	2,8		
$\leq 4$ cc	14,7	11,8	0,006
$> 4$ cc	2,8		
$\leq 5$ cc	14,5	11,8	0,008
$> 5$ cc	2,6		

Pronóstico funcional: el tiempo en el que los pacientes son independientes se muestra en la tabla número 48 y en la figura 44. Para los pacientes con  $VR \leq 1$  cc el estado funcional se mantuvo bien hasta los 15 meses, comparado con 8,44 meses si el VR fue mayor a 1 cc. Existió, por tanto, una diferencia de 6,556 meses entre ambos grupos con una  $p=0,007$ . Para un  $VR \leq 2$  cc el estado funcional fue bueno hasta los 13,649 meses, mientras que para  $VR > 2$ cc fue hasta los 8,2 meses. La diferencia, en este caso, fue de 5,449 meses con una  $p=0,040$ . En el grupo de  $VR \leq 3$  cc los pacientes comenzaron con dependencia parcial a los 13,895 meses mientras que para el grupo  $VR > 3$  cc los síntomas de dependencia comenzaron a los 6,556 meses. La diferencia fue de 7,339 meses con una  $p=0,007$ . Para los pacientes con  $VR \leq 4$  cc fueron independientes hasta 13,923 meses mientras que para  $VR > 4$  cc fue de 5,5 meses. La diferencia fue de 8,423 meses con una  $p=0,002$ . Por último, aquellos pacientes con  $VR \leq 5$  cc se mantuvieron independientes hasta los 14,038 meses mientras que los pacientes con  $VR > 5$  cc empeoraron a los 3,643 meses (una diferencia de 10,395 meses con una  $p=0,000$ ) (Tabla 48).

Tabla 48. Relación entre dependencia parcial y volumen de resto tumoral			
Resto tumoral	Dep parcial media (mss)	Meses de diferencia	p
$\leq 1$ cc	15	6,5	0,007
$> 1$ cc	8,4		
<b><math>\leq 2</math>cc</b>	<b>13,6</b>	<b>5,4</b>	<b>0,040</b>
<b><math>&gt; 2</math>cc</b>	<b>8,2</b>		
$\leq 3$ cc	13,8	7,3	0,007
$> 3$ cc	6,5		
$\leq 4$ cc	13,9	8,4	0,002
$> 4$ cc	5,5		
$\leq 5$ cc	14,03	10,3	0,000
$> 5$ cc	3,6		

En la figura 44 mostramos la diferencia de meses que hay para cada una de las variables dependientes (SPV, SLE, dependencia parcial) según punto de corte de 1, 2, 3, 4 o 5 cc. Mediante este gráfico vemos de una forma sencilla que el punto de corte de 2 centímetros cúbicos es el que mostró menos diferencia en meses para todas las variables, pero son tanto clínicamente como estadísticamente significativas.

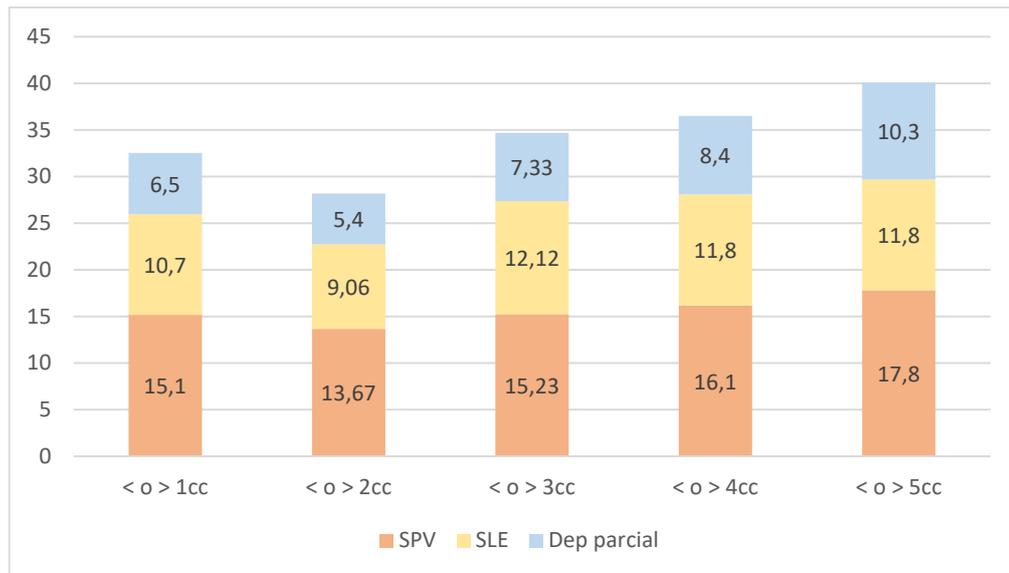


Figura 44 - Meses de diferencia en el pronóstico según tamaño del volumen residual.

### 5.3.3. Comparación del valor pronóstico entre medir volumen de resto tumoral o porcentaje de resección

Existen dos formas de considerar el grado de resección: midiendo el porcentaje de tumor resecado o midiendo el volumen residual. La primera medida es la que se ha utilizado más frecuentemente. Está siendo relegada por la segunda, por el volumen residual, ya que parece ser un criterio más objetivo y más relacionado con la supervivencia. Hemos querido saber si, para nuestra serie, era más adecuado medir el volumen residual o medir el porcentaje de resección y compararlo con la influencia en la supervivencia global. Tanto el volumen residual como el porcentaje de resección se relacionaron de forma significativa con la supervivencia ( $p=0,000$  en ambos casos). A mayor porcentaje de resección mayor supervivencia y a menor volumen residual mayor supervivencia. En la tabla 49 mostramos estos mismos resultados y lo completamos con una regresión de COX para saber cuál de las dos variables fue la más relacionada con la supervivencia. Al hacer el análisis multivariante de estas dos variables la que mantuvo significación estadística fue el volumen residual ( $p=0,009$ ) (Tabla 49).

Tabla 49. Volumen residual vs porcentaje de resección para predecir pronóstico			
Variable	Media	p	Regresión Cox VR/EOR
Volumen residual	1,5 cc	0,000	<b>0,009</b>
Porcentaje de resección	94,7%	0,000	0,156

#### 5.4. INFLUENCIA DEL TRATAMIENTO DE LAS RECIDIVAS EN EL PRONÓSTICO

En nuestra serie el tratamiento ofrecido en las recidivas fue: 25 pacientes (el 51 %) se trataron con quimioterapia, 10 pacientes (20,4%) se trataron con cirugía + quimioterapia, 4 pacientes (8,2%) se trataron con protocolo Stupp, 1 paciente (2%) con radioterapia en esquema diferente a Stupp y 9 (18,4%) se limitó el esfuerzo terapéutico.

Quisimos saber cómo influyó el tipo de recidiva y el manejo terapéutico de la misma en la supervivencia y en el estado funcional de los pacientes.

##### 5.4.1. Influencia en la supervivencia

En cuanto al motivo de la recidiva basado en los criterios RANO vimos que según fuera una recidiva en el mismo sitio o una recidiva a distancia, la supervivencia de los pacientes varió de forma estadísticamente significativa ( $p=0,010$ ). Los pacientes que tuvieron recidiva por un aumento, al menos del 25%, de la zona de contraste presentaron una supervivencia media de 18,607 meses, mientras que los pacientes que presentaron una nueva lesión tuvieron una supervivencia de 29,24 meses. Aquellos pacientes que presentaron deterioro clínico o progresión por varios factores (aumento de la zona de contraste, aumento de la zona de FLAIR, nueva lesión y/o deterioro clínico) tuvieron una supervivencia en torno a 12 meses. La localización de la lesión en zona elocuente no se relacionó de forma significativa con una menor supervivencia. El tipo de tratamiento que se ofreció a los pacientes sí influyó de forma significativa con la supervivencia ( $p=0,006$ ). Vimos que los pacientes que se re-intervinieron tuvieron una supervivencia de 24,5 meses comparado con 30,813 meses de los pacientes que se les administró una quimioterapia diferente a la temozolamida. De hecho, aunque al analizar los distintos tipos de quimioterapia no existió relación estadísticamente significativa ( $p=0,158$ ), vimos que aquellos pacientes tratados con lomustina, bevacizumab o PCV tuvieron mayor supervivencia que los tratados con temozolamida. Respecto al Karnofsky en la recidiva, no existió relación estadísticamente significativa con la supervivencia. No obstante, aquellos pacientes con KPS mayor a 70 tuvieron mejor supervivencia (18,91 meses) que los pacientes que tuvieron un  $KPS \leq 70$  (12,22 meses). El 70% de los pacientes que se operaron de la recidiva tuvieron resección completa y el 30% resección parcial (Tabla 50).

Tabla 50. Influencia de la recidiva y su tratamiento en la supervivencia global				
Variable	SPV media	Error estándar	IC 95%	p
<b>Motivo RANO de recidiva</b>				<b>0,010</b>
Aumento >25% zona de contraste	18,6	3,5	11,6-25,5	
Nueva lesión	29,2	4,3	20,6-37,8	
Deterioro clínico	12	7	0-25,7	
Combinación de varias	12,1	1,7	8,5-15,6	
Todas ellas	12,1	5,7	0,7-23,4	
<b>Elocuencia de la recidiva</b>				<b>0,892</b>
Sí	19,1	2,6	13,8-24,4	
No	18,6	3,3	12,1-25,1	
<b>Tratamiento de la recidiva</b>				<b>0,006</b>
Cirugía	24,5	4,5	15,5-33,4	
Temozolamida	12,5	0,9	10,6-14,5	
Otra quimioterapia	30,8	5,6	19,7-41,8	
Stupp	12,1	4,6	2,9-21,3	
RT+QT diferente a Stupp	24	0	24-24	
TMZ seguido de otra QT	17	0	17-17	
<b>Quimioterapia tras la recidiva</b>				<b>0,158</b>
Temozolamida	13,7	2,1	9,6-17,9	
Lomustina	22,06	2,5	16,9-27,1	
Bevacizumab	20	6,5	7,1-32,8	
PCV	22,2	7,5	7,4-37,0	
CPT	13	0	13-13	
Ensayo clínico	38	12,7	13,05-62,9	
<b>KPS en la recidiva</b>				<b>0,131</b>
≤70	12,2	3,2	5,9-18,5	
≥80	18,9	1,9	15,02-22,8	

Estudiamos si el motivo de la recidiva según los criterios RANO influyó en el tipo de tratamiento ofrecido, así como su relación con la localización elocuente. Como vemos en la tabla 51, aunque no existió una significación estadística, sí existió cierta relación entre el motivo de la progresión y la elocuencia. De los 14 pacientes con recidiva por aumento de más del 25% de la zona de contraste, 5 de ellos (35,7%) tuvieron la lesión en zona elocuente frente a 9 pacientes (64,28%) que recidivaron en zona no elocuente. De los 12 pacientes con lesiones nuevas, 10 de ellos (83,3%) tuvieron la lesión en zona elocuente frente a 2 pacientes (16,6%) con lesiones en zonas no elocuentes. Cuando el motivo de la progresión fue un conjunto de factores (aumento de más del 25% y/o nueva lesión y/o aumento de la zona FLAIR y/o empeoramiento clínico...) o todos los factores anteriormente citados, la mayoría de los pacientes (entre un 70 y un 75% de los mismos) tuvieron las lesiones en zonas elocuentes ( $p=0,063$ ). Respecto al tipo de tratamiento ofrecido vimos que existía una relación entre el motivo de la progresión y el tratamiento sobre la misma ( $p=0,006$ ). Los pacientes con aumento mayor al 25% de la zona de contraste fueron tratados con cirugía en el 40% de los casos (6 pacientes). La quimioterapia más empleada en estos casos fue la temozolamida (89%). En los pacientes que tuvieron una nueva lesión la quimioterapia más empleada fueron las nitrosoureas tipo lomustina (33%) y PCV (25%). Se intervinieron 2 pacientes (16,6%). Los pacientes que tuvieron varios factores se trataron principalmente con temozolamida (54,5%) la segunda más empleada fue lomustina (36,36%). Los pacientes que tuvieron una recidiva por todos los factores se trataron en el 50% de los casos con temozolamida (1 paciente) y el otro paciente con bevacizumab (Tabla 51).

Variable	>25% contraste	Nueva lesión	Varias	Todas	p
Elocuencia					
Sí	5 (35,7%)	10 (83,3%)	12 (70,5%)	3 (75%)	0,063
No	9 (64,2%)	2 (16,6%)	5 (29,4%)	1 (25%)	
Cirugía	6 (40%)	2 (16,6%)	2 (11,7%)	0 (0%)	<b>0,006</b>
QT empleada					
TMZ	8 (88,8%)	1 (8,3%)	6 (54,5%)	1 (50%)	<b>0,020</b>
BVZ	0 (0%)	2 (16,6%)	0 (0%)	1 (50%)	
Lomustina	0 (0%)	4 (33,3%)	4 (36,3%)	0 (0%)	
PCV	0 (0%)	3 (25%)	1 (9%)	0 (0%)	
CCT	1 (11,1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Ensayo clínico	0 (0%)	2 (16,6%)	0 (0%)	0 (0%)	

Quisimos conocer si la elocuencia de las recidivas se relacionó o no con el tratamiento ofrecido. De los 30 pacientes con lesiones en zonas elocuentes en el momento de la recidiva sólo 2 (6,6%) se intervinieron. El 76,6% se trataron con quimioterapia (23 pacientes) y 5 (16,6%) se limitó el esfuerzo terapéutico. Hubo 18 pacientes con recidivas en zonas no elocuentes de los cuales se intervinieron 8 pacientes (44,4%), 7 pacientes (38,3%) se trataron con quimioterapia y 3 pacientes (16,6%) se limitó el esfuerzo terapéutico. Esta relación fue estadísticamente significativa con una  $p=0,037$  (Tabla 52).

Variable	Elocuente	No elocuente	p
Cirugía + tto oncológico	2 (6,6%)	8 (44,4%)	<b>0,037</b>
Tto oncológico	23 (76,6%)	7 (38,3%)	
Nada	5 (16,6%)	3 (16,6%)	
<b>Total</b>	<b>30</b>	<b>18</b>	

La relación entre el tratamiento ofrecido y el estado funcional del paciente lo mostramos en la tabla 53. Vemos que existió una relación estadísticamente significativa ( $p=0,006$ ). En aquellos pacientes con un mal estado funcional en el momento de la recaída (70 puntos o menos) se limitó el esfuerzo terapéutico en el 66,6% de los casos y se ofreció algún tipo de tratamiento médico en el 33,4%. Ninguno de esos pacientes fue intervenido. De los pacientes con KPS mayor o igual a 80 se intervinieron un 25% de ellos, en un 64,1% se optó por tratamiento médico y en un 10,25% no se ofreció ningún tratamiento (Tabla 53).

Variable	KPS $\leq$ 70	KPS $\geq$ 80	p
Cirugía + tto oncológico	0 (0%)	10 (25,6%)	<b>0,006</b>
Tto oncológico	3 (33,4%)	25 (64,1%)	
Nada	6 (66,6%)	4 (10,25%)	
<b>Total</b>	<b>9</b>	<b>39</b>	

Por último, en la tabla 55 vemos la relación que existió entre el tratamiento ofrecido en la recaída y la edad de los pacientes. Esta relación no fue estadísticamente significativa ( $p=0,87$ ). Los pacientes jóvenes (menores de 45 años) se intervinieron en el 50% de los casos, un 33,3% se trató con quimioterapia y un 16,6% se limitó el esfuerzo terapéutico. La cirugía fue el tratamiento de elección en el 14,81% de los pacientes de mediana edad (46-64 años) siendo el principal tratamiento el médico (70,37% de los casos). En este grupo de pacientes se limitó el

esfuerzo terapéutico en un 14,81% de los casos. Por último, los pacientes mayores ( $\geq 65$  años) se operaron en el 18,75% de los casos, se trataron con quimioterapia en el 56,25% de los casos y se limitó el esfuerzo en el 25% de ellos (Tabla 54).

Variable	$\leq 45$ años	46-64 años	$\geq 65$ años	p
Cirugía + tto oncológico	3 (50%)	4 (14,8%)	3 (18,7%)	0,87
Tto oncológico	2 (33,3%)	19 (70,3%)	9 (56,2%)	
Nada	1 (16,6%)	4 (14,8)	4 (25%)	
Total	6	27	16	

#### 5.4.2. Influencia en el estado funcional

En la tabla 56 vemos cómo se relacionaron el motivo de la recidiva, así como su tratamiento, con el tiempo en que los pacientes mantenían un buen estado funcional. Únicamente el tipo de quimioterapia empleada se relacionó, de forma significativa, tanto con el tiempo hasta la dependencia parcial ( $p=0,027$ ) como total ( $p=0,017$ ). Los pacientes tratados con temozolamida tuvieron un buen estado funcional hasta una media de 9,17 meses mientras que los pacientes tratados con lomustina la conservaban hasta los 18,57 meses. Los pacientes con bevacizumab presentaron un buen estado funcional hasta los 19 meses al igual que los pacientes incluidos en ensayos clínicos, los pacientes con PCV fueron independientes hasta los 14,33 meses. Respecto al tratamiento ofrecido a los pacientes, aunque no existió relación significativa, nos gustaría resaltar que los pacientes que se sometieron a una nueva intervención quirúrgica mantuvieron una buena calidad de vida hasta los 18 meses, momento en que comenzaron con síntomas neurológicos. A los 19,67 meses de media fueron pacientes completamente dependientes (Tabla 55).

### 5.5. ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Al realizar el análisis multivariante de las variables que en el univariante se relacionaron con la supervivencia, sólo la edad ( $p=0,017$ ) y el tipo de tratamiento adyuvante ( $p=0,000$ ) mantuvieron la significación. Existieron otras variables que, sin llegar a ser significativas, mostraron también una relación con la supervivencia al tener una significación de  $p<0,10$ . Éstas fueron: intensidad del contraste en la RMN inicial ( $p=0,07$ ), morfología de la captación de contraste en la RMN post-quirúrgica ( $p=0,06$ ), re-intervención precoz ( $p=0,07$ ) y resección completa ( $p=0,07$ ).

Tabla 55. Influencia de la recidiva y su tratamiento en el tiempo hasta la dependencia parcial y total				
Variable	Parcial (IC95%) meses	p	Total (IC95%) meses	p
<b>Motivo RANO de recidiva</b>		0,069		0,122
>25% zona de contraste	14,2 (8,9-19,5)		15,2 (9,2-21,1)	
Nueva lesión	20,2 (14,2-26,2)		23 (16,2-29,7)	
Deterioro clínico	10,5 (0-27,1)		12 (0-25,7)	
Combinación de varias	9,1 (5,5-12,7)		10,9 (7,8-14,3)	
Todas ellas	10 (0,4-19,5)		11,7 (0,1-23,3)	
<b>Elocuencia de la recidiva</b>		0,788		0,387
Sí	12,9 (9,7-16,09)		13,9 (10,7-17,2)	
No	12,2 (6,8-17,6)		15,6 (9,5-21,6)	
<b>Tratamiento de la recidiva</b>		0,079		0,101
Cirugía	18,3 (10,2-26,4)		19,6 (10,7-28,5)	
Temozolamida	10,1 (8,07-12,1)		11,5 (9,6-13,3)	
Otra quimioterapia	19,2 (12,3-26)		23,08 (14,5-31,6)	
Stupp	10 (0,2-19,8)		11,7 (2,3-21,1)	
RT+QT diferente a Stupp	24 (24-24)		24 (24-24)	
TMZ seguido de otra QT	15 (15-15)		17 (17-17)	
<b>QT tras la recidiva</b>		<b>0,027</b>		<b>0,017</b>
Temozolamida	9,1 (6,7-11,5)		10,3 (8,1-12,6)	
Lomustina	18,5 (13,2-23,8)		19,5 (14,3-24,6)	
Bevacizumab	19 (5,09-32,9)		19,6 (6,166-33,1)	
PCV	14,3 (3,6-25,02)		21,2 (6,7-35,7)	
CPT	9 (9-9)		13 (13-13)	
Ensayo clínico	19 (19-19)		20 (20-20)	
<b>KPS en la recidiva</b>		0,122		0,333
≤70	8,7 (2,6-14,9)		11,1 (4,7-17,5)	
≥80	13,8 (10,8-16,8)		15,5 (12,2-18,9)	

# 6. DISCUSIÓN

---

## 6.1. SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD Y SUPERVIVENCIA GLOBAL

La supervivencia global de la serie fue de 20,92 meses de media con un rango de 2 a 69 meses. La mediana de supervivencia fue de 14 meses. El porcentaje de pacientes con una supervivencia > 6 meses fue de 79,3% (46 pacientes), > 12 meses fue de 56,9% (33 pacientes) y > 24 meses fue de 27% (16 pacientes). 15 % (9 pacientes) seguían con vida al final del seguimiento. En cuanto a la supervivencia libre de enfermedad, el tiempo medio en el que los pacientes recidivaron fue de 13,49 meses (algunos pacientes lo hicieron a los 0,5 meses y otros seguían sin recidivar tras 69 meses de seguimiento) (Tabla 25). Cuando comparamos con otros estudios apreciamos que nuestra supervivencia media está por encima de muchos de los artículos que son referencia en el manejo de los glioblastomas. En 2001 Lacroix publicó una serie en la que la supervivencia media fue de 15,9 meses desde el diagnóstico y 10,6 meses desde la cirugía <sup>(14)</sup>. El trabajo de Sanai y colaboradores de 2011 tuvo una media de supervivencia de 12,2 meses <sup>(52)</sup>. Chaichana en 2014 obtuvo una supervivencia de 14,8 meses <sup>(49)</sup>. Award y colaboradores en 2017 tuvieron una supervivencia media de 16,7 meses <sup>(54)</sup>. Eyupoglu y colaboradores obtuvieron una supervivencia de 14 meses en pacientes con resecciones totales y 18,5 meses en resecciones supra-totales (no ofrecen el valor medio de toda la serie) <sup>(56)</sup>. Igualmente, para Michael Li y colaboradores la media de supervivencia en resecciones totales fue de 15,2 meses y en resecciones supra-totales de 20,7 meses <sup>(55)</sup>. En todas las series existen valores extremos que pueden alterar el resultado. Estos artículos no especificaron el valor mediano de la supervivencia, por lo que no podemos saber los resultados eliminando esos valores extremos. En nuestra serie la mediana fue de 14 meses. Existen estudios en los que la media de supervivencia fue inferior a nuestros 14 meses de mediana. De hecho, Michael Li y colaboradores obtuvieron una supervivencia media elevada (20,7 meses) pero sólo en el grupo de pacientes con resecciones totales, sin aportar el dato referente a la serie completa. No obstante, lo más interesante era determinar aquellas variables que nos han ayudado a tener una media de supervivencia tan alta.

### 6.1.1. Selección de pacientes

De los 176 pacientes que ingresaron en nuestro hospital con sospecha de gliomas, 58 fueron los que se incluyeron en nuestro estudio. Esta reducción en el tamaño muestral se debió a que sólo

nos interesó incluir aquellos que fueran tumores gliales grado IV, es decir, glioblastomas. Los tumores grado III, a pesar de considerarse lesiones de alto grado, fueron excluidos de nuestro estudio ya que el pronóstico respecto al grado IV varía. Además, en nuestra revisión bibliográfica nos dimos cuenta que, aunque muchos de los artículos tenían tamaños muestrales considerablemente superiores al nuestro, los pacientes incluidos en los citados estudios eran muy heterogéneos <sup>(47, 113, 114)</sup>. Esta heterogeneidad supone una merma en el valor de los resultados, así como en su extrapolación a nuestra práctica clínica. A fin de no cometer el mismo error, decidimos ser muy estrictos con la selección de nuestros pacientes, aunque supusiera tener un menor tamaño muestral. Consideramos que todos los pacientes debían estar diagnosticados de glioblastoma siguiendo la última clasificación de la OMS publicada en el momento del estudio. Esta clasificación salió publicada en 2016 <sup>(6)</sup>. Posteriormente, en 2021, salió una nueva clasificación <sup>(4)</sup> pero las muestras histológicas de nuestros pacientes se estudiaron siguiendo la clasificación de 2016. La anatomía patológica de los pacientes incluidos en 2014 y 2015 fueron revisadas para actualizar el diagnóstico siguiendo dichos criterios. Por otro lado, la resonancia de control post-quirúrgica la consideramos una prueba esencial y determinante en nuestro estudio. La decisión de re-intervenir o no a los pacientes se tomaba tras la realización de esta resonancia. Por ello consideramos que esta prueba debía de cumplir unos requisitos básicos para que la información que ofreciera fuera fiable <sup>(86)</sup>. En concreto, los pacientes incluidos tenían la resonancia de control realizada dentro de las primeras 72 horas tras la cirugía (los pacientes que tenían RMN de control más allá de estas 72 horas eran excluidos ya que el resultado de la RMN podía conducir a error) y además la secuencia con contraste debía tener más de 120 cortes (recordemos que esta secuencia es la utilizada para la volumetría). Respecto al tratamiento ofrecido tras la cirugía consideramos imprescindible que todos recibieran el mismo esquema terapéutico. Sabemos que el tratamiento adyuvante influye en la supervivencia <sup>(90)</sup> y por ello, incluir pacientes que recibieran diferentes terapias podría alterar nuestros resultados. Hemos visto en nuestros resultados que había pacientes que no recibieron ningún tratamiento. Estos pacientes están incluidos porque iban a recibir tratamiento adyuvante según protocolo Stupp, pero la situación clínica y el fallecimiento prematuro no lo permitió. Si estos pacientes hubieran sido excluidos, la supervivencia de nuestra serie habría sido mayor a expensas de un sesgo en la inclusión. Por último, consideramos un seguimiento mínimo de 24 meses ya que, basado en la literatura, a los 24 meses la mayor parte de los pacientes han fallecido <sup>(46)</sup>. En nuestra serie, al final del seguimiento hubo 9 paciente vivos y todos ellos habían tenido más de 24 meses de seguimiento.

### 6.1.2. Factores no modificables pre-quirúrgicos

#### a) Edad

De los 58 pacientes incluidos, el 51,7% tenían entre 46 y 64 años, el 31% tenían más de 65 años y 17,2% tenían menos de 45 años. Esta distribución corresponde a que la mayoría de pacientes que se operaron para resección quirúrgica fueron de edad media. El hallazgo de estos tumores en gente joven es menos frecuente. En pacientes ancianos es frecuente pero no siempre son candidatos a cirugía resectiva<sup>(92)</sup>. De hecho, en nuestra serie, 12 pacientes tenían 70 años o más (lo que supone un 13% de la serie) (Tabla 17). En nuestra serie, no hemos hecho distinción de tratamiento según edad del paciente. Es decir, si el paciente se intervenía para resección tumoral, posteriormente recibían tratamiento adyuvante según protocolo Stupp, independientemente a la edad. Nos gustaría comentar que las guías de 2020 y 2021 tanto de la EANO como de la SENEAC aconsejan estudiar, antes del tratamiento adyuvante, la metilación MGMT en pacientes por encima de 70 años<sup>(43, 92)</sup>. Si existe metilación, entonces aconsejan el tratamiento siguiendo las directrices de Stupp. Sin embargo, cuando no hay metilación MGMT, entonces es posible dar sólo radioterapia. Además, cuando el estado funcional del paciente está por debajo de KPS 70, y va a recibir radioterapia, aconsejan radioterapia hipo-fraccionada. Todas estas guías son posteriores a la inclusión y tratamiento de nuestros pacientes, por lo que no eran subsidiarios de esta nueva modalidad de tratamiento. Cuando hemos analizado la influencia de la edad en el pronóstico vital de los pacientes hemos obtenido una relación estadísticamente significativa. Pacientes con edad igual o inferior a 45 años tuvieron claramente una supervivencia mayor que los pacientes con edad por encima de 46 años y sobre todo aquellos con edades por encima de los 65 años (42,87 meses; 16,5 meses y 15,52 meses respectivamente,  $p=0,005$ ) (Tabla 26). De hecho, en el análisis multivariante, la edad mantiene la significación estadística en cuanto a relación con supervivencia. A menor edad, mayor supervivencia. Estos resultados son coincidentes con todos los artículos de la literatura que analizan la edad como factor independiente. En la mayoría de ellos el punto de corte en la edad está entre los 65 y los 70 años. Algunos autores dan datos específicos y otros se limitan a concluir que la edad influye en la supervivencia. En la guía publicada en 2021 sobre el tratamiento de los gliomas difusos por la EANO, en un resumen sobre el tratamiento en los glioblastomas, toman como factor de buen pronóstico la edad por debajo de 70 años, sin especificar cómo influye en la supervivencia. Yan Michael y colaboradores obtuvieron que la supervivencia en pacientes menores a 51 años era de 17,3 meses comparado con los mayores de 51 años que tenían 11,9 meses de supervivencia<sup>(55)</sup>. Sanai y colaboradores crearon grupos de edad. El 55% de los pacientes con resección completa (por encima del 95%) y menores de 34 años estaban vivos a los 2 años. Cuando la edad

era entre 34 y 57 años estaban vivos a los 2 años un 16% y cuando la edad era por encima de 58 años, estaban vivos a los 2 años un 7%. Del mismo modo que en la supervivencia, la edad también se relaciona con la supervivencia libre de enfermedad <sup>(52)</sup>. En la tabla 26 vimos cómo aquellos con edad igual o inferior a 45 años tuvieron claramente una SLE mayor que los pacientes con edad por encima de 46 años y con edades por encima de los 65 años (30 meses; 7,295 meses y 11,469 meses respectivamente,  $p=0,003$ ).

#### b) Sexo

El sexo de los pacientes se repartió de una forma muy equitativa entre hombres y mujeres y no tuvo ninguna influencia en el pronóstico de los mismos (Tabla 17). Ninguno de los estudios incluidos en nuestra revisión encontraron una relación significativa.

#### c) Clínica de presentación y estado funcional

En la tabla 17 vimos también que los pacientes debutaron con clínica muy diversa como la cefalea, crisis epiléptica, focalidad neurológica. Es posible que apareciera sólo un síntoma o varios de ellos a la vez. Sin embargo, a pesar de los síntomas de debut, el estado funcional de los pacientes fue habitualmente bueno: de los 58 pacientes, el 96,6% de los pacientes tenían un Karnofsky igual o superior a 80, siendo en el 50% de los casos un KPS de 100. Todas estas características tampoco se relacionaron con el pronóstico. Es decir, de las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes en el momento del diagnóstico sólo la edad se relacionó con el pronóstico. La guía de la EANO sobre los tumores gliales difusos, indica que para los glioblastomas un KPS al diagnóstico mayor o igual a 70 es un factor de buen pronóstico. Yan Michael ofrece datos concretos. En aquellos pacientes que la puntuación al diagnóstico fue mayor a 70, la supervivencia fue de 13,6 meses comparado con la supervivencia de 9.9 meses cuando el KPS era menor a 70 <sup>(55)</sup>. Esta diferencia entre literatura y nuestro estudio puede deberse a que en el 96,6% de nuestros pacientes, el Karnofsky al diagnóstico fue de 80 o más, por lo que no tenemos un grupo con el que comparar.

#### d) Características radiológicas

Tal como vimos en la tabla 18, todas las variables radiológicas recogidas tenían relevancia clínica. Sabemos que es preferible que la lesión esté en el lado derecho, en localización frontal, que no tenga edema ni efecto masa y que no se encuentre en una zona elocuente. Sin embargo, fue raro encontrar todas estas características en un mismo paciente.

#### d.1. Localización

La lateralidad se distribuyó por igual entre lado derecho e izquierdo, la localización frontal, temporal, parietal u occipital fueron muy similares, la mayoría de las lesiones tuvieron edema, aunque sin asociar efecto masa y la mayoría de las lesiones tuvieron una captación de contraste alta.

#### d.2. Tamaño

El tamaño de las lesiones, medidas en volumen tumoral, fue muy variable. Se intervinieron lesiones de 1,2 cc y otras de 180 cc. Para la mayoría de los autores, la volumetría pre-quirúrgica tiene interés únicamente en el caso de que los resultados quirúrgicos se basen en el porcentaje de resección, ya que no encuentran relación con la supervivencia. En dicho escenario es necesario conocer el volumen tumoral pre-quirúrgico para compararlo con el volumen tumoral post-quirúrgico y establecer el porcentaje de resección. Sin embargo, en 2012 Zinn y colaboradores publicaron un estudio para buscar variables pre-quirúrgicas que permitieron clasificar a los pacientes según su pronóstico y encontraron que los pacientes con un volumen tumoral pre-quirúrgico mayor a 30 cc tenían un peor pronóstico (12 meses VS 18,5 meses,  $p=0,014$ )<sup>(54)</sup>.

#### d.3. Elocuencia

Únicamente 4 pacientes (6,9%) tuvieron lesiones en zonas elocuentes siendo el área de Wernicke la localización más frecuente. 29 pacientes (50%) presentaron la lesión adyacente a zonas elocuentes y 25 (43,1%) no se encontraban en zona elocuente. Durante los años 2014-2017 considerábamos en nuestro servicio resección completa cuando se conseguía una resección tumoral mayor al 90-95% del volumen pre quirúrgico. La definición de resección completa = VR de 0cc se estableció para nuestro estudio. Esto puede explicar por qué había 4 pacientes con lesiones en zonas elocuentes que se considerase posible la resección completa. Probablemente eran lesiones con la mayoría de la zona de contraste fuera de la zona elocuente. Si atendemos a cómo influyó la elocuencia en el pronóstico vimos que no tuvo relación estadísticamente significativa con la SPV, la SLE ni estado funcional. Respecto a la supervivencia vimos en la tabla 18 que los pacientes con lesiones en zonas elocuentes fueron los que tuvieron una mayor supervivencia media (37,5 meses), seguido de los pacientes con lesiones en zonas no elocuentes (20,84 meses de media) y finalmente los pacientes en zonas adyacentes a elocuencia (17,83 meses de SPV media). No obstante, esta relación no fue estadísticamente significativa ( $p=0,357$ ). En la figura 34, los datos arrojados por la mediana varían, los pacientes con lesiones adyacentes a zonas elocuentes presentaron una mejor supervivencia (14 meses) seguido de

pacientes con lesiones en zonas no elocuentes (13 meses) y finalmente los pacientes con lesiones en zonas elocuentes (10 meses). Esta diferencia entre media y mediana se explica por el error estándar de la muestra, siendo de 15,81 en el caso de las lesiones en zona elocuentes. Por tanto, en este caso, es preferible basarnos en los datos de mediana que de la media para no caer en un sesgo. Aunque no existe relación estadísticamente significativa, los 4 pacientes operados con lesiones en zonas elocuentes han tenido menor supervivencia que el resto de la serie. No podemos afirmar que, en caso de mayor número de pacientes con lesiones en zonas elocuentes, estos hallazgos se mantuvieran igual. Dado que los tumores en zonas elocuentes no suelen intervenir para una resección completa, no suele ser una variable que se estudie en profundidad en los artículos. En 2017 la Universidad de Utha publicó un artículo en el que estudiaron la relación entre la supervivencia y la localización tumoral. En las zonas periventriculares, en ganglios basales y los multifocales se relacionaban con un peor pronóstico ( $p < 0,05$ ). Sin embargo, los localizados en zonas elocuentes motoras o del lenguaje no se relacionaban con un peor pronóstico. Para justificar esto recurren a la idea de que las áreas funcionales cerebrales se movilizan con la presencia del tumor de forma que las áreas cerebrales están desplazadas y comprimidas por el tumor <sup>(54)</sup>.

#### d.4. Captación de contraste

Como vimos en la tabla 27, la intensidad en la captación de contraste se relacionó de forma significativa con la supervivencia. Aquellos pacientes con una intensidad de contraste intermedia-baja tuvieron una mayor supervivencia (30 meses vs 13,86 meses en los pacientes con captación intermedia-alta y 26 meses en los pacientes con captación alta,  $p=0,012$ ). Aunque actualmente este hallazgo no tiene mucha relevancia clínica, en un futuro, con la mejora de las técnicas radiológicas, puede ayudarnos a predecir el comportamiento tumoral al diagnóstico. Gevaert y colaboradores también estudiaron esta relación y obtuvieron el mismo resultado: a menor intensidad de contraste, mejor pronóstico ( $p=0,017$ ). Sin embargo, a diferencia de nosotros, no ofrece los datos de supervivencia en cada uno de los grupos.

#### 6.1.3. Factores modificables

Hasta el momento hemos comentado el resultado obtenido en variables que, en su mayoría, son no modificable. Estos resultados son interesantes para tener conocimiento de las características específicas de nuestra serie, pero aportan poca información a la hora de plantearnos cambiar nuestra práctica clínica habitual. A continuación, vamos a comentar los resultados que hemos obtenido en variables que consideramos muy interesantes por ser, en su

mayoría, modificables. Además, en la mayoría de los casos son variables relacionadas con el tratamiento ofrecido a los pacientes.

*a) Técnica quirúrgica*

En la tabla 19 vimos que la mayoría de los cirujanos se ayudaron de tecnología durante la intervención. Solo 7 pacientes (12% de la serie) se intervinieron de forma clásica, es decir, sin ayuda tecnológica. La ecografía intra-operatoria fue la técnica más empleada (casi el 60% de los casos). De la ecografía podemos destacar su bajo coste y la capacidad de visualizar los tumores en tiempo real. Como hemos visto en los resultados, no hemos hecho mención a dos de las técnicas más importantes para intentar una resección completa: la RMN intra-operatoria y la fluorescencia con 5ALA <sup>(54, 59, 60, 82-84)</sup>. Esto se debe a la no disponibilidad de esta tecnología en nuestro servicio en el momento de la realización de este estudio. Justo posterior a la finalización del periodo de inclusión de nuestros pacientes, comenzaron las resecciones quirúrgicas apoyadas con la técnica de fluorescencia 5 ALA y se están llevando a cabo los estudios pertinentes que nos permitirá conocer la diferencia en el pronóstico antes y después del empleo de la misma. A pesar de que la tecnología empleada no ha sido la misma en todos los casos, ésta no ha influido de forma significativa en el pronóstico de los pacientes. Además, esta tecnología no ha servido de forma fiable para saber, dentro de quirófano, el grado de resección que estaban consiguiendo los cirujanos. De hecho, según la impresión intra-operatoria de los cirujanos, en el 96,6% de los casos estaban consiguiendo una resección completa. Sin embargo, las RMN de control post-quirúrgicas iniciales mostraron una resección completa en el 41,4% de los pacientes. Esto fue estudiado también por Orringer y colaboradores: valoraron la concordancia que había entre la impresión que el cirujano tenía intraoperatoriamente respecto a la resección tumoral y los datos objetivos posteriores aportados por la resonancia magnética. En quirófano, el 50% de los cirujanos tenían la impresión de una resección completa. Posteriormente en RMN se demostró que sólo consiguieron resección completa en el 17,4% de los casos y el resto tuvieron un porcentaje de resección medio del 97,4%. Los cirujanos tenían la impresión quirúrgica de resección subtotal cuando el porcentaje de resección era inferior al 90%. De hecho, cuando el cirujano consideraba que la resección había sido subtotal, se confirmó con RMN en el 95,7% de los casos <sup>(46)</sup>. Por tanto, podemos decir que es necesaria una prueba radiológica para conocer el resultado quirúrgico ya que la impresión intra-operatoria de los cirujanos no es fiable.

*b) RMN de control post-quirúrgica*

Todas las resonancias de control post-quirúrgicas tuvieron, en la secuencia de contraste, más de 120 cortes. Esto permitió clasificar, de forma fiable, a los pacientes que habían tenido resección

completa y a los que habían tenido resección parcial. Así mismo, nos permitió medir el volumen tumoral en los casos en los que había resto de tumor. Inicialmente, tras la primera cirugía, 24 pacientes (41,4%) tuvieron una resección completa frente a 34 (58,6%) pacientes que tuvieron resección parcial. Sin embargo, este no fue el resultado quirúrgico definitivo global de la serie. De los 34 pacientes con resección parcial, 11 de ellos se sometieron a una segunda cirugía en el mismo ingreso. En la RMN de control post-quirúrgica precoz observamos distintos tipos de captación de contraste que no necesariamente significaban la existencia de resto tumoral: 25 pacientes (43,1%) mostraron una captación lineal de contraste, 22 pacientes (37,9%) una captación lineal-nodular y 11 pacientes (19%) mostraron una captación nodular. En las figuras 26 y 32 vimos ejemplos de cada uno de los tipos de captación. Tal como describieron Majós y colaboradores, la captación lineal no se corresponde con restos tumorales sino al realce característico de los restos de sangre en el lecho tumoral. De hecho, dicho realce está presente también en la secuencia T1 sin contraste, lo cual se corresponde con sangre residual <sup>(86)</sup>. La supervivencia media de los pacientes con captación lineal en nuestra serie fue de 23,406 meses. Esta supervivencia es superior a la media global de la serie la cual fue 20,92 meses. Los pacientes con restos lineal-grueso tuvieron una supervivencia inferior a la media global de la serie y fue de 12,717 meses. Por último, los pacientes que tuvieron un resto tumoral nodular tuvieron una supervivencia de 28,55 meses. Esta relación fue estadísticamente significativa ( $p=0,023$ ) y su explicación está directamente ligada a la re-intervención. Estos resultados difieren ligeramente con los encontrados en la literatura. Para Majós y colaboradores la supervivencia de los pacientes sin captación o con captación lineal fina fue de 20,3 meses, los que tenían captación lineal gruesa tenían una supervivencia de 14,4 meses y los que tenían captación nodular sobrevivían 10,6 meses ( $p=0,0001$ ). Ellos propusieron agrupar en dos la interpretación de la captación en las resonancias: sin captación/lineal fina (considerada resección completa) y captación lineal gruesa/nodular (considerada resección subtotal). Cuando se dividen en dos, la supervivencia en los pacientes del primer grupo fue de 20,3 meses comparado con 12,36 meses en los pacientes del segundo grupo ( $p<0,05$ ) <sup>(86)</sup>.

### *c) Re-intervención precoz*

La supervivencia en el grupo de 24 pacientes que tuvieron desde el inicio una resección completa fue de 23,21 meses (superior a la media global de la serie). La supervivencia de los 11 pacientes que, teniendo resto tras la primera cirugía se re-intervinieron, fue de 30,3 meses (superior a la media global). Por último, la supervivencia de los pacientes que tuvieron restos tumorales y no se re-intervinieron fue de 12,717 meses (inferior a la media). Existió una gran diferencia entre los meses de supervivencia de los pacientes re-intervenidos y los que se fueron de alta con restos

tumorales, en concreto 17,6 meses de supervivencia a favor de los pacientes re-intervenidos. Como sabemos que el valor de la media es muy sensible a los extremos quisimos ver cómo se habían comportado cada grupo basándonos en la mediana. Según la mediana, la supervivencia del grupo de pacientes re-intervenidos fue de 21 meses frente a 10 meses en pacientes no re-intervenidos. Esto supone una diferencia en meses, entre ambos grupos, de 11 meses de mejor supervivencia entre pacientes re-intervenidos. En los pacientes que tuvieron una resección completa desde el inicio, la mediana de supervivencia fue de 14 meses ( $p=0,013$ ) (Tabla 30). Por tanto, de estos resultados podemos deducir que la re-intervención mejoró claramente la supervivencia de los pacientes. Tanto la media como la mediana de los pacientes re-intervenidos fue mejor que los pacientes que tuvieron una resección completa desde el inicio. Es llamativa la ausencia de artículos en la literatura al respecto de este tema. Existen algunos estudios que, para justificar el gasto de la RMNi, defienden que aquellos pacientes con restos en la RMN de control postquirúrgica (lo cual corresponde a un alto porcentaje de pacientes: 30-70% según la serie) se someten a una re-intervención precoz en el mismo ingreso hospitalario <sup>(62, 65, 72)</sup>. En 2013, Schucht y colaboradores publicaron un estudio sobre este tema. Basándose en que no disponían de RMNi, realizaban RMN de control en las primeras 72 horas. Si existía resto tumoral resecable, el paciente se intervenía de manera precoz en el mismo ingreso para conseguir una resección completa. Incluyeron 208 pacientes de los cuales sólo precisaron re-intervención precoz 9 de ellos (4,3%). Sin embargo, no estudiaron el impacto en la supervivencia <sup>(88)</sup>. Por ello, publicamos un artículo en 2020 con los resultados que estábamos obteniendo en nuestra investigación. Estos resultados han demostrado que la re-intervención es una práctica quirúrgica que nos permite aumentar la supervivencia de los pacientes <sup>(89)</sup>. El hecho de que la supervivencia en pacientes re-intervenidos sea mayor que en los pacientes que tuvieron resección completa desde el inicio puede deberse a que en la RMN de control post-quirúrgica no sólo vemos cuánto resto tumoral queda sino también dónde está el resto y su relación con estructuras elocuentes. Por tanto, es posible que en el acto quirúrgico no sólo se resecase la zona de captación de contraste sino también tejido tumoral infiltrado en el cerebro sano. Es decir, que se hiciera, de forma secundaria, una resección supra-total. Eyupoglu y colaboradores publicaron en Oncotarget en 2016 un estudio sobre la supervivencia en pacientes con resecciones supra-totales. Para ello compararon 75 pacientes operados de forma clásica (resección de la zona de contraste) con 30 pacientes con resecciones supra-totales. Todos ellos tenían lesiones subsidiarias de ser resecadas de forma completa al no encontrarse en áreas elocuentes. La supervivencia en el grupo control fue de 14 meses comparado con los 18,5 meses entre los pacientes de resecciones supra-totales. En cuanto al estado neurológico tras la cirugía, el 80% de los pacientes del grupo control y el 90% de los pacientes con resección supra-total

mantuvieron la misma situación clínica que pre-quirúrgica. El 3% de los pacientes con resecciones supra-totales tuvieron empeoramiento clínico comparado con el 11% en el grupo control <sup>(56)</sup>. Michael Li publicó en 2016 el estudio como mayor número de pacientes hasta la fecha. Con 1229 pacientes querían valorar si la resección supra-total influía o no en el pronóstico de los pacientes. La conclusión que obtuvieron fue que, si además de resecar el 100% de la zona de contraste, se reseca al menos el 53,21% de la zona de hiperintensidad en T2, la supervivencia aumenta de 15,2 meses (en la resección del 100% del tejido de contraste) a 20,7 meses (una de las supervivencias medias más altas publicada en la literatura) (55). No obstante, no podemos asegurar que esa sea la causa de la mayor supervivencia en nuestro grupo de pacientes re-intervenidos, es sólo una posible hipótesis que continuaremos investigando y estudiando.

Dado que la supervivencia en los pacientes re-intervenidos fue claramente superior a los no re-intervenidos quisimos conocer qué pudo determinar la decisión de re-intervenir o no a los pacientes o si hay características dentro del grupo de pacientes re-intervenidos que favorezca un mejor pronóstico. En la tabla 31 mostramos la diferencia que había entre variables que consideramos relevantes y que podrían haber repercutido en la toma de decisión: la edad y la localización del tumor son, a priori, dos de las variables que más determinantes podrían haber sido. Sin embargo, ni esas ni la mayoría de las demás variables analizadas (sexo, lateralización, complicaciones post-quirúrgicas, resultado histológico, volumen residual tras la primera cirugía) estuvieron relacionadas significativamente con la decisión de re-intervenir. Respecto a la edad, el 80% de los pacientes mayores de 65 años no se re-intervinieron, lo cual podría ser lógico; pero sólo el 50% de los pacientes menores a 45 años se re-operaron. En un escenario inicial, apostaríamos a que más del 50% de los pacientes jóvenes se re-intervendrían. Sin embargo, no es así ( $p=0,54$ ). Respecto a la elocuencia tenemos un escenario similar. A priori podemos pensar que la mayoría de los pacientes con lesiones en zonas no elocuentes se re-intervinieron y que los pacientes con lesiones en zonas elocuentes no se re-intervinieron. Esta segunda afirmación se asemeja a la realidad ya que el 75% de los pacientes con lesiones en zonas elocuentes no se re-intervinieron, sin embargo, sólo el 54,5% de pacientes con lesiones en zonas no elocuentes se re-intervino. Esto supone que 45,5% de pacientes que tienen bajo riesgo de daño neurológico post-quirúrgico, se fueron de alta con restos tumorales. De los pacientes con lesiones cercanas a zonas elocuentes el 78,9% de ellos no se re-intervinieron. Por tanto, la elocuencia no determinó la decisión de re-intervención ( $p=0,159$ ). Tampoco influyó en la decisión de re-intervenir el tamaño de resto tumoral. Podemos pensar que aquellos pacientes con restos tumorales más pequeños no se re-intervinieron y que los que tuvieron restos tumorales más grandes se sometieron a cirugía. Sin embargo, el volumen residual medio medido en la primera

RMN de control en el grupo de pacientes operados fue de 3,65 cc frente a 3,85 cc en el grupo de pacientes no re-intervenidos ( $p=0,92$ ). Lo que parece que influyó de forma clara en la toma de decisión fue la morfología del resto tumoral. Partimos de la base que el resto lineal se considera resección completa. Los pacientes que tuvieron un resto con morfología lineal-gruesa se re-intervinieron en un 14,28% de los casos frente a un 85,7% de pacientes que no se re-intervinieron. Los pacientes que tuvieron un resto nodular fueron re-intervenidos en el 72,7% de los casos, frente a los 27,27% de pacientes que no se re-intervinieron ( $p=0,000$ ). Si observamos en profundidad el comportamiento que tuvieron cada grupo de pacientes según morfología tenemos que: los pacientes con captación lineal fina tuvieron una supervivencia libre de enfermedad de 15,089 meses y una supervivencia de 23,406 meses, los pacientes con captación lineal-gruesa (los cuales se fueron mayoritariamente de alta sin re-intervención) tuvieron una SLE de 7,626 meses y una supervivencia de 12,932 meses y los pacientes con restos nodulares (los cuales se re-intervinieron en su mayoría) tuvieron una SLE de 15,84 meses y una supervivencia de 28,55 meses. Es posible que cuando la morfología en RMN fue lineal-gruesa los cirujanos tuvieran dudas sobre si realmente era un resto tumoral o no. Nuestros resultados muestran que: esos pacientes son los que antes recidivan (7,626 meses) y antes fallecen (12,932 meses). De hecho, en la mayoría de los casos, la primera RMN de control ambulatoria (realizada a partir de los 3 meses de la cirugía) ya mostraron progresión tumoral. Por tanto, cuando en la RMN de control post-quirúrgica observemos una captación de morfología lineal-gruesa debemos considerarla como un resto tumoral y valorar la re-intervención. En contraposición, los pacientes con mayor tiempo hasta la progresión (15,84 meses) y mayor supervivencia (28,55 meses) fueron los que mostraron en la RMN una captación nodular. Posiblemente, la morfología nodular fue más fácilmente interpretada como resto tumoral y los pacientes se re-intervinieron en su mayoría (77%). Majós y colaboradores proponen dividir la interpretación de la RMN de control post-quirúrgica en dos: resección completa (sin realce o realce fino) y resección parcial (realce lineal-grueso o nodular). En su serie, los pacientes con realce nodular eran los que tenían peor supervivencia (10 meses VS 20 meses) debido a que no consideraban la re-intervención precoz como una herramienta terapéutica <sup>(86)</sup>.

#### *d) Resección completa*

Inicialmente en la serie había 24 pacientes (41,37%) con resección total y 34 pacientes con resección parcial (58,62% de los casos). De los 11 pacientes re-intervenidos se consiguió la resección completa en 10 de ellos, uno mantuvo resto tumoral tras la re-intervención y se fue de alta con el resto. Esto supuso que en el momento del alta había 34 pacientes (58,62%) con resección tumoral completa y 24 (41,37%) con resección tumoral parcial (Tabla 32, figuras 31,32

y 33). Por tanto, la decisión de re-intervenir influyó también en el resultado quirúrgico final de la serie. Los pacientes con resección completa tuvieron una mayor supervivencia libre de enfermedad (17,59 meses) y una mayor supervivencia global (26,4 meses) que los pacientes con resección parcial (6,708 meses de SLE y 12,64 meses de SPV,  $p=0,002$ ). Los pacientes con resección completa tuvieron una media de 8,8 meses de mayor supervivencia respecto a los pacientes con resección parcial. Respecto a la mediana, la SLE de los pacientes con resección parcial fue de 4 meses comparado con 10 meses en los pacientes con resección completa; mientras que la supervivencia de los pacientes con resección parcial fue de 12 meses de mediana comparado con 21 meses en el caso de la resección total (Tabla 33, gráfico 36). Es decir, los pacientes con resección completa tuvieron una mediana de 9 meses de mayor supervivencia respecto a los pacientes con resección parcial. La resección completa es el objetivo quirúrgico defendido por todos los autores. Sin embargo, la definición de resección completa no está clara. Hay autores que consideran resección completa cuando la resección es mayor al 78%, otros al 90%, otros al 95%, otros al 98% y otros al 100% (Tabla 9) <sup>(14, 45, 52, 113)</sup>. Esto hace que la heterogeneidad de los resultados sea muy grande. Además, aproximadamente el 50% de los trabajos no ofrecen datos sobre el número de resecciones totales, privando a la comunidad científica la posibilidad de comparar resultados. Existen dos meta-análisis publicados en 2016 sobre la relación entre la resección quirúrgica y la supervivencia <sup>(44, 45)</sup>. En ambos estudios analizan la influencia de la resección total (definida como la resección por encima del 95%), la resección subtotal (todos los pacientes en los que no se consigue una resección de al menos el 95%) y la biopsia. El primer meta-análisis realizado por Xue-Zhen, sacan unas conclusiones muy generales sin aportar datos numéricos específicos de supervivencia. Incluyeron 1618 pacientes entre los cuales: 523 fueron resecciones completas, 857 resecciones subtotales y 238 biopsias. Las conclusiones que sacan del estudio son que: 1) la supervivencia al año es mayor en pacientes con resección total que subtotal ( $p<0.001$ ), 2) la supervivencia al año es mayor en pacientes con resección total que biopsia ( $p<0.001$ ) 3) más del 50% de los pacientes que tuvieron resección completa experimentaron una mejoría neurológica tras la cirugía <sup>(45)</sup>. En el otro meta-análisis tuvieron en cuenta la influencia de la resección quirúrgica o la biopsia en la supervivencia al año (supervivencia media) y a los dos años (supervivencia alta). Los resultados demostraron que: 1) la supervivencia al año de la cirugía en las resecciones totales era del 56% comparado con el 40% en las resecciones subtotales ( $p<0.001$ ), 2) la supervivencia a los dos años de la cirugía era del 25 % en el grupo de resecciones completas comparado con el 15% en el grupo de resecciones parciales ( $p<0.001$ ), 3) la supervivencia al año en pacientes con resecciones subtotales era de 34% comparado con el 25% en el grupo biopsiado ( $p<0.001$ ), 4) no existen diferencias significativas en la supervivencia a los 2 años entre pacientes con resecciones subtotales y

biopsias (10% frente a 7%,  $p=0,09$ ), 5) existen mayores diferencias en el beneficio terapéutico entre la resección total y la subtotal que entre la resección subtotal y la biopsia <sup>(44)</sup>. En la tabla 10 de la introducción vimos un resumen de la influencia de la resección tumoral en la supervivencia según los diferentes autores. Respecto al número de pacientes con resecciones completas tenemos una tasa muy alta de pacientes con VR = 0 cc (58,62%). En un artículo publicado en 2001 en el Hospital de Castellón, consiguieron una resección completa en el 52% de los pacientes <sup>(48)</sup>. Orringer y colaboradores consiguieron un 17,4% de resecciones totales <sup>(46)</sup>. En el estudio de Grabowski hablan de un 28% de resección total <sup>(51)</sup>. En el estudio de Michael Li, consiguen un 71% de resecciones totales y 30% de supra-totales <sup>(55)</sup>. Y en el meta-análisis de Xue-Zhen existe un 32,3% de resecciones totales <sup>(45)</sup>. Cuando comparamos nuestros resultados con las series que han empleado la RMN intra-operatoria para conseguir la resección completa, vimos que nuestros resultados son algo inferiores a los de la literatura (Tabla 13). Senft y colaboradores publicaron en 2010 un estudio sobre la capacidad de la RMN de bajo campo para mejorar la resección consiguiendo una resección total en el 67% de los casos <sup>(66, 115)</sup>. Kuhnt y colaboradores publican su estudio sobre el impacto de la utilización de la RMNi en la resección completa: inicialmente hubo un 34,8% de resecciones totales que ascendió a 42% tras continuar con la resección al hacer la RMNi <sup>(63)</sup>. Napolitano y colaboradores consiguieron un 73% de resecciones totales <sup>(68)</sup>, Wu y colaboradores tuvieron un 90% <sup>(64)</sup> y Familiari y colaboradores tuvieron un 67,2% <sup>(62)</sup>. Es posible que si en nuestra serie el número de pacientes sometidos a re-intervención hubiera sido mayor, el número de resecciones totales podría haber sido equiparable a los centros en los que disponen de RMN intra-operatoria.

Antes de pasar a discutir otras variables interesantes que se relacionan con la supervivencia, nos gustaría recalcar algunas ideas expuestas hasta ahora y relacionadas entre sí: a) la edad se relaciona de forma significativa con la supervivencia, b) la RMN de control post-quirúrgica muestra 3 morfologías diferentes de captación de contraste (lineal-fina, lineal-gruesa y nodular) y se relacionan con la supervivencia así como con la decisión de re-intervenir, c) los pacientes con morfología nodular son los que presentan una mayor supervivencia por ser los pacientes que más se re-intervienen, d) la re-intervención aumenta la supervivencia y e) la resección completa aumenta la supervivencia.

#### e) Volumen residual

Hasta ahora, cada vez que hemos hablado de resección completa nos hemos referido a un volumen residual de tumor = 0 cc. Sin embargo, como acabamos de comentar, en la literatura no existe homogeneidad para definir lo que se considera resección completa. Si seguimos el

significado literal de la palabra “completa” no debería darse esta circunstancia y la comunidad científica estaría de acuerdo en decir que la resección completa es aquella en la que el volumen residual es de 0 cc. Sin embargo, por las características infiltrativas de este tumor, sabemos que: a) la resección completa no es posible, b) podemos diferenciar una zona de captación de contraste y otra zona de hiper-intensidad en T2 y FLAIR que no se corresponde con edema cerebral sino con parénquima cerebral infiltrado por tumor y c) debemos reseca la menor cantidad de parénquima cerebral funcional. Por ello, es difícil establecer un criterio común de lo que consideramos resección completa. Si, como hemos hecho nosotros, consideramos al tumor como la zona de captación de contraste, podríamos decir que resección completa es cuando en la resonancia de control toda la zona de captación ha sido reseca. Aun así, son pocos los estudios publicados que establezcan este criterio. Además, ya hemos visto también que hay dos formas de medir el resultado quirúrgico: porcentaje de tumor reseca (comparando el volumen tumoral inicial y el volumen tumoral residual) o volumen residual (únicamente se mide el volumen tumoral en la resonancia de control y no se compara con el volumen inicial). El primer escenario ha sido el más utilizado desde el inicio. Los primeros artículos que hacían mención a la relación entre resección completa y aumento de supervivencia hablaban de porcentaje de resección. Como acabamos de comentar, en cada artículo hablaban de un % de resección al que consideraban como resección completa. El más aceptado es considerar resección completa cuando el porcentaje de resección tumoral de la zona de contraste es mayor o igual al 95% del tumor. Sin embargo, los estudios más recientes están abandonando esta idea. El volumen residual está pasando a ser la medida más empleada (Tabla 11) <sup>(51)</sup>. Según cada estudio el punto de corte en el volumen residual al que consideran resección completa varía. La mayoría de los estudios toma un punto de referencia distinto a 0 cc. El más “exigente” y más aceptado es aquel que considera resección completa cuando el volumen residual es menor o igual a 2 cc, tal como propusieron Chaichana o Grabowski y colaboradores en 2014 <sup>(49, 51)</sup>. Por ello, hemos querido saber los resultados de nuestra serie si consideramos resección completa como volumen de resto tumoral menor o igual a 2 cc. Como hemos visto en la tabla 42 de resultados, aquellos pacientes con  $VR \leq 2$  cc tuvieron una supervivencia media de 23,574 meses respecto a 9,9 meses de media en los pacientes que tuvieron volúmenes residuales mayor a 2 cc ( $p=0,002$ ). Nos interesó conocer también la mediana para saber si estos resultados están muy afectados por los valores extremos. Según la mediana, la supervivencia de los pacientes con  $VR \leq 2$  cc fue de 19 meses comparado con 6 meses en los pacientes con  $VR > 2$  cc. Por lo tanto, los pacientes con volumen residual  $\leq 2$  cc (lo que es considerado resección completa en algunos centros) tuvieron mejor supervivencia que los pacientes con  $VR > 2$  cc. Tras obtener estos resultados quisimos saber si este mejor pronóstico en el grupo de pacientes con  $VR \leq 2$  cc se debía a que, dentro de

este grupo de pacientes se encontraban los que habían tenido un VR = 0 cc. Por ello, generamos 3 grupos que fueron: VR = 0 cc, VR = 0,1-2 cc y VR > 2 cc. Los resultados de este análisis fueron claros (Tabla 43): los pacientes con VR = 0 cc fueron los que tuvieron mejor supervivencia (26,4 meses de media y 21 de mediana) seguido de los pacientes con VR = 0,1- 2cc (22,4 meses de supervivencia de media y 12 de mediana) y el grupo con peor pronóstico fue el de pacientes con VR > 2 cc (9,9 meses de supervivencia y 6 de mediana) ( $p=0,002$ ). Por tanto, vemos que, aunque los pacientes con VR = 0 cc fueron los que tuvieron mejor supervivencia, aquellos con VR = 0,1-22 cc tuvieron una supervivencia claramente superior a los que tuvieron un VR > 2 cc. Así que podemos concluir que mientras mayor sea el volumen residual menor será la supervivencia siendo la resección completa (VR = 0 cc) el mejor escenario seguido de un VR > 0 cc y  $\leq 2$  cc.

Sin embargo, el punto de corte de 2 cc está basado en estudios de la literatura<sup>(49,51)</sup>. De hecho, podríamos haber elegido otro punto de corte diferente como, por ejemplo, 5 cc<sup>(55)</sup>. A priori elegimos el punto de corte de 2 cc porque, de lo publicado en la literatura, nos parecía el que más se aproximaba a la hipótesis de que la resección completa mejoraba el pronóstico de los pacientes. Dado que la elección de 2 cc no ha estado basada en un estudio previo sino en una revisión bibliográfica, hemos querido también conocer si, para nuestra serie, este punto de corte era adecuado o si sería mejor establecer punto de corte de volumen residual diferente. Para ello creamos nuevos grupos para analizar la supervivencia en ellos: volumen residual mayor o menor a 1 cc, volumen residual mayor o menor a 3 cc, volumen residual mayor o menor a 4 cc y volumen residual mayor o menor a 5 cc. Nuestro objetivo de análisis era buscar aquel punto de corte en el que primero se detectasen diferencias estadísticamente significativas y que, además, tuviera relevancia clínica. Si en todos obteníamos significación estadística, elegiríamos aquel que más rápidamente detectase diferencias entre ambos grupos. Con esto queremos decir que, si no se consigue una resección completa, al menos hay que tener un volumen residual menor al valor seleccionado. Como hemos mostrado en la sección de resultados y se ve de forma resumida en las tablas 46 y 47, el punto de corte idóneo para nuestra serie fue, precisamente, de 2 cc. Cuando analizamos la influencia en la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global para restos tumorales mayores o menores de 1 cc, obtuvimos 15,19 meses de mejor supervivencia en los pacientes con restos  $\leq 1$  cc ( $p=0,000$ ). La diferencia para restos mayores o menores a 2cc fue de 13,674 meses de mayor supervivencia a los de restos  $\leq 2$  cc ( $p=0,002$ ). Para el grupo de restos tumorales mayores o menores a 3 cc la diferencia fue de 15,236 meses ( $p=0,000$ ). En el grupo de restos tumorales mayores o menores a 4 cc la diferencia fue de 16,183 ( $p=0,000$ ). Por último, los pacientes con restos tumorales  $\leq 5$  cc tuvieron 17,836 meses de mejor supervivencia que los pacientes con restos  $>5$  cc ( $p=,0000$ ). Vemos que en todos los grupos existió una mejor

supervivencia entre los pacientes que tenían restos tumorales inferiores al volumen residual establecido como punto de corte. De todos ellos, el punto de corte de 2 cc es el que más rápidamente detectó diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,002$ ). Además, la diferencia fue clínicamente muy relevante ya que los pacientes con volúmenes residuales mayores a 2 cc tuvieron una supervivencia de 13,674 meses peor que los pacientes con restos  $\leq 2$  cc. Si comparamos la supervivencia de todos los grupos, en general, tenemos que los pacientes con mejor supervivencia fueron los que tuvieron restos tumorales  $\leq 1$  cc (26,023 meses) y los que peor supervivencia tuvieron fueron los de restos tumorales  $> 5$  cc (5,5 meses). Si comparamos estos resultados por los ofrecidos por Award y colaboradores en 2017 vemos que la tendencia de los resultados es similar: a mayor volumen residual menor supervivencia. Para ellos, la supervivencia en pacientes con VR = 0 cc fue de 22,8 meses, VR 0-5 cc = SPV de 19 meses, VR 5-10 cc = SPV de 17,9 meses, VR 10-20 cc = SPV de 12,7 meses y VR  $>20$  cc = SPV de 3,5 meses<sup>(54)</sup>. Para la supervivencia libre de enfermedad el patrón fue similar y el punto de corte a partir del cual la SLE mejora y además tiene relevancia clínica fue de 2cc. Así que como resumen al análisis que acabamos de comentar diremos que: a) en todos los grupos existió una diferencia estadísticamente significativa entre tener un volumen residual mayor o menor al punto de corte elegido (1,2,3,4 o 5 cc en nuestro caso), b) esa diferencia además fue clínicamente muy relevante, c) el punto de corte de 2 cc fue el más idóneo para utilizar según nuestros resultados, por tanto, hay que intentar conseguir una resección de al menos 2 cc o menos y d) a menor volumen residual mejor pronóstico vital y funcional, siendo la resección completa el mejor escenario en todos los casos.

*f) Porcentaje de resección vs volumen residual*

Existen dos formas de medir el grado de resección. Bien con el porcentaje resecado o bien con el volumen residual. Este último es el que hemos empleado nosotros porque nos parecía que tenía mayor relevancia clínica. Nuestro planteamiento inicial fue: si consideramos el porcentaje de resección (por ejemplo, 95%) y el tumor inicial es de 182,5 (tumor de mayor tamaño intervenido en nuestra serie), en caso de conseguir una resección del 95% tendremos finalmente un resto de 9,12 cc. En nuestra serie se intervinieron tumores de 1,2 cc en la RMN inicial. Si nos basamos en el porcentaje de resección y decimos que un resto tumoral de 9,12 cc se acepta como resección completa porque supone una resección del 95%, ¿qué sentido tendría operar un paciente con volumen residual inferior a 9,12cc? Sin embargo, cuando tomamos el volumen residual propiamente dicho como medida de resultado quirúrgico, ésta no depende del volumen que tenía el tumor inicialmente. No obstante, dado que nuestra elección no está basada en un estudio preliminar objetivo sino en una mera hipótesis, hemos querido comprobar si es mejor

predicador de pronóstico la medida de % de resección o la medida de volumen residual. Como mostramos en la tabla 49 hicimos primero un análisis univariante para saber la relación que tenían ambas formas de medida con la supervivencia. Tanto la medida de volumen residual como la medida de porcentaje de resección conseguido tuvieron relación estadísticamente significativa con la supervivencia ( $p=,000$  en ambos casos). Posteriormente hicimos el análisis multivariante mediante una regresión de Cox en el que comparamos ambas variables simultáneamente con la supervivencia, obtuvimos que sólo el volumen residual mantenía la significación estadística ( $p=0,009$  en el caso de volumen residual y  $p=0,156$  en el caso de porcentaje de resección). Por tanto, de este análisis deducimos que: a) el volumen residual y el porcentaje de resección son variables que se relacionaron entre sí, b) ambas variables se relacionaron de forma significativa con la supervivencia y c) el volumen residual fue más adecuado para establecer el pronóstico vital de los pacientes que el porcentaje de resección. Son pocos los estudios de la literatura que comparan ambas mediciones, pero en 2014 publicaron Grabowski y colaboradores sus resultados sobre la supervivencia y mostraron que, medir el resultado quirúrgico en volumen residual, mantenía la significación estadística en el análisis multivariante comparado con medirla según el porcentaje de resección tumoral <sup>(51)</sup>.

*g) Tratamiento oncológico adyuvante*

Una vez que los pacientes son dados de alta, con o sin resección completa, viene la segunda parte del tratamiento: el tratamiento oncológico adyuvante. Tal como demostraron Stupp y colaboradores en 2005, el esquema de tratamiento con radioterapia + quimioterapia seguido de quimioterapia consiguió aumentar la supervivencia 2,5 meses comparado con la utilización única de radioterapia según el siguiente esquema: administración de 60 Greys (Gy) fraccionados en 2 Gy diarios, 5 días a la semana (de lunes a viernes) durante 6 semanas. La radiación se administraba en el lecho tumoral con 2-3cm de margen. Entre los pacientes que se administró temozolamida (TMZ) se siguió el mismo esquema de radioterapia, pero se añadió también TMZ concomitante a una dosis de 75 mg/kg al día, 7 días a la semana, desde el inicio de la radioterapia hasta su fin (pero sin sobrepasar los 49 días de tratamiento). Esto se siguió de un descanso de 4 semanas y se continuó con 6 ciclos de 28 días de TMZ de mantenimiento a una dosis de 150-200 mg/kg durante 5 días <sup>(90)</sup>. Por ello, todos nuestros pacientes fueron tratados según este esquema. Nos pareció interesante conocer si el tiempo que los pacientes tardaron en empezar ese tratamiento influyó o no en la supervivencia. El interés radica en que, al igual que sucede con la decisión de re-intervenir o no a los pacientes, es posible hacer modificaciones en los protocolos médicos para intentar que los pacientes sean tratados en una determinada fecha tras la cirugía. Para el análisis dividimos el tiempo hasta comenzar el tratamiento en 3 grupos:

los pacientes que comenzaban el tratamiento dentro de las primeras 6 semanas tras la cirugía (21 meses de supervivencia media), los que comenzaban entre la semana 7 y 10 tras la cirugía (22,54 meses de supervivencia) y los que comenzaban después de la 10ª semana tras la cirugía (17,5 meses de supervivencia). Tras el análisis comprobamos que no existieron diferencias estadísticamente significativas entre los 3 grupos ( $p=0,697$ ). Sin embargo, los pacientes que empezaron más tarde el tratamiento fueron los que tuvieron una peor supervivencia. La media de tiempo que los pacientes tardaban en comenzar el tratamiento fue de 8,3 semanas. Sin embargo, la mayoría de los pacientes se trataron a las 6 semanas de la intervención. Este tratamiento se hizo de forma ambulatoria y paralelamente al seguimiento en consulta.

#### *h) RMN de control ambulatoria*

Durante el tratamiento adyuvante y el seguimiento, los pacientes se fueron realizando resonancias magnéticas de control que mostraron estabilidad o progresión de la enfermedad. En nuestra serie, la mayoría de los pacientes (61,8%) se realizaron la primera RMN de control a los 3-6 meses de la intervención. Un 34,5% de pacientes se la realizaron a los 1-3 meses de la cirugía y sólo un 3,6% se la realizó más allá de los 6 meses de la intervención. En la literatura hay cierta controversia sobre cuándo debería hacerse la primera RMN de control ya que sabemos que la radioterapia produce cambios radiológicos que pueden ser mal interpretados como recidiva de la enfermedad, término conocido como pseudo-progresión<sup>(94, 97, 99, 100)</sup>. Aunque ese no es uno de los objetivos de nuestro trabajo, sí quisimos saber cuántos pacientes habían mostrado pseudo-progresión para así hacernos una idea de la fiabilidad de nuestras resonancias de control. De los 58 pacientes, 8 de ellos (13,8%) tuvieron pseudo-progresión. Este porcentaje está por debajo del establecido por el grupo de trabajo de Neuro-Oncología de la sociedad americana que marca la frecuencia de la pseudo-progresión en un 20-30% y propone no valorar la RMN de control realizada los tres primeros meses tras finalizar la radioterapia, salvo que la captación de contraste aparezca fuera del área de irradiación<sup>(99)</sup>. En el 86,2% de los casos, cuando en la RMN de seguimiento se detectaba progresión, se trató de una progresión real. De aquí en adelante, siguiendo las directrices propuestas por Paper y colaboradores tras la publicación de una revisión en 2018 en la que resaltaron la necesidad y la utilidad de esclarecer la terminología empleada, utilizaremos como sinónimos las palabras progresión, recidiva, recaída y recurrencia<sup>(97)</sup>. En nuestro estudio, la definición de progresión se basa en los criterios RANO (Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group)<sup>(99)</sup>. Se considera progresión cuando aparecen alguno de los siguientes escenarios: aumento de más del 25% de la suma de los productos perpendiculares de contraste comparado con la RMN basal; aumento de la zona de T2/FLAIR con dosis de corticoides estables o incrementadas; aparición de cualquier nueva

lesión; clara progresión de la enfermedad no medible; empeoramiento clínico claro no atribuible a otra causa que a una progresión tumoral (Tabla 14).

#### 6.1.4. Recidiva tumoral

##### *a) Patrón radiológico*

En nuestra serie, la progresión se produjo en 53 pacientes (91,37% de la serie) en una media de 13,49 meses frente a 5 pacientes (8,6%) que no habían recidivado al final del seguimiento. Según los criterios RANO de recidiva, el 28,6% de los pacientes (14 pacientes) aumentaron en un 25% el volumen de contraste en la zona previamente intervenida y el 24,5% (12 pacientes) tuvieron nueva lesión. Sin embargo, lo más frecuente fue la combinación de varios motivos (aumento de la zona de contraste, aumento de la zona de FLAIR, nueva lesión y/o deterioro clínico). Este escenario se produjo en el 34,7% de los pacientes (17 pacientes de la serie). 2 pacientes (4,1%) tuvieron empeoramiento clínico y 4 pacientes (8,2%) tuvieron todos los factores simultáneamente (Tabla 23). Cuando analizamos cómo influyó el tipo de recidiva en la supervivencia observamos que los pacientes que tuvieron recidiva por un aumento, al menos del 25%, de la zona de contraste presentaron una supervivencia media de 18,607 meses mientras que los pacientes que presentaron una nueva lesión tuvieron una supervivencia de 29,24 meses. Aquellos pacientes que presentaron deterioro clínico o progresión por varios factores tuvieron una supervivencia en torno a 12 meses. Esta relación fue estadísticamente significativa ( $p=0,010$ ) (Tabla 50). De los artículos y revisiones publicados hasta la fecha, no encontramos ninguno que relacione el motivo de la progresión con la influencia en la supervivencia.

##### *b) Tratamiento de las recidivas*

No existe un tratamiento estandarizado y ninguno de los tratamientos propuestos tiene una gran repercusión sobre la supervivencia. En todas las revisiones y guías, como en el caso de la Guía de la Sociedad Española de Neurocirugía o el Grupo Español de Investigación Neuro-Oncológica, proponen que los pacientes sean incluidos en ensayos clínicos siempre que sea posible <sup>(43, 94)</sup>. La quimioterapia se plantea como tratamiento de primera opción en las recidivas, reservando la cirugía o la irradiación para casos seleccionados. En la última revisión realizada por la Cochrane en 2020, concluyen algo similar, la quimioterapia es la mejor opción terapéutica, reservando la cirugía para casos seleccionados <sup>(96)</sup>. En nuestra serie, comprobamos que estas recomendaciones se cumplen en líneas generales: 25 pacientes (el 51 %) se tratan directamente con quimioterapia, 10 pacientes (20,4%) se tratan con cirugía, 4 pacientes (8,2%) se tratan con protocolo Stupp, 1 paciente (2%) con radioterapia en esquema diferente a Stupp y 9 (18,4%) se

limita el esfuerzo terapéutico. Si eliminamos los 9 pacientes que no se trataron, tenemos que, un 62,5% se trataron con quimioterapia, un 25% se intervinieron, 10% se trataron con protocolo Stupp y un 2,5% se trataron con otro tipo de radioterapia.

Además de conocer el tratamiento ofrecido en el momento de recidiva, quisimos establecer posibles relaciones no valoradas habitualmente en los estudios publicados. Existen pocos artículos que busquen relaciones entre el tratamiento ofrecido y la elocuencia de la recidiva o entre el tratamiento ofrecido y el motivo RANO de la recidiva.

*i) Relación entre tratamiento y elocuencia de la recidiva*

El 62,5% de las recidivas de nuestra serie suceden en zonas elocuentes. Como hemos visto en la tabla 51, de los 14 pacientes con recidiva por aumento de más del 25% de la zona de contraste, 9 pacientes tuvieron la lesión en zona no elocuente (64,28%), frente a 5 de ellos (35,7%) que tuvieron la lesión en zona elocuente. De los 12 pacientes con lesiones nuevas, 10 de ellos (83,3%) tuvieron la lesión en zona elocuente frente a 2 (16,6%) pacientes con lesiones en zonas no elocuentes. Cuando tenemos varios factores que motivaron la recidiva o todos ellos, en la mayoría de los casos las lesiones estaban en zona elocuentes (más del 70% de los casos). Por tanto, vimos que cuando el motivo de la progresión fue que la lesión aumentó más de un 25% las zonas de contraste solían estar en zonas no elocuentes, en el resto de los casos las lesiones estaban, mayoritariamente, en zonas elocuentes (62,5% de las recidivas son en zonas elocuentes). Sin embargo, esta relación no fue estadísticamente significativa ( $p=0,063$ ). Como vemos en la tabla 52 la elocuencia tiene una relación estadísticamente significativa con el tipo de tratamiento ofrecido ( $p=0,037$ ). Partimos de una situación en la que el 62,5% de los pacientes recidivaron en zona elocuente frente a 37,5% de pacientes que recidivaron en zona no elocuente. De los 30 pacientes con lesiones en zonas elocuentes, 23 (76,6%) comenzaron nuevos ciclos de quimioterapia, 5 (16,6%) limitaron el esfuerzo terapéutico y sólo 2 (6,6%) se intervinieron. Respecto a los pacientes con lesiones en zonas no elocuentes, 8 (44,4%) se intervinieron frente a 7 (38,3%) que se sometieron a tratamiento oncológico y 3 (16,6%) se limitó el esfuerzo terapéutico. Por tanto, vemos que la cirugía se ofrece, casi exclusivamente, a pacientes con lesiones en zonas no elocuentes, pero no todos los pacientes con recidivas en zonas no elocuentes se intervienen. En las revisiones publicadas en la literatura, hacen poca distinción sobre el tipo de tratamiento ofrecido según la localización tumoral. En todas ellas resaltan que la cirugía se reserva para casos seleccionados y, entre las características comunes, encontramos que se tratan de lesiones en zonas no elocuentes <sup>(43, 102-104, 116)</sup>.

*ii) Relación entre tratamiento ofrecido y motivo de la recidiva*

Si relacionamos el tipo de tratamiento ofrecido con la causa de la recidiva observamos que existe una relación estadísticamente significativa ( $p=0,006$ ), tabla 51. Los pacientes con aumento de, al menos, el 25% de la zona de captación de contraste (recordemos que el 64,28% fueron en zonas no elocuentes) se sometieron a tratamiento oncológico un 60% y a re-intervención en un 40% de los casos. Aquellos pacientes que recidivaron por aparición de una nueva lesión se trataron con quimioterapia en el 83,4% de los casos y se sometieron a una re-intervención en el 16,6% de los casos únicamente. Cuando la causa de la recidiva fue la combinación de varias, el tratamiento más frecuentemente ofrecido también fue el oncológico, siendo la cirugía la opción terapéutica únicamente en 2 pacientes de un total de 21. Tras todos estos datos podemos decir que: a) el motivo RANO de la progresión se relacionó de forma significativa con el pronóstico vital, b) los pacientes con recidiva por aparición de una nueva lesión fueron los que tuvieron mayor supervivencia seguido de los pacientes con aumento de la zona de captación de contraste, c) las nuevas lesiones solían aparecer en zonas elocuentes y se trataron con quimioterapia en el 84% de los casos, d) las recidivas por aumento del volumen de la captación de contraste solían ser en zonas no elocuentes y el tratamiento oncológico también fue el más frecuente (60%) pero existió un 40% de pacientes que se re-intervinieron, e) el tratamiento más común entre pacientes con lesiones en zonas elocuentes fue el oncológico (76,6%) y f) el tratamiento más común entre pacientes con lesiones en zonas no elocuentes fue el quirúrgico (44,4%). Por tanto, vimos que los pacientes con mejor pronóstico vital fueron aquellos que tuvieron nuevas lesiones las cuales solían aparecer en zonas elocuentes y no se re-intervinieron, sino que se tratan con quimioterapia. Esto va en contra de lo que inicialmente podríamos pensar: que las lesiones en zonas no elocuentes se intervendrían y esto aumentaría la supervivencia de los pacientes.

*iii) Papel de la re-intervención en la recidiva*

Las revisiones publicadas sobre el papel de la re-intervención en el pronóstico concluyen, en su mayoría, que la re-intervención aumenta la supervivencia en casos seleccionados. Estos casos seleccionados son los pacientes jóvenes, con un buen Karnofsky en la recidiva, con tumores pequeños en zonas no elocuentes. En la guía de la GEINO (Grupo Español de Investigación en Neuro-Oncología) y en la guía de la Sociedad Española de Neurocirugía, no establecen criterios claro de edad, ni de KPS ni de tamaño tumoral a partir de los cuales el pronóstico mejora<sup>(43, 94, 96)</sup>. En algunos estudios retrospectivos y mono céntricos indican que la edad < 40 años, el KPS > 80, el volumen tumoral pre-quirúrgico < 30 cc y la localización no elocuente se relaciona con mejor pronóstico en caso de re-intervención<sup>(105, 106)</sup>. En cuanto al grado de resección quirúrgica,

la mayoría obtuvieron una mayor supervivencia entre los pacientes con resecciones completas. Tal como publicaron en 2012 Orin Bloch y colaboradores, los pacientes con resección completa en la recidiva mejoraban la supervivencia independientemente a que en la primera cirugía tuvieran resección parcial (Figura 24) <sup>(102)</sup>. Oppenlader y colaboradores publicaron en 2014 un artículo sobre el grado de resección quirúrgica que había que buscar: a partir de una resección del 80% ya mejoraba la supervivencia y, dado que la resección completa puede aumentar los déficits neurológicos, en ocasiones era mejor no realizar la resección completa <sup>(103)</sup>. Sin embargo, un estudio prospectivo realizado en Alemania y publicado en 2016 concluyó que la resección completa de la recidiva aumentaba la supervivencia no siendo así en el caso de la resección parcial <sup>(104)</sup>. En una revisión publicada en 2016 sobre el papel de la re-intervención que incluían 28 estudios, en 4 de ellos la cirugía no mejoró el pronóstico de los pacientes <sup>(101)</sup>. En el artículo publicado en 2014 por Raymund y colaboradores y en la revisión de Patrick de 2016 concluyen que el mejor pronóstico se debe a que los pacientes que se operan son casos seleccionados con factores que favorecen, por sí mismos, una mayor supervivencia, como son la edad joven o el buen estado funcional <sup>(105, 106)</sup>. En la revisión realizada por la Universidad de Zurich publicada en 2016 con 764 pacientes no obtuvieron una mayor supervivencia entre los pacientes operados de la recidiva. Sin embargo, cuando estratificaban por % de resección, aquellos pacientes con resección completa sí tenían mayor supervivencia <sup>(95)</sup>. En nuestra serie, la resección completa se consiguió en el 70% de los casos, sin embargo, consideramos que nuestro tamaño muestral no permitía estratificar por grado de resección y sacar conclusiones significativas. Siguiendo las directrices de las publicaciones existentes, quisimos saber la relación entre los factores de buen pronóstico y la re-intervención de la recidiva. Cuando analizamos la relación entre el tratamiento y el Karnofsky de los pacientes en el momento de la recidiva, obtuvimos una relación estadísticamente significativa ( $p=0,006$ ). En la tabla 53 vemos que el 66,6% de pacientes con mal estado funcional ( $KPS\leq 70$ ) no recibieron ningún tipo de tratamiento, el 33,4% recibieron tratamiento médico y ningún paciente se intervino. Por otro lado, los pacientes con buen estado funcional ( $KPS\geq 80$ ) se trataron con quimioterapia el 64,1% de los casos, se intervinieron en el 25,6% de los casos y se limitó el esfuerzo en el 10,25% de los casos. Por tanto, todos los pacientes que se intervinieron tenían un buen estado funcional. Cuando estudiamos la influencia de la edad no encontramos relación estadísticamente significativa entre ésta y el tratamiento ofrecido ( $p=0,87$ ) (Tabla 54). Los pacientes jóvenes se operaron en la mitad de los casos y existió casi un 20% de pacientes mayores de 65 años que también se sometieron a una re-intervención. El mayor porcentaje de limitaciones de esfuerzo terapéutico se encontraba entre los pacientes mayores de 65 años. En nuestra serie existió un alto porcentaje de pacientes mayores que sí se sometieron a cirugía, factor que pudo influir en un peor pronóstico de los pacientes operados.

Como resumen podemos decir que: a) en la mayoría de los casos el tratamiento más empleado en la recidiva fue el médico, b) la re-intervención se llevó a cabo sobre todo en pacientes jóvenes con un buen estado funcional y con localización tumoral en zona no elocuente, c) también se intervinieron pacientes mayores de 65 años, lo cual puede favorecer el peor pronóstico, entre pacientes re-intervenidos, en nuestra serie, d) la limitación del esfuerzo terapéutico fue, desgraciadamente, una opción terapéutica incluso en pacientes jóvenes y e) en nuestro estudio, la re-intervención de la recidiva no aumentó la supervivencia.

*iv) Papel de la quimioterapia en la recidiva*

Como indican las guías españolas, la quimioterapia debe ser la primera opción a tener en cuenta en el tratamiento de las recidivas. En nuestra serie la quimioterapia fue la primera opción en el 62,5% de pacientes que se trataron de la recidiva. Dentro de las quimioterapias la más empleada fue la temozolamida en 17 pacientes (48,6% de los casos), seguido de lomustina en 8 casos (22,9%) de los mismos, 4 pacientes se trataron con PCV (11,4%), 3 con Bevacizumab (8,6%), sólo 2 se incluyeron en ensayo clínico (5,7%) y 1 con CTP (2,9%) (Tabla 19). Aunque la quimioterapia fue la primera opción terapéutica, la quimioterapia más utilizada no fue la más recomendada por las guías. La mejor opción siempre es la inclusión en ensayos clínicos, ya que las quimioterapias actuales han demostrado poca efectividad en segunda línea. En cuanto a la temozolamida, las recomendaciones actuales son su empleo cuando nunca se ha utilizado o cuando han pasado más de 4-6 meses desde que se finalizó el tratamiento con temozolamida. Las nitrosoureas, como la lomustina o PCV, se recomiendan cuando el paciente ha finalizado el tratamiento con temozolamida hace menos de 4-6 meses o aún está en tratamiento con temozolamida. En este escenario, si además el paciente tiene deterioro clínico por efecto masa del tumor, se recomienda el empleo de bevacizumab <sup>(43)</sup>. En la revisión de la Cochrane publicada en 2020 aconsejan el empleo de lomustina en monoterapia como fármaco de primera elección en las recidivas. Ningún estudio ha demostrado, a día de hoy, que la combinación de lomustina con otras quimioterapias o el empleo de otras quimioterapias en monoterapia, mejoren la supervivencia respecto a la lomustina en monoterapia <sup>(96)</sup>. Cuando analizamos la influencia en la supervivencia de las quimioterapias empleadas en nuestros pacientes, observamos que, efectivamente, los pacientes tratados con temozolamida tienen peor pronóstico que los tratados con lomustina. De hecho, los pacientes con mejor pronóstico son los incluidos en ensayos clínicos (38 meses), posteriormente los tratados con nitrosoureas: PCV (22,5 meses) y lomustina (22,063 meses), les siguen los pacientes tratados con bevacizumab (20 meses) y los que tienen peor pronóstico son los tratados con temozolamida (13,7 meses) o con CTP (13 meses). Los pacientes que tuvieron un aumento de la captación de contraste se trataron en su

mayoría (88,8%) con temozolamida. Los pacientes que tuvieron una nueva lesión se trataron en un bajo porcentaje de casos (8,3%) con temozolamida. Fueron tratados principalmente con nitrosoureas (lomustina (33, 3%) y PCV (25%)). Por tanto, resumimos que: a) los pacientes con recidiva se trataron principalmente con quimioterapia, b) la temozolamida fue la quimioterapia más empleada y la que se relacionó con un peor pronóstico, c) los pacientes con lesiones nuevas fueron los que tuvieron mejor pronóstico a pesar de tener la lesión en zona elocuente y no intervenir en su mayoría y d) los pacientes con lesiones nuevas se trataron principalmente con nitrosoureas y únicamente 1 paciente con temozolamida.

Así que tras analizar los resultados que hemos obtenido del tratamiento de las recidivas podemos concluir que: a) es aconsejable el diagnóstico de recidiva siguiendo los criterios RANO, b) la quimioterapia debe ser la primera opción a valorar, c) las nitrosoureas fueron las quimioterapias que más aumentan la supervivencia, d) la re-intervención de la recidiva no fue ligada a un mejor pronóstico en nuestra serie, e) en caso de indicar la cirugía es aconsejable operar pacientes jóvenes (<45 años) con un buen estado funcional (KPS > 80) y localización no elocuente y f) los pacientes que tuvieron recidiva por aparición de una nueva lesión tuvieron, probablemente por el tratamiento ofrecido (nitrosoureas), mejor pronóstico que el resto de casos.

Aunque el análisis estadístico que estudió la relación entre la supervivencia y el tratamiento de la recidiva fue estadísticamente significativo, somos consciente de algunas limitaciones. Estas limitaciones pueden disminuir la significación clínica: 1) en cada subgrupo de tratamiento hay pocos pacientes y 2) estudiamos la influencia en la supervivencia global y no la supervivencia desde la recidiva, por lo que los resultados pueden estar alterados por otros factores que influyan en la supervivencia.

#### 6.1.5. Análisis multivariante

Las variables que en el análisis multivariante fueron significativas fueron la edad ( $p=0,017$ ) y el tratamiento adyuvante ( $p=0,000$ ). Los pacientes más jóvenes sobrevivieron más tiempo. En cuanto al tratamiento adyuvante, la significación se debe a que el grupo compara pacientes tratados con los no tratados. Los pacientes que no se trataron se debió a que habían fallecido antes de empezar el tratamiento. Y los que se trataron, únicamente se hizo con el esquema Stupp. Por tanto, la diferencia en meses de supervivencia es claramente superior entre los pacientes tratados. Aquellas variables que no fueron significativas, pero tuvieron un valor del test estadístico inferior a 0,10 se consideraron que se relacionaban de forma muy estrecha con la supervivencia. En estos casos, la causa principal de que la significación no fuera inferior a 0,05

se debió al tamaño muestral. Por tanto, atendiendo al resultado del análisis univariante junto con el valor estadístico del análisis multivariante, debemos considerarlas como variables relacionadas con la supervivencia. Éstas fueron: intensidad del contraste en la RMN inicial ( $p=0,07$ ), morfología de la captación de contraste en la RMN post-quirúrgica ( $p=0,06$ ), re-intervención precoz ( $p=0,07$ ) y resección completa ( $p=0,07$ ) Las variables relacionadas con la progresión de la enfermedad, que salieron significativas en el univariante, no se incluyeron en el multivariante debido a que no todos los pacientes de la serie habían tenido recidiva de la enfermedad. Esto quiere decir que, el tamaño muestral para las variables de antes de la recidiva y para las variables después de la recidiva, era diferente y, por tanto, los resultados no eran comparables.

## 6.2. COMPLICACIONES POST-QUIRÚRGICAS Y ESTADO FUNCIONAL

A pesar de que en nuestro estudio hemos identificado factores que aumentan la supervivencia de los pacientes que se diagnostican de glioblastoma, ésta sigue siendo baja y, el tumor, incurable. Es por ello que consideramos el estado funcional del paciente como algo imprescindible a tener en cuenta a la hora de ofrecer un tratamiento. Sabemos la importancia que tiene, tanto para los pacientes como para sus familias, conseguir que desde el diagnóstico hasta el fallecimiento el paciente no tenga complicaciones, no vea limitadas sus capacidades neurológicas y sean personas independientes; intentando así disminuir el gran impacto psicológico que supone enfrentarse a un tumor con esta corta esperanza de vida <sup>(112)</sup>. Es llamativa la escasez de estudios en la literatura basados en estos objetivos. Prácticamente la totalidad de ellos se centran en estudiar la supervivencia dejando de lado la funcionalidad de los pacientes <sup>(109, 117)</sup>. Existen algunos estudios que muestran resultados sobre la calidad de vida siendo éste un objetivo secundario en los ensayos clínicos de nuevas quimioterapias <sup>(107)</sup>. En las revisiones de la literatura publicadas recientemente, comentan el bajo número de estudios basados en pacientes con glioblastoma y comentan la heterogeneidad de las publicaciones. Esta heterogeneidad se manifiesta en diferentes aspectos: 1) valoración de la calidad de vida únicamente tras la radioterapia o quimioterapia, 2) multitud de escalas de valoración, la mayoría de ellas difíciles de llevar a cabo y 3) falta de información respecto a la histología de los tumores cerebrales incluidos en los estudios <sup>(107, 108, 110)</sup>. Encontramos estudios que mencionan la importancia de preservar la calidad de vida, aunque suponga no aumentar tanto la supervivencia, pero no profundizan en los factores que ayudan a mejorarla <sup>(43, 100)</sup>. Por ello, en nuestro estudio, hemos querido centrar parte de nuestro esfuerzo en encontrar aquellos tratamientos que permitan a los pacientes disfrutar de la independencia funcional el mayor tiempo posible.

Para la valoración del estado funcional de los pacientes, empleamos la escala de Karnofsky. Esto se debe a que es una escala sencilla de utilizar. Valorando el estado general del paciente en cada consulta, se pudo obtener una puntuación. Somos conscientes de que esta escala no es específica de tumores cerebrales y que no valora aspectos psicológicos o cognitivos. Sin embargo, nos permitió tener información sobre el estado de los pacientes desde el diagnóstico hasta el fallecimiento. Además, la puntuación obtenida es fácilmente comprensible tanto para pacientes como para otros compañeros que valoran al paciente a lo largo del proceso. Uno de los puntos débiles de los estudios publicados es la dificultad que tienen los pacientes para realizar los test neuro-cognitivos. El estudio prospectivo realizado en Viena en 2017 incluyó a 42 pacientes con el objetivo de realizar encuestas cada 3 meses desde el diagnóstico y hasta 16 meses tras el mismo y, finalmente, sólo pudieron publicar los resultados basados en las 3 primeras encuestas. Esto se debió al alto abandono en la realización de los test por parte de los pacientes dada la dificultad de los mismos <sup>(111)</sup>.

En nuestro estudio el tiempo que los pacientes tuvieron independencia funcional fue de 16,64 meses de media. Una vez que comenzaron con síntomas neurológicos el empeoramiento funcional fue muy rápido y a los 17,72 meses de media los pacientes de nuestra serie fueron completamente dependientes (Tabla 25). La supervivencia libre de enfermedad media fue de 13,49 meses y la supervivencia global de 20,92 meses. La evolución natural de la enfermedad basándonos en las medias sería: 1º) diagnóstico, 2º) cirugía antes de 15 días, 3º) recidiva a los 13,49 meses, 4º) empeoramiento del estado funcional a los 3 meses de la recidiva, 5º) dependencia total a los 4 meses de la recidiva y 6º) fallecimiento a los 2 meses de que el paciente sea totalmente dependiente (20,92 meses desde el inicio del proceso) (Figura 45). Esta línea del tiempo que mostramos va a favor de los resultados obtenidos en las revisiones bibliográficas. Tanto Roger y colaboradores, como Sinha y colaboradores o Bergo y colaboradores, sacaron una única conclusión clara y común a todos ellos: los pacientes mantienen una calidad de vida aceptable hasta la recidiva, momento en que sobreviene un empeoramiento claro. Además, los estudios también mostraban que la calidad de vida se relacionaba con la supervivencia <sup>(107-110)</sup>.

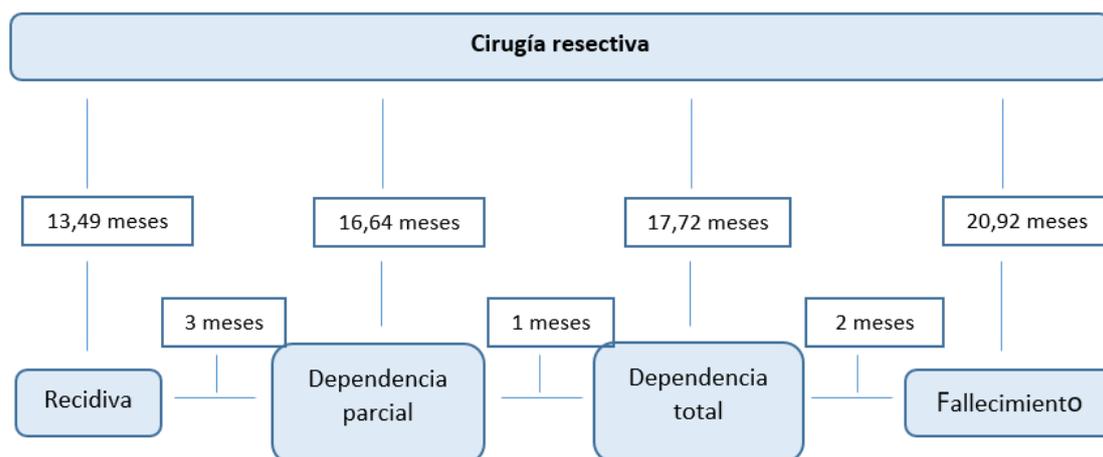


Figura 45 - Línea temporal evolutiva desde cirugía hasta fallecimiento.

Según esta línea del tiempo, actualmente hay 3 meses de diferencia entre que los pacientes comenzaron con síntomas neurológicos y finalmente fallecen. De forma objetiva podemos considerar que son pocos meses de diferencia, sin embargo, debemos tener como objetivo que el paciente tenga el mayor tiempo posible independencia funcional. Para ello, hicimos un análisis en busca de variables que pudieran influir en la funcionalidad de los pacientes. Basados en los estudios actuales, encontramos una escasez de resultados relativos a la influencia de la cirugía en las complicaciones y en el estado funcional. De las revisiones recientes, sólo una centró sus resultados en la valoración de los pacientes antes y después de la cirugía. Es el caso de la revisión realizada por Sinha y colaboradores publicada en 2019. Esta revisión comenzó incluyendo a 902 pacientes de los cuales, finalmente, sólo valoraron a 211 debido a que en la mayoría de los casos no se trataban de glioblastomas o los resultados aportados eran muy heterogéneos. Para estos 211 pacientes, el porcentaje de déficits cognitivo fue alto (60-85%) pero no especificaron la causa de dichos déficits <sup>(110)</sup>. Quisimos valorar al paciente a lo largo de todo el proceso, incluyendo las características pre-quirúrgicas que pudieran influir en el estado del paciente, el impacto de la cirugía y de la recidiva en la funcionalidad.

#### a) Variables pre-quirúrgicas.

La única variable pre-quirúrgica que influía en el estado funcional post-quirúrgico de los pacientes fue la intensidad de contraste del tumor en RMN al diagnóstico. Esta variable nos parece que tiene poca relevancia clínica y terapéutica. El resto de ellas como por ejemplo edad, sexo o clínica de presentación no se relacionaron con la evolución de los pacientes.

b) Variables quirúrgicas.

Aquellas variables que hacen mención al grado de resección se relacionaron con el estado funcional de los pacientes de la siguiente manera: mientras mayor fue la resección tumoral, mayor fue el tiempo en que los pacientes eran independientes, siendo la resección completa el mejor escenario. Fueron significativas las siguientes variables: resección completa ( $p=0,026$ ), volumen residual al alta ( $p=0,001$ ), volumen residual agrupado en restos mayores o menores a 2 cc ( $p=0,04$ ) y porcentaje de resección agrupado en mayor o menor al 95% ( $p=0,038$ ). Los pacientes que tuvieron resección completa al alta fueron independientes hasta los 15,2 meses que comenzaron con síntomas neurológicos respecto a los 9,391 meses de los pacientes que tuvieron resección parcial. De hecho, los pacientes con resección completa fueron completamente dependientes a los 17,577 meses del diagnóstico respecto a los 11,022 meses en aquellos pacientes con resección parcial,  $p=0,032$ . Tal como vemos en la tabla 35 el hecho de que el paciente se sometiera a re-intervención precoz no influyó en el estado funcional. Al contrario, los pacientes que se re-intervinieron fueron independientes durante más tiempo que aquellos que no se re-intervinieron. Por tanto, no debemos considerar que la re-intervención afecte de forma negativa a la funcionalidad de los pacientes, sino más bien todo lo contrario. Los pacientes que se re-intervinieron fueron independientes durante un tiempo similar a los pacientes que tuvieron resección completa desde el inicio y fue superior a los pacientes que no se re-intervinieron (17,286 meses en pacientes re-intervenidos, 17,3 meses en pacientes que no precisaban re-intervención y 11,068 en pacientes que no se re-intervinieron;  $p=0,125$ ). Estos resultados refuerzan los publicados por Sawaya y colaboradores en su estudio de las complicaciones relacionadas con las craneotomías en la que encontraron pocas complicaciones relacionadas con el número de craneotomías realizadas sobre los pacientes <sup>(13)</sup>.

c) Variables post-quirúrgicas.

Respecto a los factores post-quirúrgicos inmediatos que influyeron en el estado funcional de los pacientes a lo largo del tiempo se encontraron, como era de esperar, las complicaciones post-quirúrgicas. Sin embargo, esto fue así dependiendo de qué tipo de complicaciones presentase el paciente. En la tabla 36 vimos que pacientes que no tuvieron complicaciones precoces fueron dependientes a los 14,3 meses de media mientras que aquellos que tuvieron una hemiparesia transitoria lo fueron a los 16,7 meses, los que presentaron alteración del lenguaje lo fueron a los 15,75 meses y los que tuvieron fístula de LCR lo fueron a los 16 meses. Por el contrario, la presencia de infección o complicaciones médicas fueron las complicaciones que alteraron claramente el estado funcional de los pacientes. Por tanto, las complicaciones post-quirúrgicas

transitorias que se presentaron con síntomas neurológicos no se relacionaron con una peor funcionalidad de los pacientes a lo largo del seguimiento. Cuando analizamos el estado de los pacientes en el momento del alta vimos todos los pacientes salvo 1 se fueron de alta con un buen o excelente estado funcional, independientemente a haber tenido complicaciones post-quirúrgicas.

d) Recidiva.

Respecto a cómo influyó la recidiva de la enfermedad sobre el estado funcional de los pacientes, pudimos ver, en la tabla 55, que sólo el tipo de quimioterapia empleada en la recidiva tuvo relación estadísticamente significativa. La quimioterapia que se relacionó con una peor evolución clínica de los pacientes fue la temozolamida (a los 10,3 meses eran completamente dependientes). En el resto de quimioterapias empleadas la evolución fue muy similar: 19,5 meses para lomustina y bevacizumab, 20 meses en los pacientes que entraron en ensayo clínico y 21 meses para los tratados con PCV ( $p=0,017$ )<sup>(109)</sup>. Los estudios publicados al respecto, se centran principalmente en la influencia de la quimioterapia antes de la cirugía. Respecto a la temozolamida, ésta no parece influir de forma negativa en la calidad de vida antes de la cirugía y no influye ni positiva ni negativamente en el momento de la recidiva<sup>(111, 117)</sup>. Algunos estudios indican que el bevacizumab puede mejorar la calidad de vida de los pacientes, pero estos resultados no han sido consistentes a lo largo del tiempo y hace falta esperar nuevos estudios y sus resultados<sup>(94, 110)</sup>. En cuanto a los pacientes re-intervenidos, éstos presentaron dependencia parcial a los 18,3 meses y a los 19,667 meses dependencia total. Es decir, mejor que la temozolamida y similar al resto de las quimioterapias. Aunque sin relación estadística, cuando el motivo de la progresión fue la aparición de una nueva lesión, el paciente se mantenía independiente durante el mayor tiempo (23 meses) comparado con el resto de las posibles causas de recidiva (15 meses en el caso de aumento de la zona de contraste, 12 meses cuando hay deterioro clínico y 10 meses cuando existen varios motivos que justifican una recidiva). Por tanto, la recidiva por una nueva lesión supone que los pacientes tienen una mayor supervivencia y una mejor funcionalidad respecto al resto de causas de progresión.

Como resumen podemos decir que: a) preservar la funcionalidad de los pacientes diagnosticados de glioblastoma debe ser una prioridad en el manejo de los pacientes, b) las complicaciones post-quirúrgicas neurológicas suelen ser transitorias y no se relacionaron con un peor estado funcional, c) las complicaciones post-quirúrgicas médicas se relacionaron con un peor estado funcional, d) a pesar de las complicaciones post-quirúrgicas, los pacientes fueron dados de alta con un KPS bueno o excelente, e) la re-intervención precoz y la resección completa

se relacionaron con una mejor funcionalidad, f) el tratamiento de las recidivas con quimioterapia se relacionó con un mejor estado funcional que los pacientes que se re-intervenían y g) la quimioterapia de 2ª línea que se relaciona con una peor funcionalidad fue la temozolamida frente a las nitrosoureas que se relacionaron con un mejor estado funcional.

### 6.3. LIMITACIONES Y BONDADES

Durante la elaboración de nuestro trabajo hemos encontrado algunas dificultades o limitaciones que no han impedido el correcto desarrollo del estudio.

La principal dificultad la encontramos en el largo periodo de tiempo que necesitábamos para poder tener acceso a los datos. Al tratarse de un estudio de supervivencia era necesario que el evento “fallecimiento” sucediera. Esto implicaba un seguimiento de los pacientes durante años, lo cual podría haber supuesto la imposibilidad de llevar a cabo el estudio. A pesar de ello, hemos tenido la posibilidad de mantener el seguimiento durante todos estos años y obtener todas las variables necesarias. Al inicio del estudio, el Servicio Andaluz de Salud no disponía de una plataforma única para toda la comunidad. Si un paciente trasladaba su expediente y seguimiento a un hospital diferente al nuestro, perdíamos el seguimiento. A lo largo de estos años ese problema se ha solventado y el número de pacientes excluidos por hacer el seguimiento en otro hospital o ciudad, ha disminuido considerablemente. De hecho, esto ha permitido que haya sido posible la recogida de datos desde diferentes ciudades de la Comunidad Autónoma, según el lugar de trabajo de los investigadores a lo largo de estos años. Sin esta herramienta, la viabilidad del estudio habría sido mucho menor.

La principal limitación del estudio la encontramos en el número de pacientes. A pesar de que el glioblastoma es el tumor cerebral primario maligno más frecuente, su incidencia es baja. Esto implica un bajo número de pacientes por años. El servicio de neurocirugía del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla es el de mayor volumen de pacientes a nivel nacional, si este estudio podía hacerse de forma unicéntrica en algún servicio de neurocirugía, era en el nuestro. Para intentar tener el mayor número de pacientes posibles decidimos incluir pacientes durante 4 años. No obstante, no sólo influyó la baja incidencia de estos tumores sino también los estrictos criterios de inclusión. Queríamos obtener resultados fiables con el menor número de factores de confusión. Lo primero que establecimos fueron unos criterios de inclusión que nos permitieran tener una serie muy homogénea. Si comparamos con los estudios sobre glioblastoma que encontramos en la literatura, nuestro estudio cuenta con una serie sustancialmente más homogénea que la media. Por ello, aunque el número de pacientes podría

ser mayor, consideramos que nuestros resultados son fiables. De hecho, las relaciones estadísticamente significativas del análisis univariante aportan datos extrapolables a nuestra población. Creemos que la falta de significación en el análisis multivariante se debe, principalmente, al tamaño muestral. Esta creencia está respaldada por la catedrática de estadística encargada de realizar todo el análisis.

La mayoría de los pacientes con glioblastoma fallecen a los 2 años de ser diagnosticados, no obstante, hay pacientes cuya supervivencia es mayor. Por ello, en nuestra serie existen pacientes que, tras finalizar el periodo de seguimiento, no han fallecido. Aunque esto podría suponer una limitación en la obtención de los resultados, gracias a los test estadísticos empleados los resultados de nuestro estudio son fiables y no era preciso que toda la serie de pacientes hubiera fallecido al final del seguimiento.

Las características genéticas de los glioblastomas influyen en la supervivencia según diferentes estudios. Nuestro análisis patológico sólo incluye el estudio de la mutación IDH ya que es la única incluida en los criterios de la OMS de 2016 para el correcto diagnóstico de los glioblastomas. Aunque en la literatura recomiendan también la determinación de otros, como la metilación de MGMT, en nuestro hospital esa metilación no se analizaba en los años en los que el estudio fue llevado a cabo. Además, la presencia de la metilación influye en el tipo de tratamiento oncológico a elegir en pacientes mayores a 70 años. Sin embargo, nosotros sólo incluimos pacientes tratados según el protocolo Stupp. Aunque hubiéramos obtenido los datos sobre dicha metilación, los pacientes y los resultados seguirían siendo los mismos. Consideramos que la determinación del IDH es suficiente para dar respuesta a nuestra hipótesis de trabajo y objetivos establecidos.

La valoración del resultado de la RMN control y la medición de la volumetría pueden estar sujetos a variaciones interobservador. El hecho de que las mediciones objetivas de volumetría las haya realizado únicamente una persona puede suponer un sesgo. No obstante, esta persona es la que ha realizado las mediciones de todas las resonancias. Por tanto, la metodología empleada en todas las resonancias ha sido la misma. El resultado de nuestra valoración se comparaba con los informes emitidos por los radiólogos. Esta variable no ha sido analizada en nuestro estudio, pero las RMN de control ambulatoria en las que nosotros considerábamos recidiva, coincidían con el criterio de los compañeros de radiología.

En cuanto a la técnica quirúrgica, ésta se ha realizado con medios habituales en un quirófano de neurocirugía como son el neuro-navegador y la ecografía. Ambas técnicas ayudan al cirujano a localizar el tumor, pero no son técnicas que permitan aumentar considerablemente el número

de resecciones completas. No obstante, a pesar de ello y gracias al apoyo de la resonancia post-quirúrgica y a las re-intervenciones, tenemos una tasa muy alta de resecciones completas. Creemos que sería obligatorio que todos los servicios de neurocirugía que dispongan de técnicas más avanzadas como son la resonancia intra-operatoria o la fluorescencia 5ALA publicaran estudios comparando la supervivencia antes y después de estas técnicas, para valorar si efectivamente ésta son herramientas útiles y eficientes o, por el contrario, incrementan los costes sin aumentar la supervivencia. En nuestro servicio, a partir de 2018 comenzaron las resecciones guiadas con 5ALA, por lo que estamos llevando a cabo el pertinente estudio para comparar ambas series y valorar nuestros resultados.

Los aspectos más relevantes de nuestro trabajo y nuestra serie son: por un lado, es la única serie existente a día de hoy que valora los resultados de las re-intervenciones precoces. Desconocemos si la falta de estudios al respecto se debe a que no se realizan re-intervenciones precoces o a que los resultados de otros servicios no han sido publicados. En 2020 publicamos un artículo sobre las re-intervenciones ya que consideramos que nuestros resultados abren la puerta a un nuevo enfoque terapéutico que debe ser tenido muy en cuenta en el manejo de esta patología.

Por otro lado, queremos resaltar el estrecho seguimiento que se realiza sobre cada uno de los pacientes. Desde que el paciente es diagnosticado se realiza un seguimiento conjunto por todos los servicios implicados mediante la realización de un comité neuro-oncológico semanal. La existencia de este comité permitió que los pacientes se valoraran por todos los especialistas desde el inicio. La valoración de la resonancia inicial en el comité es pieza fundamental del proceso ya que se establece el objetivo quirúrgico. Igualmente, la valoración de la resonancia de control post-quirúrgica ayuda a tomar la decisión sobre la re-intervención precoz. Durante el seguimiento ambulatorio, cuando se produjo la recidiva, el caso es llevado al comité para la decisión consensuada del tratamiento más adecuado para cada paciente.

En cuanto el estado funcional de los pacientes, en la literatura existen muchos estudios que tratan este tema. Sin embargo, suelen ser estudios englobados en los ensayos clínicos de nuevos quimioterápicos. Además, aunque emplean escalas específicas neurológicas, éstas suelen ser muy complejas para los pacientes. El hecho de que exista un gran número de escalas hace que cada estudio utilice escalas diferentes y, por tanto, los resultados no sean comparables. Por ello, insistimos en defender el empleo de la escala de Karnofsky para ofrecer unos datos sencillos, entendibles, extrapolables y comparables. Nuestro estudio es uno de los pocos existentes que

valora aquellas variables terapéuticas que ayudan a mejorar el Karnofsky de los pacientes. Lo cual, dada la baja supervivencia de los glioblastomas, nos pareció interesante, útil y necesario.



# 7. CONCLUSIONES

---

1. Debemos realizar una resección completa de la lesión (VR = 0 cc) siempre que la localización tumoral lo permita (*conclusión referida al objetivo específico 2 y 3*).
2. Los pacientes con resección completa fueron los que tuvieron mayor supervivencia y mejor estado funcional (*conclusión referida al objetivo específico 2 y 3*).
3. Si no es posible la resección completa, se aconseja que el resto tumoral sea  $\leq 2$  cc ya que a menor volumen residual mayor fue la supervivencia (*conclusión referida al objetivo específico 3*).
4. Para valorar el resultado quirúrgico es más adecuado medir el volumen residual que el porcentaje de resección conseguido (*conclusión referida al objetivo específico 3*).
5. La captación de contraste lineal-grueso y nodular en la RMN de control post-quirúrgica debemos considerarlas restos tumorales (*conclusión referida a los objetivos específicos 1 y 2*).
6. Los pacientes que tengan restos tumorales deben re-intervenirse en el mismo ingreso siempre y cuando la lesión no esté en zona elocuente y la situación clínica lo permita (*conclusión referida a la hipótesis de trabajo, al objetivo principal y al objetivo específico 2*).
7. La re-intervención precoz en el mismo ingreso mejoró la supervivencia y alargó el tiempo de independencia funcional (*conclusión referida a la hipótesis de trabajo, al objetivo principal y al objetivo específico 2*).
8. La mayoría de los pacientes re-intervenidos tenían restos nodulares en la RMN de control tras la primera cirugía (*conclusión referida a la hipótesis de trabajo, al objetivo principal y al objetivo específico 2*).
9. La re-intervención en la recidiva no debemos considerarla como el tratamiento de primera elección, salvo en casos seleccionados (*conclusión referida al objetivo específico 4*).
10. En la recidiva, cuando no sea posible incluir en ensayos clínicos, se aconseja emplear fármacos tipo nitrosoureas mejor que temozolamida (*conclusión referida al objetivo específico 4*).
11. La recidiva por aparición de una nueva lesión se relacionó con un mejor pronóstico vital y funcional. Se trataron principalmente con nitrosoureas (*conclusión referida al objetivo específico 4*).

12. La monitorización del paciente a través de un comité neuro-oncológico permite ofrecer el mejor tratamiento en cada fase de la enfermedad (*conclusión referida a la hipótesis de trabajo*).

# 8. REFERENCIAS

---

1. Moton S, Elbanan M, Zinn PO, Colen RR. Imaging Genomics of Glioblastoma: Biology, Biomarkers, and Breakthroughs. *Top Magn Reson Imaging*. 2015;24(3):155-63.
2. Ray SK, editor. *Glioblastoma: molecular mechanisms of pathogenesis and current therapeutic strategies*. Dordrecht ; New York: Springer; 2010. 431 p.
3. Karsy M, Gelbman M, Shah P, Balumbu O, Moy F, Arslan E. Established and emerging variants of glioblastoma multiforme: review of morphological and molecular features. *Folia Neuropathol*. 2012;50(4):301-21.
4. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro-Oncology*. 2021;23(8):1231-51.
5. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol*. 2016;131(6):803-20.
6. Nakazato Y. [The 4th Edition of WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System published in 2007]. *No Shinkei Geka*. 2008;36(6):473-91.
7. Masui K, Mischel PS, Reifenberger G. Molecular classification of gliomas. *Handb Clin Neurol*. 2016;134:97-120.
8. Weller M, van den Bent M, Tonn JC, Stupp R, Preusser M, Cohen-Jonathan-Moyal E, et al. European Association for Neuro-Oncology (EANO) guideline on the diagnosis and treatment of adult astrocytic and oligodendroglial gliomas. *The Lancet Oncology*. 2017;18(6):e315-29.
9. Balañá C, Alonso M, Hernandez A, Perez-Segura P, Pineda E, Ramos A, et al. SEOM clinical guidelines for anaplastic gliomas (2017). *Clinical and Translational Oncology*. 2018;20(1):16-21.
10. Moritani T, Ekholm S, Westesson P-L. *Diffusion-weighted MR imaging of the brain: with 11 tables*. Berlin: Springer; 2005. 229 p.
11. Pineda E, Martinez-Garcia M, Estival A, Gil-Gil M, Del Barco S, Gallego O, et al. Long-term survivors (LTS) in glioblastoma (GBM) patients (pts) homogeneously treated with the Stupp regimen, clinical and molecular characteristics (MGMT and IDH1 status). Initial results from the GLIOCAT study. *Annals of Oncology [Internet]*. 2016 ;27(suppl\_6). 347p.

12. Anil R, Colen RR. Imaging Genomics in Glioblastoma Multiforme: A Predictive Tool for Patients Prognosis, Survival, and Outcome. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2016;24(4):731-40.
13. Sawaya R, Hammoud M, Schoppa D, Hess KR, Wu SZ, Shi WM, et al. Neurosurgical outcomes in a modern series of 400 craniotomies for treatment of parenchymal tumors. *Neurosurgery*. 1998;42(5):1044-55.
14. Lacroix M, Abi-Said D, Fournay DR, Gokaslan ZL, Shi W, DeMonte F, et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *Journal of Neurosurgery*. 2001;95(2):190-8.
15. Shergalis A, Bankhead A, Luesakul U, Muangsin N, Neamati N. Current Challenges and Opportunities in Treating Glioblastoma. *Pharmacol Rev*. 2018;70(3):412-45.
16. Roger Stupp, M.D., Warren P. Mason, M.D., Martin J. van den Bent, M.D., Michael Weller, M.D, et al. Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma. *The New England Journal of Medicine*. 2005;352: 987-96
17. Phillips HS, Kharbanda S, Chen R, Forrest WF, Soriano RH, Wu TD, et al. Molecular subclasses of high-grade glioma predict prognosis, delineate a pattern of disease progression, and resemble stages in neurogenesis. *Cancer Cell*. 2006;9(3):157-73.
18. Yoon S-J, Shim J-K, Chang JH, Moon JH, Roh T-H, Sung KS, et al. Tumor Mesenchymal Stem-Like Cell as a Prognostic Marker in Primary Glioblastoma. *Stem Cells Int*. 2016;2016:6756983. 7p
19. Shahar T, Rozovski U, Hess KR, Hossain A, Gumin J, Gao F, et al. Percentage of mesenchymal stem cells in high-grade glioma tumor samples correlates with patient survival. *Neuro-Oncology*. 2016; 19(5): 660-68.
20. Karsy M, Neil JA, Guan J, Mahan MA, Mark MA, Colman H, et al. A practical review of prognostic correlations of molecular biomarkers in glioblastoma. *Neurosurg Focus*. 2015;38(3):E4.
21. Siegal T. Clinical impact of molecular biomarkers in gliomas. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2015;22(3):437-44.
22. Ohno M, Narita Y, Miyakita Y, Matsushita Y, Arita H, Yonezawa M, et al. Glioblastomas with *IDH1/2* mutations have a short clinical history and have a favorable clinical outcome. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2016;46(1):31-9.
23. Beiko J, Suki D, Hess KR, Fox BD, Cheung V, Cabral M, et al. IDH1 mutant malignant astrocytomas are more amenable to surgical resection and have a survival benefit associated with maximal surgical resection. *Neuro-oncology*. 2014;16(1):81-91.
24. Weller M, Butowski N, Tran DD, Recht LD, Lim M, Hirte H, et al. Rindopepimut with temozolomide for patients with newly diagnosed, EGFRvIII-expressing glioblastoma (ACT IV): a randomised, double-blind, international phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2017;18(10):1373-85.

25. Schuster J, Lai RK, Recht LD, Reardon DA, Paleologos NA, Groves MD, et al. A phase II, multicenter trial of rindopepimut (CDX-110) in newly diagnosed glioblastoma: the ACT III study. *Neuro-Oncology*. 2015;17(6):854-61.
26. Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong TS, Wefel JS, Blumenthal DT, Vogelbaum MA, et al. A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med*. 2014;370(8):699-708.
27. Hong EK, Choi SH, Shin DJ, Jo SW, Yoo R-E, Kang KM, et al. Radiogenomics correlation between MR imaging features and major genetic profiles in glioblastoma. *European Radiology* [Internet]. 2018; 20 : 120-27
28. Zinn PO, Mahajan B, Majadan B, Sathyan P, Singh SK, Majumder S, et al. Radiogenomic mapping of edema/cellular invasion MRI-phenotypes in glioblastoma multiforme. *PLoS ONE*. 2011;6(10):e25451.
29. Zinn PO, Sathyan P, Mahajan B, Bruyere J, Hegi M, Majumder S, et al. A novel volume-age-KPS (VAK) glioblastoma classification identifies a prognostic cognate microRNA-gene signature. *PLoS ONE*. 2012;7(8):e41522.
30. Gevaert O, Mitchell LA, Achrol AS, Xu J, Echegaray S, Steinberg GK, et al. Glioblastoma Multiforme: Exploratory Radiogenomic Analysis by Using Quantitative Image Features. *Radiology*. 2015;276(1):313.
31. Ellingson BM. Radiogenomics and Imaging Phenotypes in Glioblastoma: Novel Observations and Correlation with Molecular Characteristics. *Current Neurology and Neuroscience Reports* [Internet]. 2015;15(1). 459-64
32. Wang K, Wang Y, Fan X, Wang J, Li G, Ma J, et al. Radiological features combined with IDH1 status for predicting the survival outcome of glioblastoma patients. *Neuro-oncology*. 2016;18(4):589-97.
33. Naeini KM, Pope WB, Cloughesy TF, Harris RJ, Lai A, Eskin A, et al. Identifying the mesenchymal molecular subtype of glioblastoma using quantitative volumetric analysis of anatomic magnetic resonance images. *Neuro-oncology*. 2013;15(5):626-34.
34. Hirai T, Murakami R, Nakamura H, Kitajima M, Fukuoka H, Sasao A, et al. Prognostic value of perfusion MR imaging of high-grade astrocytomas: long-term follow-up study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008;29(8):1505-10.
35. Romano A, Pasquini L, Di Napoli A, Tavanti F, Boellis A, Rossi Espagnet MC, et al. Prediction of survival in patients affected by glioblastoma: histogram analysis of perfusion MRI. *Journal of Neuro-Oncology* [Internet]. 2018
36. Bag AK, Cezayirli PC, Davenport JJ, Gaddikeri S, Fathallah-Shaykh HM, Cantor A, et al. Survival analysis in patients with newly diagnosed primary glioblastoma multiforme using pre- and post-treatment peritumoral perfusion imaging parameters. *Journal of Neuro-Oncology*. 2014;120(2):361-70.
37. Luca DSD, Stoisa D, Mondello E, Vietti J, Casas G, Florenzano N, et al. UTILIDAD DEL MAPA ADC EN LA CARACTERIZACIÓN DE TUMORES ENCEFÁLICOS. 2004;68:7.

38. Domínguez-Pinilla N, Martínez de Aragón A, Diéguez Tapias S, Toldos O, Hinojosa Bernal J, Rigal Andrés M, et al. Evaluating the apparent diffusion coefficient in MRI studies as a means of determining paediatric brain tumour stages. *Neurología (English Edition)*. 2016;31(7):459-65.
39. Murakami R, Sugahara T, Nakamura H, Hirai T, Kitajima M, Hayashida Y, et al. Malignant Supratentorial Astrocytoma Treated with Postoperative Radiation Therapy: Prognostic Value of Pretreatment Quantitative Diffusion-weighted MR Imaging. *Radiology*. 2007;243(2):493-9.
40. Wen Q, Jalilian L, Lupo JM, Li Y, Roy R, Molinaro AM, et al. Association of Diffusion and Anatomic Imaging Parameters with Survival for Patients with Newly Diagnosed Glioblastoma Participating in Two Different Clinical Trials. *Translational Oncology*. 2015;8(6):446-55.
41. Gupta A, Young RJ, Karimi S, Sood S, Zhang Z, Mo Q, et al. Isolated Diffusion Restriction Precedes the Development of Enhancing Tumor in a Subset of Patients with Glioblastoma. *American Journal of Neuroradiology*. 2011;32(7):1301-6.
42. Higano S, Yun X, Kumabe T, Watanabe M, Mugikura S, Umetsu A, et al. Malignant Astrocytic Tumors: Clinical Importance of Apparent Diffusion Coefficient in Prediction of Grade and Prognosis. *Radiology*. 2006;241(3):839-46.
43. Tejada Solís S, Plans Ahicart G, Iglesias Lozano I, de Quintana Schmidt C, Fernández Coello A, Hostalot Panisello C, et al. Consenso sobre guías de tratamiento de los glioblastomas elaborado por el Grupo de Trabajo de Neurooncología (GTNO) de la SENEC. *Neurocirugía*. 2020;31(6):289-98.
44. Brown TJ, Brennan MC, Li M, Church EW, Brandmeir NJ, Rakszawski KL, et al. Association of the Extent of Resection With Survival in Glioblastoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncology*. 2016;2(11):1460.
45. Li X-Z, Li Y-B, Cao Y, Li P-L, Liang B, Sun J-D, et al. Prognostic implications of resection extent for patients with glioblastoma multiforme: a meta-analysis. *J Neurosurg Sci*. 2017;61(6):631-9.
46. Orringer D, Lau D, Khatri S, Zamora-Berridi GJ, Zhang K, Wu C, et al. Extent of resection in patients with glioblastoma: limiting factors, perception of resectability, and effect on survival: Clinical article. *Journal of Neurosurgery*. 2012;117(5):851-9.
47. Almeida JP, Chaichana KL, Rincon-Torroella J, Quinones-Hinojosa A. The Value of Extent of Resection of Glioblastomas: Clinical Evidence and Current Approach. *Current Neurology and Neuroscience Reports [Internet]*. 2015;15(2). 15-517
48. Pseudo Martínez JV, González-Darder JM, Felú Tatay R, Gil Salú JL, Belloch Ugarte V, Vera Román J. Valoración del grado de resección de los gliomas supratentoriales de alto grado con resonancia magnética postoperatoria precoz. *Neurocirugía*. 2001;12(1):43-50.
49. Chaichana KL, Jusue-Torres I, Navarro-Ramirez R, Raza SM, Pascual-Gallego M, Ibrahim A, et al. Establishing percent resection and residual volume thresholds affecting survival and recurrence for patients with newly diagnosed intracranial glioblastoma. *Neuro-Oncology*. 2014;16(1):113-22.

50. Duffau H. Is Supratotal Resection of Glioblastoma in Noneloquent Areas Possible? *World Neurosurgery*. 2014;82(1-2):e101-3.
51. Grabowski MM, Recinos PF, Nowacki AS, Schroeder JL, Angelov L, Barnett GH, et al. Residual tumor volume versus extent of resection: predictors of survival after surgery for glioblastoma: Clinical article. *Journal of Neurosurgery*. 2014;121(5):1115-23.
52. Sanai N, Polley M-Y, McDermott MW, Parsa AT, Berger MS. An extent of resection threshold for newly diagnosed glioblastomas: Clinical article. *Journal of Neurosurgery*. 2011;115(1):3-8.
53. Chaichana KL, Cabrera-Aldana EE, Jusue-Torres I, Wijesekera O, Olivi A, Rahman M, et al. When Gross Total Resection of a Glioblastoma Is Possible, How Much Resection Should Be Achieved? *World Neurosurgery*. 2014;82(1-2):e257-65.
54. Awad A-W, Karsy M, Sanai N, Spetzler R, Zhang Y, Xu Y, et al. Impact of removed tumor volume and location on patient outcome in glioblastoma. *Journal of Neuro-Oncology*. 2017;135(1):161-71.
55. Li YM, Suki D, Hess K, Sawaya R. The influence of maximum safe resection of glioblastoma on survival in 1229 patients: Can we do better than gross-total resection? *Journal of Neurosurgery*. 2016;124(4):977-88.
56. Eyüpoglu IY, Hore N, Merkel A, Buslei R, Buchfelder M, Savaskan N. Supra-complete surgery *via* dual intraoperative visualization approach (DiVA) prolongs patient survival in glioblastoma. *Oncotarget [Internet]*. 2016 ;7(18).25755-68
57. Beiko J, Suki D, Hess KR, Fox BD, Cheung V, Cabral M, et al. IDH1 mutant malignant astrocytomas are more amenable to surgical resection and have a survival benefit associated with maximal surgical resection. *Neuro-Oncology*. 2014;16(1):81-91.
58. Delgado-López PD, Corrales-García EM. Survival in glioblastoma: a review on the impact of treatment modalities. *Clinical and Translational Oncology*. 2016;18(11):1062-71.
59. Jenkinson MD, Barone DG, Bryant A, Vale L, Bulbeck H, Lawrie TA, et al. Intraoperative imaging technology to maximise extent of resection for glioma. *Cochrane Gynaecological, Neuro-oncology and Orphan Cancer Group, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]*. 2018
60. Garzon-Muvdi T, Kut C, Li X, Chaichana KL. Intraoperative imaging techniques for glioma surgery. *Future Oncology*. 2017;13(19):1731-45.
61. Coburger J, Nabavi A, König R, Wirtz CR, Pala A. Contemporary use of intraoperative imaging in glioma surgery: A survey among EANS members. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2017;163:133-41.
62. Familiari P, Frati A, Pesce A, Miscusi M, Cimatti M, Raco A. The Real impact of Intraoperative MRI in newly diagnosed Glioblastoma Multiforme Resection: an Observational Analytic Cohort study from a Single Surgeon Experience. *World Neurosurgery [Internet]*. 2018; 116:9-17

63. Kubben PL, ter Meulen KJ, Schijns OE, ter Laak-Poort MP, van Overbeeke JJ, Santbrink H van. Intraoperative MRI-guided resection of glioblastoma multiforme: a systematic review. *The Lancet Oncology*. 2011;12(11):1062-70.
64. Wu J-S, Gong X, Song Y-Y, Zhuang D-X, Yao C-J, Qiu T-M, et al. 3.0-T Intraoperative Magnetic Resonance Imaging-Guided Resection in Cerebral Glioma Surgery: Interim Analysis of a Prospective, Randomized, Triple-Blind, Parallel-Controlled Trial. *CLINICAL NEUROSURGERY*. 2014:10.
65. García-Baizán A, Tomás-Biosca A, Bartolomé Leal P, Domínguez PD, García de Eulate Ruiz R, Tejada S, et al. Resonancia magnética intraoperatoria de 3 teslas: Nuestra experiencia en patología tumoral. *Radiología*. 2018;60(2):136-42.
66. Senft C, Franz K, Ulrich CT, Bink A, Szelényi A, Gasser T, et al. Low field intraoperative MRI-guided surgery of gliomas: A single center experience. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2010;112(3):237-43.
67. Kuhnt D, Becker A, Ganslandt O, Bauer M, Buchfelder M, Nimsky C. Correlation of the extent of tumor volume resection and patient survival in surgery of glioblastoma multiforme with high-field intraoperative MRI guidance. *Neuro-Oncology*. 2011;13(12):1339-48.
68. Napolitano M, Vaz G, Lawson TM, Docquier M-A, van Maanen A, Duprez T, et al. Glioblastoma surgery with and without intraoperative MRI at 3.0T. *Neurochirurgie*. 2014;60(4):143-50.
69. Coburger J, Segovia von Riehm J, Ganslandt O, Wirtz CR, Renovanz M. Is There an Indication for Intraoperative MRI in Subtotal Resection of Glioblastoma? A Multicenter Retrospective Comparative Analysis. *World Neurosurgery*. 2018;110:e389-97.
70. Khan I, Waqas M, Shamim MS. *EVIDENCE BASED NEURO-ONCOLOGY*. :2.
71. Adamson DC, Halani S. Clinical utility of 5-aminolevulinic acid HCl to better visualize and more completely remove gliomas. *OncoTargets and Therapy*. 2016;Volume 9:5629-42.
72. Díez Valle R, Tejada Solis S. To what extent will 5-aminolevulinic acid change the face of malignant glioma surgery? *CNS Oncology*. 2015;4(4):265-72.
73. Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, Zanella F, Reulen H-J. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *The Lancet Oncology*. 2006;7(5):392-401.
74. Delgado-López PD, Corrales-García EM. Survival in glioblastoma: a review on the impact of treatment modalities. *Clinical and Translational Oncology*. 2016;18(11):1062-71.
75. Aldave G, Tejada S, Pay E, Marigil M, Bejarano B, Idoate MA, et al. Prognostic Value of Residual Fluorescent Tissue in Glioblastoma Patients After Gross Total Resection in 5-Aminolevulinic Acid-Guided Surgery: *Neurosurgery*. 2013;72(6):915-21.
76. Barone DG, Lawrie TA, Hart MG. Image guided surgery for the resection of brain tumours. *Cochrane Gynaecological, Neuro-oncology and Orphan Cancer Group, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]*. 2014

77. Schucht P, Knittel S, Slotboom J, Seidel K, Murek M, Jilch A, et al. 5-ALA complete resections go beyond MR contrast enhancement: shift corrected volumetric analysis of the extent of resection in surgery for glioblastoma. *Acta Neurochirurgica*. 2014;156(2):305-12.
78. Mahboob S, McPhillips R, Qiu Z, Jiang Y, Meggs C, Schiavone G, et al. Intraoperative Ultrasound-Guided Resection of Gliomas: A Meta-Analysis and Review of the Literature. *World Neurosurgery*. 2016;92:255-63.
79. Solheim O, Selbekk T, Jakola AS, Unsgård G. Ultrasound-guided operations in unselected high-grade gliomas—overall results, impact of image quality and patient selection. *Acta Neurochirurgica*. 2010;152(11):1873-86.
80. Prada F, Bene MD, Fornaro R, Vetrano IG, Martegani A, Aiani L, et al. Identification of residual tumor with intraoperative contrast-enhanced ultrasound during glioblastoma resection. *Neurosurgical Focus*. 2016;40(3):E7.
81. Neidert MC, Hostettler IC, Burkhardt J-K, Mohme M, Held U, Kofmehl R, et al. The influence of intraoperative resection control modalities on survival following gross total resection of glioblastoma. *Neurosurgical Review*. 2016;39(3):401-9.
82. Bello L, Castellano A, Fava E, Casaceli G, Riva M, Scotti G, et al. Intraoperative use of diffusion tensor imaging fiber tractography and subcortical mapping for resection of gliomas: technical considerations. *Neurosurgical Focus*. 2010;28(2):E6.
83. Wolbers JG. Novel strategies in glioblastoma surgery aim at safe, supra-maximum resection in conjunction with local therapies. *Chinese Journal of Cancer*. 2014;33(1):8-15.
84. De Witt Hamer PC, Robles SG, Zwinderman AH, Duffau H, Berger MS. Impact of Intraoperative Stimulation Brain Mapping on Glioma Surgery Outcome: A Meta-Analysis. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(20):2559-65.
85. Smets T, Lawson TM, Grandin C, Jankovski A, Raftopoulos C. Immediate post-operative MRI suggestive of the site and timing of glioblastoma recurrence after gross total resection: a retrospective longitudinal preliminary study. *European Radiology*. 2013;23(6):1467-77.
86. Majós C, Cos M, Castañer S, Gil M, Plans G, Lucas A, et al. Early post-operative magnetic resonance imaging in glioblastoma: correlation among radiological findings and overall survival in 60 patients. *European Radiology*. 2016;26(4):1048-55.
87. Ekinci G, Akpınar İN, Baltacıoğlu F, Erzen C, Kılıç T, Elmacı İ, et al. Early-postoperative magnetic resonance imaging in glial tumors: prediction of tumor regrowth and recurrence. *European Journal of Radiology*. 2003;45(2):99-107.
88. Schucht P, Murek M, Jilch A, Seidel K, Hewer E, Wiest R, et al. Early Re-Do Surgery for Glioblastoma Is a Feasible and Safe Strategy to Achieve Complete Resection of Enhancing Tumor. Elder JB, editor. *PLoS ONE*. 2013;8(11):e79846.
89. Troya-Castilla M, Kaen A, Márquez-Rivas FJ, Infante-Cossio P, Rius Díaz F, Narros Gimenez JL, et al. Impact of Early Reoperation on the Prognosis of Patients Operated on for Glioblastoma. *World Neurosurgery*. 2020;139:e592-600.

90. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, Fisher B, Belanger K, Hau P, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol*. 2009;10:8.
91. Yang L-J, Zhou C-F, Lin Z-X. Temozolomide and Radiotherapy for Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme: A Systematic Review. *Cancer Investigation*. 2014;32(2):31-6.
92. Weller M, van den Bent M, Preusser M, Le Rhun E, Tonn JC, Minniti G, et al. EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. *Nat Rev Clin Oncol*. 2021;18(3):170-86.
93. Brehmer S, Grimm MA, Förster A, Seiz-Rosenhagen M, Welzel G, Stieler F, et al. Study Protocol: Early Stereotactic Gamma Knife Radiosurgery to Residual Tumor After Surgery of Newly Diagnosed Glioblastoma (Gamma-GBM). *Neurosurgery [Internet]*. 2018; 64 (6): 45-9
94. Guía geino de manejo del paciente con glioblastoma junio 2016. Grupo Español de Investigación en Neurooncología. 2016
95. Seystahl K, Wick W, Weller M. Therapeutic options in recurrent glioblastoma—An update. *Critical Reviews in Oncology / Hematology*. 2016;99:389-389-408.
96. McBain C, Lawrie TA, Rogozińska E, Kernohan A, Robinson T, Jefferies S. Treatment options for progression or recurrence of glioblastoma: a network meta-analysis. *Cochrane Gynaecological, Neuro-oncology and Orphan Cancer Group, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2021
97. Piper RJ, Senthil KK, Yan J-L, Price SJ. Neuroimaging classification of progression patterns in glioblastoma: a systematic review. *Journal of Neuro-Oncology*. 2018
98. Macdonald DR, Cascino TL, Jr SCS, Cairncross JG. Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. *Journal of Clinical Oncology*. 2016.
99. Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, Cloughesy TF, Sorensen AG, Galanis E, et al. Updated Response Assessment Criteria for High-Grade Gliomas: Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(11):1963-72.
100. Delgado-López PD, Riñones-Mena E, Corrales-García EM. Treatment-related changes in glioblastoma: a review on the controversies in response assessment criteria and the concepts of true progression, pseudoprogression, pseudoresponse and radionecrosis. *Clin Transl Oncol*. 2017; 120: 846-53.
101. Montemurro N, Perrini P, Blanco MO, Vannozzi R. Second surgery for recurrent glioblastoma: A concise overview of the current literature. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2016;142:60-4.
102. Bloch O, Han SJ, Cha S, Sun MZ, Aghi MK, McDermott MW, et al. Impact of extent of resection for recurrent glioblastoma on overall survival: Clinical article. *Journal of Neurosurgery*. 2012;117(6):1032-8.

103. Oppenlander ME, Wolf AB, Snyder LA, Bina R, Wilson JR, Coons SW, et al. An extent of resection threshold for recurrent glioblastoma and its risk for neurological morbidity: Clinical article. *Journal of Neurosurgery*. 2014;120(4):846-53.
104. Suchorska B, Weller M, Tabatabai G, Senft C, Hau P, Sabel MC, et al. Complete resection of contrast-enhancing tumor volume is associated with improved survival in recurrent glioblastoma—results from the DIRECTOR trial. *Neuro-Oncology*. 2016;18(4):549-56.
105. Yong RL, Wu T, Mihatov N, Shen MJ, Brown MA, Zaghoul KA, et al. Residual tumor volume and patient survival following reoperation for recurrent glioblastoma: Clinical article. *Journal of Neurosurgery*. 2014;121(4):802-9.
106. Tully PA, Gogos AJ, Love C, Liew D, Drummond KJ, Morokoff AP. Reoperation for Recurrent Glioblastoma and Its Association With Survival Benefit: *Neurosurgery*. 2016;79(5):678-89.
107. Henriksson R, Asklund T, Poulsen HS. Impact of therapy on quality of life, neurocognitive function and their correlates in glioblastoma multiforme: a review. *J Neurooncol*. 2011;104(3):639-46.
108. E B, G L, I G, E C, A P, V Z. Neurocognitive functions and health-related quality of life in glioblastoma patients: a concise review of the literature. *European journal of cancer care. Eur J Cancer Care (Engl)*; 2019; 28 e12410.
109. Weller J, Tzaridis T, Mack F, Steinbach JP, Schlegel U, Hau P, et al. Health-related quality of life and neurocognitive functioning with lomustine–temozolomide versus temozolomide in patients with newly diagnosed, MGMT-methylated glioblastoma (CeTeG/NOA-09): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2019;20(10):1444-53.
110. Sinha R, Stephenson JM, Price SJ. A systematic review of cognitive function in patients with glioblastoma undergoing surgery. *Neuro-Oncology Practice [Internet]*. 2019; 7(2): 131-42.
111. Flechl B, Sax C, Ackerl M, Crevenna R, Woehrer A, Hainfellner J, et al. The course of quality of life and neurocognition in newly diagnosed patients with glioblastoma. *Radiotherapy and Oncology*. 2017;125(2):228-33.
112. Raju B, Reddy NK. Perspectives of Glioblastoma Patients on Death and Dying: A Qualitative Study. 2018; 24 (3) : 320-24.
113. Sanai N, Berger MS. GLIOMA EXTENT OF RESECTION AND ITS IMPACT ON PATIENT OUTCOME. *Neurosurgery*. 2008;62(4):753-66.
114. Almenawer SA, Badhiwala JH, Alhazzani W, Greenspoon J, Farrokhyar F, Yarascavitch B, et al. Biopsy versus partial versus gross total resection in older patients with high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis. *Neuro-Oncology*. 2015;17(6):868-81.
115. Senft C, Bink A, Franz K, Vatter H, Gasser T, Seifert V. Intraoperative MRI guidance and extent of resection in glioma surgery: a randomised, controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2011;12(11):997-1003.

116. Mallick S, Benson R, Hakim A, Rath GK. Management of glioblastoma after recurrence: A changing paradigm. *Journal of the Egyptian National Cancer Institute*. 2016;28(4):199-210.
117. Gately L, McLachlan S, Dowling A, Philip J. Life beyond a diagnosis of glioblastoma: a systematic review of the literature. *J Cancer Surviv*. 2017;11(4):447-52.