

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA**



TESIS DOCTORAL

**Utilidad de la evaluación volumétrica con resonancia
magnética en la valoración inicial y postquirúrgica de gliomas
de alto grado**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

María Teresa Fernández Taranilla

Directores

**Ana Ramos González
Juan Lorenzo Arrazola García**

Madrid

© María Teresa Fernández Taranilla, 2022

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

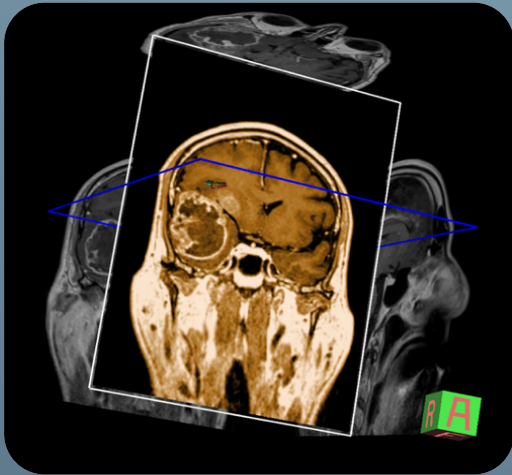
**UTILIDAD DE LA EVALUACIÓN VOLUMÉTRICA CON
RESONANCIA MAGNÉTICA EN LA VALORACIÓN
INICIAL Y POSTQUIRÚRGICA DE GLIOMAS DE ALTO
GRADO**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA
PRESENTADA POR

MARIA TERESA FERNÁNDEZ TARANILLA

DIRECTORES

ANA RAMOS GONZÁLEZ Y JUAN LORENZO ARRAZOLA GARCÍA



Hospital Universitario
12 de Octubre

UTILIDAD DE LA EVALUACIÓN VOLUMÉTRICA CON RESONANCIA MAGNÉTICA EN LA VALORACIÓN INICIAL Y POSTQUIRÚRGICA DE GLIOMAS DE ALTO GRADO

MARIA TERESA FERNÁNDEZ TARANILLA

TESIS DOCTORAL 2021

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**UTILIDAD DE LA EVALUACIÓN VOLUMÉTRICA CON
RESONANCIA MAGNÉTICA EN LA VALORACIÓN
INICIAL Y POSTQUIRÚRGICA DE GLIOMAS DE ALTO
GRADO**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA
PRESENTADA POR

MARIA TERESA FERNÁNDEZ TARANILLA

DIRECTORES

ANA RAMOS GONZÁLEZ Y JUAN LORENZO ARRAZOLA GARCÍA

A todos los pacientes que sufren de esta patología, muy especialmente a Juan Navarro que nos dejó demasiado pronto, con la intención y el deseo de que este trabajo contribuya a ampliar la investigación en este campo.

AGRADECIMIENTOS:

Me gustaría expresar mi más sincero agradecimiento a todas las personas que han colaborado en la realización de este proyecto.

En primer lugar, al equipo de matemáticos de la Universidad de Ciudad Real sin los cuales este trabajo no hubiera sido posible. Mi agradecimiento expreso al profesor Víctor Pérez García por su cercanía y disponibilidad en todo momento. A Julián Pérez-Beteta por transmitirme su entusiasmo y ánimo para la finalización del proyecto y por su ayuda con la redacción y corrección exhaustiva de la misma y a David Molina García que me ayudó, incluso desde otro país, con los cálculos estadísticos finales.

En segundo lugar, quiero agradecer a mis directores de la tesis, la Dra. Ana Ramos González que siempre me ha animado y transmitido su entusiasmo con cada avance del proyecto ayudándome en todo momento con las distintas gestiones a realizar en el proceso y al Dr. Arrazola García por animarme a buscar la excelencia. A mi tutor, Eduardo Guibelalde del Castillo que también me ha orientado y guiado en este proceso. Y por último al Dr. Sepúlveda que me ayudó en el reclutamiento de pacientes.

En tercer lugar, quiero agradecer a todas esas personas que me han animado y apoyado en este proceso pese a las dificultades del camino; como el Dr. Rafael González Gutiérrez, gran profesional y mejor persona y la Dra. Alicia Muñoz Gallego compañera de facultad y de fatigas; por animarme e impulsarme siempre a intentarlo todo, ya desde la carrera, y a no decaer en ese intento.

Finalmente, quiero agradecer a mis padres, todo el apoyo incondicional recibido, los ánimos y la comprensión en los momentos difíciles; porque sin su apoyo, tampoco hubiera sido posible.



ÍNDICE

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	12
1.1 Castellano	12
1.2 Inglés	14
2. INTRODUCCIÓN.....	18
2.1 Epidemiología	18
2.2 Factores pronósticos	18
2.3 Localización y distribución.....	18
2.4 Patogénesis.....	19
2.4.1 Heterogeneidad molecular y tipos de GBM.....	19
2.4.2 Heterogeneidad celular, vascularización tumoral y matriz extracelular.....	22
2.4.3 Factores inmunosupresores y resistencia terapéutica	23
2.5 Diagnóstico por imagen.....	24
2.6 Tratamientos actuales y líneas de investigación	26
2.6.1 Neurocirugía.....	27
2.6.2 Tratamientos adyuvantes: Quimio y Radioterapia	28
2.7 Justificación del estudio	29
3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	31
3.1 Objetivo principal.....	31
3.2 Objetivos secundarios	31
4. MATERIAL Y MÉTODOS	33
4.1 Comité de Ética	33
4.2 Tipo de estudio	33
4.3 Selección de pacientes	33
4.3.1 Criterios de inclusión.....	33
4.3.2 Criterios de exclusión.....	33
4.4 Recogida de datos	34
4.4.1 Clínicos	35
4.4.2 Anatomopatológicos	37
4.4.3 Radiológicos	37
4.5 Análisis de los datos	43
4.5.1 Análisis de supervivencia	43
4.5.2 Índice de Kappa.....	44
4.5.3 Correlaciones	44
5. RESULTADOS.....	46
5.1 Características de los pacientes y análisis descriptivo	46
5.2 Análisis de la supervivencia.....	52

5.2.1 VOLUMEN TUMORAL RESIDUAL (VTR).....	53
5.2.2 EXTENSIÓN DE LA RESECCIÓN (EOR).....	55
5.2.3 EDAD	57
5.2.4 TIPO DE CIRUGÍA.....	58
5.2.5 GRADO DE CONCORDANCIA	60
5.2.6 LOCALIZACIÓN TUMORAL: ANATÓMICA Y FUNCIONAL.....	62
5.2.7 TRATAMIENTO ESQUEMA STUPP.....	65
5.2.8 KARNOFSKY POSTQUIRÚRGICO	67
5.2.9 VOLUMEN TUMORAL PREQUIRÚRGICO (VTP)	67
5.2.10 SUPERFICIE TUMORAL CAPTANTE PREQUIRÚRGICA	68
5.2.11 ATRX Y ESTADO DEL PROMOTOR MGMT.....	68
5.2.12 HOSPITAL Y TIEMPO HASTA LA CIRUGÍA.....	69
5.3 Correlaciones	70
6. DISCUSIÓN	73
6.1 Limitaciones y fortalezas del estudio	84
7. CONCLUSIONES	87
8. FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN	88
9. BIBLIOGRAFÍA	90
10. ANEXO 1: INFORMES DE EVALUACIÓN.....	96

1. RESUMEN

1.1 Castellano

UTILIDAD DE LA EVALUACIÓN VOLUMÉTRICA CON RESONANCIA MAGNÉTICA EN LA VALORACIÓN INICIAL Y POSTQUIRÚRGICA DE GLIOMAS DE ALTO GRADO

Objetivos:

A pesar de los intensos esfuerzos investigadores en las últimas décadas el glioblastoma sigue siendo el tumor cerebral primario más frecuente y letal en adultos. Pese al tratamiento, la supervivencia no suele superar el año de vida. El objetivo principal de nuestro estudio es determinar si existen diferencias en supervivencia en función del volumen tumoral captante pre (VTP) y postquirúrgico (VTR) calculados mediante la resonancia magnética volumétrica (RM) pre y postquirúrgica precoz.

Además también analizaremos si existen diferencias significativas en supervivencia en los pacientes con resección completa frente a parcial, en función de la edad, el nivel en la escala de Karnofsky postquirúrgica, la localización del tumor tanto anatómica como función y de la metilación del promotor MGMT (metil-guanina-O6-DNA metiltransferasa).

Material y Métodos:

395 pacientes adultos con glioblastoma primario grado IV confirmados histológicamente y con IDH (isocitrato deshidrogenasa) no mutado fueron revisados de manera retrospectiva entre los años 2011-2019. El periodo de observación finalizó el 30 de junio de 2021. Se revisaron tanto las RM pre como la postquirúrgica precoz y se determinó el volumen tumoral captante pre y postquirúrgico.

El análisis de Kaplan-Meier se empleó sobre el VTP, VTR, extensión de resección (EOR), edad, estado de la metilación del promotor MGMT, hospital donde se realiza la cirugía, tipo de cirugía (completa, parcial y biopsia), localización del tumor y KPS (Karnofsky Performance Status) postquirúrgico. El test de Chi-cuadrado fue utilizado para valorar diferencias en función de la ubicación tumoral tanto anatómica como funcional según la clasificación de Sawaya et al. La supervivencia se analizó en función del tipo de resección realizada (completa vs parcial vs biopsia). El índice de Kappa valoró el grado de concordancia entre los informes radiológicos y los quirúrgicos. Por último, la correlación de Spearman analizó cualquier asociación significativa entre las distintas variables. En todos los test, el valor de $p < 0,05$ se consideró significativo.

Resultados:

128 pacientes cumplían los criterios de inclusión y según el tipo de cirugía realizada se dividieron en biopsiados (Bx), tratado con resección subtotal ó completa. 256 resonancias magnéticas fueron revisadas en total.

El análisis de Kaplan-Meier objetivó que los pacientes con VTR $<7 \text{ cm}^3$ tenían un incremento de supervivencia en mediana de 9,30 meses comparado con los pacientes con VTR superiores ($p < 0,001$ HR: 2.77 IC 95% (1.72, 4.46). En los casos en que la resección completa no era posible, una EOR $>51\%$ incrementaba la supervivencia en mediana en 10 meses comparado con $\text{EOR} \leq 51\%$ ($p < 0,001$ HR: 3.52 IC 95% (2.20,5.65).

Los pacientes reseçados (tanto parcial como completa) obtuvieron un incremento de supervivencia en mediana de 11 meses con respecto a los biopsiados $p < 0,001$. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas en supervivencia entre la resección completa frente a la parcial en nuestra muestra ($p = 0,948$).

La edad avanzada es un factor de mal pronóstico conocido en los pacientes con GBM. Los pacientes ≤ 72 años obtuvieron un incremento de supervivencia mediana de 8 meses ($p < 0,001$) con respecto a los mayores. Si bien, el grupo de edad más avanzada (>72 años) se benefició de la resección quirúrgica frente a la biopsia, por pequeña que ésta fuera ($\text{EOR} > 0\%$ $p = 0,002$) (HR: 7.15 IC 95% (2.03,25.27).

Los tumores centrados en los lóbulos cerebrales presentaron un incremento de supervivencia de 8,32 meses con respecto al cuerpo calloso ó los ganglios basales ($p = 0,003$). Las áreas elocuentes y las próximas a las elocuentes según la clasificación de Sawaya et al. obtuvieron peor supervivencia con respecto a los GBM localizados en área no elocuentes ($p < 0,001$).

Los pacientes con un nivel >60 en la escala de Karnofsky postquirúrgica (KPS) obtuvieron un incremento de la supervivencia en mediana de 6,6 meses respecto a los niveles inferiores de KPS ($p < 0,001$) HR 2.37 IC 95% (1.41, 4.00).

Correlación significativa ($p < 0,001$) fue observada entre el grado de resección descrito en los informes del neurocirujano con respecto a los del radiólogo. También se observó correlación entre la EOR y la VTR ($p < 0,001$). Además, se observó acuerdo sustancial (0,70) según el índice de Kappa, entre el grado de resección en el informe del neurocirujano y del neurorradiólogo.

La mediana de tiempo entre la RM prequirúrgica hasta la cirugía fue 6 días. No se observaron diferencias significativas en supervivencia en función del hospital donde se realizó la cirugía ($p = 0,901$).

No se observaron diferencias en supervivencia en función de los pacientes con GBM metilados frente a los no metilados MGMT ($p = 0,90$), si bien sólo disponíamos de dicha información en la mitad de los pacientes de la muestra.

Conclusiones:

Los resultados del estudio nos llevan a ratificar al VTR como factor pronóstico independiente. Los pacientes reseçados presentan mejor supervivencia frente a los biopsiados, incluso en edades avanzadas (>72 años). No solamente las regiones elocuentes

presentan peor supervivencia sino también las próximas a regiones elocuentes, así como los pacientes con GBM en ganglios basales o cuerpo calloso. No obstante, son necesarios más estudios volumétricos y una sistematización de la obtención de los parámetros biomoleculares para seguir aportando información en este tumor tan agresivo y frecuente.

1.2 Inglés

THE INFLUENCE OF PRE AND POSTSURGERY VOLUMETRIC MRI ON THE PROGNOSIS OF HIGH GRADE GLIOMAS

Purpose:

Glioblastoma is still the most common malignant brain tumor with a very short expected survival, even with early treatment. The main goal of this study was to determine if there were differences in survival depending on residual tumor and preoperative tumor volumes calculated on pre and post-surgery magnetic resonance imaging (MRI).

The secondary goals were to analyze patients who underwent partial vs complete resection and to identify if certain tumor locations, patient's age, level on post-surgery Karnofsky scale and molecular subtypes were associated with better outcomes.

Methods:

395 patients from different institutions were retrospectively reviewed from 2011 to 2019 and the observation period finished on June 2021. Only adults with confirmed primary glioblastoma grade IV IDH wild type and with good quality of MRI images were included. Pre- and post-contrast 3D T1 MRI weighted images were evaluated to calculate pre and post-operative tumor volumes. Kaplan-Meier analysis was performed on both volumes, EOR, presurgical area, age, type of surgery, KPS post-surgery, molecular subtype, tumor's location and the hospital where the resection was performed. Chi-square test was performed to evaluate any relation between survival (following Sawaya et al. classification), type of surgery (partial vs complete resection) and adjuvant treatment. Kappa index was performed between the impression of the neurosurgeon after the surgery and the report of the neuroradiologist in the postsurgical MRI. Spearman correlations were used to investigate any association between variables.

Results:

128 patients were finally included in the study and 256 MRI were reviewed. On Kaplan Meier analysis, there were no significant differences in survival in patients with higher preoperative tumor volumes ($p=0,59$); however, patients with residual tumor volumes lower than 7cm^3 achieved a significant increase of survival ($p<0,001$ HR: 2.77 CI 95% (1.72,4.46)).

EOR $>51\%$ showed an increase median survival of 10 months compared with patients EOR $\leq 51\%$ ($p<0,001$ HR: 3.52 CI 95% (2.20,5.65)). We observed that resected patients increased the median survival on 10 months compared with patients just biopsied ($p<0,001$), however no difference on survival were observed between partial vs complete resection ($p=0,948$). The grade of concordance achieved between radiologist's and neurosurgeon's reports was substantial (0,70) following the Kappa index.

GBM patients older than 72 years old showed worse outcomes compared with younger ones ($p < 0,001$), however EOR $> 0\%$ in older patients increased median survival 8 months ($p = 0,002$ HR: 7.15 CI 95% (2.03,25.27) compared with biopsied patients.

As far as GBM location is concerned, brain lobules achieved better outcomes ($p = 0,003$) compared with corpus callosum and basal ganglia. Furthermore, not only eloquent areas but also near eloquent region showed worse outcomes than patients with GBM not located in eloquent areas, according Sawaya et al ($p < 0,001$).

Chemo and radiotherapy following Stupp scheme achieved better outcomes compared with patients who rejected it or received only one of them ($p < 0,001$). Post-surgery KPS was also significant, with the best threshold on 60 in which patients had increased median survival (6,6 months) compared with patients with lower KPS post-surgery.

Significant correlations were observed between neurosurgeon and radiologist reports ($p < 0,001$) and also between EOR and VTR ($p < 0,001$). The mean time between the diagnostic MRI and surgery were 6 days and no significant differences were observed between hospitals in which surgery was performed. Methylated vs non-methylated MGMT patients showed no significant differences on survival ($p = 0,90$) in our sample.

Conclusion:

Patients with a residual tumor volume lower than 7 cm^3 showed a significant increased on survival independently of pre-surgery tumor volume. When total resection is not possible, subtotal resection achieved better outcomes, even in the eldest patients. Tumor location is vital, in our sample not only eloquent regions but also near eloquent achieved poor outcomes. Further investigations are needed to investigate the relationship between volumetrics and the latest molecular biomarkers and his effect on patient's survival.

LISTADO DE ABREVIATURAS

GBM	Glioblastoma multiforme
RM	Resonancia Magnética
VTP	Volumen tumoral prequirúrgico
VTR	Volumen tumoral residual postquirúrgico
EOR	Extensión de la Resección
WHO	World Health Organization
RT	Radioterapia
QT	Quimioterapia
IDHwt	Isocitrato-deshidrogenasa wildtype (no mutado)
IDHm	Isocitrato-deshidrogenasa mutado
ATRX	Alpha Thalassemia mental Retardation X-Linked
MGMT	metil-guanina-O6-DNA metiltransferasa
CMNO	Comité multidisciplinar de Neuro-Oncología
TMZ	Temozolomida
OS	Overall survival (supervivencia)
RMpr	RM prequirúrgica
RMpo	RM postquirúrgica
Qx	Cirugía
AP	Anatomía patológica
IR	Secuencia Inversión-Recuperación
TE	Tiempo de Eco
TR	Tiempo de Repetición
SE	Secuencia Espin-eco
FLAIR	Secuencia Fluid Attenuation Inversion Recovery
FOV	Field of View
FSPGR	Fast Spoiled Gradient Echo
ROI	Región de interés
CIV	Contraste intravenoso (gadolinio)
PACS	Picture Archiving and Communication System
HR	Hazard Ratio ó Riesgo Relativo
c-index	Concordance index o índice de concordancia
KPS	Karnofsky Performance Status
Cm ³ ó cc	Centímetros cúbicos



INTRODUCCIÓN

2. INTRODUCCIÓN

El glioblastoma multiforme (GBM) grado IV según la quinta edición de la clasificación de la WHO publicada en 2021[1], es el tumor cerebral primario maligno más frecuente en adultos. Supone el 54% de todos los gliomas y el 16% de los tumores primarios del sistema nervioso central [2]. A pesar de los intensos esfuerzos en su investigación y del tratamiento multidisciplinar; en las últimas cuatro décadas no se ha logrado mejorar de manera significativa la supervivencia, que no suele superar los 14 meses [3]. Además la compleja interacción de las células neoplásicas con el microambiente tumoral así como la presencia de células totipotenciales cancerosas confiere heterogeneidad intrínseca y extrínseca que conduce a los distintos fenotipos funcionales y a la importante agresividad local del GBM[4]. A diferencia de la mayoría de tumores malignos agresivos, el GBM sólo parece desarrollarse en el exclusivo microambiente cerebral, ya que rara vez se producen metástasis a distancia.

2.1 Epidemiología

La incidencia es la más alta entre los tumores primarios malignos del SNC: 3.19 por 100.000 habitantes/año en Estados Unidos y 8.73 por 100.00 habitantes/año en varones y 5.41 en mujeres[5] en España.

La incidencia es 1.6 veces mayor en varones comparada con las mujeres y 2 veces mayor en la raza caucásica comparada con la africana y afroamericana, siendo la menor incidencia en asiáticos. Además es más frecuente en no hispanos que en hispanos y su incidencia aumenta en pacientes con síndromes hereditarios como el de Turcot ó Li-Fraumeni, siendo la forma esporádica sin predisposición genética la más frecuente[2].

La edad media de los pacientes son los 64 años al diagnóstico con un pico de incidencia entre los 75-84 años que vuelve a caer a los 85 años.

2.2 Factores pronósticos

Existen factores de riesgo asociados al GBM como haber recibido radioterapia previa o la disminución de la susceptibilidad a factores alérgicos, factores/ genes inmunes y algunos polimorfismos. Sin embargo, también parecen existir factores protectores como la enfermedad alérgica o la atópica (asma, eccema, psoriasis etc.) o la toma de antiinflamatorios. Sin embargo, no se observa asociación con el consumo alcohólico, hábito tabáquico, abuso de drogas etc. Los factores pronósticos que sí afectan la supervivencia de los pacientes con GBM son la reseccabilidad del tumor, su localización y tamaño, multifocalidad, edad avanzada, comorbilidades y estado general del paciente[2].

2.3 Localización y distribución

La localización más frecuente de los GBM es la supratentorial,[6] sin predilección hemisférica y con predominio en los lóbulos frontales y parietales, seguido de la localización temporal y de manera aislada la occipital. Son más infrecuentes los de presentación bilateral y más aún la localización en cerebelo.

Los GBM son en su mayoría tumores unifocales compuestos por una única lesión, pero entre un 7-13% pueden ser múltiples, apareciendo como 2-3 lesiones. En la Tabla 1 se refieren las principales diferencias entre el GBM multicéntrico y las metástasis. Los GBM múltiples se dividen en:

- **Multicéntricos:** cuando no hay evidencia de continuidad entre las diferentes lesiones, ni micro ni macroscópicamente ó bien cuando no pueden ser consideradas como lesiones satélites de un tumor primario y cuando no se puede determinar una vía de diseminación parenquimatosa, a través del líquido cefalorraquídeo u otros medios. En estos casos es frecuente la convivencia de lesiones de distinto tipo histológico (1 lesión grado IV y otro grado II-III de la OMS), siendo el principal diagnóstico diferencial las metástasis (Tabla 1). Además de con las metástasis se debe hacer un diagnóstico diferencial con la toxoplasmosis, abscesos, granulomas tuberculosos y hongos.
- **Multifocales:** cuando existe continuidad entre las diferentes lesiones micro o macroscópica, cuando se pueden considerar lesiones satélites del tumor primario ó bien cuando se puede determinar una vía de diseminación parenquimatosa, por liquido cefalorraquídeo u otras y las lesiones captantes no distan >1cm unas de otras.

	GBM multicéntrico	Metástasis
Localización	Profunda	Superficial/ subcortical
Lesiones	Anulares con necrosis central	Sólidas +/-necrosis central
Forma	Irregular	regular

Tabla 1. Diferencias principales entre el GBM multicéntrico y las Metástasis.

De acuerdo con la última clasificación de los GBM multiformes de la WHO publicada en 2021[1], el GBM se clasifica en 3 grupos principales:

1. GBM IDH-wildtype: que incluye al glioblastoma epitelioides, de células gigantes y gliosarcoma.
2. GBM IDH-mutado
3. GBM NOS: reservado para los casos en los que no es posible la completa valoración del IDH.

La diseminación del GBM se produce a través de las células gliomatosas del SNC (sistema nervioso central) así como a través de los espacios perivasculares de Virchow-Robin, leptomeninges y cuerpo calloso. La diseminación por vía hemática es muy improbable por las características de la barrera hemato-encefálica.

2.4 Patogénesis

2.4.1 Heterogeneidad molecular y tipos de GBM

Los GBM de alto grado son tumores infiltrantes de rápido crecimiento, sin embargo, rara vez producen metástasis a distancia. Debido a su alto grado de infiltración local, la

resección tumoral radical no resulta curativa por sí sola [2]. Además, su rápido crecimiento (alto índice mitótico) conduce a la necrosis central con neoangiogénesis asociada y puede comprometer cualquier estructura neuroanatómica. Desafortunadamente, los signos de progresión presentes en otras tumoraciones malignas como la enfermedad metastática o la elevación de marcadores tumorales no están presentes en los GBM[7].

El proyecto del Atlas genómico del cáncer, más conocido como The Cancer Genome Atlas (TCGA) creó una clasificación para el GBM basada en 600 genes secuenciados a partir de muestras tumorales de 200 pacientes con glioblastoma[8].

Existen dos tipos de GBM histológicamente similares pero genética y epigenéticamente diferentes, los gliomas primarios ó isocitrato deshidrogenasa (IDH) no mutados o “wild-type” (wt) y los secundarios ó IDH mutados que pasan a denominarse astrocitomas grado IV IDH mutados en la nueva clasificación de la OMS de 2021[1]. Dentro del grupo de los GBM IDHwt se encuentra el subtipo epitelioides, el de células gigantes y el gliosarcoma.

Los GBM primarios ó *de novo* representan la mayoría (90%) y aparecen sin que existan lesiones precedentes y son más frecuentes en edad avanzada (edad media 60 años). Sin embargo, los GBM secundarios suponen menos del 10% y surgen como progresión de astrocitomas difusos de bajo grado ó astrocitomas anaplásicos, afectando a pacientes más jóvenes (edad media de 40 años) con una evolución más lenta y menos letal[9].

Además los GBM primarios se caracterizan por: a) sobre-expresión del factor de crecimiento epidérmico (EGFR); b) mutación del promotor de la transcriptasa inversa de la telomerasa (TERT) p53 y genes homólogos del fosfato y la tensina (PTEN); c) delección del cromosoma 10; y d) gen ciclador-dependiente de la inhibidora de la quinasa 2A (CDKN2A-p16) [2].

Sin embargo, en el GBM secundario típicamente se observa mutación en p53 y en los genes de IDH1/2 [10].

Por otro lado, otra característica es que los GBM secundarios suelen aparecer en el lóbulo frontal mientras que los primarios pueden desarrollarse en distintas localizaciones, aunque siempre de predominio supratentoriales[11].

Sin embargo, pese al esfuerzo para desarrollar una clasificación que diferencie los dos tipos principales de GBM, todavía existen alteraciones que no se pueden limitar a uno de los dos tipos. La aparición y progresión del GBM esta ligada a aberraciones genéticas y epigenéticas y cada subgrupo genético suele tener un perfil de expresión génica. En 2010, y basándose en estos perfiles, el GBM se clasificó en 4 subtipos tumorales principales[12]:

1. Proneural: Alteración del factor derivado de las plaquetas (PDGFR) y mutación en el IDH1 con sobreexpresión de algunos marcadores proneurales. Se ve en pacientes jóvenes con mejor pronóstico.
2. Neural: el más parecido a los marcadores astrocíticos y oligodendrocíticos, se asocia con la interfase y la zona periférica, como regiones sin realce.
3. Clásico ó Proliferativo: Pérdida del cromosoma 10 y amplificación del cromosoma 7 mutación además de sobreexpresión del “epidermal growth factor receptor” (EGFR)
4. Mesenquimal: sobreexpresión de marcadores astrocíticos y mesenquimales, PTEN y factor de necrosis tumoral (TNF), proto-oncogen tirosin quinasa (MERTK) que promueve la transición epitelio-mesenquimal.

De los grupos moleculares descritos, el tipo clásico y mesenquimal se asocian con gliomas de alto grado más agresivos que corresponderían con el GBM primario, objeto de nuestro estudio (personas mayores, con mal pronóstico inicial).

Las aberraciones somáticas son mutaciones no hereditarias que pueden aparecer de manera espontánea en las células somáticas debido a errores que ocurren en la replicación del ADN o por exposición a agentes mutágenos del ambiente. Además, estas aberraciones pueden ocurrir en los diferentes procesos del desarrollo del tumor. Sin embargo, solamente unas cuantas se han asociado con relevancia clínica como la amplificación EGFR, la mutación IDH1/2 y la metilación del promotor MGMT (O6-methylguanine ADN methyltransferasa).

La mayoría de los GBM que sobre-expresan EGFR tienen mutación en el oncogen EGFR, siendo la más frecuente la mutación en EGFRvIII (pérdida del exón 2-7) que nunca se observa en el tejido sano ni en GBM secundarios. El oncogen EGFR está implicado en la proliferación, migración, diferenciación y supervivencia de todos los tipos de células en el SNC[13] y se ha utilizado para predecir respuesta al tratamiento en los pacientes con terapias con EGFR como diana terapéutica.

En segundo lugar, las mutaciones IDH1 han demostrado asociar mejor pronóstico y se encuentran mayoritariamente en pacientes jóvenes con mutación TP53 frecuente, utilizándose como predictores de buen pronóstico.

Por último, la metilación del promotor MGMT es uno de los marcadores pronósticos más relevantes y también se utiliza para predecir respuesta al tratamiento con Temozolomida. La función habitual del MGMT es reparar el daño del ADN, lo que contrarresta el efecto apoptótico de la Temozolomida. Su ausencia conduciría al aumento del efecto citotóxico de la Temozolomida. Además se ha observado que los pacientes con metilación en el promotor MGMT tienen un incremento de la supervivencia con las terapias adyuvantes concurrentes de Temozolomida y Radioterapia posterior a la cirugía[14–16]. Uno de los retos futuros es la estandarización del testeo de los marcadores pronósticos ya que se trata de procedimientos no invasivos que aportarían mucha información si se incluyesen con parte del protocolo diagnóstico.

PTEN es otro regulador negativo de factores de crecimiento de membrana, cuya función supresora de tumores está inactivada en el GBM. Actualmente, no existe una secuencia definida de eventos que desarrollen el GBM y la complejidad aumenta debido a los altos niveles de variabilidad entre los diferentes tumores, así como dentro de un mismo tumor

Algunos autores han establecidos 3 capas en el GBM [17] para tratar de explicar su capacidad infiltrante que se muestran esquemáticamente en la Fig 1:

1. CORE (C): con la mayor proliferación e inflamación que incluye la zona de necrosis rodeada por la zona de tumor.
2. INTERFASE (I): comprendería el margen entre el tejido tumoral y el parénquima cerebral donde la celularidad va disminuyendo progresivamente desde el core.
3. ZONA CEREBRAL PERIFÉRICA (ZCP): constituida fundamentalmente por tejido cerebral con infiltrados tumorales aislados, lo que explica porque la resección quirúrgica completa no es posible.

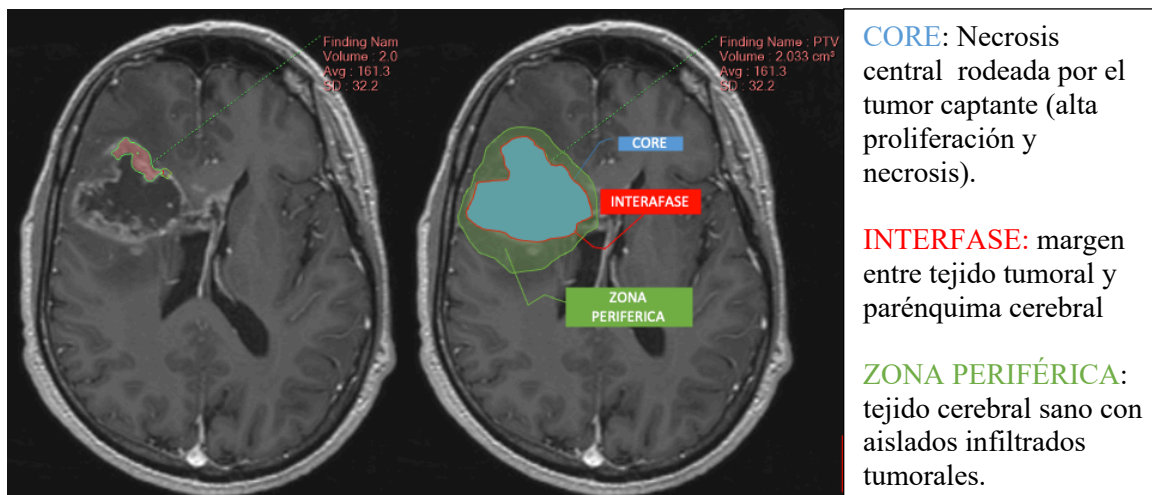


Fig. 1 Resonancia magnética cerebral postcontraste de un paciente de la muestra que muestra esquemáticamente la infiltración habitual de los glioblastomas divididas en 3 zonas (core, interfase, zona periférica).

2.4.2 Heterogeneidad celular, vascularización tumoral y matriz extracelular

La heterogeneidad intra-tumoral se refiere a la presencia de múltiples subpoblaciones celulares diferentes en el mismo tumor de un paciente, lo que constituye un reto para el diseño de fármacos efectivos. Además, el sombrío pronóstico de los pacientes con GBM esta relacionado con la compleja heterogeneidad intra e interindividuo del GBM lo que resulta en una severa inestabilidad genética. Algunos cánceres como el cáncer de colon tienen una secuencia de eventos muy bien definida que conduce a su desarrollo, sin embargo, en el caso del GBM no existe una secuencia definida de eventos. Además, un dato interesante, es que los tumores no están únicamente constituidos por la alteración genética inicial, sino por múltiples poblaciones de células cancerosas que albergan alteraciones genéticas específicas.

Otra característica importante de estos tumores es su capacidad de transición epitelial a mesenquimal lo que les confiere una propiedad inusual a las células para colonizar áreas adyacentes y activar la angiogénesis [18]. La neoangiogénesis en un proceso de formación de nuevos vasos que nutren al tumor del oxígeno necesario para su crecimiento, sin embargo la vascularización neoformada es ineficiente lo que conduce a áreas de hipoxia, necrosis y edema[19]. El GBM es un tumor altamente vascularizado, lo que se produce debido a la suma de varios procesos como son: el aporte vascular compartido, la angiogénesis, la vasculogénesis, la transdiferenciación endotelial y la imitación vascular[20].

El aporte vascular compartido ocurre en los estadios iniciales y consiste en que el tumor usa los nutrientes de la vasculatura sana pre-existente para su crecimiento. Este proceso implica el movimiento de células tumorales a través de los vasos favoreciendo la infiltración local del tumor.

La angiogénesis se induce por diferentes factores como el PDGF, que a menudo no crea vasos eficientes que tienden a la oclusión vascular, lo que favorece el microambiente hipóxico y la necrosis central. Las células tumorales migran de la zona de hipoxia y necrosis central a la periferia conformando la captación en anillo característica, definida como “en pseudo-empalizada”. Son éstas células las que promueven ,a través de distintos

factores como las metaloproteasas, la proliferación microvascular, angiogénesis y expansión del tumor[21]. La transdiferenciación endotelial y la imitación vascular son capacidades de las células madre cancerosas del GBM (CMC), una subpoblación celular capaz de formar unos tubos que imitan la vasculatura normal y apoyan el crecimiento tumoral. Incluso, estos procesos se pueden ver potenciados por el tratamiento con quimio y radio que acaban produciendo estrés celular que promueve la transdiferenciación de las CMC a estructuras vasculares.

Finalmente, la matriz extracelular también juega un papel fundamental en el desarrollo del GBM. La expansión del espacio extracelular cerebral normal que ronda el 24% puede llegar hasta el 48%, creando un ambiente ideal para la invasión y migración tumoral[22]. Las células del GBM producen componentes de la matriz extracelular como el ácido hialurónico, metaloproteínas y otros factores que degradan y remodelan esta matriz favoreciendo la invasión local del tumor.

2.4.3 Factores inmunosupresores y resistencia terapéutica

El sistema nervioso central (SNC) está separado del sistema circulatorio sistémico por la barrera hemato-encefálica (BHE) que previene de manera efectiva la difusión pasiva de moléculas como los antígenos circulantes, por lo que tradicionalmente era considerado un lugar inmuno privilegiado[23]. La BHE es un tejido selectivamente permeable que se encuentra alrededor de la mayoría de sus vasos y limita el movimiento de las moléculas en función de su tamaño y carga iónica. Está formada por células endoteliales con uniones estrechas (sin fenestraciones), rodeadas de pericitos, membrana basal y astrocitos. La BHE tiene muy baja permeabilidad a iones y células pequeñas y muy poca a macromoléculas y péptidos, por lo que evita la entrada de la mayoría de los agentes quimioterápicos hidrófilos.

Sin embargo, investigaciones recientes han identificado vasos linfáticos en la dura madre cerebral que drenan líquido cefaloraquídeo a los ganglios linfáticos cervicales[24], [25]. En este contexto, los antígenos producidos por el tumor podrían concentrarse en los ganglios linfáticos y estimular la respuesta inmune de las células T. Sin embargo, estas células T después de infiltrar el tumor se vuelven disfuncionales por diferentes mecanismos lo que contribuye a la progresión tumoral. Además, la función de las células T también se puede ver afectada por la hipoxia inducida por el GBM y proliferación de células inmunosupresoras que liberan distintos factores y que activan a los macrófagos que al liberar hierro tras la fagocitosis, también aportan este elemento; (Fe) esencial en el desarrollo y progresión del GBM[26].

Por otro lado, otro de los mecanismos responsables de la resistencia terapéutica de este tumor, es la presencia de células madre cancerosas (CMC), que son una subpoblación de células con un papel en la autofagia, regulación genética y modificación epigenética. Las células madre cancerosas fueron descritas por primera vez por *Singh et al.*[27] como una subpoblación CD133 positiva capaz de iniciar tumores *in vivo*.

AUTOFAGIA:

Al igual que otros tumores sólidos el desarrollo del GBM conduce a la formación de áreas de hipoxia, que si bien inducen la muerte celular en condiciones normales, en el caso del GBM, la hipoxia es tolerada por las CMC [28]. Otra diferencia con el resto de los tumores sólidos es que normalmente la proliferación celular activa se suele localizar próxima a los

vasos, mientras que en el caso del GBM las CMC activas se localizan en la parte central del tumor; el “core”, que además de ser la parte necrótica del tumor es también la más resistente a la radio y quimioterapia. Es decir, la densidad de población de CMC y su agresividad es inversamente proporcional a la cantidad de oxígeno. La autofagia normalmente es un proceso citoprotector que se desarrolla ante la falta de oxígeno o nutrientes para las células, sin embargo, en el GBM la hipoxia promueve la supervivencia y agresividad celular. Es más, se ha observado en animales que la terapia antiangiogénica sobre el receptor VEGF (vascular endothelial growth factor) induce la expansión de las CMC al limitar el aporte de oxígeno[29]. Además, la autofagia también contribuye al aporte de precursores metabólicos como los aminoácidos o los ácidos grasos, a través del proceso catabólico que contribuye al aporte de energía y homeostasis celular del tumor.

REGULACIÓN EPIGENÉTICA:

Las células están en constante equilibrio en respuesta tanto a los estímulos internos como a los externos. Estos cambios se llevan a cabo por una modulación de la expresión genética muy coordinada en la estructura y composición de la cromatina celular. Modificaciones epigenéticas como la modificación de las histonas en la metilación del ADN son cruciales para el desarrollo normal pero también se pueden ver involucradas en la iniciación y progresión del cáncer[2].

Para desarrollar una mejor estrategia terapéutica en estos tumores, es necesario el desarrollo de nuevos métodos diagnósticos capaces de aislar la población de CMC sin causar modificación en las células. Además la habilidad de las células tumorales para comunicarse entre ellas y con el microambiente también están siendo investigados, sobre todo los “exosomas” que son vesículas secretas por las células con un importante papel en la progresión del GBM[30], [31].

MIGRACIÓN E INVASIÓN:

La letalidad del GBM en parte es debido a la infiltración extensa y difusa de las células tumorales en el parénquima cerebral. Este crecimiento invasivo se conduce mediante la modulación célula a célula y las interacciones célula – matriz, degradación, remodelación de la matriz extracelular y reorganización del citoesqueleto[18]. La familia de las metaloproteasas (MMPs) son unas enzimas que trabajan en la proteólisis de los componentes de la matriz extracelular y tienen un papel crítico en las propiedades de migración e invasión de las células tumorales.

2.5 Diagnóstico por imagen

Los GBM son tumores difusos, de rápido crecimiento, intra-axiales que se clasifican como grado IV en la Organización Mundial de la salud. Una diferenciación precisa entre el GBM de bajo y alto grado, así como con otras entidades como las metástasis ó los linfomas primarios del sistema nervioso central, es crítica para un manejo adecuado de los pacientes. La contribución de la imagen tanto en el ámbito diagnóstico como en el pronóstico y en el seguimiento es de vital importancia en el manejo de los pacientes con GBM.

El GBM se identifica en el estudio anatómico de RM prequirúrgica; típicamente como una masa con captación en anillo grueso e irregular con centro necrótico.

En las secuencias basales previas a la administración de contraste intravenoso (gadolinio), se suele manifestar como una masa hipo/isointensa en las secuencias potenciadas en T1 con necrosis central y margen irregular grueso, pudiendo mostrar componente de sangrado

subagudo (hiperintenso en T1). En las secuencias potenciadas en T2 y FLAIR se muestra con una masa hiperintensa heterogénea con edema vasogénico adyacente. Recordamos que el tumor viable se extiende bastante más allá de los cambios de señal de ahí que la cirugía no sea un tratamiento curativo a día de hoy. En las secuencias potenciadas en difusión no restringe la difusión libre de las moléculas de agua, por lo que no se observan bajos valores en el mapa de ADC ó coeficiente de difusión aparente. En las secuencias T2*eco de gradiente se suele ver un artefacto de susceptibilidad magnética relacionado con los productos hematológicos si se ha producido sangrado intratumoral, lo que es frecuente debido a la importante neoangiogénesis tumoral que produce.

Tras la administración de gadolinio intravenoso, en la secuencia potenciada en T1, se suele observar una masa con captación anular gruesa e irregular y centro necrótico en los casos típicos, como se muestra en la Fig 2.

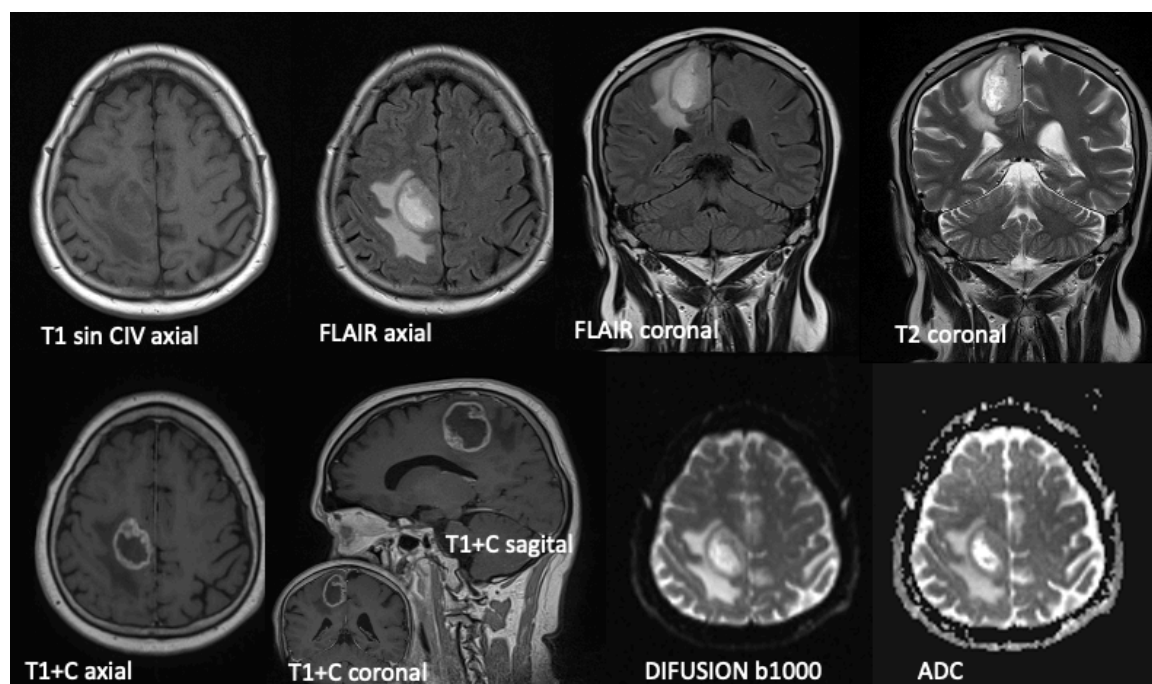


Fig 2. Varón de 51 años de la muestra con masa frontoparietal parasagital derecha heterogénea con componente central hipocaptante-necrótico y realce periférico en anillo irregular grueso. La lesión presenta una morfología nodular en la región anterior y superior. En las secuencias sin contraste intravenoso es hipo intensa en T1 con centro hiperintenso heterogéneo en T2 y FLAIR donde también se observa edema vasogénico perilesional. No se observa restricción en las secuencias potenciadas en difusión.

La relevancia de la imagen, por tanto, es fundamental en la valoración de la localización anatómica de la lesión, tamaño, presencia o ausencia de edema vasogénico y valoración de la captación del contraste que puede ser sólida, anular, nodular o parcheada.

La RM es la técnica de imagen indicada para su estudio, no obstante, a menudo el primer estudio que se realiza al paciente con síntomas es una tomografía axial computerizada (TAC) que ya sugiere origen tumoral. De esta manera se programa al paciente para la realización de una RM con el protocolo adecuado.

Además de las secuencias basales y tras la administración de contraste, el desarrollo de secuencias de imagen de RM fisiológicas como la difusión y la perfusión, también denominadas como imágenes de susceptibilidad dinámica postcontraste (DSC) así como la espectroscopia amplia la información obtenida a través de la imagen, de forma no invasiva.

La descripción de ratios Colina/Creatina y N-Acetil Aspartato (NAA)/Creatina obtenidos a través de la espectroscopia en RM de una región relevante del tumor demostró correlación con el grado de agresividad tumoral y proporciona una información adicional que junto a la anatómica ayuda a la interpretación radiológica aumentando el porcentaje de diagnósticos correctos[32]. En el GBM típicamente se observa una disminución del NAA y del mioinositol, con picos de colina elevados, así como de la ratio lactato/lípido (1,33 partes por millón).

La perfusión en RM, es otra herramienta de utilidad en la evaluación de los tumores cerebrales ya que aporta información a través del parámetro conocido como rCBV ó volumen sanguíneo cerebral relativo (VSCr), que ayuda a discriminar entre gliomas de alto y bajo grado. El GBM suele presentar un VSCr máximo elevado $>1,5$ así como una permeabilidad elevada, comparada con los gliomas de bajo grado.

Respecto al diagnóstico diferencial en las imágenes anatómicas de RM; cuando el radiólogo se encuentra una masa unifocal con captación en anillo debe tratar de diferenciar entre GBM, metástasis y linfoma primario del sistema nervioso central (SNC).

Para distinguir el GBM de la metástasis nos podemos ayudar de la perfusión ó DSC, así como las imágenes de difusión que nos habla de cómo de restringida esta la libre difusión de las moléculas de agua en la lesión, es decir de la celularidad de la misma. Cha et al.[33] refiere en su estudio que picos de señal altos y de recuperación medios en la perfusión(DSC) en la región captante y peritumoral ofrecían una especificidad del 100% y una sensibilidad del 69% de que ese tumor no es un GBM. Además, las metástasis suelen ser lesiones múltiples redondeadas típicamente en la unión entre la sustancia gris y blanca mientras que los GBM suelen ser unifocales y localizarse en la sustancia blanca supratentorial.

Con respecto al linfoma primario del SNC, éste se diferencia del GBM en que suele ser una masa lobulada captante periventricular que afecta al cuerpo calloso y es hipointenso en T2 mientras que el GBM suele ser hiperintenso en T2. Únicamente se puede dar necrosis central en los linfomas asociados a VIH.

2.6 Tratamientos actuales y líneas de investigación

A pesar de ser tumores que rara vez producen metástasis a distancia, las células del GBM exhiben una capacidad inigualable para invadir las áreas cerebrales adyacentes lo que ejerce una importante destrucción local y funcional del tejido cerebral, lo que hace difícil un tratamiento efectivo. Este hecho unido a la heterogeneidad tumoral y el microambiente cerebral hace al GBM uno de los tumores más difíciles de tratar, y a día de hoy, sigue siendo una enfermedad incurable que genera una importante carga individual y social.

El tratamiento estándar actual del GBM incluye la cirugía con resección máxima segura, radioterapia y quimioterapia con Temozolomida[34], comenzando la radio y quimioterapia transcurrido un mes desde la cirugía. Vamos a comentar detalladamente cada uno de ellos.

2.6.1 Neurocirugía

El GBM es una neoplasia agresiva con una supervivencia media de 3 meses en los pacientes no tratados. La cirugía es el tratamiento inicial en estos pacientes y permite la confirmación histológica además del efecto descompresivo, la citorreducción tumoral y el aumento de la supervivencia.

Se debe tener en cuenta algunas consideraciones prequirúrgicas como la condición médica del paciente, disponer de estudios de imagen apropiados, evaluación neuropsicológica y la toma de corticoides y antiepilépticos. Mientras que los corticoides pueden controlar el edema y los síntomas de la hipertensión intracraneal secundaria mejorando las condiciones de la resección quirúrgica, los antiepilépticos no deben emplearse como profilaxis, pero si se pueden emplear de manera discontinua en las primeras semanas postoperatorias [35]. Especial atención se debe prestar a los pacientes que se operen con estimulación cortical ó con técnicas en las que el paciente está despierto durante la cirugía en las que se pueden desencadenar potenciales que induzcan la crisis.

Mientras que algunos predictores de buen resultado dependen de las características del propio paciente, uno de los predictores más importante relacionados con el tratamiento es la extensión de la resección (EOR). Una resección más extensa se asocia con una mayor esperanza de vida y mayor supervivencia en los pacientes seguida del tratamiento según el esquema Stupp con quimio y radioterapia[36–40].

El objetivo del tratamiento neuroquirúrgico es conseguir la máxima resección posible del tumor sin causar déficit neurológico posterior al paciente. La extensión de la resección esta limitada por estructuras funcionales no reseables que se delimitan gracias a la RM funcional para detectar áreas elocuentes, a la monitorización en el mapeo cortical o la navegación neuroquirúrgica basada en la tractografía b del tensor de difusión, y en la visualización del tumor guiada con 5-ALA. En la mayoría de los casos de nuestro estudio, la cirugía fue realizada por el equipo de Neurocirugía del Hospital 12 de octubre experto en la resección de este tipo de tumores.

Existen varias técnicas quirúrgicas para el abordaje quirúrgico de estos tumores por lo que comentaremos brevemente las más habituales realizadas en nuestro centro:

- Estimulación cortical intraoperatoria: se accede a la tumoración a través de una craneotomía y al estar despierto el paciente, disminuye el riesgo de producir daño neurológico, maximizando la EOR. Este tipo de abordaje se asocia con porcentajes bajos de déficits neurológicos severos (3-8%) y con resecciones extensas (58-75%) y se suele emplear en tumores en localizaciones elocuentes o próximas a ellas[41]. Además, se puede monitorizar los potenciales evocados de la corteza motora ó somato sensorial en tiempo real como se muestra en la Fig 3.
- Cirugía guiada por fluorescencia: se utiliza para visualizar los limites tumorales utilizando la fluorescencia tumoral derivado del ácido 5 amino-levulínico (5-ALA). Se trata de un fármaco inocuo

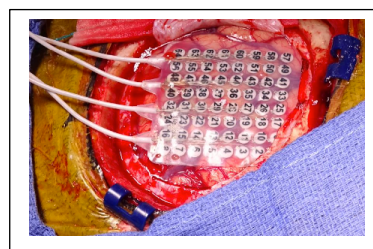


Fig 3. Ejemplo de estimulación cortical intraoperatoria.

que se administra al paciente antes de la cirugía. En el quirófano una vez realizada la craneotomía se aplica luz fluorescente, observándose un rojo intenso en la tumoración mientras que el tejido cerebral sano se muestra de un azul (Fig 4). Este tipo de abordaje es uno de los más utilizados por su alta sensibilidad y especificidad (91% vs 89%) Además, se ha objetivado que contribuye a la resección completa del tumor y a la supervivencia libre de enfermedad[42].

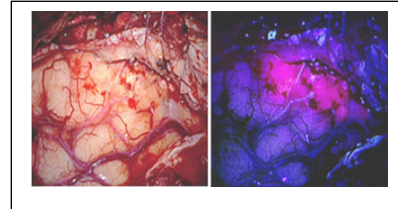


Fig 4. Ejemplo de cirugía guiada por fluorescencia.

- Cirugía guiada por RM funcional intraoperatoria: se trata de una técnica que ha demostrado su eficacia para la localización a tiempo real de áreas funcionales durante la cirugía[43]. Las imágenes de la RM funcional se introducen en el software que guía al neurocirujano durante la resección como se muestra en la Fig 5. Una de las ventajas de esta técnica frente a la estimulación cortical tradicional es que disminuye el riesgo de crisis intraoperatorias por la estimulación cortical directa aportando información valiosa que facilita la resección segura.

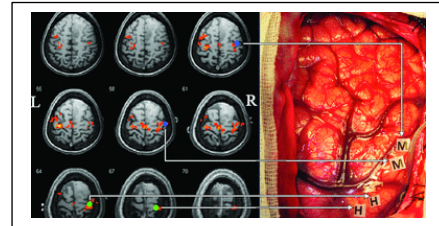


Fig 5. Ejemplo de cirugía guiada por RM funcional intraoperatoria.

Por ultimo, recordar que la biopsia tumoral, únicamente se emplea cuando no es posible realizar una resección mayor; por múltiples comorbilidades, pacientes que no toleran una cirugía craneal larga ó con tumores irresecables, siendo el único beneficio la provisión de tejido para el diagnóstico patológico[44], [45].

2.6.2 Tratamientos adyuvantes: Quimio y Radioterapia

El tratamiento complementario actual se basa en el seguimiento del protocolo Stupp, publicado en 2005 [34] que demostró que el agente alquilante oral denominado Temozolomida (TMZ) añadido a la radioterapia (RT) aporta un beneficio significativo en términos de supervivencia con mínima toxicidad adicional.

Se suele comenzar al mes de la cirugía y se administran de manera concurrente TMZ (75 mg/m²/al día) y RT focal (dosis diaria de RT fraccionada de 2Gy) durante 6 semanas. La dosis total de RT administrada es de 60Gy. Esto se sigue de 6 ciclos de mantenimiento con TMZ (150-200mg/m²/día) los primeros 5 días; siendo cada ciclo de 28 días, de acuerdo a los últimos estudios [46–48].

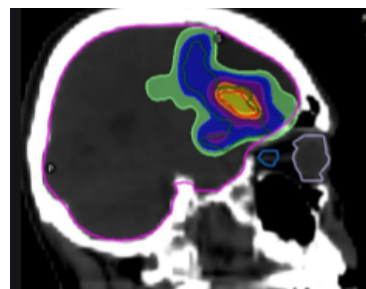
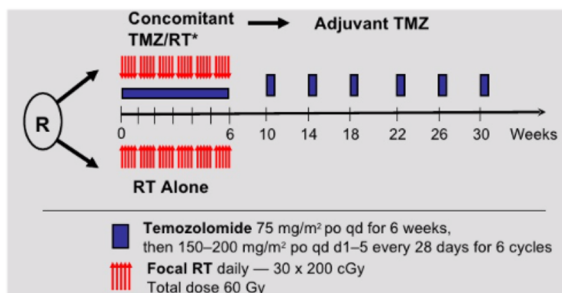


Fig. 6. Esquema del tratamiento con quimio y radioterapia y de los campos de aplicación de la radioterapia sobre la tumoración cerebral.

El tratamiento con TMZ se comienza el mismo día que el paciente comienza la RT y se toma en ayunas, separada unos 90-120 minutos, de la siguiente manera: Durante la RT (6 semanas): se administran 75mg por m² de superficie corporal al día, durante 7 días a la semana (no se descansa el fin de semana como con la RT). Idealmente se recomienda administrar la TMZ 45-60 minutos antes de la RT. Post-RT (TMZ adyuvante): se administran 6 ciclos de 150-200 mg por m² de superficie corporal durante 5 días, teniendo en cuenta que cada ciclo dura 28 días.

El rol predictor del promotor de la metilación MGMT para valorar la respuesta a la TMZ ha sido establecido en varios estudios[14, 16, 49]; sin embargo la utilidad clínica del MGMT sigue siendo escasa. En primer lugar, por la falta de opciones terapéuticas para los pacientes no metilados, siendo la única excepción el manejo en los pacientes mayores donde si parece ser de utilidad. La TMZ es un agente alquilante oral que induce la metilación del ADN y la citotoxicidad celular parando el ciclo celular normal. Además, presenta una excelente biodisponibilidad y entrada en el líquido cefalorraquídeo sin necesidad de metabolismo hepático para su activación. A pesar de sus pocos efectos adversos, existe el riesgo de complicaciones hematológicas e incremento de fatiga e infecciones[50].

Respecto a la radioterapia fraccionada, estructuras críticas como el quiasma óptico y nervios ópticos deben mantener la dosis en límites aceptables. El riesgo de radionecrosis aumenta con la quimioterapia concurrente y a mayor volumen cerebral irradiado. En la mayoría de los casos , no es necesario superar la dosis total de 60Gy [51].

2.7 Justificación del estudio

El incremento de las pruebas diagnósticas en nuestro medio también ha venido acompañado de un incremento de la detección de pacientes con GBM primario con una media de edad de 62 años y un pico de incidencia entre los 75 y 85 años. El GBM primario es una enfermedad compleja con un pésimo pronóstico, concretamente los GBM IDH no mutados son los que presentan un peor pronóstico que no suele supera los 14 meses de vida. Todo ello pese a los intensos esfuerzos investigadores de las ultimas cuatro décadas.

El GBM es el tumor cerebral maligno más frecuente con una incidencia de las más altas en nuestro país (8.73 por 100.00 habitantes/año en varones[5]) ya que es más frecuente en la raza caucásica no hispana. La supervivencia media es muy baja a pesar del tratamiento actual según el esquema Stupp (14,5 meses)[3], por no hablar de los costes económicos y humanos directos e indirectos que condiciona esta terrible enfermedad.

Debido a su elevada prevalencia en nuestro medio y a su pésimo pronóstico, el GBM IDH no mutado, es un problema de salud pública de primer nivel sobre el que toda la comunidad científica debe tratar de aportar conocimiento para ampliar y comprender mejor el ya disponible.

Nuestro objetivo, ha sido evaluar desde un punto de vista radiológico, el impacto de la segmentación volumétrica más objetiva y precisa que la tradicional medición de los diámetros máximos y del tipo resección realizada por el neurocirujano (completa, parcial, casi total, subóptima) para incorporar este dato, sobretodo el VTR a la práctica clínica diaria . Tras una pequeña curva de aprendizaje se trata de un información objetiva pronostica y predictiva muy valiosa para oncólogos y neurocirujanos que no consume mucho tiempo de radiólogo. También hemos tratado unir los datos volumétricos con otras

características moleculares, localización, estado funcional del paciente tras la cirugía, tiempos de espera quirúrgicos y otros factores que nos ha parecido interesante analizar.

El glioblastoma es una enfermedad tremendamente compleja a nivel genético con subpoblaciones celulares que puede diferenciarse y migrar a otras localizaciones incluso en condiciones de hipoxia muy adversas, utilizando los tratamientos que se emplean para combatirla en su propio beneficio por lo que pese a la investigación realizada en las últimas décadas, la supervivencia libre de enfermedad sigue siendo muy baja.

Por otro lado, el GBM aparece en un medio tan delicado y especial como el tejido cerebral, con múltiples estructuras anatómicas imprescindibles para el desarrollo de la vida tal y como la conocemos. Debido a su crecimiento infiltrante y dependiendo de la localización tumoral y extensión por vías como la subependimaria ó próximas a vasculatura cerebral, la resección puede resultar más limitada. De ahí que la resección completa sólo sea posible en un tercio de los casos y ésta por sí sola nunca sea curativa. Para cuantificar esta resección macroscópicamente incompleta que se produce en los dos tercios restantes de los casos, la imagen radiológica juega un papel fundamental, no solo para la valoración inicial del volumen tumoral al que nos enfrentamos, localización, proximidad a áreas elocuentes ó la extensión sino también para la valoración postquirúrgica y el seguimiento posterior de los pacientes. Los diámetros tumorales máximos han sido ampliamente utilizados para estimar el tamaño tumoral, pero en este tipo de tumor, formado en su mayor parte por necrosis central, el anillo periférico captante es la parte más agresiva que debe ser cuantificada de la manera más objetiva posible, y los diámetros máximos no aportan tanta información al ser lesiones muy irregulares y abigarradas que no siguen los parámetros de la esfericidad. Además, en ocasiones el carácter difuso/ multifocal de esta enfermedad impide la valoración mediante diámetros de manera comprensible para los clínicos.

Afortunadamente, la segmentación volumétrica es una herramienta que reemplaza esta terminología inexacta e imprecisa transformándola en una valoración cuantitativa, más acorde a los tiempos actuales donde la imagen volumétrica tridimensional está ganando más protagonismo. Los primeros estudios empezaron a aparecer a finales de los años 90 en Estados Unidos[52] pero el que sentó las bases de muchos de los demás fue el de Lacroix et al.[53] publicado en el 2001 con una cohorte de 416 pacientes en la MD Anderson Cancer Center (Texas) estudiando la extensión de la resección y otros factores pronósticos en GBM. Fueron muchos los que ampliaron el conocimiento en el campo de la volumetría incluso comparando con modelos geométricos como el estudio de Iliadis et al.[54] o el más reciente de Pérez-Beteta et al. [55]. A día de hoy son muchos los investigadores que siguen ampliando el conocimiento en esta área que poco a poco llegará a emplearse en la práctica clínica diaria como un parámetro imprescindible para la comprensión de la lesión entre el equipo multidisciplinar que se ocupa de estos pacientes.

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

La hipótesis inicial sería que no existen diferencias en supervivencia global en función del volumen tumoral captante prequirúrgico ni postquirúrgico.

3.1 Objetivo principal

El objetivo principal del estudio es determinar si existen diferencias de supervivencia en los pacientes con glioblastoma en función del volumen tumoral captante pre y postquirúrgico precoz; ambos calculados en la resonancia magnética cerebral de alta resolución.

3.2 Objetivos secundarios

Como objetivos específicos, evaluar si el pronóstico es diferente en función de:

- a) El tipo de resección alcanzada (resección completa, parcial y biopsia)
- b) La edad del paciente y su nivel en la escala de Karnofsky postquirúrgica
- c) La localización tumoral tanto anatómica como funcional
- d) El subtipo molecular
- e) La superficie tumoral prequirúrgica
- f) El hospital donde se realiza la cirugía y el tiempo transcurrido entre el diagnóstico y la misma



MATERIAL Y MÉTODOS

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 Comité de Ética

Se recogieron datos obtenidos de la historia clínica electrónica siguiendo la Ley Orgánica 3/2018 y de la Ley de Protección de Datos que garantiza y regula los derechos digitales (EU) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de Protección de datos del 27 de abril de 2016 y el estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital universitario 12 de octubre y por el servicio de I+D con código CEIm 20/406

4.2 Tipo de estudio

Se realizó un análisis retrospectivo de todos los GBM primarios grado IV según la World Health Organization (la mayoría mediante la clasificación de la WHO 2016[56]), con confirmación histológica, procedentes de varios hospitales de la península ibérica, en el periodo comprendido desde junio de 2011 a octubre de 2019. Los pacientes incluidos antes del año 2016 se adecuaron a la clasificación de la WHO de 2007[57], vigente en ese momento. El seguimiento fue de al menos 20 meses en todos los casos (Final del periodo de observación: 30 de junio 2021).

Por tanto, el estudio realizado es de tipo observacional analítico de cohorte retrospectiva y de carácter multicéntrico.

4.3 Selección de pacientes

4.3.1 Criterios de inclusión

Los criterios de inclusión en el estudio fueron: pacientes adultos (entre 18 y 85 años) con tumores unifocales ó multifocales con lesiones próximas entre si (con captaciones que no distan más de 1cm de la lesión principal); pacientes tratados con cirugía/biopsia y tratamiento médico posterior siguiendo el esquema Stupp et al. (NEJM 2015); disponibilidad de las imágenes de resonancia magnética (RM) volumétricas tanto pre como postquirúrgica precoz (<72horas postquirúrgica); disponer de información clínica relevante en la historia clínica electrónica.

4.3.2 Criterios de exclusión

Los criterios de exclusión fueron: Glioblastomas secundarios, multifocales con afectación bihemisferica o difusa no medible, pacientes <18 años y >85 años sin cirugía ni biopsia que demuestre GBM grado IV y presencia de mutación en la Isocitrato dehidrogenasa-1 (IDH-1) cuando la información estaba disponible en la historia clínica electrónica [2,3].

Todos los pacientes de nuestro estudio fueron tratados siguiendo el esquema de tratamiento que consiste en la resección lo más amplia posible evitando causar déficit neurológico, seguido de la terapia adyuvante y concomitante de radio y quimioterapia con TMZ siguiendo el esquema Stupp et al.

Los casos con un manejo más complejo fueron analizados en el Comité de Neuro-Oncología, que se realiza de manera semanal y es de tipo multidisciplinar compuesto por neurorradiólogos, neurocirujanos, oncólogos médicos, oncólogos radioterapeutas, neuropatólogos y médicos nucleares. Este equipo multidisciplinar realiza una valoración individualizada de cada caso para obtener el máximo beneficio de los tratamientos disponibles.

4.4 Recogida de datos

En la base de datos se recogieron múltiples variables clínicas, anatomopatológicas y radiológicas que se desarrollan a continuación. De cara a la valoración pre y postquirúrgica del estado de los pacientes se emplearon principalmente dos escalas de valoración.

Para el estado postquirúrgico del paciente, se utilizó la escala de Karnofsky (Tabla 2) (KPS ó Karnofsky Performance Status) que se trata de un método de valoración ampliamente utilizado para valorar el estado funcional del paciente. Esta escala fue acuñada por David A. Karnofsky y Joseph H. Burchenal en 1949 en el artículo publicado como capítulo de un libro denominado “Evaluación de los agentes quimioterápicos” [58]. El KPS describe el estado funcional de paciente en una escala de 11 puntos que se correlaciona con porcentajes que van desde la no evidencia de enfermedad (100%) a la muerte (KPS 0%).

ESCALA DE KARNOFSKY

Condición	%	Comentarios
Capaz de llevar una actividad normal y trabajar sin cuidados especiales	100	Normal sin evidencia de enfermedad
	90	Capaz de llevar una actividad normal, signos menores de enfermedad
	80	Actividad normal sin esfuerzo, algún signo de enfermedad
Incapaz de trabajar, pero sí de vivir en casa, cuidado personal con cierto grado de cuidado especiales	70	Cuida de sí mismo, incapaz de realizar una actividad normal ó un trabajo activo
	60	Requiere asistencia ocasional, pero capaz de la mayoría de sus cuidados
	50	Requiere asistencia considerable y médica frecuente
Incapaz del cuidado personal. Institucionalizado. La enfermedad puede ser rápidamente progresiva	40	Incapaz, requiere cuidado especial y asistencia médica. En cama >50% del tiempo
	30	Hospitalizado, pero sin riesgo de muerte inminente
	20	Hospitalizado y muy enfermo con tratamiento de soporte activo. Requiere cuidados de enfermería frecuentes.
	10	Moribundo, enfermedad muy avanzada. Semicomatoso
	0	Muerte

Tabla 2. Resumen de la Escala de Karnofsky para la valoración del estado funcional del paciente

Para el estado basal prequirúrgico se revisó el valor asignado de la escala ECOG (ECOG Performance Status) en la historia clínica de los pacientes (Tabla 3). Dicha escala fue desarrollada por el “Eastern Cooperative Oncology Group” y deriva del KPS. Es una escala de valoración alternativa que ayuda al manejo de los pacientes y a la decisión de realizar tratamientos más activos frente a tratamientos sintomáticos. La escala ECOG es una escala de 5 puntos de valoración de los pacientes.

ESCALA ECOG

GRADOS	
0	Completamente activo, capaz de hacer todo lo que hacía previo al diagnóstico de la enfermedad sin restricciones
1	Actividad extrema restringida pero capaz de trabajar en trabajos sedentarios, de oficina etc.
2	Capaz de realizar el autocuidado personal pero incapaz de trabajar. Levantado más del 50% del tiempo
3	Capaz de autocuidado limitada, vida cama-sillón más del 50% del tiempo
4	Incapaz para el autocuidado y el 100% del tiempo vida cama-sillón
5	Muerte

Tabla 3. Esquema de la escala de valoración por puntos del paciente según el “Eastern Cooperative Oncology Group”.

4.4.1 Clínicos

En la base de datos se recogieron los siguientes datos:

- EDAD al diagnóstico, considerando el diagnóstico la fecha de la RM prequirúrgica (RMpr) donde ya el radiólogo informaba la lesión como posible GBM de alto grado, confirmándola después con la anatomía patológica (AP).
- GÉNERO (masculino/femenino)
- FECHAS de la RMpr y postquirúrgica (RMpo): dd/mm/aa, de la Cirugía (Qx) y del fallecimiento o último seguimiento del paciente. Las fechas fueron analizadas hasta el 31 mayo de 2021; si el fallecimiento no había ocurrido para entonces ó si se perdía el seguimiento del paciente, la fecha de la última consulta se integraba en el análisis estadístico como valor censurado.
- TIEMPO transcurrido desde la RMpr hasta la Qx y desde la Qx a la RMpo en días.
- CLÍNICA de debut (cefalea, crisis, nauseas y vómitos, debilidad ó problemas de movimiento, problemas de visión y síntomas cognitivos) y estado basal previo del paciente al diagnóstico según la escala de estado funcional “Eastern Cooperative Oncology Group “(ECOG)[59] ; así como el estado del paciente tras la cirugía según la Escala “Karnofsky Performance Status” (KPS).
- FACTORES EPIGENÉTICOS: IDHwt vs mutado; (Alpha Thalassemia mental Retardation X-Linked) ATRXwt vs mutado ; MGMT metilado vs no metilado.

- PROTOCO QUIRÚRGICO: donde se recoge la impresión del cirujano acerca de si la resección ha sido macroscópicamente completa ó parcial y su correlación con el INFORME RADIOLÓGICO basado en la RMpo precoz donde se recoge la presencia/ausencia de restos tumorales.
- LUGAR donde se realiza la cirugía y hospital de origen del paciente, en el caso de pacientes remitidos de otros hospitales para RT/QT en nuestro centro.
- TRATAMIENTO: tipo de tratamiento recibido (Qx, RT, QT).
- TIEMPO empleado en la segmentación manual de la RM prequirúrgica y los diámetros máximos de la lesión en la RMpr obtenidos en el software “portal”.
- SUPERVIVENCIA (OS): en meses desde la cirugía (Qx) hasta el fallecimiento/fecha ultima consulta registrada.
- VOLUMENES: VTP y VTR en centímetros cúbicos (cm³ ó cc) y porcentaje de la extensión de resección (EOR), de acuerdo a la fórmula:
$$\text{Porcentaje de } EOR = \frac{(VTP - VTR)}{VTP} \cdot 100$$
- UBICACIÓN: La ubicación de la lesión se realizó teniendo en cuenta el lóbulo cerebral donde se localizaba la mayor parte de la tumoración y también si la afectación era unilateral (hemisferio derecho/izquierda) o bilateral (ambos hemisferios afectados). Se estableció una clasificación binaria:
 - Localización 0: lesiones ubicadas en lóbulo frontal, temporal, parietal, y occipital
 - Localización 1: ganglios basales, cuerpo calloso, cerebelo e hipocampo.
- También se estableció el lugar de la tumoración según la clasificación de Sawaya et al.[60] y de Lacroix et al.[53] que clasifica a las lesiones en 3 localizaciones principales.
 1. Lesiones en regiones no elocuentes: localizadas en región polar de lóbulo frontal y temporal, lesiones en región parieto-occipital derecha y las que afecta a un hemisferio cerebeloso.
 2. Lesiones próximas a regiones elocuentes: Tumoraciones próximas a la corteza sensorial ó motora, lesiones próximas a la cisura calcarina y en la proximidad del centro del habla(discurso) y las que afectan al cuerpo calloso.
 3. Lesiones en regiones elocuentes: Lesiones localizadas en la corteza sensorial ó motora; en el centro visual o del habla; en la capsula interna; en los ganglios basales; en región tálamo-hipotalámica; tronco del encéfalo y núcleo dentado del cerebelo.

Para la clasificación en las 3 regiones referidas, nos basamos en la localización anatómica de la lesión en la RM prequirúrgica y en la RM funcional, si disponíamos de la misma, así como en el mapeo cortical referido en el protocolo quirúrgico.

4.4.2 Anatomopatológicos

El diagnóstico histopatológico y el estado inmunohistoquímico se obtuvo de los informes neuropatológicos reflejados en la historia clínica electrónica. La metilación del promotor MGMT y la mutación de IDH de todas las muestras se determinó mediante inmunohistoquímica y pirosecuenciación ó por amplificación ácido nucleica seguida de pirosecuenciación. El ATRX se obtuvo de la misma manera. Los pacientes con GBM IDHwt en su mayoría presentan positividad nuclear para ATRX (Alpha Thalassemia X-Linked mutant Retardation syndrome), es decir no mutados.

La metilación del promotor MGMT en los GBM se ha relacionado con una mejor respuesta a agentes alquilantes[14] y el estado del ATRX con la edad, la histopatología tumoral y el pronóstico de los pacientes. No obstante, el ATRX mutado se encuentra en raras ocasiones en adultos con GBM primario siendo más frecuente en adultos jóvenes[61].

4.4.3 Radiológicos

Características técnicas y protocolo de los estudios con RM

Todos los estudios fueron realizados con una intensidad de campo magnético de 1.5T; los procedentes de nuestro centro concretamente en el modelo (Signa Excite; GE Healthcare, Milwaukee, Wisconsin) con secuencias de alta resolución con contraste 3D FSPGR (Fast Spoiled Gradient Echo) usando una antena de al menos 8 canales.

Se utilizó un sistema de inyección automático a 5ml/sg, para la administración gadolinio a través de la vena cubital con un volumen de 0,2ml/kg de peso del paciente, como medio de contraste paramagnético.

El protocolo de estudio de la RM prequirúrgica básico en estos pacientes incluye las secuencias anatómicas siguientes:

1. Secuencias sin contraste:

- Axial T2 Fase spin eco (FSE) 4/0 (grosor de corte de 4mm por sección con 0mm entre ellas) con TR= 4100ms, TE= 85ms, con matriz de 512x512
- Axial T2 FLAIR 4/0 (Fluid attenuation inversion recovery (TR = 8000 ms, TE = 120 ms, TI = 2000 ms) con matriz de 512x512
- Axial DWI 4/0: se realiza usando un (single shot-spin eco) con secuencia de imagen ecoplanar con los siguientes parámetros TR/TE= 8000/78.2ms, adquisición de la imagen en le plano axial con secciones de 5mm contiguas (numero de secciones=26, Field of View (FOV)=26x26cm, matriz de adquisición= 256x256, con valores de b de 0-1000s/mm² con un tiempo total de 1 minuto y 4 segundos. Se reconstruyen automáticamente el mapa de ADC (coeficiente de difusión aparente) mm²/s con matriz de 256x256.
- Axial FSPGR 3D (1,6mm) con técnica de inversión recuperación con un tiempo de repetición (TR=5,98ms) y un tiempo de eco (TE=1,80ms) y con matriz de 512x512.
- Sagital potenciada en T1 con técnica de inversión recuperación (IR) que se realiza con un tiempo de repetición (TR) de 2400 milisegundos (ms) y un tiempo de Eco (TE) de 24ms, IR=750) y una matriz de 256x256

2. Secuencias pos-contraste (4-8 minutos tras administración de gadolinio):
 - Axial FSPGR 3D HR+C (1,6mm) con técnica de inversión recuperación con un tiempo de repetición (TR=5,98ms) y un tiempo de eco (TE=1,80ms) y con matriz de 512x512.

Análisis volumétrico:

RM PREQUIRÚRGICA y POSTQUIRÚRGICA:

En primer lugar, se valoró de forma global el estudio de RM de cada paciente en la estación de trabajo como se muestra en la Fig 7. Posteriormente se realizó el análisis exhaustivo de las secuencias T1 volumétricas sin y tras la administración gadolinio, valorando así las áreas de captación real y excluyendo de la segmentación las áreas hiperintensas en T1 sin contraste debidas, en la mayoría de los casos, a sangrado tumoral.



Fig. 7. Ejemplo de segmentación manual/semiautomática realizada en nuestra muestra de un paciente con GBM grado IV con el software de Philips “IntelliSpace Portal” comparando con las secuencias T1 de la RM sin y tras la administración de CIV (T1 sin CIV y T1 con CIV).

Para el cálculo del volumen tumoral captante, tanto pre como postquirúrgico, se transferían las secuencias postcontraste FSPGR T1 del PACS al software de Philips® “IntelliSpace Portal® v7.0.3.2009” (Fig 8) y mediante la aplicación “Multimodality tumor tracking tool”, se realizaba la segmentación manual-semiautomática, ya que el programa iba “aprendiendo” y pre-seleccionaba las áreas con intensidad de señal similar en cada corte (Fig 9). No obstante, en las zonas que no presentaban la misma intensidad de señal, pero sí se objetivaba captación comparando con las secuencias T1 sin CIV, se realizaba la segmentación manual, siempre por el mismo radiólogo e investigador principal del estudio (M.F.T). Para una inclusión más precisa de todo el volumen tumoral captante, la segmentación se realizaba en los tres planos del espacio (axial, coronal y sagital) obteniendo ROIs que incluían la porción captante del tumor en cada imagen de la secuencia. El número de imágenes adquiridas en cada secuencia volumétrica postcontraste, tanto pre como postquirúrgica, eran aproximadamente 180-200.

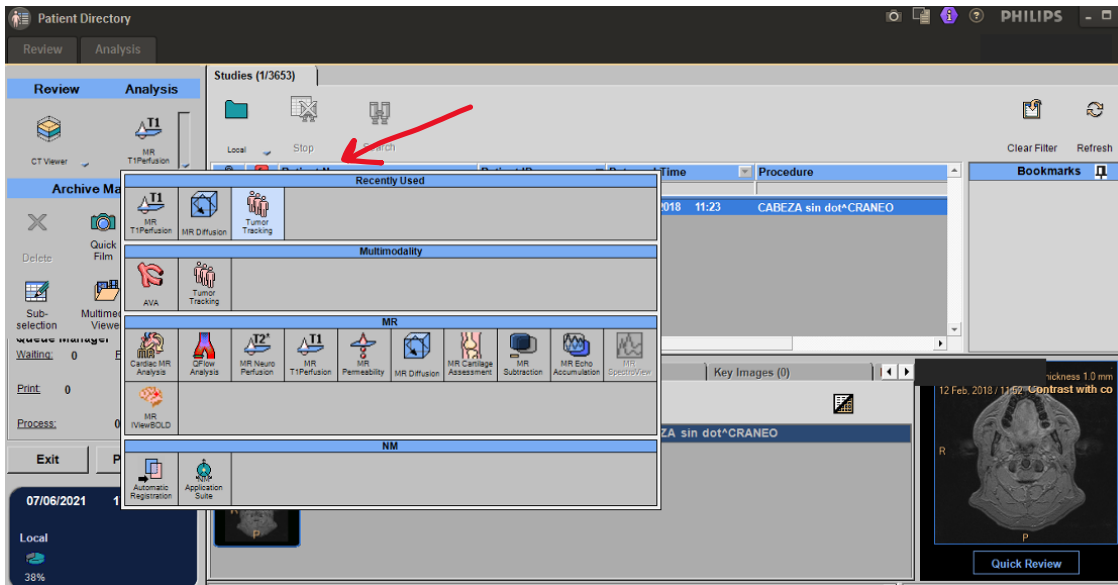


Fig. 8 Software Philips® “IntelliSpace Portal® v7.0.3.2009” con flecha roja señalando la aplicación “tumor tracking tool” mediante la cual se realizó la segmentación tanto pre como postquirúrgica en todos los casos.

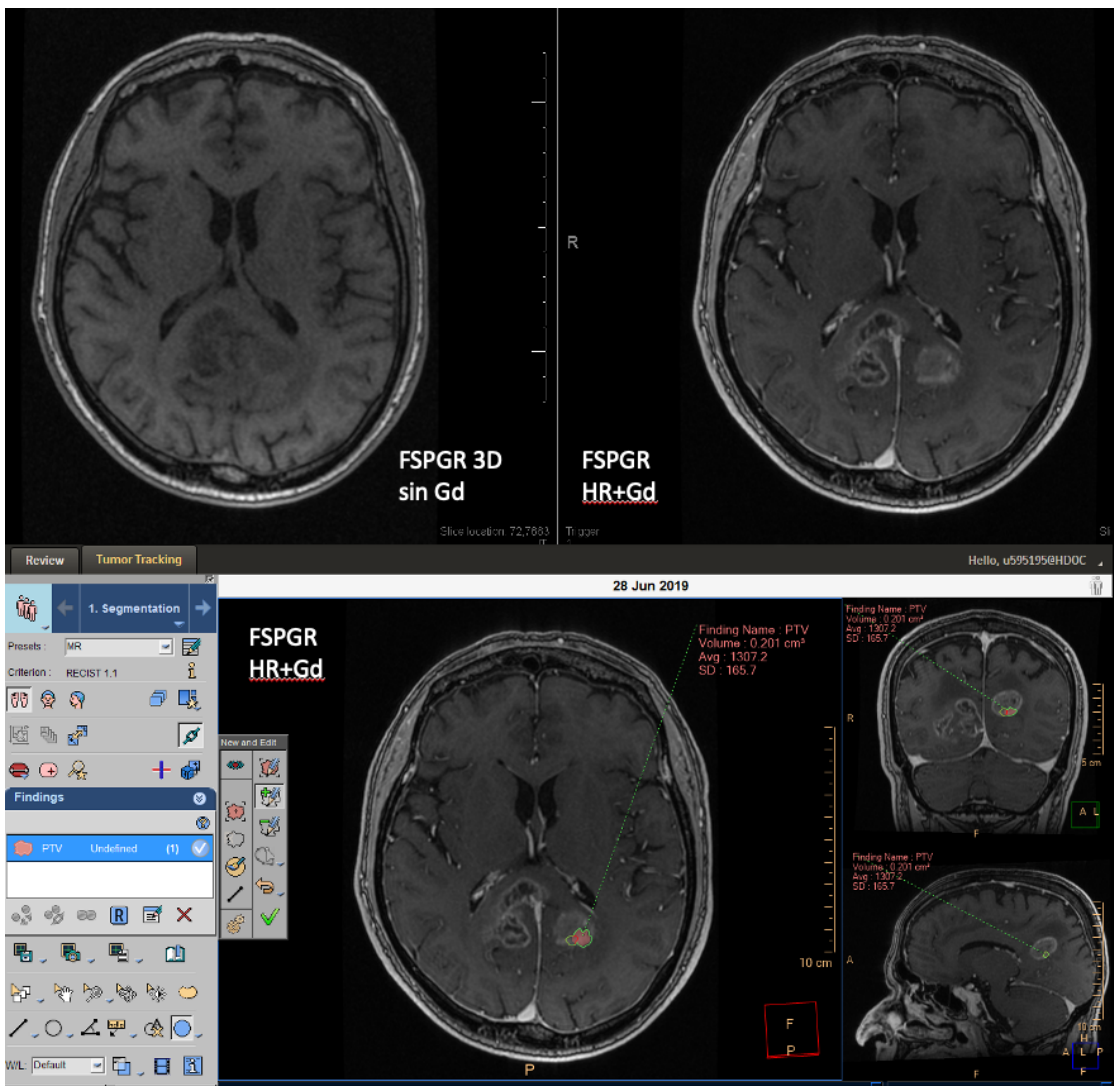


Fig. 9. La figura muestra la comparación en las secuencias FSPGR 3D pre y postcontraste (HR+Gd) donde se objetiva la captación anular periférica de la tumoración en los 3 planos del espacio y cómo se comienza a realizar la segmentación en uno de los casos de nuestro estudio.

Además del volumen medido en centímetros cúbicos (cm³ ó cc), este software permite la obtención de manera automática de los diámetros máximos de la lesión que era lo que utilizaba en el seguimiento de estos pacientes antes de la volumetría. Los datos se anotaban en la base de datos junto con el resto de los datos del paciente, siempre de manera “ciega” a los datos de supervivencia del paciente.

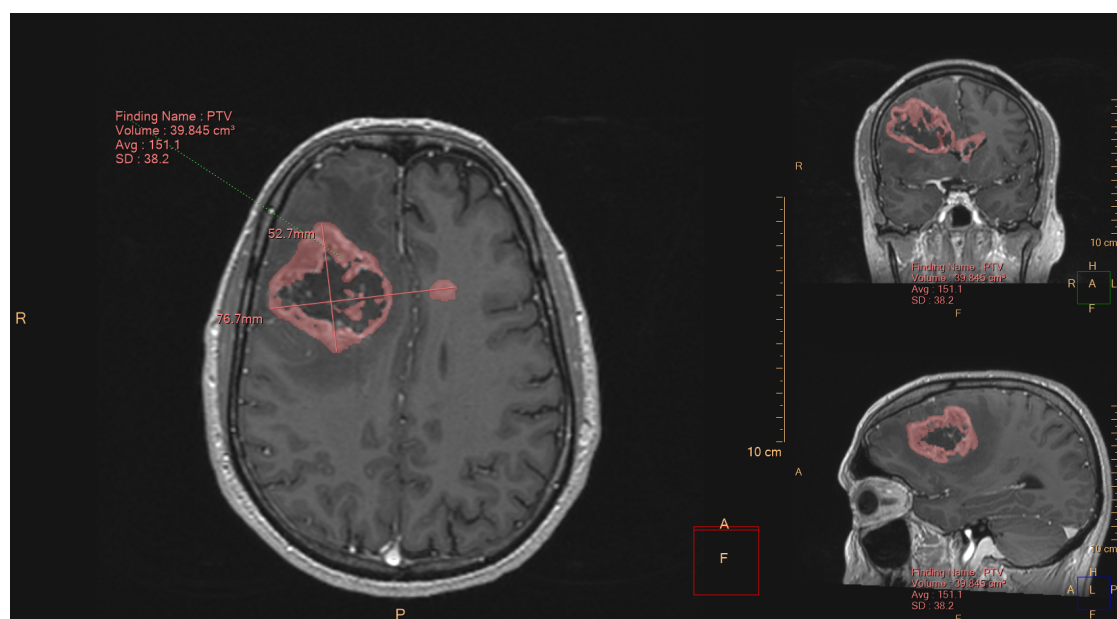


Fig. 10 Ejemplo de segmentación realizada en un paciente con tumoración frontal derecha que se extiende por la rodilla del cuerpo calloso al hemisferio contralateral. El software obtiene de manera automática tras la segmentación los diámetros máximos de la lesión en el plano axial (52,7x76,7mm; diámetros anteroposterior y transversal respectivamente) que nos da el área del tumor, siendo esta muchos menos precisa a simple vista que la segmentación volumétrica (VTP=39,84cc al incluir en el diámetro máximo el área de necrosis central).

Las lesiones próximas a las venas cerebrales internas, alrededor del polígono de Willis y próximas a los plexos venosos fueron segmentadas de manera manual dada su complejidad, para evitar la inclusión de esta estructura en la segmentación del tumor captante.

RM POSTQUIRÚRGICA:

El análisis de la RM postquirúrgica se realizaba de la misma manera, siempre por el mismo radiólogo (M.F.T) y con el mismo software, pero prestando especial cuidado en su interpretación y realizando siempre una segmentación manual. Teniendo en cuenta las siguientes consideraciones:

1. La realización de la RM postquirúrgica en las primeras 72h tras la Qx:

Se realizaba la valoración de la RMpo realizada en las primeras 72h tras la cirugía, ya que la presencia de un realce lineal fino en los márgenes de la cavidad de resección es un hallazgo común debido a la lesión de la barrera hemato-encefálica en la cirugía y a la formación de tejido de granulación. Este realce reactivo no tumoral aparece en la primera semana postoperatoria y se va intensificando y engrosando durante las semanas siguientes e incluso puede persistir más de un año, siendo mínimo o inexistente dentro de las 48-72h postquirúrgicas, por lo que ése es el periodo tolerable para la realización de la RM postquirúrgica precoz.

2. Presencia de sangrado postquirúrgico:

La interpretación de la RM postquirúrgica a menudo, se ve dificultada por la presencia de sangre, además, el uso intraoperatorio de agentes hemostáticos puede acelerar la formación de metahemoglobina (que produce áreas hiperintensas en T1 antes de lo esperado). De esta manera, se puede enmascarar de forma importante una eventual captación de contraste haciendo difícil diferenciar la sangre del realce patológico residual, excepto en presencia de áreas de realce nodular. De ahí que sea necesario un radiólogo con experiencia en la valoración de estos casos, para su adecuada valoración y una comparación minuciosa de las secuencias 3D sin y tras la administración de gadolinio.

3. Morfología del realce residual:

La valoración de la morfología del realce puede ser útil también ya que los realces nodulares o >1cm son indicativos de tumor residual y por tanto se incluyen en la segmentación. La desaparición precoz del realce marginal postquirúrgico reactivo, puede deberse a la terapia con esteroides y su persistencia, a veces, se relaciona con la sustitución del tejido de granulación por tejido cicatricial.

4. Cambios isquémicos postquirúrgicos:

También se prestó especial atención a los cambios isquémicos rodeando la cavidad de resección, hallazgo que ocurre en hasta un 70% de las resecciones de GBM, donde se observa una difusión restringida de dichas áreas en las secuencias potenciadas en difusión comparándolas con el coeficiente de difusión aparente (ADC). Dichos cambios isquémicos pueden ser resultado del trauma quirúrgico directo, de la interrupción patológica de los vasos medulares, por fenómenos de compresión cerebral o de pequeños vasos en los márgenes de resección. Para evitar la inclusión en la segmentación de áreas de isquemia en la RM postquirúrgica se revisaron también las secuencias de difusión y los mapas de ADC y las áreas isquémicas pericavidad no fueron incluidas en la segmentación del tumor residual.

Para la adecuada interpretación del estudio postoperatorio se evaluaron también los protocolos quirúrgicos de cada paciente teniendo en cuenta la técnica quirúrgica empleada, así como la realización de una comparación minuciosa con las imágenes preoperatorias para ayudar en la detección del tumor residual.

En la práctica clínica para la interpretación de la RM postquirúrgica, se considera que la resección es completa en los gliomas de alto grado cuando la lesión que captaba gadolinio no se observa en la RM postquirúrgica precoz. También se consideró resección completa cuando el resto tumoral era <1cc. Se incluyeron en la segmentación todas las lesiones con captación de contraste de márgenes definidos, visibles en una o más imágenes. Los tumores con realces no sólidos difusos no se incluyeron en el estudio.

Además, al tratarse de un estudio retrospectivo, en los casos en los que existían dudas en la segmentación, disponíamos de RM posteriores donde los realces dudosos en la RM postquirúrgica se confirmaban o desmentían en las RM sucesivas, lo que aumentó la precisión de la segmentación del VRT. En las Figuras 11 se muestran ejemplos de la segmentación pre y postquirúrgica de pacientes de la muestra y en la 12 un ejemplo de un paciente con resección completa.

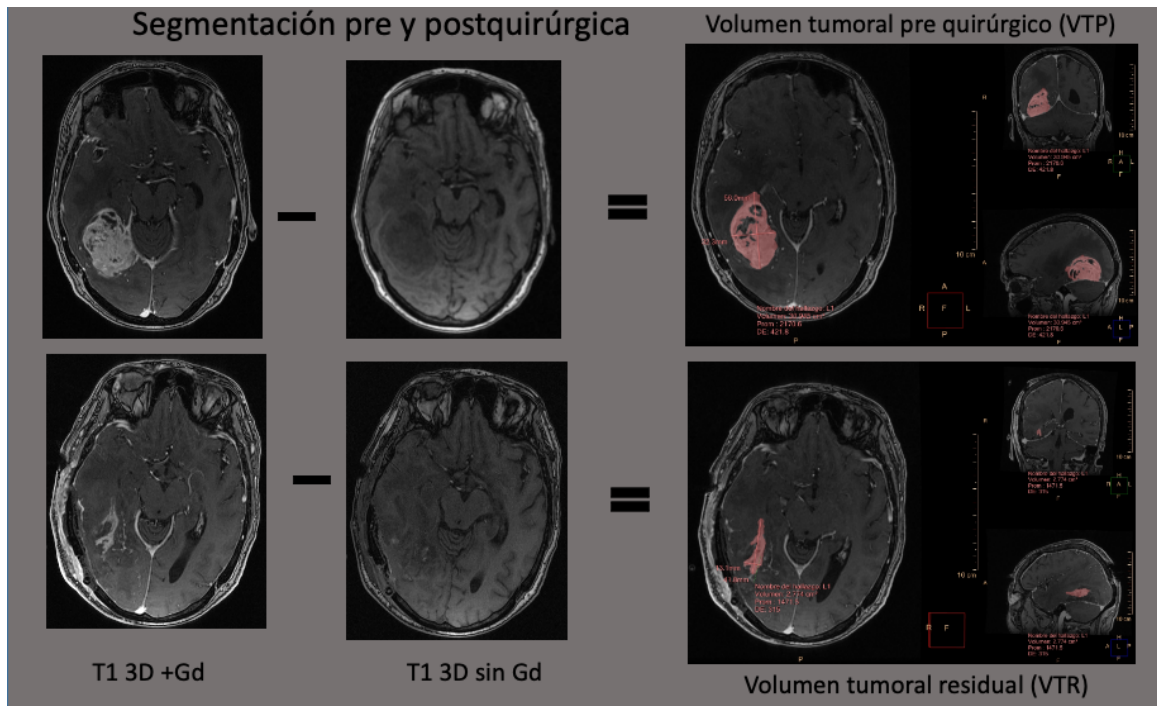


Fig 11. Ej de una paciente de la muestra con resección parcial de su GBM (VTR 2cc)

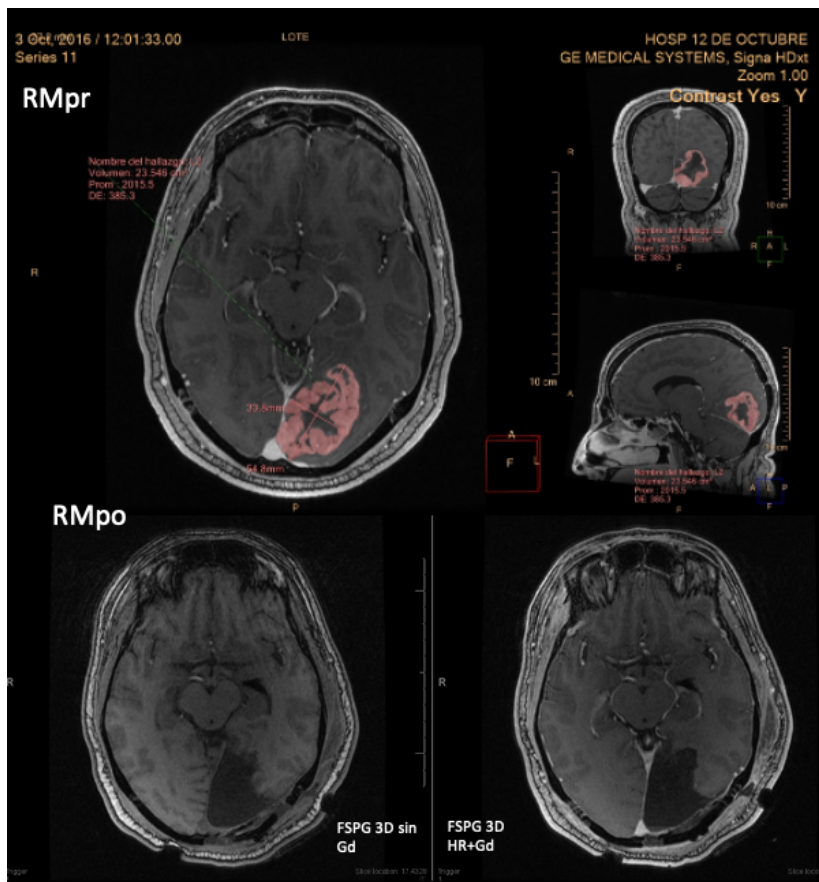


Fig. 12. Paciente con resección GBM occipital izquierdo con resección completa. VRT: 0cc.

Tanto la segmentación de la RM pr como la RMpo en todos los pacientes de la muestra fue realizada por el mismo radiólogo para evitar la variabilidad interobservador (M.F.T) y aumentar la potencia de la segmentación.

En los pacientes únicamente biopsiados, se estimó que el volumen tumoral prequirúrgico (VTP) era similar al volumen tumoral residual (VTR) debido a la pequeña muestra extraída en la biopsia que no modificaba de manera significativa el VTR. La EOR también se consideró como 0% si únicamente se realizó biopsia mediante trépano.

Los pacientes biopsiados inicialmente, pero con resección quirúrgica posterior fueron incluidos como pacientes resecados y se calculó el VTR de la última cirugía realizada.

4.5 Análisis de los datos

4.5.1 Análisis de supervivencia

El principal análisis del estudio fue el tiempo de supervivencia (OS), establecido como el tiempo transcurrido desde la cirugía inicial (donde se confirma el diagnóstico histológico) hasta el fallecimiento [6-7], mediante el método de Kaplan Meier.

Los pacientes con pérdida de seguimiento (cambio ó traslado a su domicilio habitual ó muerte por otras causas como accidentes) y los pacientes no fallecidos a fecha de fin del periodo de observación, fueron integrados en el análisis estadístico como valor censurado, tomando en cuenta la última fecha de seguimiento disponible. Los tiempos censurados indican que el período de observación es más corto que el tiempo de supervivencia real, pero contribuyen con información valiosa que no puede ser omitida para el análisis.

El método de Kaplan-Meier permite a través de diferentes pruebas estadísticas (log Rank, Breslow, Tarone-Ware), la comparación de la supervivencia de 2 o más grupos de individuos que difieren con respecto a ciertos factores. Si las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier se cruzan, evidencia una divergencia del azar proporcional, y no es posible utilizar log Rank por lo que se usa el test de Breslow también conocido como prueba de Gehan o de Wilcoxon generalizado para valorar si existen resultados estadísticamente significativos, entendidos como valor de $p < 0,05$. En el caso de que las curvas se cruzasen en los tres test descritos (log Rank, Breslow, Tarone-Ware), es el investigador quién reflexiona sobre los resultados obtenidos.

Se realizó el análisis univariable de Kaplan Meier mediante los test de Breslow para identificar umbrales potenciales significativos de las siguientes variables: superficie tumoral prequirúrgica, VTP, VTR, EOR, Edad, ATRX, MGMT, lugar donde se realizó la cirugía, cirugía binaria (resección frente a biopsia), localización binaria y KPS postcirugía. Un valor de $p < 0,05$ fue considerado estadísticamente significativo.

El índice de concordancia de Harrell ó c-index fue calculado para evaluar la interpretación predictiva obtenido en el análisis de Kaplan Meier [64]. Este método compara la supervivencia de dos grupos de pacientes (el grupo de mejor pronóstico esperable frente al de peor) estudiando todos los pares de variables posibles en los distintos grupos. Si el

individuo que pertenece al grupo de mejor pronóstico esperable tiene mejor pronóstico que el otro paciente, esta comparación cuenta como caso correcto.

Los índices de concordancia se calcularon usando la muestra de pacientes que iba de 0 a 1, indicando el 1 el modelo perfecto; por lo que un modelo aleatorio resultaría en un c-index de 0.5

Se calculó de manera automática el porcentaje de tumor eliminado en el acto quirúrgico ó extensión de la resección (EOR)[39] [65].

Se utilizó el test Chi-cuadrado (χ^2) para medir diferencias significativas entre dos variables cualitativas como son la supervivencia en función del tratamiento médico recibido (RT_QT) y en función del tipo de cirugía recibida. Así como la supervivencia en función de la localización del tumor según la clasificación de Sawaya et al.[60]

4.5.2 Índice de Kappa

Se comparó también el grado de acuerdo entre la impresión del neurocirujano, de si la resección había sido completa en la cirugía y el resultado en la RM postquirúrgica precoz para ver el grado de concordancia entre ambos calculado mediante el índice de Kappa.

4.5.3 Correlaciones

Se utilizó la correlación de Spearman para valorar dependencias entre cada par de variables. Los coeficientes significativos de correlación por encima de 0.7 fueron considerados fuertemente positivos y por debajo de -0.7 fuertemente negativos para la correlación entre variables.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS v. 24.0.00 y el R (v.0.99.491).



RESULTADOS

5. RESULTADOS

5.1 Características de los pacientes y análisis descriptivo

Se revisaron retrospectivamente 395 pacientes de la muestra obtenida de la búsqueda “adultos + glioblastoma” entre 2011 y 2019 en nuestro centro. Como se muestra en el esquema de la Tabla 4, se obtuvieron 395 resultados, de los cuales se excluyeron 211 por mala calidad de la RM ó secuencias incompletas para su adecuada valoración, por lo que nos quedamos con 184, de los cuales 29 se excluyeron ya que resultaron ser GBM secundarios. De los 155 pacientes restantes 14 tenían mutación en el IDH por lo que también fueron excluidos de la muestra. Posteriormente se comprobó la edad de la muestra observándose que 10 pacientes eran menores de 18 años, por lo que también fueron excluidos. De los 131 pacientes restantes, 2 no tenían una confirmación histológica de GBM y 1 era un GBM multicéntrico por lo que también fueron excluidos quedando por tanto 128 pacientes en la muestra, por lo que finalmente se analizaron 256 RM.

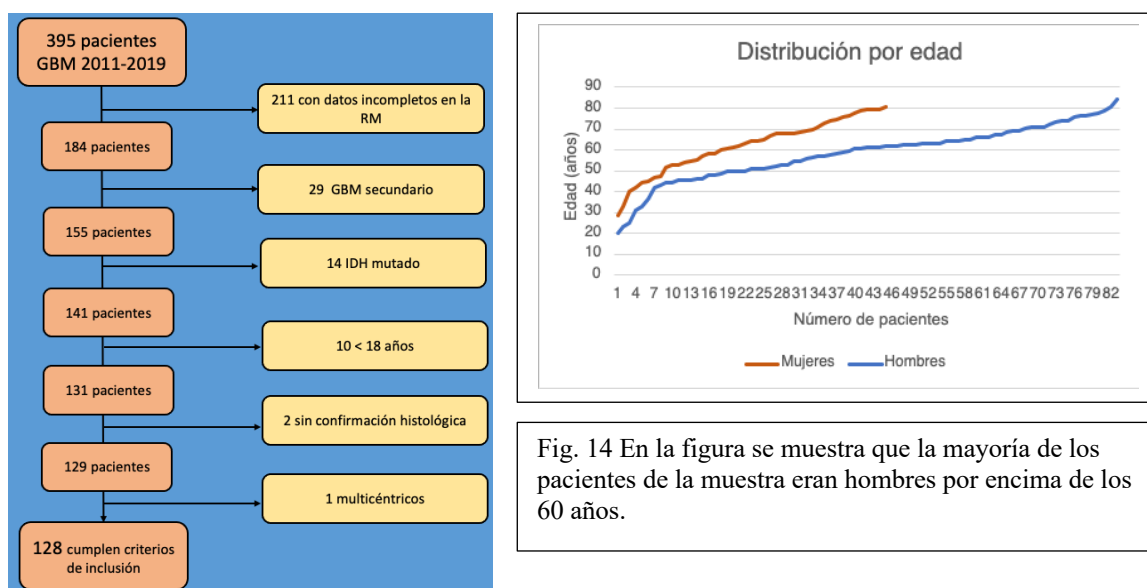


Fig. 14 En la figura se muestra que la mayoría de los pacientes de la muestra eran hombres por encima de los 60 años.

Tabla 4. Flujo de datos en el proceso de selección de los pacientes.

De los 128 pacientes incluidos en el estudio, la mayoría eran hombres (83 varones frente a 45 mujeres) como se muestra en la Fig 14, con una mediana de edad de 62 años (rango de 20 a 84 años).

121 pacientes tenían tumores unifocales y únicamente 7 eran multifocales, éstos últimos con una mediana de supervivencia de 13 meses, 4 de ellos con resección completa y 3 con resección parcial.

En cuanto a los datos clínicos preoperatorios respecto a la escala ECOG ó Eastern Cooperative Oncology Group; la mayoría estaban completamente activos (96%).

- ECOG 0: 123 pacientes (96%), estaban completamente activos y capaces de realizar todas las actividades previas al diagnóstico de su enfermedad, sin restricción
- ECOG 1: 3 pacientes (2,3%) tenían actividad física extrema restringida pero capaz de caminar y realizar trabajos livianos como el trabajo en casa o en oficina
- ECOG 2: sólo 2 pacientes (1,5%) eran capaces de caminar y de realizar el autocuidado, pero incapaz de realizar cualquier tipo de trabajo previo al diagnóstico de su GBM.

	ECOG 0	ECOG 1	ECOG 2
Nº pacientes (%)	123 (96%)	3 (2,3%)	2 (1,5%)
OS (meses)	15	16	3
KPS postquirúrgico	80	55	60

Tabla. 5 se muestra la distribución del paciente según la clasificación ECOG prequirúrgica, mediana de supervivencia en meses y la mediana de KPS postquirúrgico en cada grupo.

En la tabla 5 se observa cómo los pacientes con mejor estado basal inicial sobreviven más y con mejores KPS postquirúrgicos, sin embargo, los dos pacientes con peor estado basal inicial sobreviven mucho menos y con peor KPS postquirúrgico.

Todos los pacientes analizados en el estudio tenían tumores con realce con una media de Volumen tumoral prequirúrgico de 27,85cc (rango 0,14-98,81cc).

Se clasificó también para los pacientes por el síntoma predominante por el que acuden a revisión (Fig 15), objetivándose que la mayoría acudían por síntomas cognitivos como pérdida de memoria, cambios de personalidad, confusión y alteración del lenguaje (30%); un 24% con debilidad ó problemas de movimiento; un 23% debutan con cefalea; un 10% con crisis; un 10% con predominio de problemas de visión y tan sólo un 1% presentan como síntoma principal nauseas y vómitos.

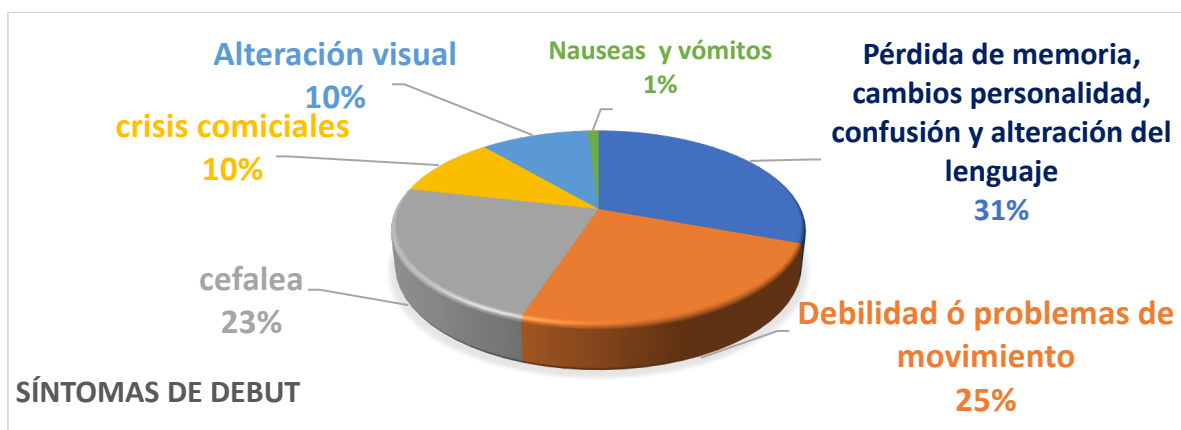


Fig. 15. Distribución de la frecuencia de los síntomas de debut de los pacientes con GBM de nuestra muestra.

Los pacientes fueron operados y tratados mediante el esquema Stupp en su mayoría en nuestro centro (99/128= 77,34%) ó remitidos a nuestro centro de hospitales de la comunidad de Madrid tanto públicos como privados (24/128=18,75%); más de la mitad de estos últimos procedían del Hospital de Getafe (Fig 16). Únicamente 4 pacientes fueron remitidos a nuestro hospital de otros Comunidades Autónomas (3,1%) (concretamente de los Hospitales de León, Plasencia, Lugo y Valladolid).



Fig. 16. Procedencia de los pacientes de la muestra.

Basándonos en la RM prequirúrgica, los tumores estaban centrados de mayor a menor frecuencia en el lóbulo temporal (32%); frontal (26%), lóbulo parietal (20,7%), lóbulo occipital (7,6%), cuerpo calloso (6,1%), ganglios basales (4,68%) y (0,7%) en hipocampo (Fig 17). No hubo ningún caso con infiltración cerebelosa. Además, en el 51,56% el GBM estaba ubicado en el hemisferio derecho, frente al (42,96%) que ocupaba el izquierdo y 5,38% con afectación bilateral, al cruzar la lesión la línea media.

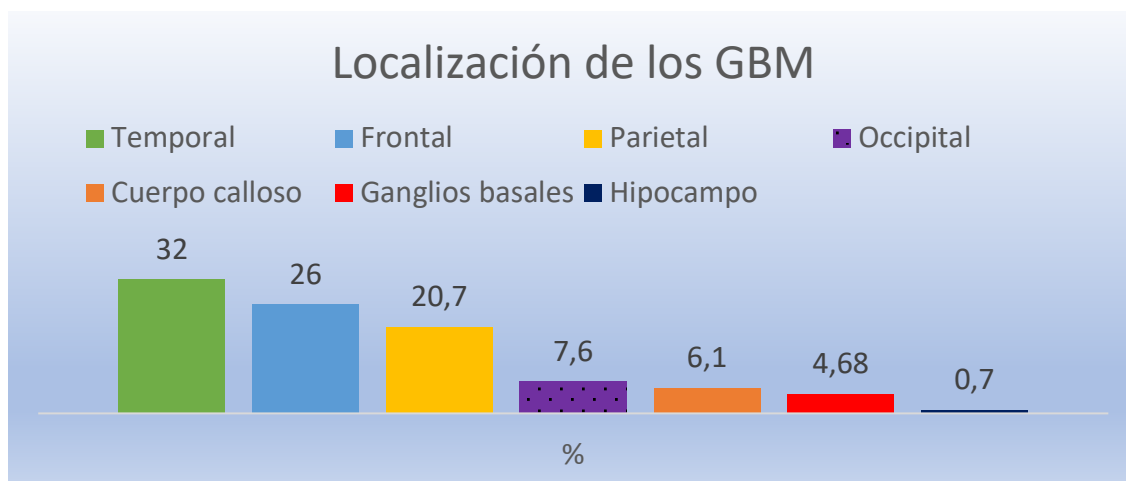


Fig. 17 en la que se muestra las localizaciones de más a menos frecuentes en la muestra.

En la tabla siguiente se muestran la mediana de supervivencia en meses (en pacientes operados) VTP, VTR y EOR en función del lóbulo en el cuál se centraba la tumoración.

LÓBULO	Nº casos (%)	OS (m)	VTP	VTR	EOR
Temporal	41 (32.03%)	14,5	21,05	1,09	50
Frontal	35 (26.92%)	13,5	20,11	7,73	50
Parietal	27 (20.77%)	6,5	27,5	7,59	50
Occipital	10 (7.69%)	34	16,13	1,4	83,27
Cpo.Caloso	8 (6.15%)	2	38,44	26,91	48,93
Ggbasales	6 (4.68%)	2	11,08	7,71	47,86
Hipocampo	1(0,7%)	19	3,39	0	100%

Tabla. 6. Ggbasales: ganglios basales; Cpo. Caloso: cuerpo calloso; m: meses. PTV: volumen tumoral prequirúrgico y VTR: volumen tumoral residual, ambas medidas en centímetros cúbicos, EOR: extensión de la resección (%)

Nótese que la localización occipital es la que obtiene una mejor supervivencia con uno de los menores VTP inicial y menor VTR con las EOR más extensas.

La localización de los GBM se realizó también mediante la clasificación de Sawaya (Fig 18) et al.[60] basada en la RMpr, en el mapeo cortical y RM funcional si disponible, reflejando que el 46,09% de los casos estaban en regiones no elocuentes(NE), el 42,31% próximas a regiones elocuentes(PZE) y el 10,93% en regiones elocuentes (ZE) (Tabla 7).

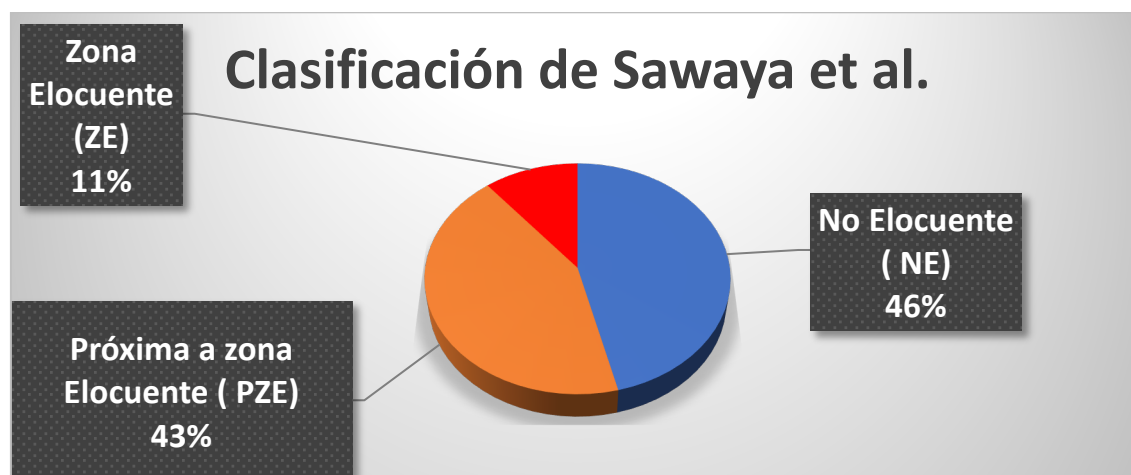


Fig. 18. en la que se muestran los porcentajes aproximados de los pacientes en cada unas de las localizaciones según la clasificación de Sawaya et al.

SAWAYA	Nº casos (%)	OS (meses)	PTV (cc)	VTR (cc)	EOR (%)
No elocuente (NE)	59 (46.09%)	20,5	25,57	13,79	50%
Próxima a región elocuente (PZE)	55 (42.31%)	17,5	21,9	8,37	50%
En región elocuente (ZE)	14 (10,93%)	6	10,93	7,57	48%

Tabla. 7 refleja la distribución de nuestra muestra según la clasificación de Sawaya et al y con la OS en meses y medianas de PTV, VTR y EOR de cada subgrupo de pacientes. Nótese que los pacientes con GBM ubicados en regiones elocuentes son los que presentan una peor supervivencia en meses con la mediana de EOR más baja con respecto al resto.

Respecto a la epigenética tumoral, únicamente se observó mutación en ATRX (Alpha Thalassemia mental Retardation X-Linked) en 2 de los 128 casos de la muestra (1,54%), con ATRX con expresión nuclear conservada en el resto (98,43%). El estudio genético estaba disponible en todos los casos de la muestra.

Respecto a la metilación del promotor MGMT (metil-guanina-O6-DNA metiltransferasa) estaba presente en 43/128 (33,59%) mientras que el MGMT no metilado en 21/128 (16,15%), sin embargo, este dato no estaba disponible en la mitad de los pacientes de la muestra, 64/128 (50%).

La resección completa del tumor captante se objetivó según la RM con secuencias T1 postcontraste en 53/128 (41,40%) y según el protocolo quirúrgico en 66/128 (51,56%); mientras que la parcial se consiguió en 57/128 (44,53%) con datos basados en la neuroimagen y según la descripción del protocolo quirúrgico en 44/128 (34,37%). En 17

casos: 17/128 pacientes (13,28%) se realizó únicamente biopsia de la lesión con tratamiento de QT-RT subsiguiente. Dada la ausencia de acuerdo en todos los casos se tomó como referencia el resultado en la imagen postquirúrgica para el resto de los cálculos.

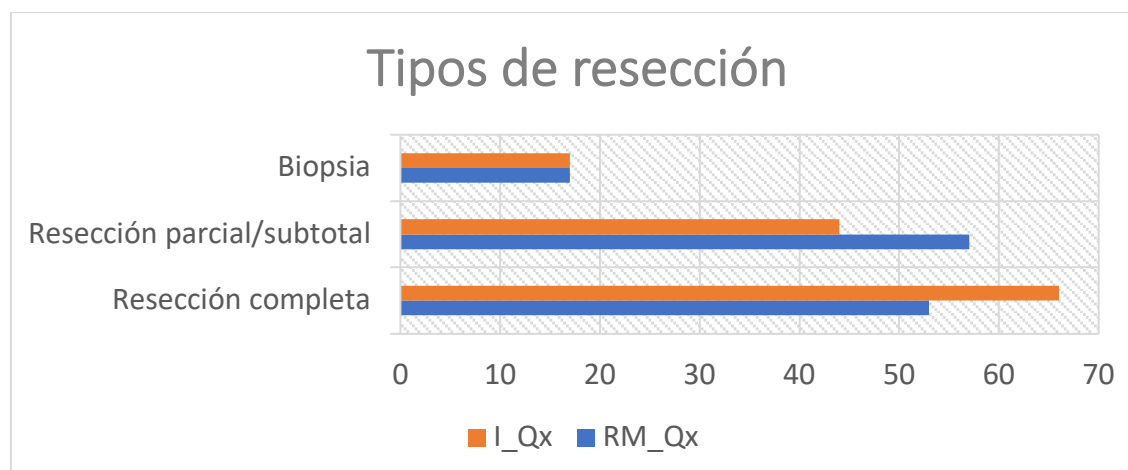


Fig 19. Clasificación de los pacientes de la muestra según el tipo de resección realizada de acuerdo al informe del neurocirujano en el protocolo quirúrgico(I_Qx) y al informe radiológico de la RM postquirúrgica precoz (RM_Qx).

La cirugía fue realizada en nuestro centro en la mayoría de los casos (77,34%) y en hospitales de la comunidad de Madrid en el 17,96% restante. Este alto número se explica por qué nuestro hospital es centro de referencia en radioterapia de tumores cerebrales. Sólo el 4,6% fueron operados en hospitales de otras Comunidades Autónomas y posteriormente remitidos a nuestro centro donde se realizó el tratamiento quimio-radioterápico posterior. La mediana del tiempo que transcurre entre la RMpr y la fecha de la cirugía es de 6 días en los pacientes de nuestra muestra.

En cuanto al tratamiento recibido, el 90,62% de los pacientes recibieron radioterapia (RT) y el 89,06% quimioterapia con Temozolomida (TMZ), es decir la mayoría se trató de acuerdo al esquema Stupp et al.[34] Tan sólo 2 pacientes no completaron los ciclos de quimioterapia (QT) por mala tolerancia por lo que no se incluyen en el grupo de tratados con QT pero sí en los tratados con RT. El 9,37% no recibieron RT y un 10,77% no recibieron QT por rechazo/ mala tolerancia.

La mediana del KPS postquirúrgico fue de 80 (70-90) y la del volumen tumoral residual captante postquirúrgico (VTR) fue de 1,01cm³ (0,00-4,40). La mediana del porcentaje de la extensión de la resección (EOR) fue del 96% (78-100%).

La supervivencia global media de la muestra fue de 17 meses (rango de 1 a 65 meses). 117/128 (91,54%) pacientes fallecieron durante el periodo de seguimiento del estudio y 11/128 (8,46%) fueron censurados en las curvas de Kaplan Meier por pérdida de seguimiento (3 de ellos por traslado a su domicilio habitual con pérdida de seguimiento y 8 siguen vivos cuando se finaliza el periodo de seguimiento del estudio (31 junio de 2021). El 86% de los pacientes (111/128) sobrevivieron más de 6 meses; el 64% (82/128) sobrevive al menos un año y únicamente el 26% de los pacientes (34/128) sobreviven 24 meses o más.

n=128				
	Variable	Valor (rango vs %)		
Datos generales	Edad	años	62 (20-84)	
	Sexo	Hombres	83 (64,84%)	
		Mujeres	45 (35,15%)	
Datos clínicos	ECOG prequirúrgico	0	123 (96,09%)	
		1	3 (2,31%)	
		2	2 (1,54%)	
	KPS postquirúrgico	mediana	80 (70-90)	
	Lugar del Diagnóstico	H12oct	67(51,54%)	
		CMM	47(36,71%)	
Otras comunidades		14 (10,93%)		
Localización y subtipos moleculares	Temporal		41 (32%)	
	Frontal		35 (26%)	
	Parietal		27(20,7%)	
	Occipital		10 (7,6%)	
	Cuerpo caloso		8(6,1%)	
	Ganglios basales		6(4,68%)	
	Hipocampo		1(0,7%)	
	Hemisferio cerebral afecto	izquierdo	59(42,96%)	
		derecho	66 (51,56%)	
		bilateral	7(5,38%)	
	Clasificación de Sawaya et al.	NE	59 (46,09%)	
		ZPE	55(42,31%)	
		ZE	14(10,93%)	
	Estado ATRX	No mutado	123	
		Mutado	2	
Desconocido		3		
Estado MGMT	Metilado	43		
	No metilado	21		
	Desconocido	64		
Tipos	Glioblastomas primarios		128	
	Gliosarcomas		2	
	Gliomas de células gigantes		1	
Datos quirúrgicos	VTP en cm ³		27,85 (0,14-98,81)	
	VTR en cm ³		1,01 (0,00-4,40)	
	SUPERVIVENCIA mediana		nº pacientes	OS meses
	EOR	<10%	20	7
		10-45%	3	9
		50-89%	20	21
		>90%	85	19
	EOR mediana		96% (2,85-100%)	
	Resección completa según Qx		66 (51,56%)	
Resección parcial según Qx		44 (34,37%)		

	Biopsia		17 (13,28%)
	Lugar donde se realizó la Qx	H12o	99 (77,34%)
		CCMM	23 (17,96%)
		Península	6(4,6%)
	Tiempo hasta Qx		6 días de mediana
Tratamiento	Quimioterapia	completada	123
		Rechazo/mala tolerancia	5
	Radioterapia	completada	125
		Rechazo/mala tolerancia	3
Supervivencia	OS global	6 meses	15 (9-25)
		12 meses	111 (86,71%)
		24 meses	82 (64,06%)
	Fallecimiento a fecha de 30 junio 2021	confirmada	117
		En seguimiento	11
	Tiempo de seguimiento		5 años

Tabla. 8. Características de los pacientes del estudio con valores en mediana y rangos. ECOG (escala Eastern Cooperative Oncology Group), KPS (Karnofsky performance score); Qx (cirugía) y Dx (diagnosticados) en H12o (Hospital 12 de octubre); CCMM (Comunidad de Madrid); Tto (tratamiento); ATRX (Alpha Thalassemia mental Retardation X-Linked) y MGMTmet(metilado); nomet (no metilado) y d (dato desconocido/ no disponible). MGMT (metil-guanina-O6-DNA metiltransferasa); OS (overall survival/supervivencia); VTP (volumen tumoral captante prequirúrgico); VTR (volumen tumoral captante residual); EOR (Extensión de la resección). Península se refiere a la península ibérica. Mediana de valores de los datos de la muestra.

NOTA: En el estudio se ofreció el tratamiento adyuvante según el protocolo Stupp a todos los pacientes, sin embargo 3 de ellos mostraron rechazo expreso a la radioterapia adyuvante y recibieron únicamente Temozolomida y a 5 pacientes no les fue posible completar los ciclos de Temozolomida por mala tolerancia debido a trombopenia durante el seguimiento. En 8 pacientes no fue posible administrar ni RT ni QT por mala tolerancia inicial a ambos.

5.2 Análisis de la supervivencia

En primer lugar, se realizó en todos los pacientes de la muestra (n=128) el análisis de Kaplan- Meier univariable para valorar umbrales significativos ($p < 0,05$) en las variables que se muestran en la siguiente tabla 9.

NOMBRE MEDIDA	P-VALOR BRESLOW				
	# UMBRALES SIGNIFICATIVOS BRESLOW	UMBRAL MEJOR P BRESLOW	HR_ (IC 95%) MEJOR P BRESLOW	MEJOR P BRESLOW	C- INDEX DEL MEJOR P BRESLOW
01 superficie	0	1419.00	1.29 (0.87 ,1.90)	0.112	0.590
02 volumen pre (VTP)	0	27.58	1.34 (0.92, 1.93)	0.145	0.577
03 volumen post (VTR)	43	7.06	2.77 (1.72, 4.46)	0.000	0.779
04 EOR	34	51.33	3.52 (2.20, 5.65)	0.000	0.806
05 edad	47	72	2.29 (1.42, 3.69)	0.000	0.716
06 ATRX	0	1.00	1.82 (0.44, 7.46)	0.723	0.574
07 MGMT	0	1.00	1.41 (0.82, 2.44)	0.410	0.564
08 lugar cirugía	0	0.00	1.04 (0.68, 1.59)	0.900	0.507
9 cirugía binaria	1	0.00	4.15 (2.45, 7.00)	0.000	0.839
10 localización binaria	1	0.00	2.13 (1.03, 4.39)	0.003	0.741
11 KPS_postquirúrgico	3	60.00	2.37 (1.41, 4.00)	0.001	0.722

Tabla. 9. En negrita se señalan las variables que han obtenido resultados significativos ($p < 0,05$) con mejor valor p en el test de Breslow del análisis de Kaplan- Meier. La Cirugía_binaria se refiere a los pacientes resecaados vs biopsiados, incluyendo en los resecaados tanto las resecciones parciales como completas. KPS postsurgery (postquirúrgico).

Localización binaria se refiere a: Localización 0 (113 pacientes): pacientes con tumoración ubicada en lóbulo frontal, temporal, parietal y occipital Localización 1 (9 pacientes): ganglios basales, cuerpo calloso e hipocampo.

5.2.1 VOLUMEN TUMORAL RESIDUAL (VTR)

En primer lugar, se obtuvieron 43 umbrales significativos como se muestra en la gráfica inferior derecha que corresponden con los puntos por debajo de la línea discontinua que señala el valor de $p=0,05$ en el eje Y. Todos los umbrales por debajo de esta línea son significativos en cuanto a diferencia de supervivencia en las poblaciones de pacientes que compara (circulo rojo y la elipse verde en la gráfica). En el círculo rojo, los umbrales van de 0 a 0.4cc con p más próximas a $p=0,005$ mientras que en la elipse verde, tenemos umbrales más significativos ya que los valores se aproximan a $p < 0,001$ y éstos van desde los 2cc hasta los 7cc aproximadamente.

En el análisis de los umbrales más significativos señalados con el círculo verde en la Fig 20, observamos en el límite superior el $VTR \leq 7,06$ que presenta el umbral óptimo en cuanto a valor de p ($p < 0,001$). El incremento de supervivencia en mediana es de 9,3 meses en los pacientes con $VTR \leq 7,06$ cc con respecto a la población con $VTR > 7,06$ en el análisis univariable de Kaplan-Meier. Es decir, el umbral de VTR que separa a los pacientes de la muestra en dos grupos con la mayor diferencia de supervivencia fue de 7,06cc

($p < 0,001$ HR: 2.77 IC 95% [1.72, 4.46] con un c-index de 0,78; lo que refleja la alta capacidad de predicción de esta medida como se muestra en la Fig 20.

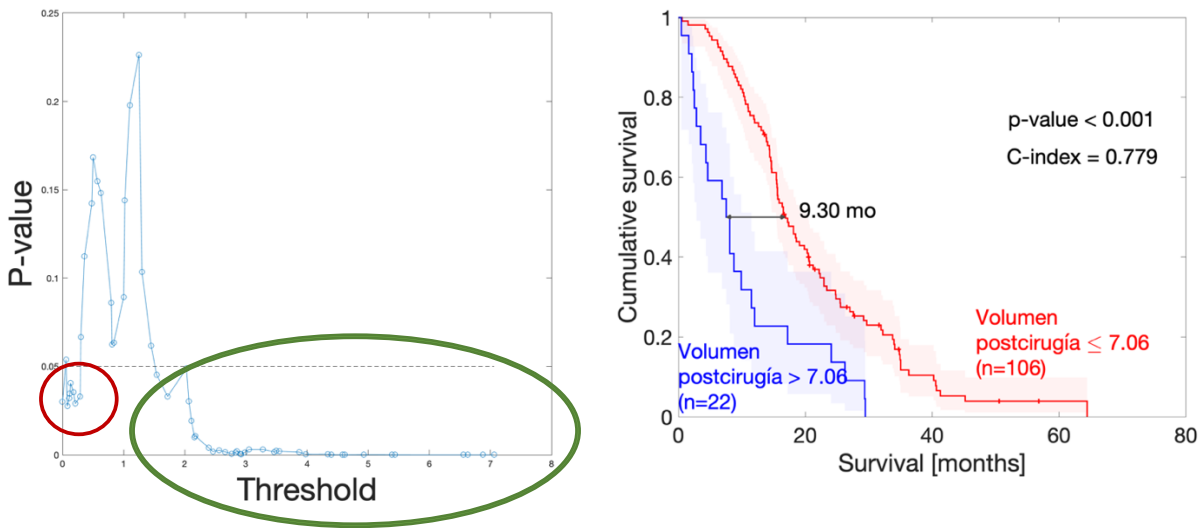


Fig. 20. En el gráfico de la izquierda se muestran los 43 umbrales (threshold) de VTR por debajo del p valor 0,05 que se marca con línea de puntos y en el de la derecha las curvas de supervivencia de los pacientes con un $VTR \leq 7,06$ ($n=106$) que tienen un incremento de mediana de supervivencia de 9,3 meses (mo) respecto a los pacientes con un $VTR > 7,06$ ($n=22$), siendo ambas poblaciones comparables.

No obstante, dentro de los umbrales significativos que engloba el círculo verde de la Fig 20, que van de 2 a 7 cm^3 aproximadamente, el umbral más inferior con p valor significativo que hemos obtenido es $VTR \leq 2,16cc$ con un c-index de 0,63 que aunque presenta un menor incremento de supervivencia en mediana (5,33 meses) con respecto al $VTR < 7 cm^3$ (9,30meses) también es un resultado significativo ($p=0,01$) Fig 21.

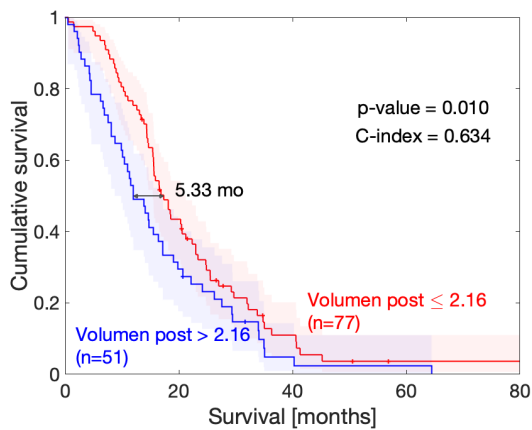


Fig. 21. En las curvas de Kaplan Meier se muestra el limite inferior más significativo ($p=0,01$) dentro de los umbrales señalados en la elipse verde que van de 2 a 7cc. Obsérvese que existe equilibrio entre las poblaciones ya que la población mayor no es 5 veces la de menor tamaño y por lo tanto pueden ser comparadas.

5.2.2 EXTENSIÓN DE LA RESECCIÓN (EOR)

El segundo parámetro con más umbrales significativos fue la EOR con 34 umbrales por debajo de la línea discontinua, señalados con la elipse verde, en la gráfica de la Fig 22. Dentro de ese grupo, el umbral con valor de p más óptima ($p < 0,001$) fue la $EOR > 51,34\%$. Es decir, el umbral de EOR que separa a los pacientes de la muestra en dos grupos con la mayor diferencia de supervivencia fue la extensión de resección del 51,34% como se muestra en las curvas de Kaplan- Meier de la Fig 22.

Recordamos que la extensión de la resección (EOR) se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Porcentaje de EOR} = \frac{(VTP - VTR)}{VTP} \cdot 100$$

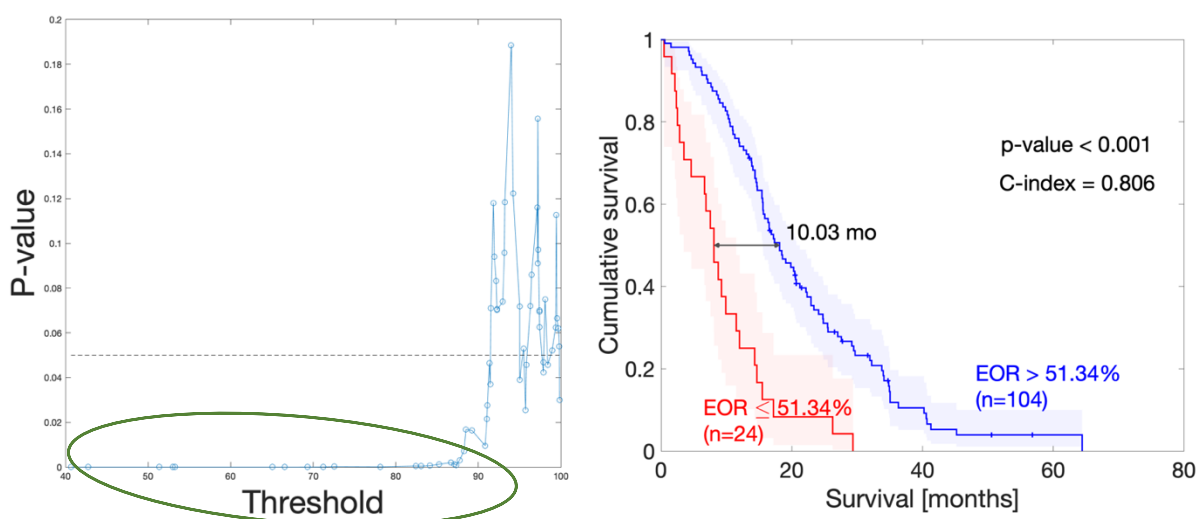


Fig. 22. En la gráfica de la izquierda se observan hasta 34 umbrales de valores de EOR por debajo de la línea de puntos que marca el p-valor 0,05 (elipse verde).

El análisis de supervivencia a través de las curvas de Kaplan-Meier que los pacientes con $EOR > 51,34\%$ ($n=104$) presenta un incremento de supervivencia en mediana de 10,03 meses respecto al resto de la muestra con una extensión de resección $\leq 51,34\%$ ($n=24$) ($p < 0,001$ HR: 3.52 IC 95% [2.20,5.65]). Ambas poblaciones también están equilibradas, al no ser una 5 veces mayor a la otra y por tanto son comparables.

No obstante, dentro de los umbrales significativos que engloba la elipse verde de la Fig 22, que van de 40-90% de EOR aproximadamente, el umbral superior con un valor de $p < 0,001$ fue la $EOR > 70\%$ con un incremento de la supervivencia en mediana de 8,6 meses con respecto a los pacientes con resecciones inferiores al 70%, siendo también comparables ambas poblaciones (Fig 23).

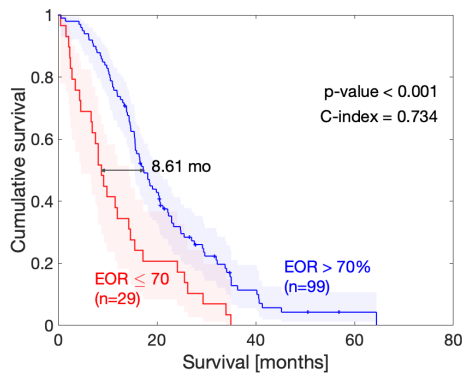


Fig. 23. En la gráfica de la izquierda se observan hasta 34 umbrales de valores de EOR por debajo de la línea de puntos que marca el p-valor 0,05 (elipse verde). A la izquierda las curvas de Kaplan- Meier muestran incrementos de supervivencia significativos en los pacientes de la muestra con EOR>70% con incrementos de supervivencia en mediana de 8,61meses.

En las imágenes de la Fig. 24 mostramos un caso del estudio comparando el VTR y la EOR en dos pacientes de la muestra. Se trataba de 2 pacientes varones con edad y EOR similares (EOR:97%). El paciente A) con un mayor VTR (1,10cc) con respecto al paciente B) VTR 0,8cc; presentó una menor supervivencia [A)15meses vs B)24 meses].

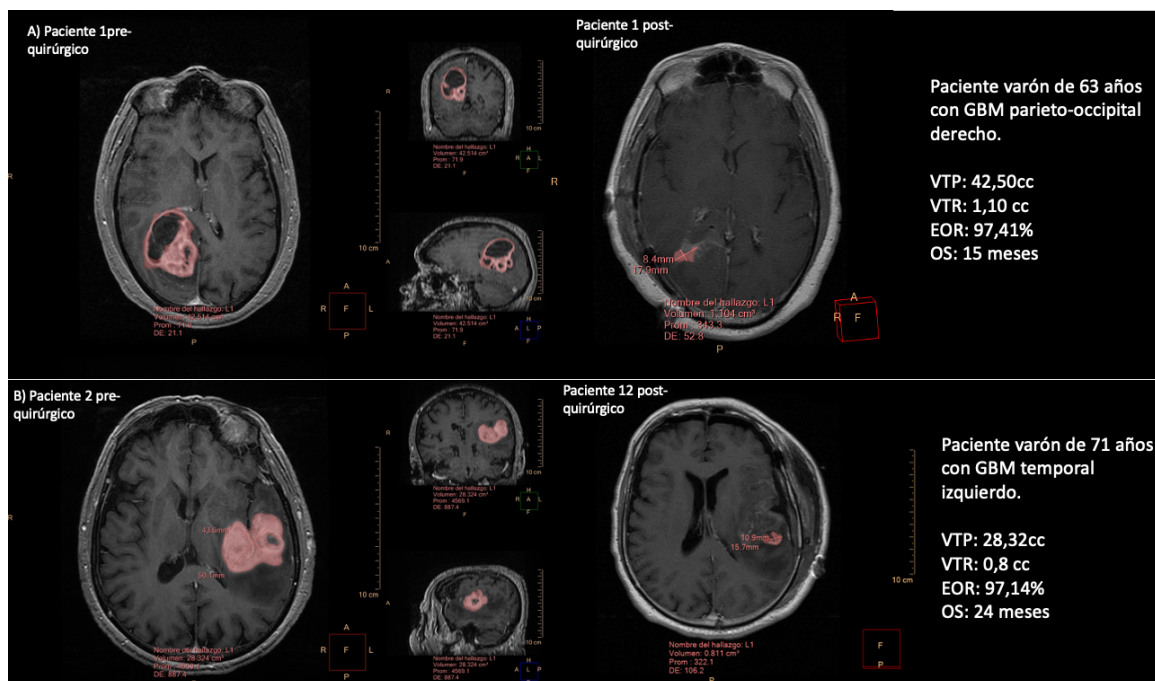


Fig. 24. Ejemplo de comparación de dos pacientes con EOR similar y distinto VTR. Paciente A) imagen axial, coronal y sagital de RM prequirúrgica segmentada en T1 con contraste y axial postcontraste postquirúrgica. Paciente B; imagen axial, coronal y sagital en T1 de la RM prequirúrgica segmentada y T1 axial postcontraste postquirúrgico en paciente con GBM temporal izquierdo.

5.2.3 EDAD

En tercer lugar, la edad es la otra variable con resultados estadísticamente significativos en el estudio ($p < 0,001$). El mejor umbral obtenido son los 72 años por lo que se divide a las dos poblaciones tomando esa edad como límite (Fig 25), teniendo en cuenta que la mediana de edad de los pacientes con GBM grado IV es de 62 años, serían justamente 10 años por encima.

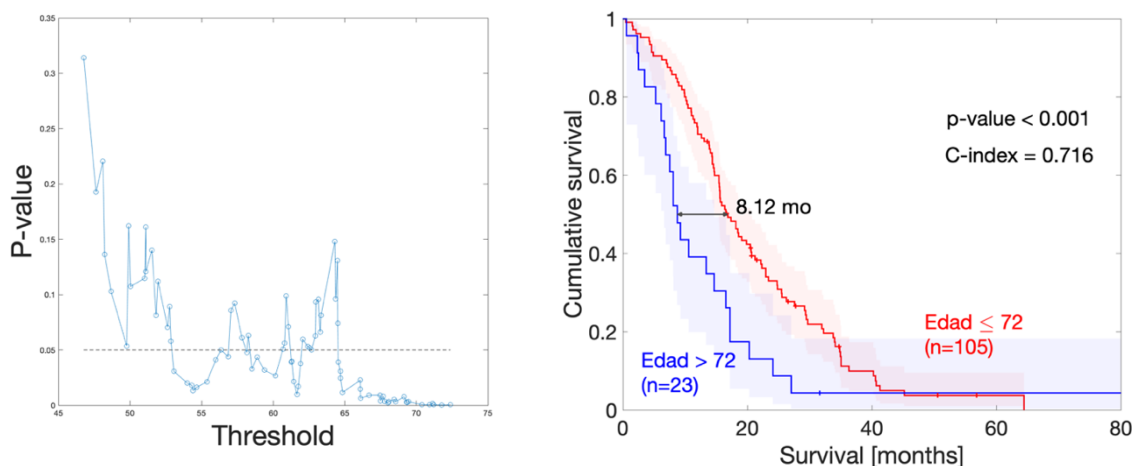


Fig. 25. Se observan hasta 47 umbrales significativos que se corresponden con los círculos azules localizados por debajo de la línea de puntos que reflejan valores por debajo del valor p 0,05. En la gráfica de curvas de supervivencia se observa como los pacientes ≤ 72 años ($n=105$) presentan un incremento de supervivencia mediana de 8,12 meses (mo) respecto a los pacientes mayores de 72 años ($n=23$).

En cuanto a la EOR en los pacientes mayores de 72 años se observaron al menos 4 umbrales (Tabla 9) significativos ($p = 0,002$) con un mejor umbral en 0, es decir los pacientes con EOR por encima del 0% presentan un incremento de la supervivencia mediana de 8,02 meses respecto a los que no se operan (EOR=0%) ($p=0,002$ HR: 7.15 IC 95% (2.03, 25.27), siendo ambas poblaciones comparables.

NOMBRE MEDIDA	P-VALOR BRESLOW				
	# UMBRALES SIGNIFICATIVOS BRESLOW	UMBRAL MEJOR P BRESLOW	HR_ (IC 95%) MEJOR P BRESLOW	MEJOR P BRESLOW	C-INDEX DEL MEJOR P BRESLOW
01 EOR	4	0	7.15 (2.03, 25.27)	0.002	0.849

Tabla 9. EOR en pacientes >72 años: valores umbrales.

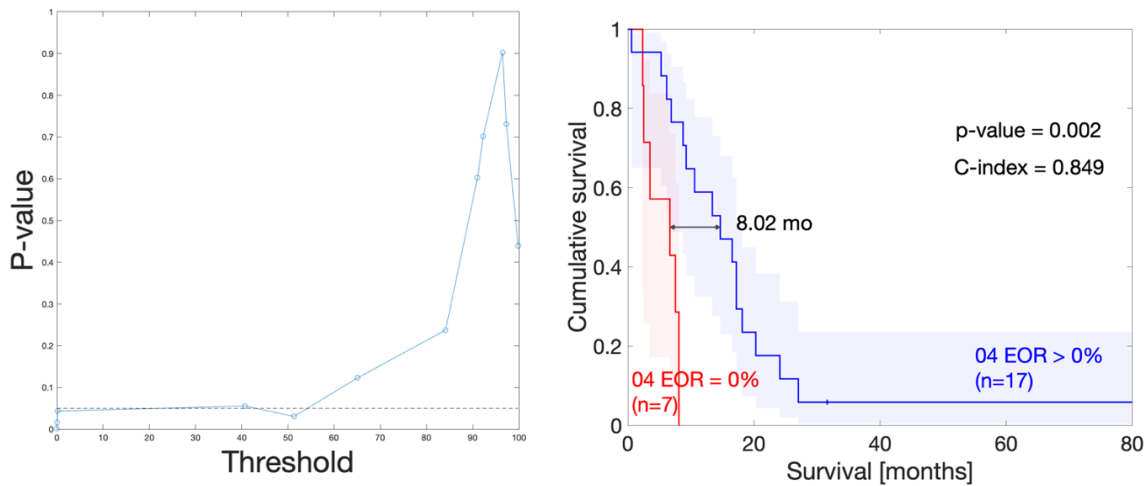


Fig.26. Se observan al menos 4 umbrales de EOR en el grupo de los 23 pacientes mayores de 72 años de la muestra con resultados significativos ($p= 0,002$) observándose un incremento de supervivencia global de 8,02 meses en los pacientes intervenidos ($n=17$) ($EOR>0\%$) frente a los no intervenidos (únicamente biopsiados y tratados mediante el Esquema Stupp posteriormente) $EOR= 0\%$ ($n=7$), siendo ambas poblaciones comparables.

Es decir, aunque los pacientes con GBM grado IV mayores de 72 años tengan un peor pronóstico inicial implícito por su edad avanzada, en nuestro estudio se ha observado que se benefician de una resección del tumor captante, por pequeña que ésta sea ($EOR>0\%$) frente a no realizar ningún tipo de cirugía y únicamente realizar tratamientos adyuvantes.

5.2.4 TIPO DE CIRUGÍA

En cuarto lugar; comparamos la supervivencia de los pacientes reseçados, tanto resecciones parciales como completas, frente a los biopsiados, ambos tratados con tratamiento adyuvante posterior según el esquema Stupp; objetivándose resultados significativos ($p<0,001$) HR: 4.15 IC 95% (2.45, 7.00) en el análisis con un c-index de 0,839 que se aproxima al 1, el modelo perfecto donde todos los pacientes operados sobrevivirían más que los biopsiados, como se muestra en la Fig 27.

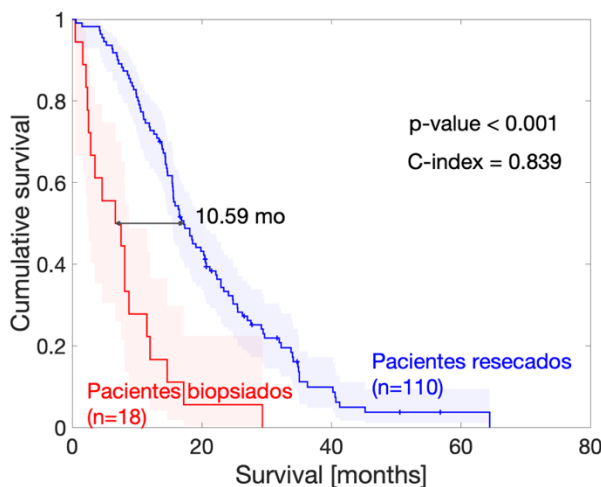


Fig. 27. En el gráfico de la derecha se observa un único valor umbral significativo y en la de la izquierda se observa como los pacientes reseçados (cirugía parciales y completas) presentan un incremento de

supervivencia mediana de 10,59 meses(mo) respecto a los biopsiados sin cirugía de resección posterior (p <0,001).

Para realizar el análisis de supervivencia de los pacientes con resección completa frente a parcial y de los resecados frente a los biopsiados se utilizó el programa SPSS con datos similares utilizando la clasificación de resección parcial/ total según en neurorradiólogo (Rx) en la RM postquirúrgica precoz (RM_Qx) y también según la impresión intraoperatoria del neurocirujano (Qx) reflejada en el protocolo quirúrgico (I_Qx). Siendo ambas curvas de supervivencia similares (ambas se muestran en la Fig 28).

Comparaciones por parejas

	RM_QX	0		1		2	
		Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	0			24,724	,000	28,885	,000
	1	24,724	,000			,574	,449
	2	28,885	,000	,574	,449		
Breslow (Generalized Wilcoxon)	0			28,957	,000	33,537	,000
	1	28,957	,000			,416	,519
	2	33,537	,000	,416	,519		
Tarone-Ware	0			27,687	,000	32,036	,000
	1	27,687	,000			,458	,499
	2	32,036	,000	,458	,499		

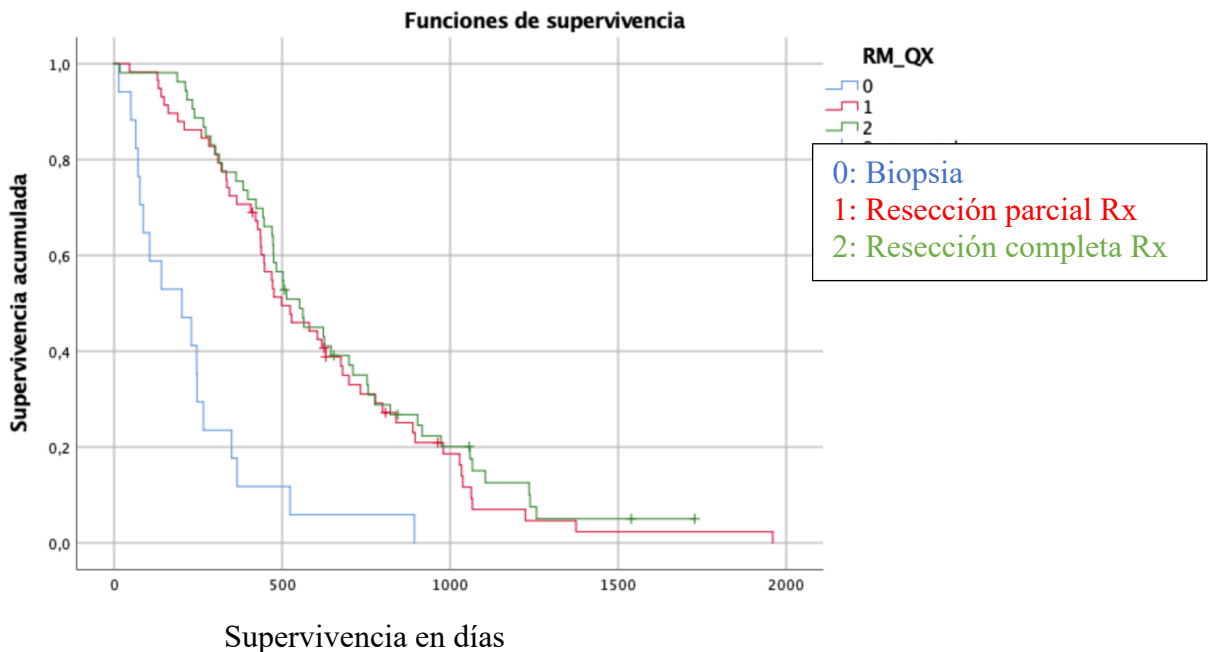


Fig. 28. Comparación por parejas (X^2) mediante el test de Breslow. En la gráfica inferior se muestra los pacientes biopsiados (0 curva azul), con resección parcial (1 curva roja) y resección total (2 curva verde).

Comparaciones por parejas

	I_QX	0		1		2	
		Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	0			20,822	,000	28,821	,000
	1	20,822	,000			,714	,398
	2	28,821	,000	,714	,398		
Breslow (Generalized Wilcoxon)	0			21,578	,000	34,670	,000
	1	21,578	,000			,004	,948
	2	34,670	,000	,004	,948		
Tarone-Ware	0			21,707	,000	32,617	,000
	1	21,707	,000			,117	,732
	2	32,617	,000	,117	,732		

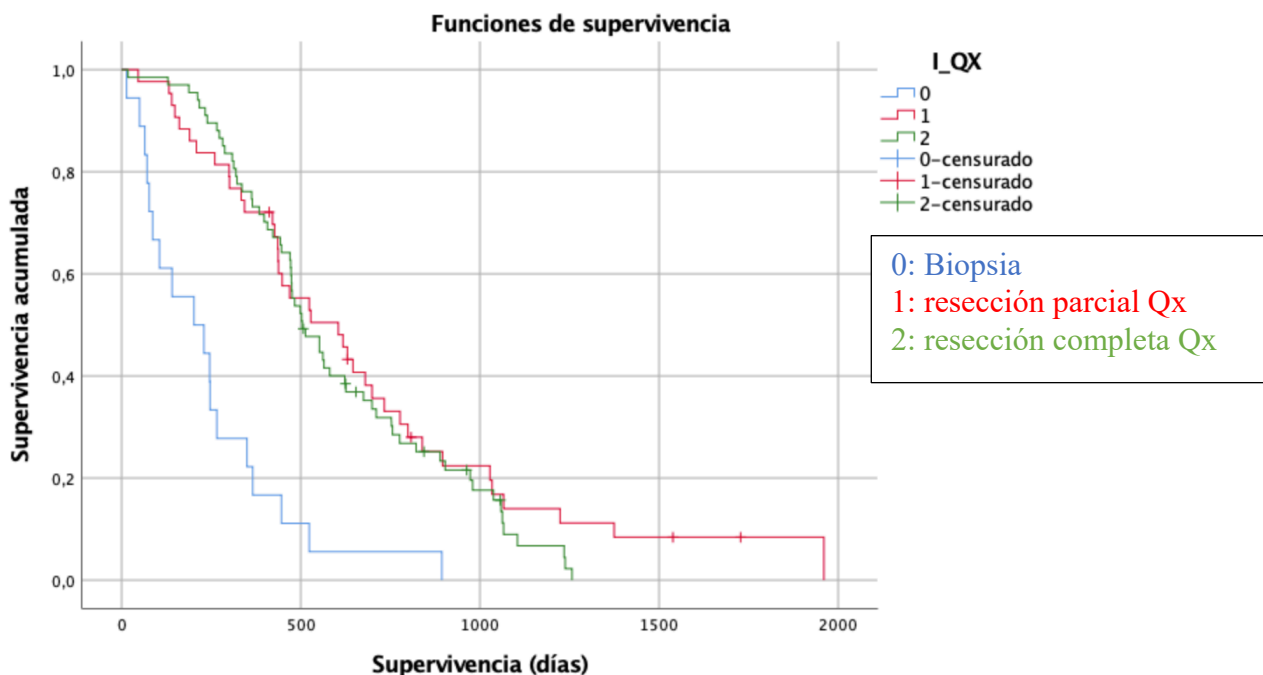


Fig. 29. Comparación por parejas mediante el test de Breslow. En la gráfica inferior se muestra los pacientes biopsiados (0 curva azul), con resección parcial (1 curva roja) y resección total (2 curva verde). Las cruces señalan los pacientes censurados por pérdida en el seguimiento.

Esta tabla y el gráfico de la figura 29 se objetiva que existen diferencias significativas en supervivencia entre los pacientes con resección parcial frente a los biopsiados ($p < 0,001$) y en los pacientes con resección completa frente a los biopsiados ($p < 0,001$). Sin embargo, no existen diferencias significativas en supervivencia entre la resección completa frente a la parcial ($p = 0,948$) tanto en la descripción del neurocirujano (I_Qx Fig 29) como en la descripción del informe radiológico (RM_Rx Fig 28) ($p = 0,416$).

5.2.5 GRADO DE CONCORDANCIA

También se realizó una tabla de contingencia para valorar el grado de concordancia entre la impresión del neurocirujano reflejada en el protocolo quirúrgico acerca de si la resección había sido parcial ó macroscópicamente completa comparándola con la existencia de restos de tumor captantes ó la ausencia de los mismos.

		I_QX			Total
		0	1	2	
RM_QX	0	17	0	0	17
	1	1	39	18	58
	2	0	4	49	53
Total		18	43	67	128

Tabla.10. En la tabla se muestran visualmente las coincidencias de ambas clasificaciones que se reflejan en la diagonal de la misma con la siguiente leyenda: 0; biopsia; 1 resección parcial y 2 resección completa. I_Qx (impresión del Neurocirujano) y RM_Qx (resultado en la RM postquirúrgica precoz).

En el caso de los pacientes biopsiados Neurocirujanos y Neurorradiólogos coincidimos en 17/18 (94%), ya que en un caso al ser el tumor inicial pequeño fue interpretada como resección por el radiólogo tras la biopsia. En las cirugías parciales coincidíamos en 39/43 (90%) y en las resecciones completas en 49/67 (73%) casos. Es decir, donde menos concordancia teníamos era en las resecciones completas ya que en la RM podíamos ver a veces pequeños realces residuales que pasaban desapercibidos en la impresión macroscópica intraoperatoria. No obstante, el grado de acuerdo entre ambos es sustancial (0,70), según el índice de Kappa que se muestra a continuación.

Medidas simétricas

		Valor	Error estándar asintótico ^a	T aproximada ^b	Significación aproximada
Medida de acuerdo	Kappa	,707	,056	10,695	,000
N de casos válidos		128			

a. No se presupone la hipótesis nula.

b. Utilización del error estándar asintótico que presupone la hipótesis nula.

Tabla. 11. Muestra el índice de Kappa entre la descripción del neurocirujano en el protocolo quirúrgico y el informe radiológico en la RM postquirúrgica precoz.

Landis y Koch [66] propusieron esta escala de valoración ó Índice de Kappa y desde entonces ha sido ampliamente usada, el grado de acuerdo entre los valores se muestra en la siguiente tabla.

<u>kappa</u>	<u>grado de acuerdo</u>
< 0,00	sin acuerdo
>0,00 - 0,20	insignificante
0,21 - 0,40	discreto
>0,41 - 0,60	moderado
0,61 - 0,80	sustancial
0,81 - 1,00	casi perfecto

Tabla. 12. Valores y grado de acuerdo del índice d Kappa.

5.2.6 LOCALIZACIÓN TUMORAL: ANATÓMICA Y FUNCIONAL

Se realizó también un análisis de supervivencia mediante el análisis de Kaplan-Meier en función del lóbulo cerebral donde se centraba la tumoración. Se dividieron las localizaciones en dos grupos: La localización 0 corresponde con los GBM centrados en el lóbulo frontal, temporal, parietal, occipital (n= 113) y la Localización 1 con los que afectaban al cuerpo calloso, ganglios basales e hipocampo (n=15).

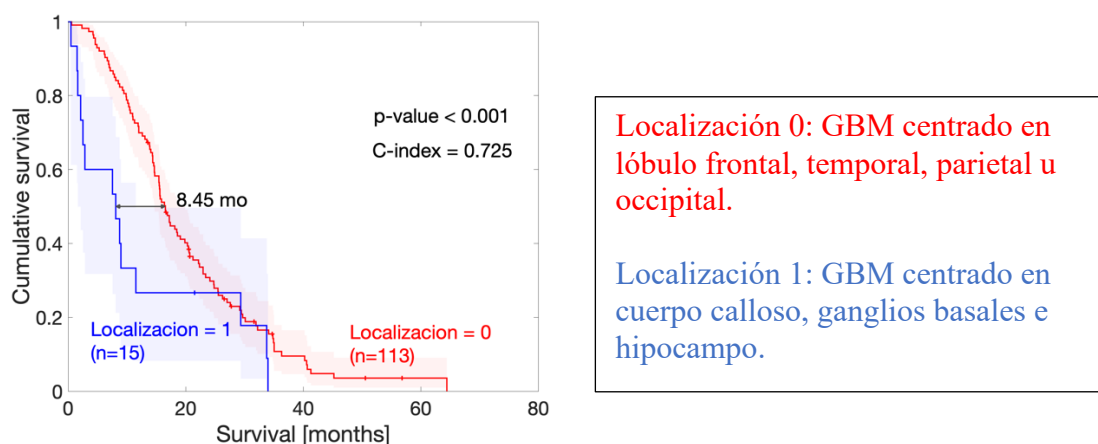


Fig. 30. En el gráfico se observa cómo los pacientes con tumores ubicados en la localización 0 tienen un incremento de mediana de 8,45 meses frente a los pacientes con tumores centrados en el cuerpo calloso, ganglios basales e hipocampo (Localización 1) $p < 0,001$ HR: 2.13 IC 95% (1.03, 4.39). No obstante, ambas poblaciones no serían comparables al ser una 5 veces mayor a la otra.

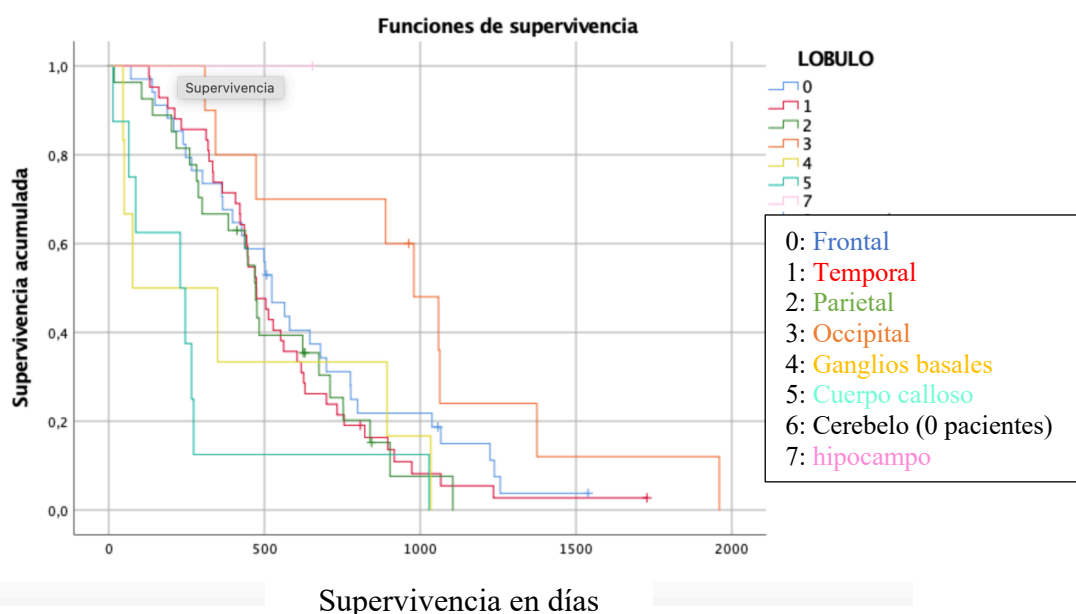


Fig. 31. En el gráfico se reflejan la supervivencia de los pacientes con GBM en las distintas localizaciones referidas en el cuadro de colores, mediante curvas de supervivencia de Kaplan Meier.

Se realizó también un análisis de la supervivencia con el test Chi-cuadrado (χ^2) en función de cada una de las localizaciones de los tumores de la muestra observándose que los pacientes con tumoraciones centradas en el lóbulo occipital (curva naranja de la Fig 31) tenían una supervivencia mayor que el resto de las localizaciones (34 vs 9,5 meses) siendo las de peor supervivencia los pacientes con GBM localizados en los ganglios basales y el cuerpo caloso (curvas 4 y 5 respectivamente de la Fig 31).

Nótese que aunque hay pocos pacientes en algunos grupos (occipital 10 pacientes, cuerpo caloso 8 y ganglios basales 6 pacientes), se observan diferencias significativas ($p < 0,05$) en supervivencia según el test de Breslow comparando la localización occipital con el resto. [p-valores en GBM temporal (p valor=0.031), 2 parietal (p valor=0.024), 4 ganglios basales (p valor=0.028) y 5 cuerpo caloso (p valor=0.001)]. Sin embargo, no habría diferencias significativas en supervivencia en los pacientes con tumoraciones ubicadas en lóbulo frontal (p valor=0.079) ni hipocampo (p valor=0.564) comparadas con la ubicación occipital.

Respecto al hemisferio en el que se localiza la lesión se observa una peor supervivencia en los pacientes con tumoraciones que cruzan la línea media con respecto a los localizados en el lado derecho e izquierdo con p valor=0,001 (recuadros rojos de la Fig 32a). Sin embargo, no se observan diferencias significativas en supervivencia entre los pacientes con tumoración en el hemisferio derecho con respecto al izquierdo ($p=0,927$) recuadros azules de la Fig 32a.

Comparaciones por parejas							
	M_LADO	0		1		2	
		Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	0			,674	,412	7,499	,006
	1	,674	,412			5,922	,015
	2	7,499	,006	5,922	,015		
Breslow (Generalized Wilcoxon)	0			,008	,927	10,701	,001
	1	,008	,927			14,744	,000
	2	10,701	,001	14,744	,000		
Tarone-Ware	0			,110	,740	9,422	,002
	1	,110	,740			10,751	,001
	2	9,422	,002	10,751	,001		

Fig. 32a. En la tabla superior de la figura se muestra el análisis por parejas teniendo en cuenta el hemisferio cerebral donde se localiza la lesión.

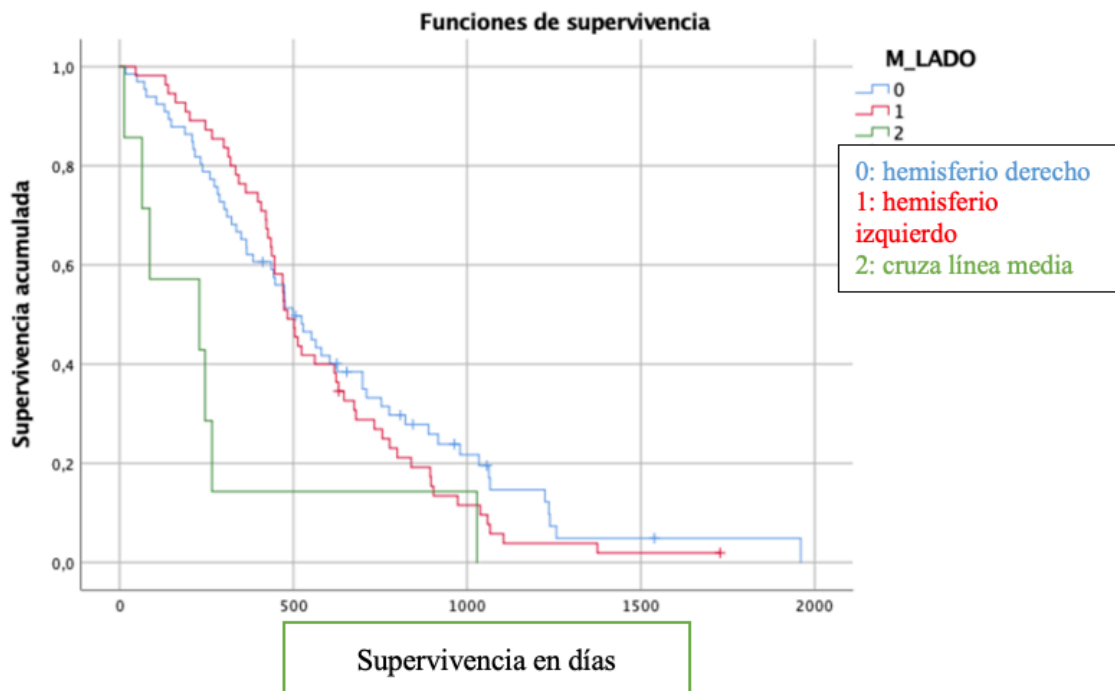


Fig. 32b. Se muestra las curvas de Kaplan Meier de la supervivencia según el hemisferio afecto. La curva azul sería el derecho, la roja el izquierdo y la verde los tumores que se extienden a través de la línea media.

Se realizó también un análisis de supervivencia, no sólo por localización anatómica por lóbulos cerebrales, si no también funcional, mediante la clasificación de Sawaya et al. que establece las siguientes categorías:

- 1: tumores en áreas no elocuentes (NE)
- 2: GBM en la proximidad de áreas elocuentes (PZE)
- 3: para los tumores que afectan áreas elocuentes (ZE).

Se realizó un análisis por pares observándose los siguientes resultados que se exponen en la tabla y gráficos inferiores. El cuadro rojo señala el resultado estadísticamente significativo en la Fig 33.

Comparaciones por parejas

	SAWAYA	1		2		3	
		Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	1			2,907	,088	8,738	,003
	2	2,907	,088			2,948	,086
	3	8,738	,003	2,948	,086		
Breslow (Generalized Wilcoxon)	1			5,785	,016	10,642	,001
	2	5,785	,016			1,804	,179
	3	10,642	,001	1,804	,179		
Tarone-Ware	1			4,365	,037	9,748	,002
	2	4,365	,037			2,170	,141
	3	9,748	,002	2,170	,141		

Funciones de supervivencia

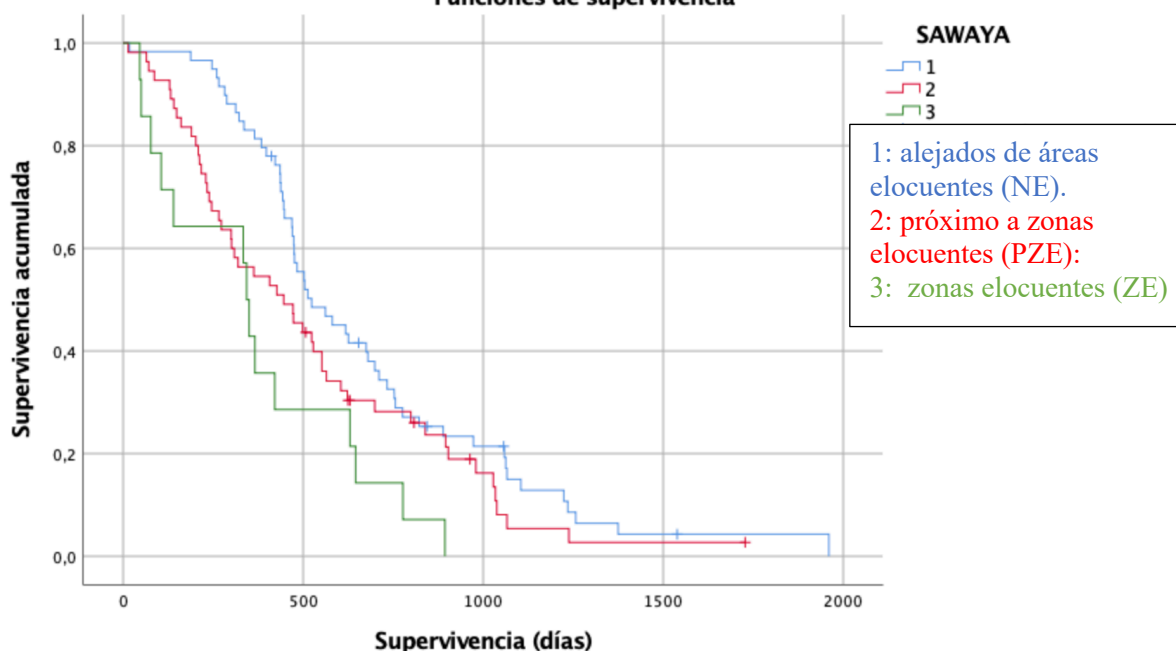


Fig. 33. La curva azul se refiere a la localización 1, es decir a los GBM ubicados lejos de áreas elocuentes, la curva roja a la localización 2 ó tumores próximas a regiones elocuentes y la curva 3 en verde, a los GBM centrados en regiones elocuentes. Los recuadros rojos señalan los resultados estadísticamente significativos en la tabla superior de la figura.

La localización con mejor supervivencia es la 1 (áreas NE) marcada en azul. Además, se observan diferencias significativas entre la zona NE con respecto a la PZE ($p=0,016$) así como la zona NE con la ZE ($p=0,001$) marcada con cuadros rojos en la Fig 33. Es decir que existen diferencias significativas en cuanto a supervivencia si el GBM aparece en un área no elocuente frente a un área PZE o ZE.

Sin embargo, un dato interesante es que no se observaron diferencias significativas de supervivencia ($p= 0,179$) entre los pacientes con tumores en regiones próximas a zonas elocuentes (2) frente a pacientes con tumores que centrados en áreas elocuentes (cuadro azul). Es decir, no sólo el tumor que infiltra áreas elocuentes tendría peor pronóstico a priori sino también el que se sitúa en la proximidad de las mismas, probablemente por las múltiples áreas de asociación que las rodean.

5.2.7 TRATAMIENTO ESQUEMA STUPP

Se analizó también la supervivencia de los pacientes en función del tratamiento postquirúrgico recibido: QT: quimioterapia; RT: radioterapia; ambos ó ninguno de los dos.

Teniendo en cuenta que a todos los pacientes del estudio se les ofreció tratamiento adyuvante según el protocolo Stupp.

Comparaciones por parejas										
	RT_QT	0		1		2		3		
		Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.	
Log Rank (Mantel-Cox)	0			1,453	,228	5,114	,024	78,206	,000	
	1	1,453	,228			,052	,820	5,224	,022	
	2	5,114	,024	,052	,820			19,587	,000	
	3	78,206	,000	5,224	,022	19,587	,000			
Breslow (Generalized Wilcoxon)	0			1,243	,265	4,004	,045	75,043	,000	
	1	1,243	,265			,209	,647	5,633	,018	
	2	4,004	,045	,209	,647			16,893	,000	
	3	75,043	,000	5,633	,018	16,893	,000			
Tarone-Ware	0			1,338	,247	4,553	,033	76,612	,000	
	1	1,338	,247			,023	,879	5,412	,020	
	2	4,553	,033	,023	,879			18,216	,000	
	3	76,612	,000	5,412	,020	18,216	,000			

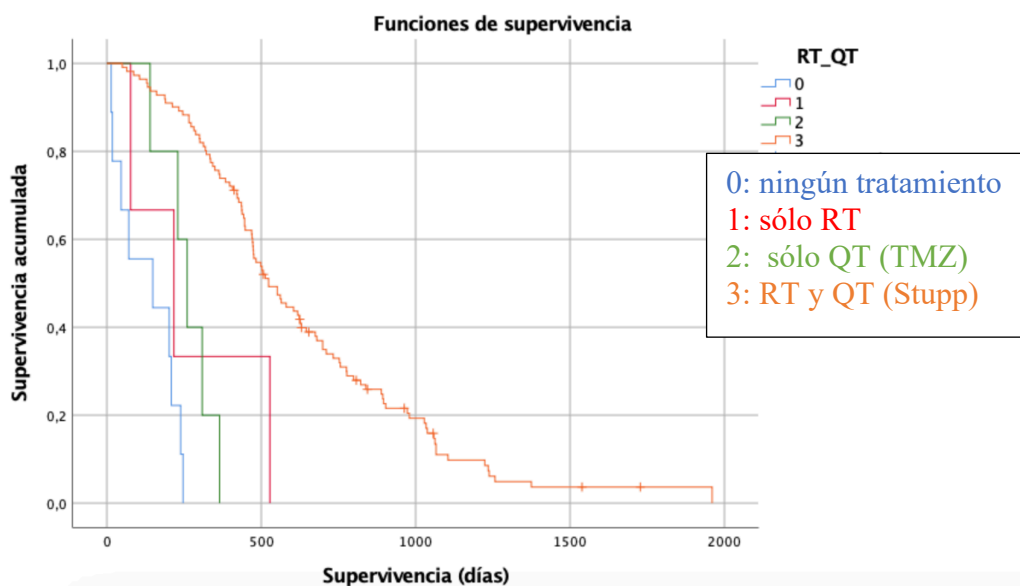


Fig. 34. En la gráfica de supervivencia inferior se muestran las curvas de supervivencia para los pacientes que reciben QT y RT (curva naranja 3), para los que reciben sólo QT (curva verde 2); para los que reciben sólo RT (curva roja 1) y para los que no reciben ni RT ni QT postquirúrgica (curva azul 0). En la tabla superior se refleja mediante el análisis de Breslow, los p valores de los pacientes que reciben QT y RT (3), sólo QT (2), sólo RT (1) ó ninguno de los tratamientos anteriores (0).

En resumen, la gráfica de curvas de la Fig 34, refleja que los pacientes que reciben RT y QT (curva naranja) sobreviven más que los que no reciben ni RT ni QT (curva azul) con un resultado estadísticamente significativo ($p < 0,001$). También se observan diferencias significativas en los pacientes que reciben RT y QT frente a los que reciben sólo RT ($p = 0,018$) ó sólo QT ($p < 0,001$). Los resultados estadísticamente significativos están marcados con los cuadros rojos en la tabla superior ($p < 0,05$).

Sin embargo, no se observan diferencias significativas de supervivencia entre los grupos de pacientes que sólo reciben RT $p = 0,265$ con respecto a no recibir ningún tratamiento y si existen diferencias significativas ($p < 0,05$) entre recibir QT (Temozolomida) frente a no recibir ningún tratamiento. Es decir, en caso de no poder administrar RT, la QT sola también demuestra resultados significativos ($p < 0,05$) aunque no tanto comparado con recibir QT y RT según el esquema Stupp ($p < 0,001$). De todas maneras, este último resultado debe ser interpretado con cautela ya que en nuestro estudio solamente hay 3 pacientes que reciben sólo QT; en el grupo de los que sólo recibe RT hay 5 pacientes y solamente en 9 pacientes no se pudo administrar el tratamiento de RT ni QT adyuvante.

5.2.8 KARNOFSKY POSTQUIRÚRGICO

También se valoró la supervivencia en función del KPS postquirúrgico ó Escala de Karnofsky. Se observaron tres valores umbrales de KPS (60, 70 y 80) que separaban bien a la población, es decir que una población no fuera 5 veces mayor a la otra; siendo el mejor resultado obtenido para el KPS 60 como indica la gráfica inferior derecha ($p < 0,001$).

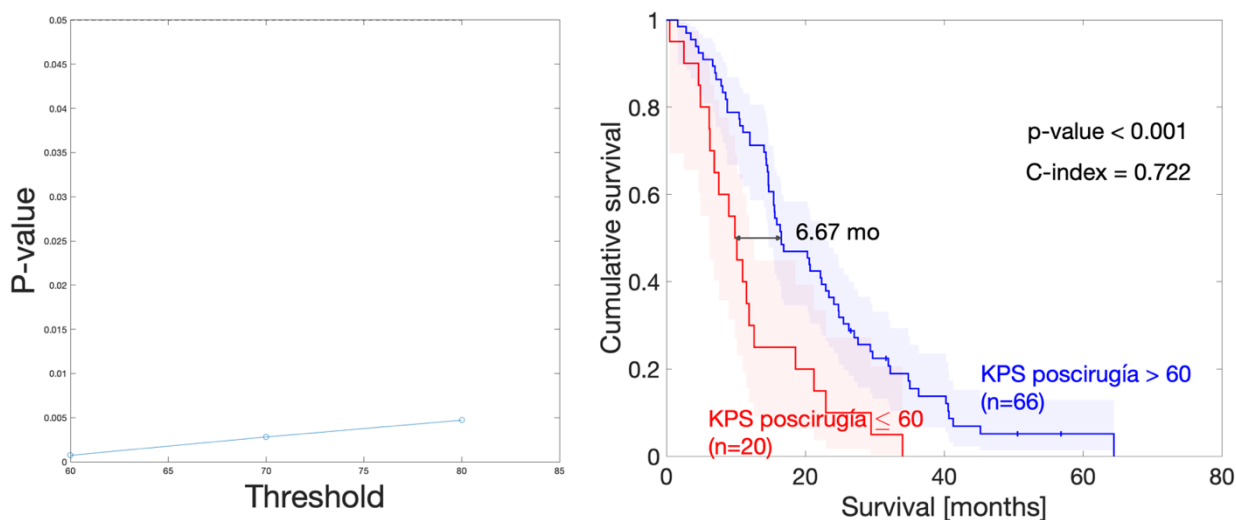


Fig. 35. En el gráfico se observa como los pacientes con un KPS postquirúrgico >60 (que es cuando los pacientes requieren asistencia ocasional, pero son capaces del autocuidado para la mayoría de sus necesidades) sobreviven en mediana 6,67 meses más que los pacientes que presentan un KPS postquirúrgico <60 , siendo este resultado estadísticamente significativo con una $p < 0,001$ y un $c\text{-index} = 0,722$.

5.2.9 VOLUMEN TUMORAL PREQUIRÚRGICO (VTP)

Se realizó también la segmentación del volumen tumoral captante prequirúrgico en la RM realizada previa a la cirugía sin objetivarse resultados significativos tras el análisis de los datos obtenidos según se muestra en la Fig 36.

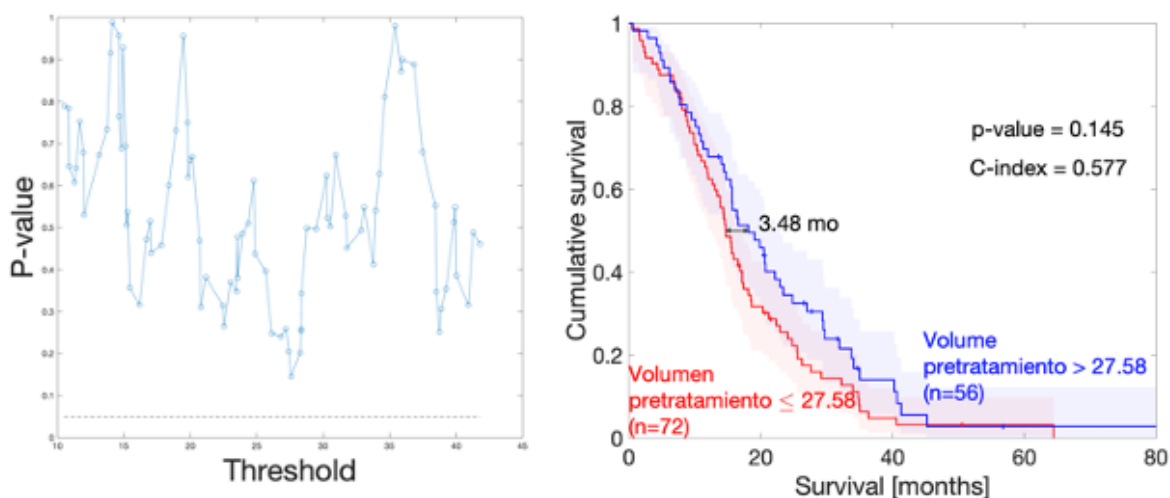


Fig. 36. En la gráfica de Threshold ó umbrales, no se observa ningún círculo azul, por debajo de la línea de puntos ($p < 0,05$) y en las curvas, tras dividir la población según el mejor valor p de Breslow (27,58cc) no se

observan diferencias de supervivencia estadísticamente significativas ($p=0,145$) entre los grupos con volumen tumoral $>27,58$ cc respecto a los que presenta menor volumen inicial, es decir, un mayor volumen tumoral captante inicial no determinaría un peor pronóstico en los pacientes de la muestra estudiada.

5.2.10 SUPERFICIE TUMORAL CAPTANTE PREQUIRÚRGICA

Dado que el software obtenía de manera automática los diámetros máximos del volumen tumoral prequirúrgico que son los que se utilizaban previamente a la volumetría en el seguimiento de los tumores, se multiplicaron los mismos para obtener una estimación del área tumoral en un plano. Según se muestra en la Fig 37, no se observaron umbrales significativos en la gráfica de umbrales ni tampoco en las curvas de Kaplan Meier de la izquierda que no obtienen resultados significativos ($p=0,112$).

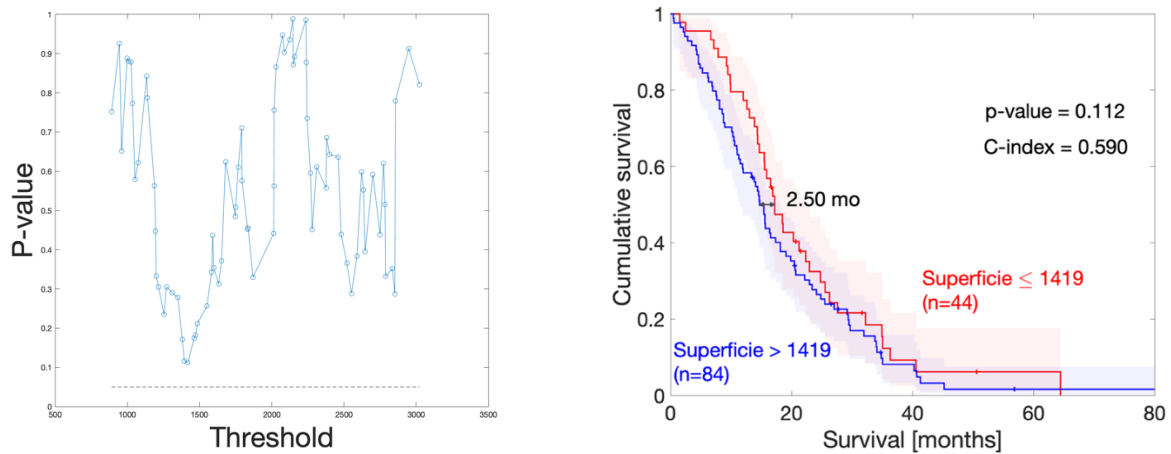


Fig. 37. En la gráfica se muestra que no existen valores umbrales de superficie (medidos en mm²) ya que no se observa ningún círculo por debajo de la línea de punto. Tampoco se observan resultados significativos tras dividir la población en dos subgrupos ($p=0,112$) por lo que la superficie tumoral captante prequirúrgica no es un resultado significativo para supervivencia en nuestro estudio.

5.2.11 ATRX Y ESTADO DEL PROMOTOR MGMT

Los pacientes con GBM IDHwt en su mayoría presentan positividad nuclear para ATRX (Alpha Thalassemia X-Linked mutant Retardation syndrome), es decir no mutados mientras que la mutación en el ATRX se suele asociar con pacientes jóvenes en general. Se intento ver si existían diferencias significativas entre los dos grupos pero no es posible su comparación al tener únicamente dos pacientes con ATRX mutado confirmado en la muestra. En 3 pacientes de la muestra, el dato era desconocido.

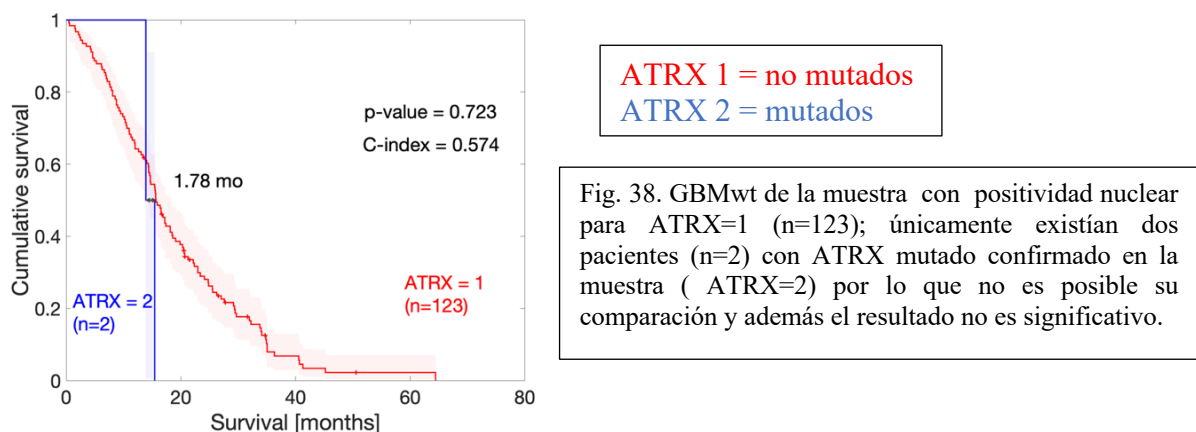


Fig. 38. GBMwt de la muestra con positividad nuclear para ATRX=1 ($n=123$); únicamente existían dos pacientes ($n=2$) con ATRX mutado confirmado en la muestra (ATRX=2) por lo que no es posible su comparación y además el resultado no es significativo.

Respecto a la metilación en el promotor MGMT (metil-guanina-O6-DNA metiltransferasa), ésta estaba presente en 43 pacientes (MGMT 2) frente a 21 pacientes sin metilación asociada al promotor MGMT (MGMT 1). A pesar de que en este caso ambas poblaciones sí son comparables, no se observaron diferencias significativas en supervivencia de los pacientes con metilación frente a los que no presentaban dicha metilación ($p=0,410$). No obstante, se objetiva como la curva azul de los pacientes metilado esta ligeramente por encima de la roja en la curva de Kaplan Meier, aunque el resultado no sea estadísticamente significativo, probablemente porque no disponemos del estado de la metilación en 64 pacientes de la muestra.

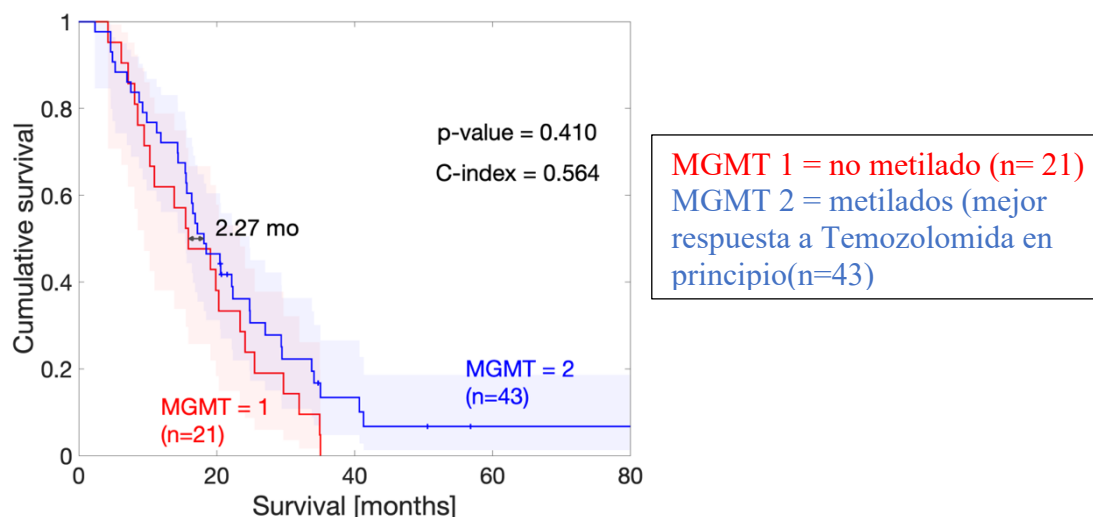
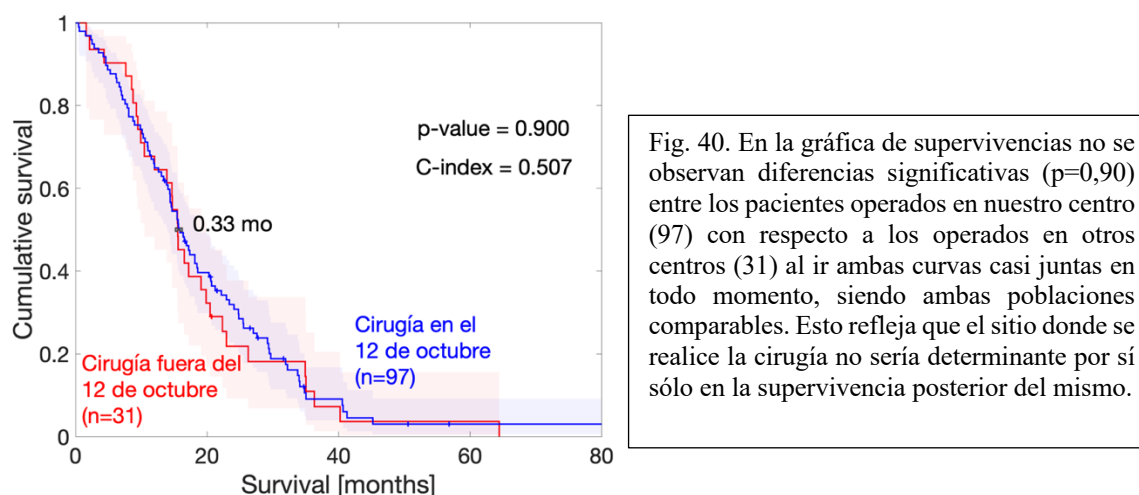


Fig. 39. No se observan diferencias significativas al comparar ambas poblaciones (con y sin metilación del promotor MGMT, ($p=0.410$). MGMT=2 (pacientes con metilación en el promotor MGMT, curva azul); MGMT=1 (pacientes sin metilación en el promotor MGMT, curva roja).

5.2.12 HOSPITAL Y TIEMPO HASTA LA CIRUGÍA

También se analizó si existían diferencias significativas en cuanto a supervivencia entre los pacientes operados en nuestro centro con respecto al resto, sin objetivarse diferencias significativas ($p=0,90$) entre los pacientes operados en nuestro centro con respecto a los operados en otros centros. A pesar de que la mayoría de los pacientes fueron operados en nuestro centro, ambas poblaciones son comparables así que no hay diferencias entre el hospital en el que se haya realizado la cirugía es un dato interesante a tener en cuenta.



En cuanto al tiempo que transcurre desde la RM prequirúrgica hasta el día de la cirugía no se observan diferencias significativas en supervivencia entre los pacientes que se operan en menos de 2 días, respecto a los que se operan después como refleja la curva de Kaplan Meier de la Fig 41.

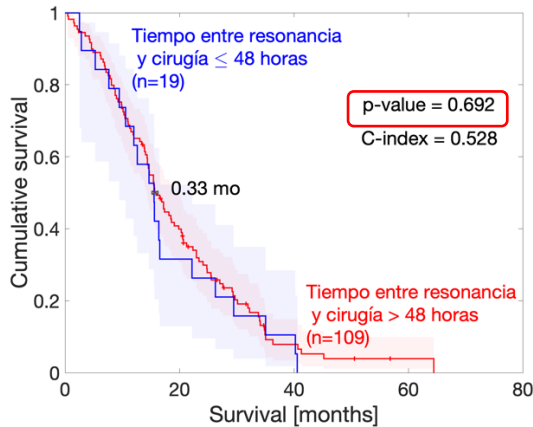


Fig. 41. En las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier de la izquierda se observa como no existen diferencias significativas en supervivencia ($p=0,69$) entre el grupo de pacientes que se operaron en $<48h$ después de la RMpr (curva azul) frente al grupo de los que se operaron en $>48h$ desde la RMpr (curva roja), aunque ambas poblaciones no serian comparables al ser una población 5 veces mayor que la otra.

5.3 Correlaciones

Se realizan correlaciones entre todas las variables del estudio. Recordamos que la correlación es cuando una variable y la otra van describiendo básicamente lo mismo. Por ejemplo, que todos los pacientes que son jóvenes sobreviven más que los pacientes mayores (que no es el caso de nuestra muestra).

		Correlaciones											
		EDAD	RT_QT	L_QX	RM_QX	ATRX	MGMT	SAWAYA	LOBULO_BINARIO	SUPERFICIE	EOR_SOBRE_100	OS_DAVID	
Rho de Spearman	EDAD	Coefficiente de correlación	1,000	-.227**	-.136	-.179*	-.101	-.051	-.040	-.084	.046	-.182*	-.225*
		Sig. (bilateral)	.	.010	.125	.043	.257	.564	.652	.346	.610	.039	.011
		N	128	128	128	128	128	128	128	128	128	128	128
	RT_QT	Coefficiente de correlación	-.227**	1,000	.229**	.248**	.079	-.118	-.178*	-.069	.019	.189*	.466**
		Sig. (bilateral)	.010	.	.009	.005	.377	.185	.045	.436	.836	.033	.000
		N	128	128	128	128	128	128	128	128	128	128	128
	L_QX	Coefficiente de correlación	-.136	.229**	1,000	.781**	-.083	-.167	-.481**	-.269**	-.020	.705**	.271**
		Sig. (bilateral)	.125	.009	.	.000	.351	.060	.000	.002	.825	.000	.002
		N	128	128	128	128	128	128	128	128	128	128	128
	RM_QX	Coefficiente de correlación	-.179*	.248**	.781**	1,000	.025	-.150	-.455**	-.250**	-.100	.896**	.306**
		Sig. (bilateral)	.043	.005	.000	.	.783	.090	.000	.004	.262	.000	.000
		N	128	128	128	128	128	128	128	128	128	128	128
	ATRX	Coefficiente de correlación	-.101	.079	-.083	.025	1,000	.064	-.068	-.055	.060	.046	.079
		Sig. (bilateral)	.257	.377	.351	.783	.	.474	.444	.534	.500	.610	.376
		N	128	128	128	128	128	128	128	128	128	128	128
MGMT	Coefficiente de correlación	-.051	-.118	-.167	-.150	.064	1,000	.144	.038	-.016	-.080	-.113	
	Sig. (bilateral)	.564	.185	.060	.090	.474	.	.106	.670	.856	.370	.203	
	N	128	128	128	128	128	128	128	128	128	128	128	
SAWAYA	Coefficiente de correlación	-.040	-.178*	-.481**	-.455**	-.068	.144	1,000	.133	.079	-.459**	-.286**	
	Sig. (bilateral)	.652	.045	.000	.000	.444	.106	.	.135	.374	.000	.001	
	N	128	128	128	128	128	128	128	128	128	128	128	
LOBULO_BINARIO	Coefficiente de correlación	-.084	-.069	-.269**	-.250**	-.055	.038	.133	1,000	-.002	-.231**	-.215*	
	Sig. (bilateral)	.346	.436	.002	.004	.534	.670	.135	.	.985	.009	.015	
	N	128	128	128	128	128	128	128	128	128	128	128	
SUPERFICIE	Coefficiente de correlación	.046	.019	-.020	-.100	.060	-.016	.079	-.002	1,000	.057	-.055	
	Sig. (bilateral)	.610	.836	.825	.262	.500	.856	.374	.985	.	.525	.540	
	N	128	128	128	128	128	128	128	128	128	128	128	
EOR_SOBRE_100	Coefficiente de correlación	-.182*	.189*	.705**	.896**	.046	-.080	-.459**	-.231**	.057	1,000	.262**	
	Sig. (bilateral)	.039	.033	.000	.000	.610	.370	.000	.009	.525	.	.003	
	N	128	128	128	128	128	128	128	128	128	128	128	
OS_DAVID	Coefficiente de correlación	-.225*	.466**	.271**	.306**	.079	-.113	-.286**	-.215*	-.055	.262**	1,000	
	Sig. (bilateral)	.011	.000	.002	.000	.376	.203	.001	.015	.540	.003	.	
	N	128	128	128	128	128	128	128	128	128	128	128	

** La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).
 * La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral).

Tabla 13. En la tabla superior se muestra para cada comparación el coeficiente de correlación; por ejemplo, de la edad con la edad; el p valor Sig. (bilateral) y el número de elementos sobre los que se ha hecho la comparación (n=128). La significación (Sig. Bilateral), que es el p valor, nos dice si nos podemos fiar del resultado del coeficiente de correlación. Si el coeficiente es mayor de 0,7 te habla de correlación positiva y si es < -0,7 te dice que la correlación es negativa. Los resultados significativos obtenidos se han señalado con cuadros rojos.

Sombreados en verde en la diagonal se muestran los datos que presentan una correlación perfecta con su homólogo (Tabla 13). Las únicas variables que tienen una correlación positiva son la interpretación de la RM por el radiólogo con la impresión de la resección en el protocolo quirúrgico del neurocirujano (coeficiente de correlación de Pearson 0,78 con $p < 0,001$) así como la EOR con respecto a la interpretación radiológica de la resección (coeficiente de correlación de Pearson 0,89 con $p < 0,001$) y la EOR con la impresión del neurocirujano tras la cirugía (coeficiente de correlación de Pearson 0,705 con $p < 0,001$). Es decir, en estos casos, si hay una fuerte correlación lineal entre la impresión del neurocirujano del tipo de resección (completa ó parcial) con respecto al resultado en la RM postquirúrgica que observa el radiólogo (completa o parcial), así como entre ambas interpretaciones y la EOR, como es lógico.

El resto de las medidas incluidas en la tabla 13 no están correlacionadas fuertemente (coeficiente de Pearson $< 0,7$ ó $> -0,7$). Si hubiera correlación entre las variables edad y la supervivencia, querría decir que ningún paciente mayor de 60 sobrevive más de 200 días, pero si que hay pacientes mayores de 72 con supervivencias altas, por lo que el coeficiente de Pearson de las variables edad con supervivencia es de -0,2; es decir, no están correlacionadas fuertemente.

También se realizó la correlación entre el tiempo que transcurrió desde la RMpr, hasta el día de la cirugía en todos los pacientes de la muestra (medido en días) para ver si existían diferencias significativas en supervivencia en los pacientes que se operaban antes con respecto a los que se operaban después y de si esto tenía alguna relación con la EOR y con el VTR (Tabla 14).

Correlaciones

			DIAS_QX	VTR	EOR	OS
Rho de Spearman	DIAS_QX	Coefficiente de correlación	1,000	,054	-,120	-,004
		Sig. (bilateral)	.	,542	,177	,960
		N	128	128	128	128
	VTR	Coefficiente de correlación	,054	1,000	-,953**	-,268**
		Sig. (bilateral)	,542	.	,000	,002
		N	128	128	128	128
	EOR	Coefficiente de correlación	-,120	-,953**	1,000	,269**
		Sig. (bilateral)	,177	,000	.	,002
		N	128	128	128	128
	OS	Coefficiente de correlación	-,004	-,268**	,269**	1,000
		Sig. (bilateral)	,960	,002	,002	.
		N	128	128	128	128

** La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

Tabla. 14. En la tabla de correlaciones de Spearman, únicamente se observa correlación negativa entre VTR con la EOR (extensión de la resección) $p < 0,001$ que se señala en el recuadro rojo; es decir a mayor EOR menor VTR y viceversa. En el recuadro azul se observa que no existen diferencias significativas entre supervivencia (OS) y los días que transcurren desde el diagnóstico hasta la cirugía (DIAS_QX) con un valor $p=0,960$.



DISCUSIÓN

6. DISCUSIÓN

En primer lugar, los resultados del estudio han confirmado la hipótesis nula, de que no se observan diferencias estadísticamente significativas en supervivencia en función del volumen tumoral pre quirúrgico (VTP) $p=0,14$; resultado acorde con la literatura existente [67][63]. En 1996 Hammoud et al. [68] no observan diferencias estadísticamente significativas en supervivencia en función del volumen tumoral captante prequirúrgico, en su muestra de 48 pacientes. En 2009 Iliadis et al. [54] realiza un estudio con 50 pacientes donde a través de varios modelos de estimación del volumen tumoral prequirúrgico captante tampoco observa diferencias significativas en supervivencia en los pacientes con glioblastoma y ya apunta a que el volumen tumoral residual (VTR) puede ser un factor más decisivo en supervivencia. Bette et al en 2018 [67] tampoco obtiene resultados significativos en el análisis multivariante en cuanto al VTP (HR 1.005, 95% CI 0.9949–1.0062, $p=0.8549$), lo que va acorde con nuestro estudio. Como es lógico, tampoco hemos encontrado resultados estadísticamente significativos en supervivencia respecto a la superficie tumoral prequirúrgica medida en mm^2 ($p=0,112$).

Además, estos estudios concluyen que una determinación volumétrica precisa es indispensable en la investigación de los tumores cerebrales y en el seguimiento de los GBM. Únicamente en el estudio de Park et al. [69] de 2010 refieren como valor estadísticamente significativo ($p<0,05$) un VTP $>50\text{cc}$ junto con otras variables como el KPS y la ubicación del tumor en áreas elocuentes/críticas asociado a una peor supervivencia postquirúrgica en los pacientes con GBM recurrente, no obstante se trata de una muestra muy pequeña ($n=34$) y un grupo de pacientes muy concreto (GBM recurrentes) con tumores muy voluminosos (media de VTP de nuestra muestra 26 cm^3), por lo que no sería aplicable a nuestra muestra (GBM primarios o de novo). En el estudio de Bette et al. [67] de 2018 si observan relación entre KPS prequirúrgico y VTP; es decir, los pacientes con elevado volumen tumoral inicial tenían un peor KPS prequirúrgico ($\text{KPS}<80$) y también con la edad y la supervivencia en el análisis univariable; sin embargo en el análisis multivariable ya no se observan diferencias significativas en supervivencia ($p=0,8$) en función del VTP.

En segundo lugar, los resultados de nuestro estudio sí rechazan la hipótesis nula de que no existen diferencias en supervivencia en función del volumen tumoral residual (VTR), ya que sí se obtuvieron diferencias significativas en supervivencia, siendo el umbral con mayor incremento de supervivencia en mediana con valor de $p<0,001$ el $\text{VTR}\leq 7,06\text{ cm}^3$; con un incremento de supervivencia en mediana de 9,3 meses con respecto a VTR superiores. Analizando el límite inferior de los umbrales más significativos de la muestra, se observó un incremento de la supervivencia algo menor que el anterior (5 meses frente a 9 meses) para los pacientes con $\text{VTR}\leq 2,16\text{cc}$ ($p=0,01$). Teniendo en cuenta que la supervivencia media de los pacientes con GBM IDH mutado es de aproximadamente 12-14 meses, un incremento de supervivencia de 9 meses es muy significativo.

En la literatura disponible hasta la fecha, existen múltiples artículos que apoyan el VTR postquirúrgico captante como un factor pronóstico significativo en la supervivencia de los pacientes con GBM primario tratados con esquema adyuvante Stupp, como el ensayo clínico de Ellingson et al. [70] de 2018. En dicho estudio validan el VTR postquirúrgico como un factor pronóstico independiente del tratamiento adyuvante recibido (incluyendo

tratamiento estándar tipo Stupp y experimentales como los anti angiogénicos y de la clínica del paciente, en su muestra de 262 pacientes de 8 centros diferentes con GBM no mutados. Además, observó que los pacientes con un VTR<12ml tuvieron una supervivencia significativamente mayor comparados con los pacientes con VTR>12ml (OS:508 vs375 días $p=0.0013$); lo que estaría acorde con los resultados de nuestro estudio.

Ellingson et al, apunta ya que el VTR podría ser una variable fundamental en el diseño de ensayos clínicos para monitorizar la eficacia de los nuevos tratamientos adyuvantes. En cuanto a la extensión de la resección (EOR), a pesar de ser también un factor pronóstico, es un parámetro menos indicado para utilizar en ensayos clínicos debido a la variabilidad de la definición de resección en los distintos centros y según los investigadores. Esto se ve reflejado en el estudio de Chaichana et al de 2011[45], donde definen la resección completa como la EOR >99%; la casi completa >95% y la subtotal >90%. En el meta-análisis de Brown et al.[39] también refiere la dificultad en la comparación de estudios, debido a las diferentes definiciones de resección completa según los investigadores que van de EOR 100%;98%;95%;90% según estudios e investigadores. Si bien, en la mayoría de los estudios como el de Sales et al.[71] optan por definir la resección completa como la ausencia de captación de contraste en las secuencias T1 postcontraste de la RM postquirúrgica precoz; la presencia de captación residual se define como resección incompleta. Este hecho iría en perjuicio de las resecciones incompletas extensas que no lleguen a una EOR del 99%-100%, ya que evidentemente para el paciente no es lo mismo una EOR del 20% que una del 70% y ambas serían consideradas como resecciones parciales. De ahí que el VTR nos de una información más objetiva del impacto que ha tenido la cirugía en la citorreducción tumoral y ésta sea más reproducible y comparable entre investigadores.

No obstante, no debemos olvidar que, debido al tipo de crecimiento infiltrante y parcheado de este tipo de tumoración, las células malignas pueden estar alejadas de la región captante anular; por lo que la resección por sí sola no es curativa, aunque se asume que es macroscópicamente completa, si existe ausencia de captación en la RM postquirúrgica precoz.

Bette et al. en su artículo de 2018 [67], se centra en la importancia de conocer el VTR en los pacientes en los que la resección completa no es posible (que suponen los dos tercios de los casos como los pacientes) y el beneficio que supone la resección subtotal al ser cuestionada ésta por la eficacia del tratamiento adyuvante según el protocolo Stupp. Algunos autores han cuestionado el valor de la resección incompleta comparado con la biopsia[72] [40] en términos de supervivencia en pacientes con GBM. Bette et al[67], refiere que en los pacientes con tumores en regiones elocuentes en los que el objetivo es la máxima resección con preservación de regiones elocuentes(motora, del lenguaje) un VTR< 2,66 cm³ obtenía una mejora de la supervivencia significativa ($p < 0.001$) pero sin hacer referencia al incremento de supervivencia en mediana entre los grupos con VTR inferiores y superiores a 2,66cm³. Finalmente y tras comparar dicho umbral en pacientes sin/con tratamiento Stupp observa que los pacientes con VTR<2,66cc y tratamiento Stupp presentan mejor pronóstico y los VTR>2,66cc sin Stupp el peor; concluyendo por tanto que tanto la resección completa como la incompleta tienen un importante impacto en supervivencia en los pacientes con GBMwt, lo que va acorde con nuestros resultados.

Por otro lado, muchos han tratado de establecer umbrales de VTR con mejor supervivencia, observándose distintos puntos de corte a lo largo de los mismos: Chaichana et al. [62] en 2014 establece un umbral mínimo de VTR < 5cm³ con un incremento de supervivencia en mediana de 3,9 meses respecto a VTR mayores de 5 cm³; Coburger et

al. en 2018 [73] obtiene un valor significativo ($p=0,009$) con incrementos de supervivencia de hasta 13 meses para $VTR<8cc$ que sería el resultado más parecido a nuestro estudio ($VTR<7\text{ cm}^3$ OS 9 meses). Grabowski et al.[63] señala un umbral de $VTR<2cc$ con incremento de supervivencia de 4,5 meses.

En 2019, Sales et al. [71] establece que el umbral de $VTR<3cc$ ($P=0,001$) para los GBM no metilados es el que presenta una mayor reducción del riesgo de fallecimiento. Además, valoró el VTR en intervalos de 5cm^3 obteniendo también resultados significativos ($p<0,05$) para 4 cm^3 ($p=0,003$), 5 cm^3 ($p=0,024$) y 15 cm^3 ($p=0,046$) siendo éste último el que obtuvo la mayor reducción en riesgo relativo ($HR = 0.295$; 95% CI 0.089–0.978; $p = 0.046$); lo que también va en línea con nuestros resultados ($VTR<7\text{ cm}^3$ con incremento de supervivencia en mediana de 9 meses $p<0,001$); pero tampoco menciona el estudio el incremento de supervivencia en mediana que supone para los pacientes con respecto a $VTR>15cc$.

En el estudio de Sales también refiere que los pacientes biopsiados tuvieron menor supervivencia con respecto a los operados (5.3 vs 16.3 meses $p<0,001$) lo que también va acorde con nuestros resultados donde los pacientes reseados presentaron un incremento de la supervivencia en mediana de 10,59 meses con respecto a los biopsiados ($p<0,001$).

Woo et al. [74] estudia los GBM en la raza china en 147 pacientes (la mayoría IDHwt 143, 97%) obteniendo valores umbrales de $EOR>84\%$ y de $VTR<3,5cc$ con incrementos de supervivencia en mediana de 23,5 meses en ambos casos, comparados con EOR inferiores y VTR superiores. Además compara los pacientes con metilación del promotor MGMT con los metilados y con umbral del VTR por encima y por debajo de 3,5cc estratificándolos en 4 grupos. Curiosamente el mayor incremento de supervivencia se produce en los no metilados con $VTR<3,5cc$ (28meses) y con $VTR>3,5cc$ (21meses) ;en el caso de los pacientes metilados (supuestamente con mejor respuesta al tratamiento adyuvante) la peor supervivencia es $VTR>3,5cc$ (11meses) seguida de $VTR<3,5cc$ (15meses). Esto iría acorde con el resultado de mi estudio en el que no se observan diferencias significativas en supervivencia en función del estado de la metilación del promotor MGMT, ya que en este estudio los pacientes no metilados han obtenido mejor supervivencia que los metilados, tanto en el casos de VTR mayores como menores a 3,5cc.

En resumen hay pocos estudios que refieran el incremento de supervivencia en mediana asociado al VTR establecido: Chaichana et al. [62] es otro de los pocos que asocia un $VTR<5cc$ con un incremento de supervivencia en mediana de 3.9 meses, mientras que el nuestro con un umbral mayor ($VTR<7cc$) produce incrementos de supervivencia en mediana superiores; que es el objetivo ultimo de la cirugía (9 meses vs 3.9meses de Chaichana). Además cuando Chaichana reduce el umbral de $VTR<2cc$ en su otro artículo [75]de 2014 con más pacientes (292 vs 259) el incremento de supervivencia en mediana tampoco se incrementa tanto, 4.2 meses (4.2-3.9 meses= 0.3 meses); Grabowski et al.[76] para $VTR<2cc$ obtiene incrementos de supervivencia en mediana similares, aunque no idénticos (4.5meses vs 4.2meses). Debido a la ausencia de concordancia entre umbrales de VTR en los distintos artículos referidos; y que el objetivo debe ser aumentar la supervivencia; más que establecer un único umbral para todos los casos que asocie incremento de supervivencia habría que individualizar cada caso teniendo siempre en cuenta el balance riesgo-beneficio quirúrgico para conseguir la máxima resección segura posible sin daño neurológico secundario[17], [24–26]. El objetivo no sólo es aumentar la supervivencia de estos pacientes, sino que ésta sea con la mayor independencia y calidad de vida posible[77].

Respecto a la influencia de la EOR en la supervivencia de los pacientes con GBM primario, ésta ha sido ampliamente analizada con umbrales variables a lo largo de los años y a pesar de que la cirugía cito reductora es la piedra angular del tratamiento del GBM, tampoco existe un consenso del umbral de EOR óptima requerida que asocie un incremento de supervivencia significativo[39].

En la literatura se observan distintos puntos de corte probablemente debidos a la variabilidad de la definición de la EOR para considerar que la resección ha sido completa en los distintos estudios e investigadores. Orringer et al. en 2012[38] en su análisis de 46 pacientes encuentra umbrales de EOR>90% que asocian incrementos de supervivencia de 12 meses, si bien analiza un número muy reducido de pacientes (n=46). Chaichana et al. en 2014 [62] establece un umbral de resección mínimo con aumento de supervivencia a partir de una EOR > 70% con una muestra de 259 pacientes, si bien no describe si se trata de GBM IDH mutado o no mutados. El umbral de EOR aquí ya es más bajo que los establecidos por los estudios más antiguos como el de Lacroix (EOR >98%) et al. [53] de 2001 con 416 pacientes y también con respecto a otro más reciente de 2011 de Sanai et al.(EOR>78%) [37] que cuenta con 500 pacientes. Ésta variabilidad podría ser debida a que no suele realizarse una búsqueda intensiva de todos los umbrales significativos de la muestra (como en nuestro caso) si no más bien el punto medio o la mediana de las EOR de la muestra, y muchas veces sin tener en cuenta la localización según áreas elocuentes que limita directamente el porcentaje de resección (EOR) alcanzable sin daño neurológico posterior.

Coburger et al.[73] en 2018 es de los pocos que estudia un grupo de pacientes con glioblastoma centrados en regiones elocuentes (n=67) subsidiarios únicamente de resección parcial por el riesgo de déficit neurológico posterior. En este grupo de pacientes, el Neurocirujano es quien debe balancear la mayor citorreducción tumoral sin generar déficits neurológico. No debemos olvidar tampoco, que en el grupo de los pacientes con resección subtotal, se incluyen pacientes con resección incompleta pese a la intención inicial de resección total que tendrían un mejor pronóstico a priori incluso con segunda citorreducción tumoral; pero también pacientes con GB centrados en zonas elocuentes donde la resección tumoral completa no es posible sin causar un daño neurológico severo. Coburger et al. establece un umbral mínimo de EOR de 60% con incrementos de supervivencia en mediana de hasta 11 meses con respecto a las resecciones inferiores en este grupo de pacientes con GBM centrado en región elocuente. Tampoco debemos olvidar el sesgo que supone la selección de los pacientes candidatos a cirugía que se decide tras un comité multidisciplinar, por lo que dependiendo de la experiencia del equipo neuroquirúrgico se tendera a incluir más casos complejos en quirófano que en otros centros con menor experiencia, cosa que podría ocurrir en nuestro centro, donde de los 128 pacientes incluidos (59 estaban localizados en áreas no elocuentes, 55 próximos a áreas elocuentes y 14 en áreas elocuentes) con medianas de resección en torno al 50% en los últimos casos, y supervivencias medias de 20, 17 y 6 meses respectivamente.

En nuestra muestra el mayor incremento de supervivencia en mediana (10 meses) se ha obtenido a partir de un umbral de resección del 51,34% (EOR>51,34% (p<0,001) ligeramente al descrito por Coburger et al. pero que casualmente se corresponde con la EOR de uno de los pacientes de la muestra con un GBM centrado en la corteza motora. Sin embargo, también hemos obtenido resultados significativos (p<0,001) para EOR>70%, con incremento de supervivencia en mediana de hasta 8 meses en nuestra muestra que estaría en línea con el estudio de Chaichana et al. de 2014 [62] (EOR 70% 3.9 meses)

incluso con una mejor supervivencia en mediana que la del estudio referido para un mismo umbral de EOR.

Los rangos de la EOR incluidos en los estudios, también es un dato a tener en cuenta de cara a su interpretación. En el estudio de Chaichana y en el nuestro comparado con el resto de los estudios observamos rangos de EOR más amplios y por tanto más reales: Rangos respectivos de EOR en los estudios de: Lacroix (71-100%) y Sanai (10-100%) frente a Chaichana (5-100%) y nuestro estudio (0,05-100%).

Además, en nuestro estudio la mayoría de las resecciones parciales son muy extensas: solamente existen 7 pacientes con resección parcial inferiores al 51% (rango de EOR 0,05%-42,76%) y únicamente 6 pacientes presentan resecciones parciales con inferiores al 70%, es decir, en la mayoría de los pacientes de nuestra muestra con resección parcial, ésta ha sido mayor del 70%. Probablemente por ello no hemos encontrado diferencias significativas en supervivencia entre la resección completa frente a la parcial. En el estudio de Brown et al, y Trifiletti et al.[39], [40] respectivamente, la resección completa entendida como un EOR del 100% únicamente se alcanza en un tercio de los pacientes, lo que también ocurre en nuestro estudio (43/128, es decir un 33%). En nuestra muestra el 54% de los casos fueron resecciones parciales, estando la mayoría de ellas por encima de una EOR del 70%, con una mediana de EOR de este grupo del 97%.

En el estudio de Oppenlander et al. [78] de 170 pacientes publicado en 2014 sugieren que tanto la resección parcial como la completa pueden ser beneficiosas en las segundas resecciones de GBM recurrentes, a partir de EOR del 80%. Sin embargo, también advierte de que dicha reducción tumoral puede suponer un coste neurológico al paciente, siendo en estos casos de re intervención más severas y permanentes cuanto mayor sea el porcentaje de EOR alcanzado. Sin embargo, refiere que esto no altera que para el GBM primario el mínimo de resección deseable sea una EOR del 78%, coincidiendo en el umbral con el estudio de Sanai et al. [37] y cercano al nuestro (70%).

Marko et al.[79] intentan desarrollar una estrategia fiable para predecir la supervivencia de manera individualizada teniendo en cuenta la EOR; la edad, el KPS prequirúrgico y el tratamiento adyuvante en una muestra muy extensa de casos (n=721). En su estudio abogan por un cambio en el paradigma hacia la máxima resección segura posible más que por alcanzar un determinado porcentaje umbral de EOR en el abordaje quirúrgico de estos tumores. Sin embargo este estudio incluye pacientes antes de la entrada en vigor del protocolo de tratamiento Stupp que cambió la supervivencia de estos pacientes de manera significativa.

No podemos olvidar que si consideramos, como algunos autores, las $EOR < 10\%$ como biopsias, únicamente tendríamos 3 pacientes en nuestra muestra con $EOR < 51\%$; concretamente con resecciones del 42,76%, 40,66% y 21,69% respectivamente, lo que hace que la mediana de resección del resto de los pacientes sea del 98,09%, es decir que la mayoría de las EOR de nuestra muestra son muy extensas, incluso teniendo en cuenta que los tumores en zonas elocuentes y los próximos a las mismas suponen el 54% de los casos de la muestra; respecto a los GBM en zonas no elocuentes (46%) donde la resección completa sería más factible de alcanzar a priori.

Otros estudios fueron encaminados a tratar de determinar cual de los dos parámetros volumétricos (RTV y EOR) era más predictivo de supervivencia, surgiendo así estudios como el de Grabowski et al.[63] en 2014 que compara RTV con EOR en una muestra de 128 pacientes, concluyendo que ambos son predictores estadísticamente significativos de

supervivencia, si bien RTV era algo más predictivo de supervivencia y más independiente comparado con EOR, dando como umbrales significativos un RTV<2cc y una EOR>98% ;(umbrales similares al estudio de Lacroix et al.) Xing et al. en 2018 analiza una muestra de 292 concluyendo también que independientemente del tipo de resección, EOR puede no ser un factor pronóstico independiente al no encontrar correlación entre supervivencia y EOR en el análisis multivariable. Finalmente, en nuestro estudio se objetivó que ambos valores son estadísticamente significativos en el análisis de supervivencia ($p<0,001$) no obstante, se obtuvieron mayor número de valores umbrales significativos para VTR (43) frente a EOR (34) lo que podría ir más a favor de VTR como predictor pronóstico más independiente que EOR. Además, la extensión de resección depende directamente del volumen preoperatorio (VTP), habiéndose demostrado en varios artículos que un mayor volumen tumoral inicial no condiciona necesariamente un peor pronóstico.

En mi opinión el VTR es un valor cuantitativo más sencillo y rápido de obtener, ya que no es necesario calcular el VTP (lo cual consume más tiempo de radiólogo) como en el caso de la EOR, agilizando el proceso de segmentación al realizarse únicamente ésta en un único estudio, el postquirúrgico y siendo normalmente un volumen significativamente más pequeño a segmentar que el VTP. Además la EOR como medida de la eficacia quirúrgica estaría algo menos indicada para monitorizar ensayos clínicos con nuevos tratamientos adyuvantes ya que la definición de la EOR a partir de la cual la resección se considera completa frente a parcial varía en los distintos estudios y según investigadores sin existir un umbral definido para ambas, lo que conduce a poblaciones heterogéneas con superposición de EOR [39], difíciles de comparar con otros estudios.

Siendo estrictos, el objetivo debería ser obtener una EOR=100% y un VTR=0cc, sin embargo, además de no ser posible en muchos casos por limitación anatómica/ riesgo de causar daño neurológico invalidante, en varios estudios han observado que un VTR ≤ 2 cc ya confiere beneficio en supervivencia al paciente. Las razones exactas de este efecto no están claras, sin embargo varios autores [37], [63] apuntan a que la respuesta del tumor residual a la radio-quimioterapia puede no ser lineal y VTR pequeños/parchados pueden tener una respuesta más favorable. En el estudio de Sanai y Lacroix [37], [53] refieren que observan incremento de la supervivencia con EOR>78-98% y en el de Lamborn [80] consideran resección completa EOR>90%.

En tercer lugar, la EDAD es el otro factor pronóstico independiente bien conocido en la supervivencia del GBM[81]. Tradicionalmente los pacientes con GBM primario más jóvenes (<65 años) solían tener mejor pronóstico que los mayores, quizás en parte por ausencia de consenso en el tratamiento de los pacientes mayores. A menudo debido a comorbilidades se optaba por tratamientos paliativos o médicos agresivos obviando la cirugía en este grupo de pacientes de edad más avanzada [45]. El aumento de la esperanza de vida junto con la mayor realización de pruebas de imagen en toda la población ante mínimos síntomas neurológicos tipo cefalea, mareos y vértigos hace que cada vez diagnostiquemos pacientes más mayores con esta patología, sin olvidar que existe un pico de incidencia entre los 70-75 años. En nuestra muestra la media de edad de los pacientes era de 62 años, obteniendo como mejor umbral pronóstico en los pacientes menores de 72 años ($p<0,001$). Además también se observó que en los pacientes mayores de 72 años, la cirugía por pequeña que fuera, incrementaba la supervivencia en mediana en 8 meses ($p = 0,002$) con respecto a los pacientes solo biopsiados con tratamiento adyuvante posterior [82],[45]. En resumen, los pacientes >72 años, aunque parten de un peor pronóstico inicial por su edad, se benefician de la resección quirúrgica del tumor, por pequeña que ésta sea.

Respecto al tipo de cirugía realizada, y a diferencia de la mayoría de los estudios publicados, nosotros también hemos incluido a los pacientes biopsiados en el estudio lo que asemeja nuestra muestra a la realidad de la práctica clínica habitual, ya que desafortunadamente no siempre es posible realizar una resección quirúrgica debido a comorbilidades importante ó localización del tumor en áreas elocuentes.

En nuestro estudio se han observado diferencias significativas en supervivencia entre los pacientes resecados (resección total y parcial) frente a los biopsiados, lo que va acorde con la literatura existente [67][37], [39]. Además hemos observado beneficio en la resección frente a la biopsia incluso en los pacientes mas mayores de la muestra, también en línea con la literatura existente[82] [39]. Al comparar supervivencias al año en los pacientes con resección parcial frente a la biopsia, Brown et al.[39] observa en su meta-análisis que cualquier resección comparada con la biopsia muestra mejoría al año y a los dos años estadísticamente significativa($p < 0,001$), siendo el beneficio menos importante para los pacientes con resección incompleta comparados con la completa. En el estudio de Sanai [37] de 2011 también observan una relación lineal entre el porcentaje de resección (EOR) y la supervivencia. No obstante, no podemos olvidar que al tratarse de estudios retrospectivos y dada la variabilidad de la definición de resección completa (EOR), se producen superposición de poblaciones de EOR ($>78\%$, $>80\%$, $>90\%$) y continua sin estar claro que umbrales aplicar como límite para definir la resección completa o la parcial.

Por ejemplo en el estudio de Lamborn et al. [80] consideran biopsia cuando la EOR $<10\%$; resección parcial cuando la EOR esta entre el 10-90% y resección completa cuando la EOR $>90\%$. Uno de los posibles problemas que incluye esta definición es que la resección parcial abarca un amplio rango de EOR (10-90%) generando una población muy heterogénea dentro de este grupo con pacientes, quizás por eso en nuestra muestra no encontramos diferencias entre la resección parcial y la completa, porque la mayoría de las resecciones parciales de nuestra muestra están por encima del 80% .

Esto es todavía más importante teniendo en cuenta que solamente se consigue la resección completa en un tercio (33-37%)[83] de los pacientes con GBM dada su naturaleza infiltrante; hecho que también sucede en nuestro estudio. El estudio de Bette et al. [67] observa que dentro del subgrupo de pacientes con resección parcial, existe un incremento de supervivencia significativo en los pacientes con VTR $< 2,66$ cc, lo mismo que observa Sales et al. [71] en su estudio donde la mayor reducción del riesgo de fallecimiento se produce con VTR <15 cc (HR=0.295; 95% IC (0.089-0.978); $P=0,046$) incluso en los pacientes sin metilación del promotor MGMT que asocian peor respuesta a Temozolomida y que suponen cerca del 60% de los pacientes con GBM.

Sin embargo, también hay algún estudio que ha cuestionado el rol pronóstico de la resección incompleta frente a la biopsia; en la era del tratamiento adyuvante. Un ejemplo es el estudio alemán de Kreth et al.[72] publicado en 2013 donde no obtiene diferencias significativas entre las supervivencias de los pacientes con resecciones parciales frente a las biopsias. Esto puede ser debido a su definición de resección incompleta como cualquier realce postquirúrgico con un volumen mayor al voxel en la secuencia T1 postcontraste. Esto genera un grupo muy heterogéneo en las resecciones incompletas ya que no sabemos cuantas de ellas tienen un volumen tumoral residual muy alto o muy bajo. Ya que, si la muestra tiene la mayoría de los pacientes con resección parcial con VTR muy altos, esto la asemejaría a la biopsia y quizás por ese motivo no encuentran diferencias de supervivencia en ambos grupos. Además, obtienen la mejor supervivencia en pacientes biopsiados con metilación del promotor MGMT que ya sabemos que son los que asocian una mejor respuesta a los agentes alquilantes.

Trifiletti et al.[40] en 2017 no define con claridad los criterios para ubicar a los pacientes en resección completa vs parcial refiriendo que la EOR se basa en los “detalles de la resección quirúrgica” y admitiendo que carecen de EOR/VTR en las limitaciones del estudio. Si bien, concluye que la resección completa confiere la mejor supervivencia seguida de la resección parcial y finalmente la biopsia, lo que estaría acorde con los resultados de nuestro estudio y con la tendencia de realizar una resección segura lo más amplia posible, es decir una cirugía citorrreductora que tiene mejores resultados que la ausencia de resección.

Por otro lado, la evaluación del grado de concordancia entre el neurocirujano y el neurorradiólogo acerca de la extensión de la resección fue sustancial (índice de Kappa de 0,7). Es decir, existía una concordancia sustancial entre el grado de resección referida en el protocolo quirúrgico con respecto al tumor residual/ ausencia del mismo, referido en el informe radiológico de la RM postquirúrgica precoz.

No obstante, no debemos olvidar que el grado de resección realizada va determinada en gran medida por la localización de la tumoración. Ya en el estudio de Lacroix et al.[53] refieren que la extensión de la resección óptima depende del tamaño del tumor y su localización; además del estadio general del paciente y la pericia del neurocirujano.

En varios artículos clasifican el tumor en función del lóbulo donde se centraba el GBM [84][67][76] siendo las localizaciones más frecuentes frontal, temporal, parietal y en menor medida la occipital. Las localizaciones menos frecuentes son el hipocampo, los ganglios basales y cuerpo calloso. Al dividir las localizaciones más y menos frecuentes en dos grupos, hemos observado un incremento significativo en la supervivencia de 8 meses entre las localizaciones más frecuentes (frontal, temporal, parietal y occipital) con respecto a las menos frecuentes (ganglios basales, hipocampo y cuerpo calloso), estadísticamente significativo y al comparar unas con otras; un dato interesante es que la localización occipital presentaba la mejor mediana de supervivencia (34 meses) casi 4 veces más que la media del supervivencia del resto de ubicaciones (9,5 meses) con diferencias estadísticamente significativas entre la ubicación occipital con respecto a la temporal($p=0,001$); parietal($p=0,001$), ganglios basales ($p=0,025$) y cuerpo calloso($p=0,001$). Sin embargo estos datos deben ser tomados en cuenta con cautela, dada el pequeño número de pacientes en determinadas localizaciones que hacen menos equiparable la comparación de unas regiones con otras.

El VTP inicial también era menor en la localización occipital que en el resto de las localizaciones (16,13cc de mediana), con resecciones amplias en la mayoría de los casos (83,27% de EOR) y mediana de VRT de 1,4cc. Una teoría podría ser que la localización occipital presentara clínica más limitante con alteraciones visuales que haría que estos pacientes consultaran antes y por tanto la prueba de imagen se realizara de manera más precoz que en el resto de las localizaciones. Curiosamente el grupo de pacientes con GBM occipital tienen un VTP más pequeño y resecciones prácticamente completas por lo que podría ser una localización con mejor pronóstico a priori, si bien estos datos deben ser interpretados con cautela al tratarse de un subgrupo pequeño dentro de nuestra muestra ($n=10$).

Respecto al hemisferio cerebral en el que se ubica predominantemente la lesión, no se han observado diferencias significativas en supervivencia entre el derecho vs izquierdo ($p=0,927$) similar a lo referido por Awad et al.[84], sin embargo si se observan diferencias estadísticamente significativas con una peor supervivencia para los GBM bilaterales que

cruzan línea media, con respecto a al resto, lo que es lógico ya que la afectación bilateral dificulta la resección máxima segura disminuyendo la EOR.

La mayoría de los artículos no sólo divide las ubicación de los GBM por lóbulos sino también realizando una clasificación más funcional como la de Sawaya et al. [60] ya que esto va ligado a la posibilidad de realizar una EOR más o menos amplia.

La clasificación de Sawaya et al. [60] divide a los pacientes en: a) tumor en zona elocuente (ZE), a las localizadas en corteza sensorial o motora, centro del habla/visual, capsula interna, ganglios basales, tálamo-hipotálamo, tronco del encéfalo; b) tumor próximo a zona elocuente (PZE) a los GBM cerca de la corteza sensorial o motora, próximos a la cisura calcarina ó cerca del centro del habla/cuerpo calloso y por último c) tumor en zona no elocuente (NE), a los localizados en región polar del lóbulo frontal y temporal y región parieto-occipital derecha. Los tumores en zonas elocuentes suelen conllevar la biopsia/resección parcial para evitar el daño neurológico, mientras que las lesiones en áreas no elocuentes pueden ser reseçadas de manera más agresiva.

Nuestro estudio va en línea con los de Sawaya y Lacroix et al. [60],[53] ya que la media de EOR para los GBM en zonas no elocuentes (NE) fue del 98%, en PZE del 69% y en las elocuentes del 49%. Además, hemos observado diferencias estadísticamente significativas en supervivencia para los GBM en zonas NE con respecto a los ubicados ZE y también entre NE y PZE ($p=0,016$), ésta última se podría explicar por la presencia de áreas de asociación que rodean las zonas elocuentes, lo que también limitaría la resección completa sin causar déficit neurológico en las PZE. Mueller et al.[85] observó que, utilizando los mapas corticales funcionales de la RM, no se observaban déficits neurológicos en las resecciones con márgenes de $> 2\text{cm}$ de la corteza elocuente (probablemente nuestra zona NE), y se daban en el 33% de los casos con márgenes de resección a 1-2cm de la corteza elocuente. Por ultimo observaron déficits neurológicos en el 50% de los casos en el que los márgenes estaban a $< 1\text{cm}$ de la corteza elocuente, de ahí que las regiones PZE también obtengan peor supervivencia en nuestro estudio[76][71].

Respecto al tratamiento médico adyuvante, desde el año 2005 donde Stupp et al. [34] demostró que la radioterapia y quimioterapia concomitante postquirúrgica aumentaba la supervivencia en los pacientes con GBM primario, se ha venido usando dicho esquema terapéutico con buenos resultados. En nuestro estudio se ofreció el tratamiento adyuvante según el protocolo Stupp a todos los pacientes, sin embargo 3 de ellos mostraron rechazo expreso a la radioterapia adyuvante y recibieron únicamente Temozolomida y a 5 pacientes no les fue posible completar los ciclos de Temozolomida por mala tolerancia debido a trombopenia durante el seguimiento. En 9 pacientes no fue posible administrar ni RT ni QT por mala tolerancia inicial a ambos. No obstante, debido a los pocos pacientes que no logran completar el tratamiento, los resultados obtenidos en nuestro estudio han sido concordantes con la literatura existente, ya que los pacientes de nuestra muestra tratados con quimio y radioterapia según el esquema Stupp son los que han obtenido una mejor supervivencia comparados con los que no reciben ninguno de los dos y con los que reciben sólo uno de ellos ($p<0,05$). Además, un dato interesante, es que no se observaron diferencias significativas en supervivencia entre recibir RT con respecto a los pacientes que no reciben ni RT ni QT por comorbilidad importante/rechazo expreso pero sí entre recibir QT (Temozolomida) frente a no recibir ni QT ni RT($p<0,05$). De todas maneras, este ultimo resultado debe ser interpretado con cautela ya que en nuestro estudio solamente hay 3 pacientes que reciben sólo QT; en el grupo de los que sólo recibe RT hay 5 pacientes y solamente en 9 pacientes no se pudo administrar el tratamiento de RT y QT adyuvante.

La Escala de Karnofsky postquirúrgica (KPS)_mide con 11 puntos el nivel de actividad del paciente [86]; otro de los parámetros que se tienen en cuenta ya que el objetivo es aumentar la supervivencia con la mejor calidad de vida posible posterior a la cirugía. Además de constituir una ayuda en la valoración del tratamiento adyuvante, el KPS ha demostrado también tener un valor pronóstico predictor de supervivencia como refieren múltiples estudios[63], [67], [71] [80]. En nuestro estudio la mayoría del paciente obtuvo un KPS postquirúrgico > 60 es decir, se trataba de pacientes que requerían asistencia ocasional, pero eran capaces del cuidado personal en la mayoría de sus necesidades, presentando dicho grupo un incremento en mediana de supervivencia de 6 meses con respecto a los pacientes con KPS<60.

En el apartado de correlaciones entre las distintas variables del estudio únicamente hemos obtenido una correlación lineal entre VTR y EOR ($p<0,001$), ya que EOR define la eficacia quirúrgica que también se ve reflejada en el VTR y entre la impresión intraoperatoria del neurocirujano (I_Qx) y la valoración del radiólogo en las imágenes de la RM postquirúrgica (RM_Qx). Es decir, cuando el cirujano refiere resección completa, el radiólogo lo confirma en la mayoría de los casos, entendiendo como resección completa un VTR <1cc.

En los últimos artículos de la OMS/WHO (2016 y 2021) [56] [1] la clasificación de los GBM esta basada en la identificación de marcadores moleculares incluidos lo que tiene una importante repercusión pronóstica. Inicialmente se estudiaron las mutaciones en el gen de la Isocitrato Deshidrogenasa (IDH 1 y 2) concluyendo varios estudios como el de Yan et al[87] que los pacientes con mutación IDH1/2 tenían un mejor pronóstico (35 vs 14 meses de supervivencia) que los pacientes con IDH no mutado o wildtype y también que las mutaciones en este gen se asociaban más frecuencia con GBM secundarios. Por ello, en nuestro estudio excluimos a los pacientes con mutación IDH 1 y 2, con el fin de obtener una muestra más homogénea y con un pronóstico similar. Nuestra muestra por tanto se limita los pacientes con glioblastomas wildtype (no mutados) con peor supervivencia que el resto.

También existen varios estudios recientes tratando de relacionar supervivencia y metilación del promotor MGMT en GBM. La metilación de este promotor MGMT parece asociarse a una mayor sensibilidad a agentes alquilantes como la TMZ. En el meta-análisis de Binabaj et al.[14] publicado en 2018 que revisa los datos de 34 estudios concluye que los pacientes con metilación en el promotor MGMT tienen mejor supervivencia comparados con los pacientes no metilados. En el estudio de Katsigianis et al.[16] publicado en marzo de 2021 correlaciona el estado del promotor MGMT con umbrales de EOR y RTV para un incremento de supervivencia en una muestra de 186 pacientes concluyendo que EOR es un factor pronóstico independiente de supervivencia para los GBM no metilados donde con un umbral del 70% ya existiría un incremento de supervivencia (recordemos que los GBM no metilados suponen el 60% de los GBM y tendrían peor pronóstico inicial al responder peor a los tratamientos adyuvantes). VTR, KPS y la edad serían factores pronósticos independientes para los GBM metilados con un umbral para VTR de 1cc; apoyando una vez más la doctrina de la máxima resección segura posible frente a la de reseca “ todo ó nada”[36].

En el estudio de 2018 de Sharma et al.[88] correlaciona EOR, VTR con la metilación del promotor MGMT en 233 pacientes concluyendo que VTR <10cc y el estado de MGMT son predictores independientes de supervivencia libre de enfermedad pero no se asocian de manera significativa con una mayor supervivencia global, como ocurre en nuestro estudio donde no observamos diferencias significativas en supervivencia entre los pacientes

metilados frente a los no metilados. Sin embargo, EOR>86%, KPS>70 y QT y RT concurrentes eran predictores independientes de supervivencia y progresión libre de enfermedad en el análisis multivariable. En 2019 Sales et al. [71] investiga 126 pacientes para determinar si existe asociación entre VTR y supervivencia en pacientes sin metilación del promotor MGMT, observando que el umbral con menor riesgo de fallecimiento era un VTR<15cc; sin embargo no observa aumento de supervivencia significativo en las resecciones completas en los pacientes no metilados; lo que iría acorde con el estudio referido anteriormente Katsigianis et al.[16], que concluye que VTR es un factor pronóstico independiente para los GBM metilados mientras que EOR lo es para los no metilados. No obstante, observa que el VTR sí se asocia fuertemente con la supervivencia.

En nuestro estudio no se observaron diferencias significativas ($p=0.41$) en supervivencia en los pacientes con metilación del promotor MGMT (43 pacientes) frente a los no metilados (21 pacientes), quizás por el pequeño tamaño de la muestra ya que sólo disponíamos de dicha información molecular en la mitad de los casos ya que este dato empezó a determinarse de manera más reglada a partir de la publicación de la WHO 2016[56] y en nuestra muestra existen pacientes incluidos desde el año 2011. Concretamente el 43% de los casos ($n=56$) se diagnosticaron antes de 2016 teniendo en cuenta la publicación de la WHO de 2007[89], vigente en ese momento, lo que podría explicar que desconozcamos el estado de la metilación del promotor MGMT en aproximadamente la mitad de los pacientes de la muestra. Este problema le ha ocurrido también a Ellingson et al. que sólo consigue el dato en el 13% de los casos (nosotros disponemos del dato en el 50% de los pacientes de la muestra) y también a Bette et al. que sólo consigue el estado de metilación en 83/209 (40% de la muestra).

Respecto a la sobre-expresión del EGFR en los GBM, parece que podría ser otro biomarcador con repercusión clínica. Éste dato ha sido utilizado para predecir respuesta al tratamiento en los pacientes con terapias con EGFR como diana terapéutica[13]. No obstante, en nuestro estudio sólo disponíamos de información acerca de su sobre-expresión/ no amplificación en 6 pacientes de la muestra, por lo que no pudimos realizar cálculos ni comparaciones entre los mismos.

Dado que se trata de un estudio multicéntrico (recordamos que 99 pacientes procedían de nuestro centro, 24 de la comunidad de Madrid y sólo 4 de hospitales del resto de la península) también valoramos si existían diferencias en función del lugar donde se realizaba la cirugía. Comparando nuestro centro con el resto, no se observan diferencias significativas de supervivencia en función del hospital donde se operaba el paciente ($p=0,90$), si bien la mayoría de los pacientes fueron operados en nuestro centro (99) y los 24 remitidos de la comunidad, si precisaban de segunda cirugía, también se realizaba en nuestro centro, y ése VTR era el que se tenía en cuenta finalmente. Tampoco se observaron diferencias significativas en supervivencia en los pacientes operados en menos de 2 días desde la RM pre quirúrgica, con respecto a los que se operaban más allá de los dos días, siendo la mediana de tiempo entre el diagnóstico y la cirugía en nuestra muestra de 6 días, lo que está en línea con lo publicado en el artículo de Müller et al. [90] en el que tampoco encuentra diferencias significativas en supervivencia en los pacientes con más tiempo de espera hasta la cirugía (máximo tolerable 1 mes), eso sí, dando preferencia a los pacientes que precisan una cirugía urgente (bajo KPS y volumen tumorales altos) frente a los pacientes con posibilidad de realizar cirugía programada (KPS altos y volumen tumorales pequeños sin datos de hipertensión intracraneal).

Finalmente y revisando lo publicado, nuestro estudio es uno de los pocos que analizan una muestra con datos volumétricos homogéneos, al proceder la mayoría de los pacientes de

dos hospitales principales con protocolos de adquisición de las secuencias de RM estandarizados entre ellos y con GBM IDHwt o no mutado. Además probablemente sea el único cuya segmentación ha sido realizada por el mismo radiólogo en todos los casos tanto en la RM pre como en la postquirúrgica, lo que evita la variabilidad interobservador en la segmentación manual. Además nuestro estudio va en línea con lo publicado en glioblastomas centrados en zonas elocuentes, que suponen un desafío quirúrgico incluso para los más expertos, y que son subsidiarios de resección subtotal en la mayoría de los casos para evitar el daño neurológico severo. En estos casos, hemos obtenido incrementos de supervivencia significativos de hasta 10 meses con EOR superiores al 51%, umbral que tampoco había sido referido con anterioridad.

6.1 Limitaciones y fortalezas del estudio

Nuestro estudio tiene varias limitaciones, siendo una de las más notables su carácter retrospectivo ya que el sesgo de selección no se puede descartar, como la falta de uniformidad en la información clínica, la falta de información del estado de la metilación del promotor MGMT en la mitad de los pacientes de la muestra ó los pacientes que se descartan por imágenes de RM sub-óptimas, sin embargo la realización de un ensayo clínico prospectivo en esta población probablemente no es factible ni ético [63] ya que hasta ahora la cirugía es el único tratamiento que ha demostrado mayor eficacia.

Otra de las limitaciones a reseñar sería el bajo poder estadístico de la muestra por el número limitado de pacientes incluidos en el estudio. Es bien conocido que las muestras pequeñas tienen un mayor riesgo de resultados falsos negativos, es decir errores tipo II. Sin embargo, se han realizado un análisis estadístico cuidadoso especialmente en lo que concierne a la supervivencia con riesgos relativos para su uso adecuado. Del mismo modo, el número limitado de pacientes incluidos en el estudio hace menos extrapolables los resultados a la población general, si bien nuestro estudio nos habla de la tendencia de los datos y al ser un estudio multicéntrico refleja más la práctica habitual en nuestro medio.

Además, nos hemos centrado en la segmentación del tumor captante, lo que infra estima la extensión de la infiltración del glioblastoma, si bien ésta es difícil de determinar dado su carácter parcheado y discontinuo no captante en las zonas más alejadas. No hemos tenido en cuenta la alteración de señal en el FLAIR al no disponer en la mayoría de los casos de la adquisición volumétrica de dicha secuencia y ante la dificultad que supone distinguir gliosis del edema y éste de los restos tumorales de manera precisa en dicha secuencia. Sin embargo, el tratamiento quirúrgico del GBM se sigue centrado predominantemente en la resección del tumor captante[39] y se asume que éste no es curativo debido al tipo de infiltración parcheado y discontinuo de este tumor.

Por un lado, existen varios factores que pueden causar variaciones en la determinación del volumen y deben ser tomadas en consideración como la resolución de la imagen, inclinación de la cabeza del paciente ó incluso la cantidad de contraste administrada y el tiempo de adquisición de la imagen tras su inyección. No obstante, nuestro software dispone de herramientas para compensar dichos parámetros que permiten alinear la cabeza en la posición correcta y la existencia de protocolos hace menos probable alteraciones en el tiempo de adquisición o en la administración del contraste, al menos en los pacientes procedentes de nuestro centro, que son la mayoría de la muestra.

Otra de las limitaciones de nuestro estudio es que no se tuvo en cuenta el tiempo en los pacientes re intervenidos para excluir sesgos de segundas líneas terapéuticas ni tampoco la supervivencia libre de enfermedad ni las recaídas, ya que únicamente se valoró la cirugía y el tratamiento adyuvante posterior inicial en la supervivencia.

Por último, no debemos olvidar el sesgo preoperatorio que dependiendo de la edad, localización del tumor y estado general puede llevar a los pacientes con peor estado general al grupo con mayor VTR, no obstante, en nuestro caso, todos los pacientes fueron revisados en el comité de Neuro-oncología multidisciplinar semanal donde se valoraba el caso en conjunto y se decidía el tratamiento de mayor beneficio para el paciente de manera individual y siempre con el objetivo de realizar la máxima resección posible segura.

Nuestro estudio también cuenta con algunas fortalezas como la división en dos grupos de los pacientes con resección total y parcial, según la imagen de RM y la exclusión de los pacientes IDH mutados del estudio para obtener una muestra más homogénea en cuanto a supervivencias se refiere. Además, al ser un estudio multicéntrico con pacientes procedentes de distintos centros a nivel nacional, se podría disminuir el sesgo de selección de los pacientes. Por último, la cuantificación del volumen tumoral se ha realizado sobre estudios volumétricos, no sobre RM bidimensionales como ocurre otros estudios como el de Xing et al.[91]

No obstante, estos resultados necesitan ser confirmados con cohortes prospectivas ó retrospectivas más numerosas. Desafortunadamente, la adquisición de datos basados en volumetría consume tiempo de radiólogo y no esta extendido a la práctica diaria en nuestro medio. Además, son necesarios más estudios en función de los distintos tipos de GBM que proporcionarían información fenotípica de la heterogeneidad tumoral in vivo lo que permitiría realizar un tratamiento individualizado a cada paciente.



CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

Los resultados de este estudio nos han permitido completar y validar los resultados previamente publicados, por lo que nos llevan a concluir que:

1. El volumen tumoral residual es un factor pronóstico robusto e independiente en los pacientes con GBM. Su cálculo, no consume mucho tiempo de radiólogo y se podría incluir de manera sistemática en los informes estructurados postquirúrgicos ayudando así en la monitorización de la eficacia del tratamiento adyuvante.
2. Ni el volumen tumoral ni la superficie tumoral pre quirúrgicas aportan información pronóstica, es decir, no se observa relación entre mayor volumen tumoral inicial con un peor pronóstico.
3. La Extensión de la Resección es un parámetro que refleja la eficacia quirúrgica y también un factor pronóstico importante, pero menos independiente que el volumen tumoral residual, al depender directamente del volumen tumoral prequirúrgico y de la variabilidad en la definición de resección completa/parcial según estudios e investigadores.
4. En pacientes mayores de 72 años existe un incremento de la supervivencia en los pacientes operados, por pequeña que sea la resección, frente a los únicamente biopsiados; lo que apoyaría la resección frente a la biopsia incluso en los pacientes de edad más avanzada.
5. Los pacientes reseccionados han obtenido mejor supervivencia frente a los biopsiados aunque no la resección completa frente a la parcial, porque la mayoría de las resecciones parciales han sido muy extensas.
6. Existe una buena concordancia entre la extensión de la resección y el volumen tumoral residual así como entre los informes de neurocirujanos y neurorradiólogos.
7. Los glioblastomas localizados en lóbulos cerebrales tienen mejor supervivencia que los situados en ganglios basales ó cuerpo calloso, siendo la localización occipital la de mejor supervivencia. Tanto los glioblastomas en zonas elocuentes como los próximos a zonas elocuentes tienen peor supervivencia comparados con los ubicados en zonas no elocuentes.

8. FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Las últimas líneas de investigación no sólo valoran la RM postquirúrgica precoz, sino que también están valorando la relación de la RM realizada antes de la administración de la radioterapia con la supervivencia como el estudio De Barros et al. [92] publicado en 2020 que sugiere que la RM pre-radioterapia podría ser más predictiva de supervivencia en los pacientes con GBM resecaados.

Otra de las futuras líneas de investigación podría ser la valoración del porcentaje del Ki-67 en cada caso ya que es un índice proliferativo que nos habla de la proliferación tumoral como ya refieren algunos artículos como el de Henker et al. [93] que concluye en su estudio de 152 pacientes IDHwt que los pacientes con GBM con Ki-67 <20% presentan una mejor supervivencia que los pacientes con índices de proliferativos mayores.

En otro artículo publicado recientemente estudian el perfil molecular de los largos supervivientes con GBM grado IV IDHwt y apuntan a que éstos últimos presenta un mayor porcentaje de esfingomielina en su metabolismo, lo que disminuye la velocidad de crecimiento, la invasión y la angiogénesis [94] que puede ser otra de las futuras líneas de investigación a desarrollar.

De todas maneras, el futuro va encaminado a la individualización y personalización en el manejo de cada paciente de acuerdo a las características moleculares y fenotipo tumoral obtenidos a través de la Radiómica[95] que consiste en la extracción de un importante número de características cuantitativas que describen la intensidad, textura, geometría y otros parámetros no detectables por el ojo humano, a partir de la imagen del tumor en la RM. Estas características se usan para construir modelos predictivos para el diagnóstico, pronóstico y respuesta terapéutica. Estos modelos están empezando a combinar con información clínica, biológica, genética y proteómica del paciente lo que está aumentando su reproducibilidad. Uno de los retos para llegar al objetivo de la medicina personalizada de precisión será determinar qué pacientes se pueden beneficiar de nuevas estrategias terapéuticas y cómo monitorizar si existe respuesta a los mismos. ; Para ello, la Radiómica será vital ya que se basa en información biomédica no invasiva a través del análisis de la imagen tumoral en RM que ya se realiza de rutina en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con glioblastoma.



BIBLIOGRAFÍA

9. BIBLIOGRAFÍA

- [1] D. N. Louis *et al.*, “The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary,” *Neuro-Oncology*, vol. 23, no. 8, pp. 1231–1251, Aug. 2021, doi: 10.1093/neuonc/noab106.
- [2] Department of Neurosurgery, University Hospitals Leuven, Leuven, Belgium and S. De Vleeschouwer, Eds., *Glioblastoma*. Codon Publications, 2017. doi: 10.15586/codon.glioblastoma.2017.
- [3] M. Koshy *et al.*, “Improved survival time trends for glioblastoma using the SEER 17 population-based registries,” *J Neurooncol*, vol. 107, no. 1, pp. 207–212, Mar. 2012, doi: 10.1007/s11060-011-0738-7.
- [4] D. Strepkos, M. Markouli, A. Klonou, C. Piperi, and A. G. Papavassiliou, “Insights in the immunobiology of glioblastoma,” *J Mol Med (Berl)*, vol. 98, no. 1, pp. 1–10, Jan. 2020, doi: 10.1007/s00109-019-01835-4.
- [5] J. Undabeitia *et al.*, “Costes indirectos asociados al glioblastoma. Experiencia en un centro,” *Neurología*, vol. 33, no. 2, pp. 85–91, Mar. 2018, doi: 10.1016/j.nrl.2016.05.003.
- [6] H.-M. Nguyen, K. Guz-Montgomery, D. B. Lowe, and D. Saha, “Pathogenetic Features and Current Management of Glioblastoma,” *Cancers (Basel)*, vol. 13, no. 4, p. 856, Feb. 2021, doi: 10.3390/cancers13040856.
- [7] A. Sharma and J. J. Graber, “Overview of prognostic factors in adult gliomas,” *Annals of Palliative Medicine*, vol. 10, no. 1, Art. no. 1, Jan. 2021, doi: 10.21037/apm-20-640.
- [8] D. A. Gutman *et al.*, “MR imaging predictors of molecular profile and survival: multi-institutional study of the TCGA glioblastoma data set,” *Radiology*, vol. 267, no. 2, pp. 560–569, 2013, Accessed: May 05, 2017. [Online]. Available: <http://pubs.rsna.org/doi/abs/10.1148/radiol.13120118>
- [9] C. A. Castañeda *et al.*, “Glioblastoma: análisis molecular y sus implicancias clínicas,” *Rev Peru Med Exp Salud Publica*, vol. 32, no. 2, p. 316, Jun. 2015, doi: 10.17843/rpmesp.2015.322.1627.
- [10] H. Ohgaki and P. Kleihues, “The definition of primary and secondary glioblastoma,” *Clin Cancer Res*, vol. 19, no. 4, pp. 764–772, Feb. 2013, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-3002.
- [11] R. Li *et al.*, “Genetic and clinical characteristics of primary and secondary glioblastoma is associated with differential molecular subtype distribution,” *Oncotarget*, vol. 6, no. 9, pp. 7318–7324, Jan. 2015, doi: 10.18632/oncotarget.3440.
- [12] R. G. W. Verhaak *et al.*, “Integrated Genomic Analysis Identifies Clinically Relevant Subtypes of Glioblastoma Characterized by Abnormalities in PDGFRA, IDH1, EGFR, and NF1,” *Cancer Cell*, vol. 17, no. 1, pp. 98–110, Jan. 2010, doi: 10.1016/j.ccr.2009.12.020.
- [13] M. K. Nicholas, R. V. Lukas, N. F. Jafri, L. Faoro, and R. Salgia, “Epidermal Growth Factor Receptor–Mediated Signal Transduction in the Development and Therapy of Gliomas,” *Clin Cancer Res*, vol. 12, no. 24, pp. 7261–7270, Dec. 2006, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-0874.
- [14] M. M. Binabaj *et al.*, “The prognostic value of MGMT promoter methylation in glioblastoma: A meta-analysis of clinical trials,” *J Cell Physiol*, vol. 233, no. 1, pp. 378–386, Jan. 2018, doi: 10.1002/jcp.25896.
- [15] G. Iliadis *et al.*, “Volumetric and MGMT parameters in glioblastoma patients: survival analysis,” *BMC cancer*, vol. 12, no. 1, p. 3, 2012, Accessed: May 05, 2017. [Online]. Available: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2407->

- [16] K. S *et al.*, “MGMT-Positive vs MGMT-Negative Patients With Glioblastoma: Identification of Prognostic Factors and Resection Threshold,” *Neurosurgery*, vol. 88, no. 4, Mar. 2021, doi: 10.1093/neuros/nyaa562.
- [17] M. Aubry *et al.*, “‘From the core to beyond the margin’: a genomic picture of glioblastoma intratumor heterogeneity,” *Oncotarget*, vol. 6, no. 14, pp. 12094–12109, Apr. 2015, Accessed: Sep. 16, 2021. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4494925/>
- [18] R. Kalluri and R. A. Weinberg, “The basics of epithelial-mesenchymal transition,” Jun. 01, 2009. <https://www.jci.org/articles/view/39104/pdf> (accessed Sep. 21, 2021).
- [19] B. K. Ahir, H. H. Engelhard, and S. S. Lakka, “Tumor Development and Angiogenesis in Adult Brain Tumor: Glioblastoma,” *Mol Neurobiol*, vol. 57, no. 5, pp. 2461–2478, May 2020, doi: 10.1007/s12035-020-01892-8.
- [20] J. R. Kane, “The Role of Brain Vasculature in Glioblastoma,” *Mol Neurobiol*, vol. 56, no. 9, pp. 6645–6653, Sep. 2019, doi: 10.1007/s12035-019-1561-y.
- [21] D. J. Brat and E. G. Van Meir, “Vaso-occlusive and prothrombotic mechanisms associated with tumor hypoxia, necrosis, and accelerated growth in glioblastoma,” *Lab Invest*, vol. 84, no. 4, pp. 397–405, Apr. 2004, doi: 10.1038/labinvest.3700070.
- [22] J. Zamecnik, “The extracellular space and matrix of gliomas,” *Acta Neuropathol*, vol. 110, no. 5, pp. 435–442, Nov. 2005, doi: 10.1007/s00401-005-1078-5.
- [23] A. Louveau, T. H. Harris, and J. Kipnis, “Revisiting the Mechanisms of CNS Immune Privilege,” *Trends in Immunology*, vol. 36, no. 10, pp. 569–577, Oct. 2015, doi: 10.1016/j.it.2015.08.006.
- [24] A. Aspelund *et al.*, “A dural lymphatic vascular system that drains brain interstitial fluid and macromolecules,” *J Exp Med*, vol. 212, no. 7, pp. 991–999, Jun. 2015, doi: 10.1084/jem.20142290.
- [25] A. Louveau *et al.*, “Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels,” *Nature*, vol. 523, no. 7560, pp. 337–341, Jul. 2015, doi: 10.1038/nature14432.
- [26] L. Pinton *et al.*, “The immune suppressive microenvironment of human gliomas depends on the accumulation of bone marrow-derived macrophages in the center of the lesion,” *J Immunother Cancer*, vol. 7, p. 58, Feb. 2019, doi: 10.1186/s40425-019-0536-x.
- [27] S. K. Singh *et al.*, “Identification of human brain tumour initiating cells,” *Nature*, vol. 432, no. 7015, pp. 396–401, Nov. 2004, doi: 10.1038/nature03128.
- [28] J. M. Heddleston, Z. Li, R. E. McLendon, A. B. Hjelmeland, and J. N. Rich, “The hypoxic microenvironment maintains glioblastoma stem cells and promotes reprogramming towards a cancer stem cell phenotype,” *Cell Cycle*, vol. 8, no. 20, pp. 3274–3284, Oct. 2009, doi: 10.4161/cc.8.20.9701.
- [29] Y. Piao *et al.*, “Glioblastoma resistance to anti-VEGF therapy is associated with myeloid cell infiltration, stem cell accumulation, and a mesenchymal phenotype,” *Neuro Oncol*, vol. 14, no. 11, pp. 1379–1392, Nov. 2012, doi: 10.1093/neuonc/nos158.
- [30] S. Pinet *et al.*, “TrkB-containing exosomes promote the transfer of glioblastoma aggressiveness to YKL-40-inactivated glioblastoma cells,” *Oncotarget*, vol. 7, no. 31, pp. 50349–50364, Aug. 2016, doi: 10.18632/oncotarget.10387.
- [31] J. Gourlay, A. P. Morokoff, R. B. Luwor, H.-J. Zhu, A. H. Kaye, and S. S. Stylli, “The emergent role of exosomes in glioma,” *J Clin Neurosci*, vol. 35, pp. 13–23, Jan. 2017, doi: 10.1016/j.jocn.2016.09.021.
- [32] P. Lundy *et al.*, “The role of imaging for the management of newly diagnosed glioblastoma in adults: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline update,” *J Neurooncol*, vol. 150, no. 2, pp. 95–120, Nov. 2020, doi: 10.1007/s11060-020-03597-3.
- [33] S. Cha *et al.*, “Differentiation of Glioblastoma Multiforme and Single Brain

Metastasis by Peak Height and Percentage of Signal Intensity Recovery Derived from Dynamic Susceptibility-Weighted Contrast-Enhanced Perfusion MR Imaging,” *American Journal of Neuroradiology*, vol. 28, no. 6, pp. 1078–1084, Jun. 2007, doi: 10.3174/ajnr.A0484.

[34] R. Stupp *et al.*, “Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma,” *The New England Journal of Medicine*, p. 10, 2005.

[35] M. J. Glantz *et al.*, “Practice parameter: Anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors [RETIRED]: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology,” *Neurology*, vol. 54, no. 10, pp. 1886–1893, May 2000, doi: 10.1212/WNL.54.10.1886.

[36] Y. M. Li, D. Suki, K. Hess, and R. Sawaya, “The influence of maximum safe resection of glioblastoma on survival in 1229 patients: Can we do better than gross-total resection?,” *Journal of Neurosurgery*, vol. 124, no. 4, pp. 977–988, Apr. 2016, doi: 10.3171/2015.5.JNS142087.

[37] N. Sanai, M.-Y. Polley, M. W. McDermott, A. T. Parsa, and M. S. Berger, “An extent of resection threshold for newly diagnosed glioblastomas: Clinical article,” *Journal of Neurosurgery*, vol. 115, no. 1, pp. 3–8, Jul. 2011, doi: 10.3171/2011.2.JNS10998.

[38] D. Orringer *et al.*, “Extent of resection in patients with glioblastoma: limiting factors, perception of resectability, and effect on survival,” *Journal of Neurosurgery*, vol. 117, no. 5, pp. 851–859, Nov. 2012, doi: 10.3171/2012.8.JNS12234.

[39] T. J. Brown *et al.*, “Association of the Extent of Resection With Survival in Glioblastoma: A Systematic Review and Meta-analysis,” *JAMA Oncology*, vol. 2, no. 11, p. 1460, Nov. 2016, doi: 10.1001/jamaoncol.2016.1373.

[40] D. M. Trifiletti, C. Alonso, S. Grover, C. E. Fadul, J. P. Sheehan, and T. N. Showalter, “Prognostic Implications of Extent of Resection in Glioblastoma: Analysis from a Large Database,” *World Neurosurgery*, vol. 103, pp. 330–340, Jul. 2017, doi: 10.1016/j.wneu.2017.04.035.

[41] J. Pallud *et al.*, “Direct electrical bipolar electrostimulation for functional cortical and subcortical cerebral mapping in awake craniotomy. Practical considerations,” *Neurochirurgie*, vol. 63, no. 3, pp. 164–174, Jun. 2017, doi: 10.1016/j.neuchi.2016.08.009.

[42] P. P. Panciani, M. Fontanella, D. Garbossa, A. Agnoletti, A. Ducati, and M. Lanotte, “5-aminolevulinic acid and neuronavigation in high-grade glioma surgery: results of a combined approach,” *Neurocirugía*, vol. 23, no. 1, pp. 23–28, Jan. 2012, doi: 10.1016/j.neucir.2012.04.003.

[43] T. -m Qiu *et al.*, “Real-Time Motor Cortex Mapping for the Safe Resection of Glioma: An Intraoperative Resting-State fMRI Study,” *American Journal of Neuroradiology*, vol. 38, no. 11, pp. 2146–2152, Nov. 2017, doi: 10.3174/ajnr.A5369.

[44] L. Hrabalek *et al.*, “Resection versus biopsy of glioblastomas in eloquent brain areas,” *Biomedical Papers*, vol. 159, no. 1, pp. 150–155, Mar. 2015, doi: 10.5507/bp.2013.052.

[45] K. L. Chaichana *et al.*, “Supratentorial Glioblastoma Multiforme: The Role of Surgical Resection Versus Biopsy Among Older Patients,” *Annals of Surgical Oncology*, vol. 18, no. 1, pp. 239–245, Jan. 2011, doi: 10.1245/s10434-010-1242-6.

[46] M. R. Gilbert *et al.*, “Dose-Dense Temozolomide for Newly Diagnosed Glioblastoma: A Randomized Phase III Clinical Trial,” *J Clin Oncol*, vol. 31, no. 32, pp. 4085–4091, Nov. 2013, doi: 10.1200/JCO.2013.49.6968.

[47] D. Szczepanek, A. Marchel, M. Moskała, M. Krupa, P. Kunert, and T. Trojanowski, “Efficacy of concomitant and adjuvant temozolomide in glioblastoma treatment. A multicentre randomized study,” *Neurol Neurochir Pol*, vol. 47, no. 2, pp. 101–108, Apr. 2013, doi: 10.5114/ninp.2013.34398.

[48] E. Feng, C. Sui, T. Wang, and G. Sun, “Temozolomide with or without Radiotherapy in Patients with Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme: A Meta-

- Analysis,” *Eur Neurol*, vol. 77, no. 3–4, pp. 201–210, 2017, doi: 10.1159/000455842.
- [49] V. G. Kanas, E. I. Zacharaki, G. A. Thomas, P. O. Zinn, V. Megalooikonomou, and R. R. Colen, “Learning MRI-based classification models for MGMT methylation status prediction in glioblastoma,” *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, vol. 140, pp. 249–257, Mar. 2017, doi: 10.1016/j.cmpb.2016.12.018.
- [50] M. G. Hart, R. Garside, G. Rogers, K. Stein, and R. Grant, “Temozolomide for high grade glioma,” *Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 4, 2013, doi: 10.1002/14651858.CD007415.pub2.
- [51] Y. R. Lawrence *et al.*, “RADIATION DOSE–VOLUME EFFECTS IN THE BRAIN,” *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 76, no. 3 Suppl, pp. S20–S27, Mar. 2010, doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.02.091.
- [52] D. Xue and R. E. Albright, “Preoperative anaplastic glioma tumor volume effects on patient survival,” *Journal of Surgical Oncology*, vol. 72, no. 4, pp. 199–205, Dec. 1999, doi: 10.1002/(SICI)1096-9098(199912)72:4<199::AID-JSO4>3.0.CO;2-O.
- [53] M. Lacroix *et al.*, “A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival,” *Journal of Neurosurgery*, vol. 95, no. 2, pp. 190–198, Aug. 2001, doi: 10.3171/jns.2001.95.2.0190.
- [54] G. Iliadis *et al.*, “The Importance of Tumor Volume in the Prognosis of Patients with Glioblastoma: Comparison of Computerized Volumetry and Geometric Models,” *Strahlenther Onkol*, vol. 185, no. 11, pp. 743–750, Nov. 2009, doi: 10.1007/s00066-009-2015-7.
- [55] J. Pérez-Beteta *et al.*, “Glioblastoma: does the pre-treatment geometry matter? A postcontrast T1 MRI-based study,” *European Radiology*, vol. 27, no. 3, pp. 1096–1104, Mar. 2017, doi: 10.1007/s00330-016-4453-9.
- [56] D. N. Louis *et al.*, “The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary,” *Acta Neuropathologica*, vol. 131, no. 6, pp. 803–820, Jun. 2016, doi: 10.1007/s00401-016-1545-1.
- [57] D. N. Louis *et al.*, “The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system,” *Acta Neuropathol*, vol. 114, no. 2, pp. 97–109, Aug. 2007, doi: 10.1007/s00401-007-0243-4.
- [58] C. M. MacLeod, *Evaluation of chemotherapeutic agents*. New York: Columbia Univ. Press, 1949.
- [59] J. Lee, S. H. Park, and Y. Z. Kim, “Prognostic Evaluation of Neurological Assessment of the Neuro-Oncology Scale in Glioblastoma Patients,” *Brain Tumor Res Treat*, vol. 6, no. 1, p. 22, 2018, doi: 10.14791/btrt.2018.6.e1.
- [60] R. Sawaya, D. Schoppa, S. Z. Wu, and D. M. Wildrick, “Neurosurgical Outcomes in a Modern Series of 400 Craniotomies for Treatment of Parenchymal Tumors,” p. 12.
- [61] S. Haase *et al.*, “Mutant ATRX: uncovering a new therapeutic target for glioma,” *Expert Opin Ther Targets*, vol. 22, no. 7, pp. 599–613, Jul. 2018, doi: 10.1080/14728222.2018.1487953.
- [62] K. L. Chaichana *et al.*, “Establishing percent resection and residual volume thresholds affecting survival and recurrence for patients with newly diagnosed intracranial glioblastoma,” *Neuro-Oncology*, vol. 16, no. 1, pp. 113–122, Jan. 2014, doi: 10.1093/neuonc/not137.
- [63] M. M. Grabowski *et al.*, “Residual tumor volume versus extent of resection: predictors of survival after surgery for glioblastoma,” *Journal of Neurosurgery*, vol. 121, no. 5, pp. 1115–1123, Nov. 2014, doi: 10.3171/2014.7.JNS132449.
- [64] F. E. Harrell, R. M. Califf, D. B. Pryor, K. L. Lee, and R. A. Rosati, “Evaluating the Yield of Medical Tests,” *JAMA*, vol. 247, no. 18, pp. 2543–2546, May 1982, doi: 10.1001/jama.1982.03320430047030.
- [65] D. Mampre *et al.*, “Extending the resection beyond the contrast-enhancement for glioblastoma: feasibility, efficacy, and outcomes,” *Br J Neurosurg*, vol. 32, no. 5, pp. 528–

535, Oct. 2018, doi: 10.1080/02688697.2018.1498450.

[66] J. R. Landis and G. G. Koch, “The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data,” *Biometrics*, vol. 33, no. 1, p. 159, Mar. 1977, doi: 10.2307/2529310.

[67] S. Bette *et al.*, “Prognostic Value of Tumor Volume in Glioblastoma Patients: Size Also Matters for Patients with Incomplete Resection,” *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 25, no. 2, pp. 558–564, 2018, doi: 10.1245/s10434-017-6253-0.

[68] M. A. Hammoud, R. Sawaya, W. Shi, P. F. Thall, and N. E. Leeds, “Prognostic significance of preoperative MRI scans in glioblastoma multiforme,” *Journal of Neuro-Oncology*, vol. 27, no. 1, pp. 65–73, Jan. 1996, doi: 10.1007/BF00146086.

[69] J. K. Park *et al.*, “Scale to Predict Survival After Surgery for Recurrent Glioblastoma Multiforme,” *JCO*, vol. 28, no. 24, pp. 3838–3843, Aug. 2010, doi: 10.1200/JCO.2010.30.0582.

[70] B. M. Ellingson *et al.*, “Validation of postoperative residual contrast-enhancing tumor volume as an independent prognostic factor for overall survival in newly diagnosed glioblastoma,” *Neuro-Oncology*, vol. 20, no. 9, pp. 1240–1250, Aug. 2018, doi: 10.1093/neuonc/noy053.

[71] A. H. A. Sales *et al.*, “Role of postoperative tumor volume in patients with MGMT-unmethylated glioblastoma,” *Journal of Neuro-Oncology*, vol. 142, no. 3, pp. 529–536, May 2019, doi: 10.1007/s11060-019-03124-z.

[72] F.-W. Kreth *et al.*, “Gross total but not incomplete resection of glioblastoma prolongs survival in the era of radiochemotherapy†,” *Annals of Oncology*, vol. 24, no. 12, pp. 3117–3123, Dec. 2013, doi: 10.1093/annonc/mdt388.

[73] J. Coburger, J. Segovia, O. Ganslandt, F. Ringel, C. R. Wirtz, and M. Renovanz, “Counseling Patients with a Glioblastoma Amenable Only for Subtotal Resection: Results of a Multicenter Retrospective Assessment of Survival and Neurologic Outcome,” *World Neurosurgery*, vol. 114, pp. e1180–e1185, Jun. 2018, doi: 10.1016/j.wneu.2018.03.173.

[74] P. Y. M. Woo *et al.*, “Determining a cut-off residual tumor volume threshold for patients with newly diagnosed glioblastoma treated with temozolomide chemoradiotherapy: A multicenter cohort study,” *Journal of Clinical Neuroscience*, vol. 63, pp. 134–141, May 2019, doi: 10.1016/j.jocn.2019.01.022.

[75] K. L. Chaichana *et al.*, “When Gross Total Resection of a Glioblastoma Is Possible, How Much Resection Should Be Achieved?,” *World Neurosurgery*, vol. 82, no. 1, pp. e257–e265, Jul. 2014, doi: 10.1016/j.wneu.2014.01.019.

[76] M. M. Grabowski *et al.*, “Residual tumor volume versus extent of resection: predictors of survival after surgery for glioblastoma,” *J. Neurosurg.*, vol. 121, no. 5, pp. 1115–1123, Nov. 2014, doi: 10.3171/2014.7.JNS132449.

[77] M. Rahman *et al.*, “The effects of new or worsened postoperative neurological deficits on survival of patients with glioblastoma,” *J Neurosurg*, vol. 127, no. 1, pp. 123–131, Jul. 2017, doi: 10.3171/2016.7.JNS16396.

[78] M. E. Oppenlander *et al.*, “An extent of resection threshold for recurrent glioblastoma and its risk for neurological morbidity: Clinical article,” *JNS*, vol. 120, no. 4, pp. 846–853, Apr. 2014, doi: 10.3171/2013.12.JNS13184.

[79] N. F. Marko, R. J. Weil, J. L. Schroeder, F. F. Lang, D. Suki, and R. E. Sawaya, “Extent of Resection of Glioblastoma Revisited: Personalized Survival Modeling Facilitates More Accurate Survival Prediction and Supports a Maximum-Safe-Resection Approach to Surgery,” *JCO*, vol. 32, no. 8, pp. 774–782, Mar. 2014, doi: 10.1200/JCO.2013.51.8886.

[80] K. R. Lamborn, S. M. Chang, and M. D. Prados, “Prognostic factors for survival of patients with glioblastoma: Recursive partitioning analysis,” *Neuro-oncol*, vol. 6, no. 3, pp. 227–235, Jul. 2004, doi: 10.1215/S1152851703000620.

[81] P. C. Burger and S. B. Green, “Patient age, histologic features, and length of survival in patients with glioblastoma multiforme,” *Cancer*, vol. 59, no. 9, pp. 1617–1625,

- May 1987, doi: 10.1002/1097-0142(19870501)59:9<1617::aid-cncr2820590916>3.0.co;2-x.
- [82] R. Martinez, M. Janka, F. Soldner, and R. Behr, “Gross-total Resection of Malignant Gliomas in Elderly Patients: Implications in Survival,” *Zentralbl Neurochir*, vol. 68, no. 4, pp. 176–181, Nov. 2007, doi: 10.1055/s-2007-985851.
- [83] O. L. Chinot *et al.*, “Bevacizumab plus Radiotherapy–Temozolomide for Newly Diagnosed Glioblastoma,” *N Engl J Med*, vol. 370, no. 8, pp. 709–722, Feb. 2014, doi: 10.1056/NEJMoa1308345.
- [84] A.-W. Awad *et al.*, “Impact of removed tumor volume and location on patient outcome in glioblastoma,” *J Neurooncol*, vol. 135, no. 1, pp. 161–171, Oct. 2017, doi: 10.1007/s11060-017-2562-1.
- [85] S. M. Mueller *et al.*, “Functional magnetic resonance imaging in dermatology: The skin, the brain and the invisible,” *Experimental Dermatology*, vol. 26, no. 10, pp. 845–853, 2017, doi: 10.1111/exd.13305.
- [86] D. Péus, N. Newcomb, and S. Hofer, “Appraisal of the Karnofsky Performance Status and proposal of a simple algorithmic system for its evaluation,” *BMC Medical Informatics and Decision Making*, vol. 13, no. 1, p. 72, Jul. 2013, doi: 10.1186/1472-6947-13-72.
- [87] H. Yan *et al.*, “IDH1 and IDH2 Mutations in Gliomas,” *The New England Journal of Medicine*, p. 9, 2009.
- [88] M. Sharma *et al.*, “Correlation Between the Residual Tumor Volume, Extent of Tumor Resection, and O6-Methylguanine DNA Methyltransferase Status in Patients with Glioblastoma,” *World Neurosurgery*, vol. 116, pp. e147–e161, Aug. 2018, doi: 10.1016/j.wneu.2018.04.134.
- [89] D. N. Louis *et al.*, “The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System,” *Acta Neuropathol*, vol. 114, no. 2, pp. 97–109, Aug. 2007, doi: 10.1007/s00401-007-0243-4.
- [90] D. M. J. Müller *et al.*, “Timing of glioblastoma surgery and patient outcomes: a multicenter cohort study,” *Neuro-Oncology Advances*, vol. 3, no. 1, Jan. 2021, doi: 10.1093/oaajnl/vdab053.
- [91] Y. Xing and X. Wang, “Which Parameter Is More Important for the Prognosis of New-Onset Adult Glioblastoma: Residual Tumor Volume or Extent of Resection?,” *World Neurosurg*, vol. 116, pp. e444–e451, Aug. 2018, doi: 10.1016/j.wneu.2018.05.003.
- [92] A. De Barros *et al.*, “Glioblastoma survival is better analyzed on preradiotherapy MRI than on postoperative MRI residual volumes: A retrospective observational study,” *Clinical Neurology and Neurosurgery*, vol. 196, p. 105972, Sep. 2020, doi: 10.1016/j.clineuro.2020.105972.
- [93] C. Henker *et al.*, “Correlation of Ki-67 Index with Volumetric Segmentation and its Value as a Prognostic Marker in Glioblastoma,” *World Neurosurgery*, vol. 125, pp. e1093–e1103, May 2019, doi: 10.1016/j.wneu.2019.02.006.
- [94] D. M. Burgenske *et al.*, “Molecular profiling of long-term IDH-wildtype glioblastoma survivors,” *Neuro Oncol*, vol. 21, no. 11, pp. 1458–1469, Nov. 2019, doi: 10.1093/neuonc/noz129.
- [95] A. Chaddad *et al.*, “Radiomics in Glioblastoma: Current Status and Challenges Facing Clinical Implementation,” *Front Oncol*, vol. 9, p. 374, May 2019, doi: 10.3389/fonc.2019.00374.