

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ
FACULTAD DE MEDICINA
TRABAJO FIN DE GRADO EN MEDICINA



Título del Trabajo Fin de Grado: grado de resección en pacientes con glioblastoma: factores predictivos.

AUTOR: Laso Seller, Patricia.

TUTOR: González, Pablo.

COTUTOR: Abarca, Javier.

Curso académico 2023-2024

Convocatoria de Mayo.

ÍNDICE

RESUMEN

ABSTRACT

1. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

1.1. Introducción

1.2. Objetivos

2. MATERIAL Y MÉTODOS

2.1. Diseño del estudio

2.2. Población a estudio y recopilación de datos

2.3. Consideraciones éticas

2.4. Análisis estadístico

3. RESULTADOS

3.1. Características de la población estudiada

3.2. Estudio de las variables

3.2.1. Volumen prequirúrgico

3.2.2. Edad

3.2.3. *Karnofsky*

3.2.4. Variables no significativas

4. DISCUSIÓN

5. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

6. CONCLUSIONES

7. BIBLIOGRAFÍA

Grado de resección en pacientes con glioblastoma: factores predictivos.

RESUMEN

Introducción: El glioblastoma es el tumor primario más maligno y mortal en los adultos. Actualmente no existe un tratamiento curativo, únicamente se consigue un aumento en la supervivencia del paciente con el mejor tratamiento quirúrgico y complementarios posteriores. Debido a ello, se necesita investigación y estudios para valorar la mejor forma de conseguir una exéresis del tumor lo más amplia posible y con ello, un menor volumen residual postquirúrgico sobre el que aplicar el tratamiento oncológico. Es por esta necesidad por la cual se ha realizado este estudio, para valorar aquellos factores preoperatorios e intraoperatorios que pueden predecir o mejorar la resección de dichos tumores.

Objetivos: el objetivo principal de este trabajo es analizar los factores pre e intraoperatorios que influyen en el grado de reseccabilidad de glioblastomas en una serie de pacientes. El objetivo de forma secundaria es predecir de una forma aproximada qué pacientes pueden beneficiarse de una cirugía que pueda alcanzar la máxima resección posible evitando secuelas neurológicas y de esta forma aumentar la supervivencia libre de progresión, así como la supervivencia total.

Material y métodos: se trata de un estudio observacional descriptivo retrospectivo que incluye una serie de pacientes operados de glioblastoma en el Hospital General Universitario Doctor Balmis de Alicante entre los periodos de 2020-2023. Se han excluido las intervenciones quirúrgicas cuyos fines no fueran de resección. La base del análisis se ha realizado mediante la medición del volumen tumoral en la resonancia magnética (RMN) protocolo T1 con gadolinio antes y después de la cirugía.

Resultados: se incluyó un total de 50 pacientes. La media de edad fue de 64,18 años. Se ha obtenido un riesgo aumentado de tener mayor volumen residual postquirúrgico cuanto mayor es el volumen preoperatorio obtenido mediante la RMN, resultando este parámetro significativo. Otros parámetros que parecen presentar una tendencia a ser estadísticamente significativos son la edad y la puntuación en la escala *Karnofsky*.

Conclusiones: En nuestro trabajo encontramos que el único factor que muestra una asociación significativa con mejorar el grado de resección en glioblastomas es tener un menor volumen tumoral preoperatorio. Existe una necesidad de seguir investigando más sobre aquellos factores que son relevantes para aumentar la resección de los tumores.

Palabras clave: Glioblastoma (GM), grado de reseabilidad (EOR), volumen residual, *Karnofsky*.

Abreviaturas: Glioblastoma (GM), grado de reseabilidad (EOR), Resonancia Magnética (RMN), Resonancia Magnética intraoperatoria (iMRI), ácido 5-aminolevulínico (5-ALA), IDH (isocitrato deshidrogenasa), MGMT (gen metilguanina-ADN metiltransferasa).

ABSTRACT

Introduction: Glioblastoma is the most malignant and deadly primary tumor in adults. Currently there is no treatment that guarantees cure, only a lengthening of the patient's survival is achieved with surgical treatment. Due to this, research and studies are needed to assess the best way to achieve a complete excision of the tumor and, therefore, a lower

post-surgical residual volume. It is for this need that this study has been carried out, to assess those preoperative and intraoperative factors that can predict or improve the resection of said tumors.

Objectives: the main objective is to analyze the pre- and intraoperative factors that influence the degree of resectability of glioblastomas in a series of patients. The secondary objective is to approximately predict which patients can benefit from a surgery that can achieve the maximum possible resection, avoiding neurological sequelae and thus increasing progression-free survival, as well as overall survival.

Material and methods: this is a retrospective descriptive observational study that includes a series of patients operated on for glioblastoma at the Doctor Balmis General Hospital in Alicante between the periods of 2020-2023. Surgical interventions whose purposes were not resection have been excluded. The basis of the analysis was performed by measuring tumor volume on T1 protocol magnetic resonance imaging (MRI) with gadolinium before and after surgery.

Results: a total of 50 patients were included. The average age was 64.18 years. An increased risk of having a greater postsurgical residual volume has been obtained the greater the preoperative volume obtained through MRI, this parameter being significant. Other parameters that seem to show a tendency to be statistically significant are age and the *Karnofsky* scale.

Conclusions: In our work we found that the only factor that shows a significant association with improving the degree of resection in glioblastomas is having a lower

preoperative tumor volume. There is a need for further research into those factors that are relevant to increasing tumor resection.

Keywords: Glioblastoma, degree of resectability, residual volume, *Karnofsky*.

Abbreviations: Glioblastoma (GM), grade of resectability (EOR), Magnetic Resonance Imaging (MRI), Intraoperative Magnetic Resonance Imaging (iMRI), 5-aminolevulinic acid (5-ALA), IDH (isocitrate dehydrogenated), MGMT (gene methylguanine-DNA methyl-transferase).

1. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

1.1. Introducción

El glioblastoma (GB), anteriormente conocido como glioblastoma multiforme hasta que la OMS dejó de denominarlo así, es el tumor cerebral maligno primario más común y mortal en adultos. Alrededor del 50% de los gliomas diagnosticados son glioblastomas. Es el tumor de la glía más agresivo, concretamente el de grado IV. Son más comunes en adultos de entre 45 y 65 años, y afectan más a hombres que a mujeres. Los GB se forman a partir de tejido cerebral normal, lo que les hace difícil de distinguir del tejido sano. Es poco frecuente que invadan otras estructuras ajenas al cerebro. Se ha observado que entre el 1-7% de los pacientes con GB tienen varios tumores de forma sincrónica al diagnóstico.^{1,3}

Hay dos subtipos de glioblastomas: *de novo* o primario y secundario. Los primarios evolucionan de forma rápida y muestran síntomas de forma brusca. Son los más comunes y agresivos. Representan la mayoría de GB en personas mayores de 55 años y una condición para su diagnóstico es que presente IDH nativo o no mutado. Sin embargo, los secundarios aparecen con más frecuencia en pacientes menores de 45

años, en un inicio se les diagnostica de gliomas de bajo o medio grado para transformarse en un segundo tiempo en gliomas de alto grado o GB. Este último subtipo de GB presenta, al revisar su anatomía patológica (AP) IDH mutado, lo cual está asociado a su mejor pronóstico.^{1,2}

Lamentablemente, la etiología de los GB es desconocida, aunque se han identificado posibles alteraciones genéticas que podrían estar relacionadas con la aparición de dichos tumores. Se han estudiado multitud de posibles asociaciones ambientales y el único factor de riesgo que se ha establecido es la exposición a radiación ionizante. Como ocurre con la radioterapia terapéutica, que se usa como tratamiento en tumores cerebrales infantiles o leucemia, se ha observado un periodo de latencia entre el tratamiento radioterápico y el desarrollo del tumor mayor a 5 años. La mayoría tienen una aparición espontánea, aunque hay un 5% de naturaleza hereditaria y forman parte de síndromes heredados genéticamente, como la neurofibromatosis, Von-Hippel-Lindau, Turcot, esclerosis tuberosa y neurofibromatosis. En estos pacientes es de gran importancia tener en cuenta sus antecedentes familiares, puesto que en su historia familiar habrá múltiples neoplasias de familiares de primer y segundo grado con una aparición temprana característica.^{1,4}

Los signos y síntomas de los GB dependen de su ubicación y del tamaño de la lesión. Los pacientes suelen presentar síntomas neurológicos progresivos que evolucionan en el transcurso de días o semanas. Los síntomas más comunes por los que consultan los pacientes son cefalea (50-60%), convulsiones (20-50%), síntomas neurológicos focales como pérdida de memoria, debilidad motora, síntomas visuales, déficit del lenguaje, cambios cognitivos y/o de personalidad (10-40%). Las convulsiones son menos

frecuentes en los gliomas de alto grado, por lo que aparecen con más frecuencia en los tumores de menor grado. Mientras que los déficits focales son más comunes en los GB. Los tumores grandes pueden asociar edema, efecto masa y aumento de presión intracraneal.⁴

La evaluación diagnóstica de los pacientes con sospecha de glioma de alto grado consiste en realizar una anamnesis y exploración física exhaustivas para evaluar síntomas y déficits neurológicos asociados con el tumor. Posteriormente, se realiza una resonancia magnética cerebral con contraste que suele ser la única prueba complementaria imprescindible previa a la operación. Es esencial un diagnóstico tisular en estos pacientes, lo cual se puede realizar de forma intraoperatoria o en un procedimiento separado de biopsia. Para los pacientes que se someten a cirugía, se recomienda realizar una resonancia magnética cerebral con contraste preferentemente dentro de las 24-48 horas posteriores a la operación para determinar el grado de resección, y en su caso, el volumen residual postquirúrgico.⁴

Su tratamiento, supone un reto para la neurooncología ya que no existen tratamientos conocidos que permitan su curación. Pese a ello, la cirugía sigue siendo el elemento fundamental para prolongar la supervivencia, puesto que está comprobado que cuanto mayor es el valor de la extensión de la resección (EOR) mayor es la tasa de supervivencia. En los tumores profundos o multifocales se suele practicar una biopsia cerebral mediante el uso de imágenes computarizadas o dispositivos estereotácticos para localizar de forma precisa el tumor. La estereotaxia permite establecer una relación entre el volumen tridimensional del tumor preoperatorio y los puntos de referencia de la

superficie del paciente. En los tumores quirúrgicamente accesibles, el tratamiento inicial es la resección con la máxima preservación de la función neurológica.⁴

De forma preoperatoria, a parte de la resonancia magnética con contraste, se puede realizar una tractografía de difusión que permite definir las áreas cerebrales normales y afectadas junto con un mapeo funcional del tejido cerebral mediante la visualización de las fibras nerviosas o axones que forman parte del sistema nervioso central. De forma intraoperatoria, se utilizan varias técnicas para mejorar el alcance de la resección quirúrgica, como son la craneotomía despierto (se usa sobre todo para tumores localizados en áreas delicadas o elocuentes), la ecografía o la resonancia magnética intraoperatoria (permiten establecer de forma real e intraoperatoria la localización del tumor y su asociación con las estructuras cerebrales) y el ácido 5-aminolevulínico (ALA) o 5-ALA (es un agente de imágenes ópticas que se administra 4 horas antes de la cirugía vía oral y ayuda a visualizar el tejido maligno durante la cirugía con el uso de microscopios quirúrgicos especializados y filtros de fuente de luz, de esta forma se consigue mejorar la visualización intraoperatoria del tumor). Otros factores que se tienen en cuenta a la hora de abordar quirúrgicamente estos tumores son: la ubicación del tumor, el volumen preoperatorio, la presencia de edema cerebral circundante, las características quísticas o hemorrágicas de éste, la percepción y experiencia del cirujano, la edad del paciente y la comorbilidad asociada.

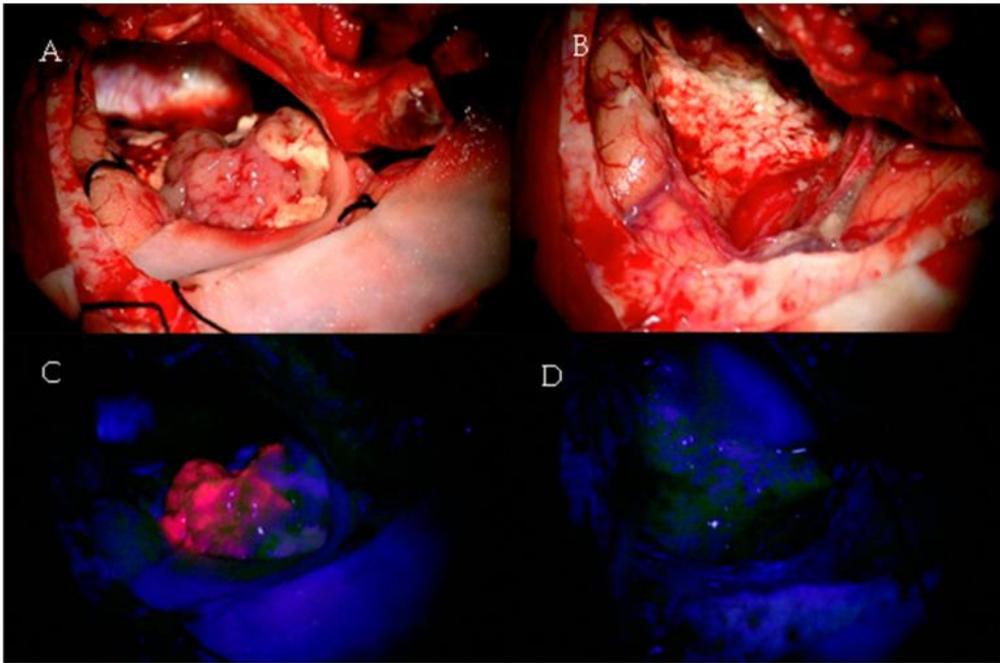


Imagen 1: GB temporal izquierdo, se observa en la parte superior el campo quirúrgico con luz blanca y en la parte inferior con luz de fluorescencia. Las imágenes de la izquierda muestran el tumor antes de la resección. Las de la derecha muestran el aspecto del cerebro tras la exéresis. ⁵

A pesar de estos avances en las técnicas quirúrgicas, las recurrencias locales son frecuentes, el GB se caracteriza por tener márgenes tumorales mal definidos con infiltración de células neoplásicas a lo largo de las fibras de sustancia blanca y los espacios perivasculares, que se extienden más allá de lo observado a simple vista por el radiólogo o por el neurocirujano.

Con todo esto, estudiar cómo estos factores afectan a la resección de glioblastomas es esencial para lograr una mayor exéresis de los tumores y de esta forma tratar de mejorar la calidad de vida de los pacientes aumentando su supervivencia ⁶

1.2.Objetivos:

- El objetivo principal:
 - Analizar los factores pre e intraoperatorios que influyen en el grado de reseccabilidad de glioblastomas en una serie de pacientes.
- El objetivo de forma secundaria:
 - Predecir de forma aproximada qué pacientes pueden beneficiarse de una cirugía que pueda alcanzar la máxima resección posible evitando secuelas neurológicas.

Aumentar la supervivencia libre de progresión, así como la supervivencia total.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

2. 1. Diseño del estudio:

Se trata de un estudio observacional descriptivo retrospectivo que incluye una serie de pacientes intervenidos de glioblastoma en el Hospital General Doctor Balmis de Alicante entre los periodos de 2020-2023. Se han valorado únicamente aquellas cirugías con fines de resección y quedan excluidas las intervenciones con objetivo de realizar biopsias y todas las recidivas de GB.

El estudio se ha basado en la visualización de la RMN protocolo T1 con gadolinio realizados tanto pre como postquirúrgicamente (en menos de 72 horas tras la cirugía).

2.2. Población a estudio y recopilación de datos:

Se ha incluido un total de 50 pacientes que fueron intervenidos por aparición *de novo* de glioblastoma con análisis de IDH no mutado, determinado así por el servicio de Anatomía

Patológica (AP). Los criterios de inclusión han sido: 1) GB con IDH no mutado, 2) que no sea una recidiva, 3) que la cirugía haya sido con fines de resección del tumor, 4) que todo ello se haya realizado en el Hospital General Doctor Balmis de Alicante por parte del servicio de Neurocirugía en el periodo de tiempo de entre 2020-2023.

Los datos se obtuvieron del programa ORION con carácter anónimo, evitando aquellos datos que puedan identificar a los pacientes y de esta forma conservar la confidencialidad individual de cada uno de ellos.

Los datos recogidos incluyeron: la edad y el sexo de los pacientes, la experiencia del cirujano catalogada según los años de experiencia ($>$ de 10 años se ha considerado veterano y $<$ de 10 inexperto), uso de 5-ALA y la percepción del cirujano de si la resección ha sido de toda el área marcada por 5-ALA o no, uso de ecógrafo intraoperatorio, comprobar la anatomía patológica de GB (datos aportados de mutaciones como IDH mutado, MGMT metilado, % de Ki67, p53), comorbilidad asociada al paciente (se consideraba que sí presentaba si tenía más de 3 enfermedades crónicas importantes añadidas), índice de *Karnofsky* (forma de medir la capacidad de realizar tareas rutinarias de los pacientes con cáncer), localización del tumor (en qué lóbulo cerebral se sitúa), lateralidad (si era izquierdo o derecho) y el volumen medido pre y postquirúrgico. Dicho volumen ha sido medido mediante el neuronavegador Stealth Station S8® de Medtronic que permite su cálculo mediante la segmentación manual del área tumoral en cortes axiales.



Imagen 2: se observa la medición del volumen preoperatorio en cm³ de uno de los tumores analizados con el neuronavegador Stealth Station S8® de Medtronic con el modelo en 3D. El volumen de este GB fue de 15,5 cm³.

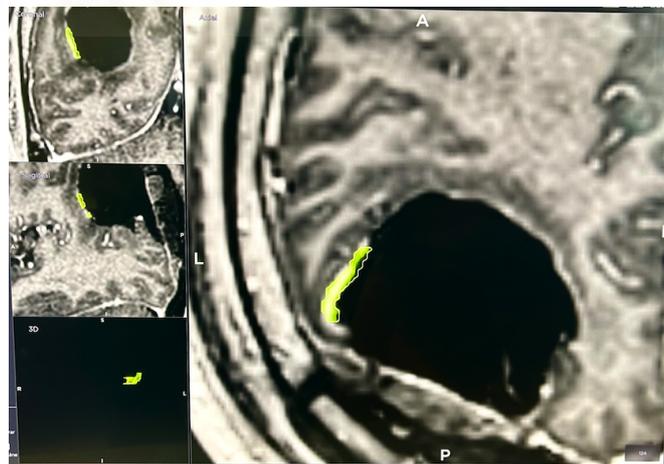


Imagen 3: se observa la medición del volumen residual postquirúrgico en cm³ de uno de los tumores analizados con el neuronavegador Stealth Station de Medtronic con el modelo en 3D. Dicho volumen resultó ser <1 cm³.

Con todos estos datos, se ha realizado un análisis estadístico con el objetivo de valorar si existe relación entre alguno de estos parámetros y el volumen residual postquirúrgico.

2.3. Consideraciones éticas:

Este estudio se ha realizado obteniendo información de forma retrógrada mediante el programa ORION en el Hospital General Universitario Doctor Balmis de Alicante. No se ha tenido que involucrar a los pacientes de forma activa, evitando así las molestias que ocasionaría hacerlo. Además, no ha presentado un riesgo para los sanitarios ni para los pacientes, puesto que ya se había realizado las cirugías pertinentes en el momento de la recogida de datos. Esta investigación cuenta con la ayuda del servicio de Neurocirugía del hospital mencionado, así como con la autorización del Comité de Ética del hospital para la obtención de la información recogida. También tiene la autorización del Código de Investigación Responsable (COIR) de la Universidad Miguel Hernández (UMH).

2.4. Análisis estadístico:

Se han almacenado los datos de la población a estudio en una base de datos en el programa Excel. A partir de la información obtenida se ha realizado un estudio estadístico de las variables relacionándolas con el volumen residual obtenido en un periodo <72 horas después de la cirugía. Las comparaciones entre dos variables cualitativas se han realizado mediante las pruebas Chi-cuadrado de Pearson o la exacta de Fisher, mientras que la comparación entre una variable cuantitativa continua se ha realizado mediante la prueba t de Student, aplicándose la prueba de Mann Whitney en el caso de variable cuantitativa discreta. Las comparaciones entre variables cuantitativas

de distribución normal y cualitativas politómicas se realizaron mediante Anova de 1 factor. En todas las pruebas estadísticas se utilizó un valor de significación estadística de $p < 0,05$.

3. RESULTADOS

3.1. Características de la población estudiada:

Los pacientes que se han analizado en este estudio se han escogido por cronología, sin tener en cuenta otras características. La selección no ha sido dependiente de edad, sexo u otras características. El periodo de tiempo que se ha analizado ha sido desde el 8 de mayo de 2020 hasta 13 de octubre de 2023, un total de 3 años y 5 meses. Finalmente, se han obtenido un total de 50 pacientes, de los cuales 31 han sido mujeres (un 62%) y 19 han sido hombres (un 38%). La edad media de los pacientes a estudio es de 64'18 años [42-87].

3.2. Estudio de las variables:

En primer lugar, se han analizado de forma descriptiva las variables.

Datos descriptivos del estudio realizado									
Edad (media 64,18)		Sexo		Uso 5-ALA		Uso de ecógrafo intraoperatorio		Experiencia neurocirujanos	
<65	>=65	Mujer	Hombre	NO	SÍ	NO	SÍ	<10 años	>10 años
50% (25)	50% (25)	38% (19)	62% (51)	42% (21)	58% (29)	44% (22)	56% (28)	52% (26)	48% (24)

Tabla 1. Datos descriptivos de las variables estudiadas.

Datos descriptivos del estudio realizado										
Comorbilidad		Karnofsky			Éxito		Lateralidad		Área elocvente	
NO	SÍ	70	80	90	SÍ	NO	Derecho	Izquierdo	SÍ	NO
58%	42%	42%	32%	26%	58%	42%	40%	60%	32%	68%
(29)	(21)	(21)	(16)	(13)	(29)	(21)	(20)	(30)	(16)	(34)

Tabla 2. Datos descriptivos de las variables estudiadas.

Datos descriptivos del estudio realizado					
Volumen postquirúrgico		Quístico (>50%)		Hemorrágico (>50%)	
<1cm	>1cm	SÍ	NO	SÍ	NO
54%	46%	30%	70%	36%	64%
(27)	(23)	(15)	(35)	(18)	(32)

Tabla 3. Datos descriptivos de las variables estudiadas.

Posteriormente, se han comparado con la variable resultado principal que es el volumen postquirúrgico o residual (considerando la presencia de resto si el volumen es $>$ de 1cm^3 y exéresis completa o ausencia de resto si es menor $<$ de 1cm^3) con el objetivo de comprobar si alguna de ellas resulta estadísticamente significativa para predecir de forma pre o intraoperatoria la obtención de una mayor exéresis del tumor.

En nuestro estudio, se ha analizado estadísticamente todas las variables comparándolas con el volumen residual postquirúrgico. Y estos han sido los resultados:

3.2.1. Volumen prequirúrgico:

Esta variable es la única que resultó estadísticamente significativa. Se ha observado que el tamaño del tumor previo a la cirugía es inversamente proporcional al grado de resección tumoral. Es decir que conforme aumenta el volumen tumoral prequirúrgico, la exéresis es menor y el volumen tras la cirugía es mayor. Y cuanto menor es el volumen tumoral mayor es la resección que se obtiene y por tanto, el volumen residual será menor. El valor 36cm³ es el punto de corte óptimo, mediante el cual se puede predecir de forma estadísticamente significativa que el volumen residual que habrá tras la cirugía será mayor o menor. De forma que en los GB que tengan un volumen tumoral mayor a esta cifra, se predecirá de forma prequirúrgica un volumen residual mayor, y con ello una menor supervivencia (como se comentará en el apartado de discusión). Mientras que un volumen menor a ese tamaño tendrá un volumen residual menor y con ello una mayor supervivencia. La sensibilidad de esta medición es del 83'3% y la especificidad del 59'1%. La tasa de falsos negativos será baja, pero sí habrá un mayor número de falsos positivos. (Todo esto queda explicado de forma gráfica en las imágenes 4 y 5).

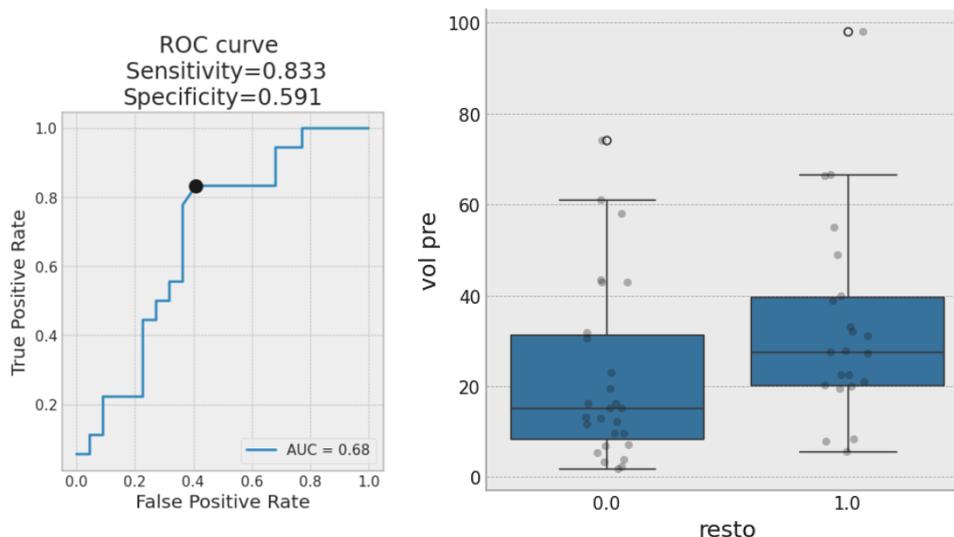


Imagen 4 y 5: gráficas que muestran la asociación entre el volumen prequirúrgico y el volumen residual obtenido tras la cirugía.

3.2.2. Edad:

La edad no ha sido una variable estadísticamente significativa a la hora de predecir el volumen residual de tumor postquirúrgico. Pero sí se aprecia una tendencia en favor a que los mayores de 65 años presentan más volumen postquirúrgico y que los menores de 65 tengan menos resto. Aunque por ser mayor de 65 no indique que vaya a haber mayor resto. (Todo esto queda explicado de forma gráfica en la imagen 6).

Cabe añadir que la población más afectada por estos tumores comprende entre los 45-65 años. En el estudio ha salido una media de 64'18 años, al igual que se muestra en otros artículos.³

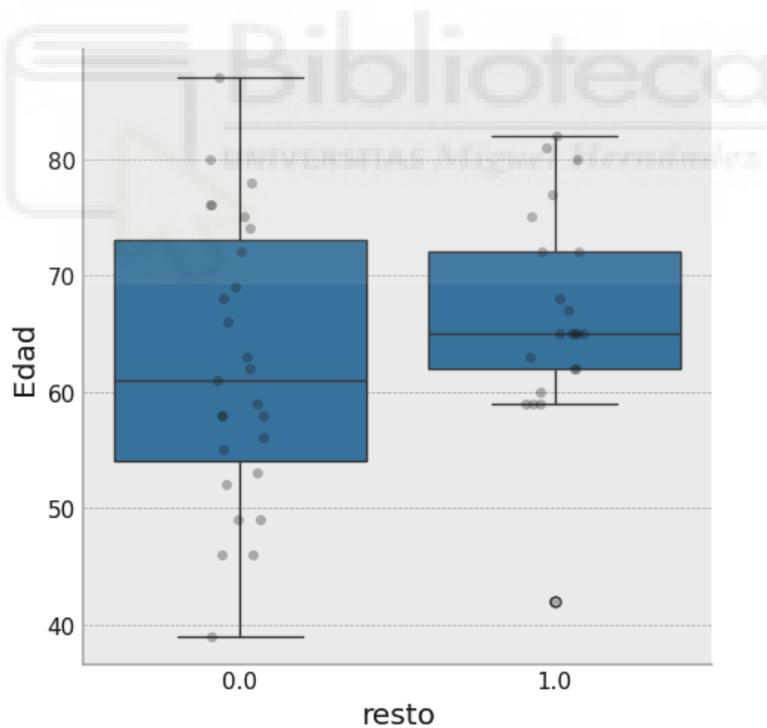


Imagen 6: gráfica que muestra la asociación entre la edad del paciente y el volumen residual obtenido tras la cirugía.

3.2.3. Karnofsky:

Es una escala numérica muy empleada en oncología para determinar el estado de salud y la calidad de vida de los pacientes. Todos presentaban un resultado >70 ya que es un criterio recomendable para la indicación de cirugía. Obtener un 70 en dicha escala, indica que el paciente no es capaz de realizar tareas de gran actividad como trabajar, pero sí de cuidarse por sí mismo; 80 indica que existen algunos síntomas de la enfermedad que le obstaculizan su actividad cotidiana, pero es capaz de cuidarse por sí mismo; 90 indica que presenta signos leves de la enfermedad; 100 indica que no presenta signos asociados a la enfermedad. Al igual que la edad, la escala *Karnofsky* no ha resultado estadísticamente significativa en este estudio. Pero también hay una tendencia a que los pacientes con un resultado, en dicha escala, menor de 80 presenta más resto que los que tienen uno mayor de 80.

Es previsible que, si se ampliara la investigación, tanto la edad como la escala *Karnofsky* podrían ser datos significativos a la hora de predecir de forma preoperatoria el volumen residual tras la cirugía. Algunas de las formas para ampliar el estudio serían las siguientes: ampliar la muestra de pacientes, aumentar el periodo de tiempo a estudio, que se incluyeran números más específicos del volumen residual.

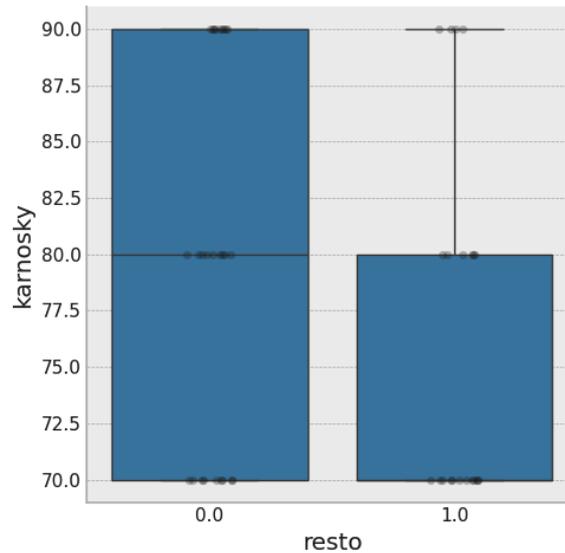


Imagen 7: gráfica que muestra la asociación entre el Karnofsky del paciente y el volumen residual obtenido tras la cirugía.

3.2.4. El resto de las variables categóricas comparadas con el volumen residual no han sido significativas:

- El sexo, en este estudio se ha concluido con un total de 50 pacientes, de los cuales 31 han sido mujeres (un 62% del total) y 19 han sido hombres (un 38%). Siendo más frecuente la aparición del GB en mujeres en nuestro estudio, al contrario de lo esperado por la literatura.^{9,10}
- El uso de 5-ALA y la percepción de resección completa de este por parte del cirujano.
- Ecógrafo intraoperatorio. Cabe destacar que en el Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante no se usa la RMN intraoperatoria, y por ello no se ha incluido dicho parámetro en el estudio.
- Parámetros de AP, como IDH no mutado, MGMT metilado, Ki67, p53.
- Comorbilidad (considerando paciente con comorbilidades si presentaba > 3 enfermedades asociadas).

- Ubicación: el lóbulo cerebral en el que se encuentran, la unidad funcional o giro del que nacen y si se trata de zonas elocuentes del cerebro. Las localizaciones más repetidas de los GB en nuestro estudio han sido por orden de frecuencia: el giro temporal medio (14%), giro frontal superior (10%), giro angular (10%) y giro precentral (8%).

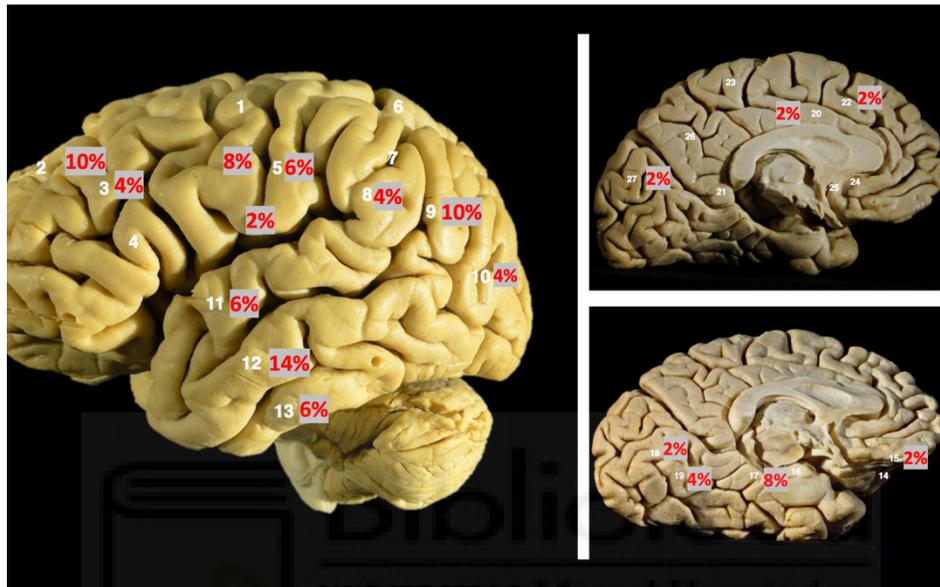


Imagen 8. Distribución de nuestra serie de GB en función de las diferentes circunvoluciones o unidades funcionales del cerebro.

Enumeración de las unidades funcionales asociadas a la imagen 8:

1. Precentral gyrus
2. Superior frontal gyrus
3. Middle frontal gyrus
4. Inferior frontal gyrus
5. Postcentral gyrus
6. Superior parietal lobe
7. Inferior parietal lobe
8. Supramarginal gyrus
9. Angular gyrus
10. Occipital lobe
11. Superior temporal gyrus
12. Intermediate temporal gyrus
13. Inferior temporal gyrus
14. Orbital gyri
15. Gyrus rectus
16. Uncus
17. Parahippocampal gyrus

18. *Lingual gyrus (medial occipitotemporal gyrus)*
19. *Fusiform gyrus (lateral occipitotemporal gyrus)*
20. *Cingulate gyrus*
21. *Isthmus of the cingulate gyrus*
22. *Medial frontal gyrus*
23. *Paracentral lobule*
24. *Subcallosal area*
25. *Paraterminal gyrus*
26. *Precuneus*
27. *Cuneus*

- Zonas elocuentes: giro precentral (córtex motor), giro postcentral (córtex sensitivo), giro frontal superior posterior (área motora suplementaria), pars opercularis del giro frontal inferior en lóbulo dominante (área de Broca), giro supramarginal (área de Wernicke), cisura calcarina (área visual), región temporomesial o giro parahipocámpal (sistema límbico – memoria).
- Lateralidad (izquierdo o derecho)
- Si el tumor es quístico (observado sobre todo con protocolo FLAIR de la RMN).
- Si es hemorrágico.
- Lateralidad (izquierdo o derecho).
- Experiencia de los cirujanos (indicado como experto aquel que lleva más de 10 años operando estos tumores e inexperto aquel que lleva menos de 10 años).

4. DISCUSIÓN

En primer lugar, el grado de resección del tumor o EOR tiene un impacto directo en la supervivencia del paciente, de tal forma que una EOR > al 90% se asocia con una supervivencia a 1 año significativamente mayor que una EOR <90%. Esto justifica el objetivo principal del estudio, que es conocer aquellos factores que pueden ayudar a conseguir el mayor grado de resección sin producir secuelas neurológicas.⁶

Los datos dependientes del paciente, como son la edad, sexo y comorbilidad no han mostrado significación en relación con la EOR. Lo que podría favorecer a la idea de que se puedan realizar tratamientos agresivos en pacientes con comorbilidades y edad avanzada, sin que esto afecte en los buenos resultados postquirúrgicos independiente de la edad y comorbilidad. Aunque cabe recalcar que se necesitarían más datos objetivos para demostrarlo y que además, puede existir un sesgo de selección debido a que los pacientes con comorbilidades graves o un estado basal no óptimo no se les suele ofrecer la cirugía como opción terapéutica. ^{6,7}

Como se ha comentado anteriormente, estos datos tampoco han sido significativos en nuestro estudio, pero sí que se piensa que hay una tendencia a que conforme aumente la edad podría incrementarse a su vez el volumen residual, puesto que el esfuerzo terapéutico en ocasiones se limita por la fragilidad del paciente.

Volviendo a la escala *Karnofsky*, en la literatura se utiliza más como un criterio de inclusión (que sea mayor de 70) que de pronóstico. Pero, al igual que la edad avanzada y las comorbilidades asociadas al paciente, podría presentar un sesgo de selección porque ante una puntuación baja en dicha escala, el paciente no sería subsidiario de cirugía.

En lo que refiere a la resonancia magnética intraoperatoria (iMRI) es una gran herramienta ya que proporciona imágenes intraoperatorias en tiempo real y se ha observado que su uso condiciona una mejor EOR en pacientes con GB que se sometieron a resecciones quirúrgicas asistidas por iMRI. Y como una mayor EOR

condiciona una mayor supervivencia, indirectamente la utilización de iMRI conduce a una mayor supervivencia general y supervivencia libre de progresión. Además, ningún estudio que utilice iMRI informa de un mayor riesgo de nuevos déficits posoperatorios. Aunque el nivel de evidencia sobre los beneficios pronósticos de la iMRI aún es de baja calidad. ⁸

La absorción del GB de 5-ALA administrado por vía oral hace que el tumor se vuelva fluorescente cuando se ve con una luz especial, y esta propiedad se ha utilizado para mejorar la identificación de tumores intraoperatorios. Se ha comprobado en otros estudios que la proporción de reseccabilidad ha sido significativamente mayor en los pacientes que se ha utilizado el 5-ALA que en los que únicamente se ha usado la luz blanca. La supervivencia libre de progresión también resultó significativa siendo mayor en el grupo que se empleó el 5-ALA en comparación con el que no. Pese a este beneficio en la cirugía, es necesario mencionar que también hubo más déficits neurológicos de forma significativa (como son la hemianopsia y la afasia) en el grupo al que se le administró 5-ALA con respecto al que se usó solo la luz blanca. El resto de las complicaciones neurológicas no mostraron diferencias significativas entre los grupos. También se ha observado que si se emplea una monitorización neurofisiológica exhaustiva se evitan mayores lesiones con el uso de 5-ALA que sin él. ^{9, 10}

Con lo que respecta al uso de 5-ALA junto a iMRI, también han demostrado otros artículos que la EOR media fue significativamente mayor en el grupo que combinó 5-ALA e iMRI (99,7 %) que en el grupo de iMRI sola (97,4 %). Por lo que se demuestra un aumento significativo de EOR al combinar 5-ALA e iMRI en comparación con el uso de iMRI solo. Maximizar la EOR no condujo a un aumento de complicaciones o

déficits neurológicos si se usaba con monitorización neurofisiológica en lesiones elocuentes.¹¹

El factor de pronóstico molecular más importante en adultos es la metilación de la O6-metilguanina-ADN metiltransferasa (*MGMT*). Se relaciona de forma estadísticamente significativa con una mejor supervivencia en comparación con la *MGMT* no metilada y con una mejor respuesta a la quimioterapia (específicamente a la temozolomida).

Aunque en nuestro estudio el hecho de presentar *MGMT* metilada no ha resultado estadísticamente significativo. En ocasiones en que el paciente en cuestión presente edad avanzada y no sean candidatos a un enfoque terapéutico multidisciplinar, se utilizará temozolomida en el caso que presente mutación de *MGMT*, siendo por tanto un dato importante en la toma de decisiones de algunos casos específicos^{4,7}

En cuanto a la localización del tumor, se ha observado en otros estudios que aquellos que se encuentran en áreas elocuentes, así como los que están cercanos a los ventrículos tuvieron una EOR menor que los de otras ubicaciones. También se ha visto que los tumores parietales tuvieron un tumor residual mayor, se piensa que es por la cercanía a áreas elocuentes como son el área del lenguaje y la corteza motora. Por tanto, la localización del tumor en áreas elocuentes, así como la profundidad de este se consideran variables significativas para predecir la EOR.⁶

Teniendo en cuenta la percepción del cirujano, se ha visto una notoria diferencia de opiniones por parte de los neurocirujanos en cuanto a su percepción de la resección macroscópica de forma intraoperatoria, de manera que se sobrevalora la resección realizada. En las RMN posteriores se han demostrado hasta un 70% de casos en los que

sí se apreciaba imagen de tumor residual cuando el cirujano pensaba que la resección había sido completa. Esto puede deberse a que la RMN prequirúrgica vista en T1 con contraste no objetiva las áreas infiltrantes del GB, las cuales podrían visualizarse mejor en protocolo FLAIR. Cuando se pueda realizar una extensión extensa del tumor incluyendo el área patológica observada mediante este protocolo, hay que realizarlo, siempre y cuando no se produzcan déficits neurológicos asociados. Por tanto, la capacidad del cirujano para juzgar si la resección está completa durante la cirugía no es concluyente. ^{6,12}

La experiencia del cirujano tampoco se ha mostrado concluyente en nuestro estudio.

Se ha observado una mejoría de forma significativa en la supervivencia en aquellos pacientes con un volumen tumoral residual con contraste (CERTV) < 2cm o con una EOR > 98%. Se ha considerado CERTV como el parámetro más significativo de supervivencia, siendo más preciso que la EOR. ¹³

Es por ello, por lo que estaría justificada nuestra investigación, para analizar aquellas variables que permiten conseguir un menor volumen residual o una mayor EOR, y así contribuir a aumentar la supervivencia de los pacientes.

En las siguientes tablas se puede observar de forma gráfica las variables observadas a través de la literatura científica y su significación asociada al volumen residual que se obtiene tras la cirugía.

Datos obtenidos en la literatura científica						
Variables	Edad	Sexo	Comorbilidad	5-ALA	iMRI	5-ALA, iMRI
Diferencias significativas (p<0,01)	NO	NO	NO	SÍ	SÍ	SÍ
Tendencia a ser significativo	SÍ	NO	SÍ	-	-	-

Tabla 4. Datos obtenidos tras comparar las variables con la literatura científica.

Datos obtenidos en la literatura científica			
Variables	Áreas elocuentes	Áreas profundas	MGMT metilada
Diferencias significativas (p<0,01)	SÍ	SÍ	SÍ
Tendencia a ser significativo	-	-	-

Tabla 5. Datos obtenidos tras comparar las variables con la literatura científica.

5. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Se tiene en cuenta que la muestra del estudio es de 50 pacientes, por lo que es reducida y se piensa que la tendencia de algunas variables podría ser estadísticamente significativas si se aumentara el tamaño muestral.

No se ha podido considerar la variable del uso de iMRI, puesto que en el Hospital General Universitario Doctor Balmis de Alicante no se usa actualmente para la resección de GB.

El uso de la variable del volumen residual únicamente con dos intervalos de tamaño ($<1\text{cm}^3$ y $>1\text{cm}^3$) podría ser una limitación porque se pierden multitud de volúmenes entre ambos.

La supervivencia de los pacientes no se ha podido medir de forma crítica porque algunos pacientes habían fallecido y otros seguían vivos. No se puede saber la supervivencia de aquellos que siguen con vida.

Podría existir un sesgo de selección a la hora de la elección de los pacientes candidatos a cirugía como opción terapéutica, puesto que los pacientes con un estado de salud desfavorable, no se le suele ofrecer este tratamiento.

6. CONCLUSIÓN

El factor que se ha mostrado significativo en este estudio relacionado con el volumen residual únicamente ha sido el volumen preoperatorio del GB.

Algunos de los factores tienen una tendencia a ser estadísticamente significativos, como son la edad y la escala *Karnofsky*.

En la literatura científica ha resultado ser significativos para la obtención de un menor volumen residual: el uso de iMRI y el uso de iMRI combinado con 5-ALA.

La literatura también muestra que los factores pronósticos con más relevancia en la terapéutica del GB son: el grado de resección del tumor y el volumen residual con contraste tras la cirugía.

Concluir mencionando la necesidad de más estudios e investigaciones de calidad para seguir trabajando en aumentar la supervivencia y la calidad de vida de estos pacientes.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Jorg Dietrich, Doctor en Medicina, doctorado. Presentación clínica, diagnóstico y manejo quirúrgico inicial de los gliomas de alto grado [Internet]. Publicado en enero de 2024 [citado el 2 de febrero de 2024]. Disponible en: [https://www-uptodate-com.publicaciones.umh.es/contents/clinical-presentation-diagnosis-and-initial-surgical-management-of-high-grade-gliomas?search=clinical and diagnosis of high grade glioma&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1](https://www-uptodate-com.publicaciones.umh.es/contents/clinical-presentation-diagnosis-and-initial-surgical-management-of-high-grade-gliomas?search=clinical%20and%20diagnosis%20of%20high%20grade%20glioma&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1)

2. Sinning M. CLASIFICACIÓN DE LOS TUMORES CEREBRALES. Revista médica Clínica de Las Condes [Internet]. 2017;28(3):339–42. Publicado en 2017 [citado el 2 de febrero de 2024]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmclc.2017.05.002>

3. Eric T Wong, MD, FANA, FAAN Julian K Wu. Descripción general de las características clínicas y el diagnóstico de los tumores cerebrales en adultos [Internet]. Publicado en octubre de 2023 [citado el 2 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www-uptodate-com.publicaciones.umh.es/contents/overview-of-the-clinical-features-and-diagnosis-of-brain-tumors-in->

[adults?search=epidemiologia%20glioblastoma&source=resultado_búsqueda&título
seleccionado=6~80&usage_type=default&display_rank=6](https://www.abta.org/wp-content/uploads/2018/03/glioblastoma-y-astrocitoma-maligno.pdf)

4. ASOCIACIÓN AMERICANA DE TUMORES CEREBRALES. Glioblastoma y astrocitoma maligno [Internet]. Publicado en 2012 [citado el 2 de febrero de 2024].

Disponible en: <https://www.abta.org/wp-content/uploads/2018/03/glioblastoma-y-astrocitoma-maligno.pdf>

5. Clínica Médica. J. Tratamiento quirúrgico del glioblastoma: estado del arte y tendencias futuras [Internet]. Biblioteca Nacional de Medicina. Publicado en septiembre de 2022 [citado el 2 de febrero de 2024]. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9505564/>

6. Daniel Orringer 1, Darryl Lau, Sameer Khatri, Grettel J Zamora Berridi, Kathy Zhan, Chris Wu, Neeraj Chaudhary, Oren Sagher. Extensión de la resección en pacientes con glioblastoma: factores limitantes, percepción de reseabilidad y efecto sobre la supervivencia [Internet]. Pubmed. Publicado en el 2012 [citado el 2 de febrero de 2024].

Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22978537/>

7. Tracy Batchelor, MD, MPH Helen A. Shih, MD, MS, MPH. Manejo del glioblastoma en adultos mayores [Internet]. Uptodate. Publicado en agosto de 2023. [citado el 2 de febrero de 2024]. Disponible en: [https://www.uptodate-](https://www.uptodate-com.publicaciones.umh.es/contents/management-of-glioblastoma-in-older-)

[com.publicaciones.umh.es/contents/management-of-glioblastoma-in-older-](https://www.uptodate-com.publicaciones.umh.es/contents/management-of-glioblastoma-in-older-)

[adults?search=glioblastoma%20edad&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28770902/)

8. Inamullah Khan, Muhammad Waqas, Muhammad Shahzad Shamim. Papel de la resonancia magnética intraoperatoria (iMRI) para mejorar el alcance de la resección y la supervivencia en pacientes con glioblastoma multiforme [Internet]. Pubmed. Publicado en el 2017 [citado el 2 de febrero de 2024]. Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28770902/>

9. Muhammad Waqas, Inamullah Khan, Muhammad Shahzad Shamim. *Papel del 5-ALA en la mejora de la extensión de la resección tumoral en pacientes con glioblastoma multiforme*. Biblioteca Nacional de Medicina. Publicado en el 2017 [citado el 2 de febrero de 2024]. Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28955092/>

10. R. Díez Valle, J. Slob, J. Galván, C. Arzac C. Romariz, C. Vidal, representación de los investigadores del estudio VISIONA. *Estudio observacional retrospectivo sobre la efectividad del ácido 5-aminolevulínico en la cirugía de los gliomas malignos en España (Estudio VISIONA)*. Elsevier. Publicado en el 2014 [citado el 2 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-295-articulo-estudio-observacional-retrospectivo-sobre-efectividad-S0213485313001230>

11. Jan Coburger, Vicente Hagel, Christian Rainer Wirtz, Ralph König. *Cirugía para el glioblastoma: impacto del uso combinado de ácido 5-aminolevulínico y resonancia magnética intraoperatoria en el alcance de la resección y la supervivencia*. Biblioteca Nacional de Medicina. Publicado en el 2015 [citado el 2 de febrero de 2024].
Disponibile en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26115409/>

12. Li, YM, Suki, D., Hess, K. y Sawaya, R. (2016). La influencia de la resección máxima segura del glioblastoma en la supervivencia en 1229 pacientes: ¿Podemos hacerlo mejor que la resección macroscópica total? *Revista de neurocirugía*. Publicado en el 2016 [citado el 2 de febrero de 2024]. Disponible en:

<https://doi.org/10.3171/2015.5.jns142087>



13. Grabowski, MM, Recinos, PF, Nowacki, AS, Schroeder, JL, Angelov, L., Barnett, GH y Vogelbaum, MA. Volumen tumoral residual versus extensión de la resección: predictores de supervivencia después de la cirugía de glioblastoma: artículo clínico. *Revista de neurocirugía*. Publicado en el 2014 [citado el 2 de febrero de 2024].

Disponibile en: <https://doi.org/10.3171/2014.7.jns132449>



CERTIFICADO DE CAPACITACIÓN DEL PROCEDIMIENTO COIR TFG/TFM

Se otorga a:

Patricia Laso Seller, con DNI: 50591240A

Por realizar la capacitación previa al inicio del procedimiento de obtención del
CÓDIGO DE INVESTIGACIÓN RESPONSABLE (COIR), con una puntuación de 10 / 10.

FIRMADO POR:
ALBERTO PASTOR CAMPOS
OFICINA DE INVESTIGACIÓN RESPONSABLE
VICERRECTORADO DE INVESTIGACIÓN Y
TRANSFERENCIA
UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ DE ELCHE



15/02/2024