

Universidad Católica de Santa María

Facultad de Medicina Humana

Segunda Especialidad en Neurocirugía



“FACTORES RELACIONADOS A SOBREVIDA POST TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LOS GLIOBLASTOMAS MULTIFORMES. SERVICIO DE NEUROCIROGÍA DEL HOSPITAL NACIONAL CARLOS A. SEGUIN ESCOBEDO, 2000-2019”

**Proyecto de investigación presentado por:
Vela Mantilla, Victor Fernando**

Para optar el Título de Segunda especialidad
en Neurocirugía

**Asesor:
Dr. Castillo de la Flor Delgado, Benjamin**

**Arequipa - Perú
2021**

RESUMEN

El presente estudio busca establecer los factores relacionados a sobrevida post tratamiento quirúrgico de los glioblastomas multiformes en el Servicio de Neurocirugía del Hospital Nacional Carlos A. Seguin Escobedo, 2000-2019.

Se revisarán los registros de pacientes con diagnóstico de glioblastoma multiforme intervenidos en el hospital, y se dividirán en dos grupos: grupo casos: conformado por todos los pacientes que tengan la condición de sobrevida a los 5 años de seguimiento, y en grupo control, formado por aquellos pacientes que hayan fallecido a consecuencia de la enfermedad en el periodo de seguimiento. Las variables de interés serán registradas en la ficha de recolección de datos.

Se realizará análisis de datos con pruebas de comparación entre grupos casos y controles con prueba chi cuadrado y t de Student; la asociación de factores de sobrevida se determinará mediante análisis de regresión de Cox, con cálculo de odds ratio con intervalos de confianza al 95%.

Los resultados de la presente investigación permitirán establecer factores que pueden mejorarse para incrementar la sobrevida de una de las patologías tumorales neurológicas más frecuentes.

PALABRAS CLAVE: glioblastoma multiforme, sobrevida.

ABSTRACT

The present study seeks to establish the factors related to survival after surgical treatment of glioblastoma multiforme in the Neurosurgery Service of Carlos A. Seguin Escobedo National Hospital, 2000-2019.

The records of patients with a diagnosis of glioblastoma multiforme operated in the hospital will be reviewed, and they will be divided into two groups: case group: made up of all patients who have the condition of survival at 5 years of follow-up, and in a control group, formed for those patients who have died as a result of the disease in the follow-up period. The variables of interest will be recorded in the data collection form. Data analysis will be performed with comparison tests between case and control groups with chi square test and Student's t test; The association of survival factors will be determined by Cox regression analysis, with an odds ratio calculation with 95% confidence intervals.

The results of the present investigation will allow us to establish factors that can be improved to increase the survival of one of the most frequent neurological tumor pathologies.

KEY WORDS: glioblastoma multiforme, survival.

ÍNDICE

	Pág.
RESUMEN	ii
ABSTRACT	iii
ÍNDICE	iv
I. PREÁMBULO	1
II. PLANTEAMIENTO TEÓRICO	2
1. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	2
1.1. Enunciado del Problema.....	2
1.2. Descripción del Problema.....	2
1.3. Justificación del problema.....	4
2. MARCO CONCEPTUAL	5
2.1. Glioblastoma multiforme.....	5
2.1.1. Concepto	5
2.1.2. Epidemiología	6
2.1.3. Etiología.....	7
2.1.4. Fisiopatología.....	7
2.1.5. Manifestaciones clínicas	13
2.1.6. Diagnóstico	14
2.1.7. Hallazgos histopatológicos	16
2.1.8. Manejo	17
2.1.9. Pronóstico	18
3. ANÁLISIS DE ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS.....	21
4. Objetivos.....	26
4.1. General	26
4.2. Específicos	26
5. HIPÓTESIS.	26
III. PLANTEAMIENTO OPERACIONAL	27
1. Técnicas, instrumentos y materiales de verificación	27
2. Campo de verificación	27
3. Estrategia de Recolección de datos.....	28
IV. Cronograma de Trabajo	31
V. Referencias	;Error! Marcador no definido.
VI. Anexos	35

I. PREÁMBULO

El glioblastoma representa el tumor cerebral primario más frecuente en adultos (más del 50%); y se asocia invariablemente a un mal pronóstico. Solo el 33% de los pacientes sobrevive al año y el 5% de los pacientes llegan a vivir más de 5 años tras el diagnóstico (1); de manera típica se presenta como una lesión única y solo 2.5 a 5% de casos pueden tener dos o más lesiones (2).

Debido a su ubicación variada dentro del encéfalo, formando tumores con crecimiento infiltrativo extremadamente rápido, que histológicamente está compuesto de células de gran variabilidad morfológica, algunas bizarras, pleomórficas y multinucleadas; con actividad mitótica elevada; proliferación microvascular; severa y característica hiperplasia endotelial; microtrombos intravasculares, y necrosis extensas de carácter isquémico o en forma de pseudoempalizadas. La denominación multiforme se debe a la gran heterogeneidad que lo caracteriza con variados patrones y rasgos citológicos. En general, muestran focos bien diferenciados que alternan con otros pobremente diferenciados. Tradicionalmente se han clasificado en dos subtipos morfológicamente idénticos: primarios (GB1) y secundarios (GB2) (1).

Debido a su rápido crecimiento y posibilidad de recidiva, es que tiene un pobre pronóstico asociado con esta neoplasia, lo que la convierte en un problema de salud pública. El conocimiento de los factores relacionados a la sobrevida puede ayudar a mejorar la evolución de esta entidad, y para el desarrollo de estrategias de tratamiento más eficaces.

No hemos encontrado estudios actuales locales de esta enfermedad y su manejo, por lo que surge el interés por realizar el presente proyecto de investigación.

II. PLANTEAMIENTO TEÓRICO

1. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1. Enunciado del Problema

Factores relacionados a sobrevida post tratamiento quirúrgico de los glioblastomas multiformes. Servicio de Neurocirugía del Hospital Nacional Carlos A. Seguin Escobedo, 2000-2019.

1.2. Descripción del Problema

- **Área del conocimiento**
 - Área general: Ciencias de la Salud
 - Área específica: Medicina Humana
 - Especialidad: Neurocirugía
 - Línea: Glioblastoma

- **Operacionalización de Variables**

Variable	Indicador	Subindicador
<i>Variable independiente</i>		
Edad	Fecha de nacimiento	Años
Sexo	Caracteres sexuales secundarios	Masculino, femenino
Manifestaciones clínicas	Síntomas y signos	Cefalea, convulsiones, focalización motora, síndrome de fosa posterior
Ubicación anatómica	Resultados de tomografía / resonancia	Frontal, parietal, temporal, occipital, cerebeloso, tronco

Tiempo de espera quirúrgico	Tiempo entre diagnóstico y cirugía	Semanas
Terapia complementaria	Tipo de tratamiento	Quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia
Porcentaje de resección	Volumen de tumor extraído según resonancia pre y postoperatoria	Porcentaje
Capacidad funcional postoperatoria	Índice de Karnofsky	0 a 100
Complicaciones postoperatorias	Evolución postoperatoria	Hemorragia, edema vasogénico, convulsiones, otra
Estancia hospitalaria	Duración de la hospitalización	Días
Tiempo libre de enfermedad	Tiempo desde tratamiento hasta recidiva o fallecimiento	Meses
Recidiva	Reaparición de tumor	Presente / Ausente
Necesidad de reintervención	Nueva operación	Sí / no
<i>Variable dependiente</i>		
Sobrevida postratamiento	Condición al término de seguimiento de 5 años	Vivo / Fallecido

- **Interrogantes básicas**

1. ¿Cuáles son las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes operados por glioblastoma multiforme en el Servicio de

Neurocirugía del Hospital Nacional Carlos A. Seguin Escobedo, durante el periodo 2000-2019?

2. ¿Cuál es la sobrevida a los 5 años post tratamiento quirúrgico de los pacientes con glioblastoma multiforme tratados en el Servicio de Neurocirugía del Hospital Nacional Carlos A. Seguin Escobedo en el periodo 2000-2019?

3. ¿Cuáles de las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes se relacionan a la sobrevida post tratamiento quirúrgico de los glioblastomas multiformes en el Servicio de Neurocirugía del Hospital Nacional Carlos A. Seguin Escobedo en el periodo 2000-2019?

- **Tipo de investigación:** Se trata de un estudio documental.
- **Nivel de investigación:** es un estudio explicativo – Casos y Controles
- **Diseño de investigación:** es un estudio observacional, retrospectivo, transversal.

1.3. Justificación del problema

El presente estudio busca identificar los factores relacionados a la sobrevida post tratamiento quirúrgico de los glioblastomas multiformes en el Servicio de Neurocirugía del Hospital Nacional Carlos A. Seguin Escobedo (HNCASE) en el periodo 2000-2019. No se han realizado estudios similares acerca de este tipo de neoplasia en el hospital, por lo que el estudio es **original**.

Tiene **relevancia científica**, puesto que se establece el efecto de un tratamiento adecuado de una neoplasia compleja que permita un mejor pronóstico de sobrevida.

Tiene **relevancia práctica** porque permitirá identificar los factores que favorecen la sobrevida y aquellos que se relacionan a la mortalidad para poder controlarlos en forma temprana y prevenir la muerte postratamiento.

Tiene **relevancia social** porque beneficiará la sobrevida de un grupo particular de pacientes al mejorar su sobrevida y también su calidad de vida.

El estudio es **contemporáneo** ya que los estudios de sobrevida en patologías tumorales neuroquirúrgicas es un campo en constante crecimiento, debido al incremento gradual de este tipo de patologías.

El estudio es **factible** por su diseño retrospectivo en el que se cuenta con registros completos de seguimiento en pacientes operados de glioblastoma multiforme.

Satisface la **motivación personal** de realizar un estudio en la especialidad de la neurocirugía, de modo que a la vez se cumple así las **políticas de investigación** de la Universidad como exigencia para la obtención del título de segunda especialidad.

2. MARCO CONCEPTUAL

2.1. Glioblastoma multiforme

2.1.1. Concepto

El glioblastoma multiforme (GBM) es, con mucho, el más común y el más maligno de los tumores gliales. De los 17.000 tumores cerebrales primarios estimados

diagnosticados en los Estados Unidos cada año, aproximadamente el 60% son gliomas. Los gliomas comprenden un grupo heterogéneo de neoplasias que difieren en su ubicación dentro del sistema nervioso central, en la distribución por edad y sexo, en el potencial de crecimiento, en el grado de invasión, en las características morfológicas, en la tendencia a la progresión y en respuesta a los tratamientos (1).

Compuestos por una mezcla heterogénea de astrocitos neoplásicos poco diferenciados, los glioblastomas afectan principalmente a los adultos y se localizan preferentemente en los hemisferios cerebrales. Con mucha menos frecuencia, el glioblastoma multiforme puede afectar el tronco del encéfalo (especialmente en los niños) y la médula espinal. Estos tumores pueden desarrollarse a partir de astrocitomas de grado inferior (grado II de la Organización Mundial de la Salud [OMS]) o astrocitomas anaplásicos (grado III de la OMS), pero con mayor frecuencia se manifiestan de novo, sin ninguna evidencia de una lesión precursora menos maligna. El tratamiento de los glioblastomas es paliativo e incluye cirugía, radioterapia y quimioterapia (3) (4).

2.1.2. Epidemiología

La incidencia general es muy similar entre países. El glioblastoma multiforme es un poco más común en los Estados Unidos, Escandinavia e Israel que en Asia. Esto puede reflejar diferencias en la genética, el diagnóstico y el sistema de salud, y las prácticas de notificación. El glioblastoma multiforme es el tumor cerebral primario más frecuente, representa aproximadamente del 12 al 15% de todas las neoplasias intracraneales y del 50 al 60% de todos los tumores astrocíticos. En la mayoría de países europeos y norteamericanos, la incidencia es de aproximadamente 2-3 nuevos

casos por cada 100.000 personas por año. Los hombres muestran una ligera preponderancia sobre las mujeres, con una proporción de hombres a mujeres de 3:2. Puede manifestarse en personas de cualquier edad, pero afecta preferentemente a los adultos, con un pico de incidencia a los 45-70 años, y solo el 8.8% de los glioblastomas multiformes se reportan en niños (5) (6).

2.1.3. Etiología

La etiología del glioblastoma sigue siendo desconocida en la mayoría de casos. Los gliomas familiares representan aproximadamente el 5% de los gliomas malignos y menos del 1% de los gliomas están asociados con un síndrome genético conocido (p. ej., neurofibromatosis, síndrome de Turcot o síndrome de Li-Fraumeni) (5).

Aunque se han planteado preocupaciones con respecto al uso de teléfonos móviles como un factor de riesgo potencial para el desarrollo de gliomas, los resultados de los estudios han sido inconsistentes y esta posibilidad sigue siendo controvertida. Los estudios más grandes no han respaldado el uso de teléfonos celulares como factor de riesgo de cáncer. (7)

Los estudios de asociación con lesiones en la cabeza, compuestos N-nitrosos, riesgos laborales y exposición a campos electromagnéticos no han sido concluyentes (5).

2.1.4. Fisiopatología

Los glioblastomas se pueden clasificar en primarios o secundarios. El glioblastoma multiforme primario representa la gran mayoría de los casos (60%) en

adultos mayores de 50 años. Estos tumores se manifiestan de novo (es decir, sin evidencia clínica o histopatológica de una lesión precursora preexistente menos maligna) y los pacientes se presentan después de una historia clínica breve, por lo general menos de 3 meses (1).

El glioblastoma multiforme secundario (40%) se desarrolla típicamente en pacientes más jóvenes (<45 años) a través de la progresión maligna de un astrocitoma de grado bajo (grado II de la OMS) o astrocitoma anaplásico (grado III de la OMS). El tiempo necesario para esta progresión varía considerablemente, desde menos de 1 año hasta más de 10 años, con un intervalo medio de 4-5 años. La evidencia creciente indica que los glioblastomas primarios y secundarios constituyen entidades de enfermedad distintas que evolucionan a través de diferentes vías genéticas, afectan a pacientes de diferentes edades y difieren en respuesta a algunas de las terapias actuales. De todas las neoplasias astrocíticas, los glioblastomas contienen la mayor cantidad de cambios genéticos que, en la mayoría de los casos, son el resultado de la acumulación de múltiples mutaciones (1).

Durante la última década, el concepto de diferentes vías genéticas que conducen al criterio de valoración fenotípico común (es decir, glioblastoma multiforme) ha ganado aceptación general. Genéticamente, los glioblastomas primarios y secundarios muestran poca superposición y constituyen entidades patológicas diferentes (1). Algunas de las anomalías genéticas más comunes son:

- ***Pérdida de heterocigosidad (LOH):*** LOH en el brazo del cromosoma 10q es la alteración genética más frecuente para los glioblastomas primarios y secundarios; ocurre en el 60-90% de los casos. Esta mutación parece ser específica del glioblastoma multiforme y rara vez se encuentra en otros

grados de tumor. Esta mutación está asociada con una escasa supervivencia. La LOH en 10q más 1 o 2 de las mutaciones genéticas adicionales parecen ser alteraciones frecuentes y muy probablemente sean actores importantes en el desarrollo de glioblastomas (8).

- **p53:** las mutaciones en p53, un gen supresor de tumores, fueron algunas de las primeras alteraciones genéticas identificadas en los tumores cerebrales astrocíticos. El gen p53 parece estar deletado o alterado en aproximadamente el 25-40% de todos los glioblastomas multiformes, más comúnmente en glioblastomas multiformes secundarios. La inmunorreactividad de p53 también parece estar relacionada con tumores que surgen en pacientes más jóvenes (9).
- **Gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR):** el gen EGFR participa en el control de la proliferación celular. Son evidentes múltiples mutaciones genéticas, que incluyen tanto la sobreexpresión del receptor como reordenamientos que dan como resultado isoformas truncadas. Sin embargo, todas las mutaciones clínicamente relevantes parecen contener el mismo fenotipo que conduce a una mayor actividad. Estos tumores típicamente muestran una pérdida simultánea del cromosoma 10, pero raras veces una mutación de p53 concurrente. Las mutaciones de sobreexpresión o activación en este gen son más comunes en el glioblastoma primario, apareciendo mutaciones en 40-50% de estos tumores. Una de estas variantes comunes, EGFRvIII, se ha mostrado prometedora como objetivo para los inhibidores de cinasas, inmunotoxinas y vacunas de péptidos (10).

- **MDM2:** la amplificación o sobreexpresión de MDM2 constituye un mecanismo alternativo para escapar del control del crecimiento celular regulado por p53 al unirse a p53 y atenuar su actividad. La sobreexpresión de MDM2 es la segunda mutación genética más común en el glioblastoma multiformes y se observa en el 10-15% de los pacientes. Algunos estudios muestran que esta mutación se ha asociado a un mal pronóstico (1).
- **Gen del factor de crecimiento derivado de plaquetas-alfa (PDGF-alfa):** el gen PDGF actúa como un mitógeno principal para las células gliales al unirse al receptor de PDGF (PDGFR). La amplificación o sobreexpresión de PDGFR es típica (60%) en la vía que conduce a glioblastomas secundarios (1).
- **PTEN:** PTEN (también conocido como MMAC y TEP1) codifica una tirosina fosfatasa ubicada en la banda 10q23.3. La función de PTEN como fosfatasa celular, desactivando las vías de señalización, es consistente con una posible acción supresora de tumores. Cuando la actividad de la fosfatasa se pierde debido a una mutación genética, las vías de señalización pueden activarse de manera constitutiva, lo que da como resultado una proliferación aberrante. Se han encontrado mutaciones de PTEN hasta en 20% de los glioblastomas, más comúnmente en el glioblastoma multiformes primario (1).

En 2015, Eckel-Passow y cols. clasificaron los gliomas en grupos basándose en tres marcadores tumorales: mutaciones en el promotor TERT, mutaciones en IDH y codeleción de los brazos cromosómicos 1p y 19q (codeleción 1p / 19q). Los grupos tenían diferentes edades de inicio, supervivencia general y asociaciones con variantes

de la línea germinal, lo que implica que se caracterizan por distintos mecanismos de patogénesis (11). Los hallazgos incluyeron lo siguiente:

- Entre los pacientes con un diagnóstico histopatológico de glioblastoma, aquellos con mutaciones tanto en TERT como en IDH tuvieron una supervivencia general deficiente.
- Las mutaciones aisladas de IDH fueron significativamente más frecuentes en pacientes más jóvenes (edad media al diagnóstico, 37 años) y parecían estar asociadas con la evolución del tumor a lo largo de una vía de glioblastoma secundario.
- La edad media en el momento del diagnóstico fue la más alta (59 años) en pacientes cuyos tumores albergaban mutaciones de TERT únicamente.
- Los pacientes cuyos tumores albergaban mutaciones de TERT sufrieron una peor supervivencia general en comparación con los otros subgrupos moleculares.
- Los pacientes con gliomas triple negativos (IDH-, TERT -, 1p19q intacto) tuvieron una supervivencia general más pobre que los pacientes (11) que tenían gliomas con TERT o IDH, o que tenían gliomas triple positivos.

La Clasificación de tumores del sistema nervioso central de la Organización Mundial de la Salud de 2016 incluye dos denominaciones principales de glioblastoma: IDH de tipo salvaje y IDH mutante (12). Los glioblastomas IDH de tipo salvaje comprenden 71% de todos los gliomas adultos, mientras que los glioblastomas IDH mutantes comprenden 7%. Los pacientes con glioblastoma de tipo salvaje IDH son generalmente mayores (mediana de edad en el momento del diagnóstico, 59 años) y tienen el peor pronóstico (mediana de supervivencia general de 1,2 años), mientras que

los pacientes con glioblastoma mutante de IDH tienden a ser más jóvenes (mediana de edad en el momento del diagnóstico, 38 años) y tienen un mejor pronóstico (mediana de supervivencia global 3,6 años) (6).

Las mutaciones menos frecuentes, pero más malignas en los glioblastomas incluyen las siguientes:

- MMAC1-E1: un gen involucrado en la progresión de los gliomas a su forma más maligna
- MAGE-E1: un miembro específico del glioma de la familia MAGE que se expresa a niveles hasta 15 veces más altos en el glioblastoma multiformes que en los astrocitos normales.
- NRP / B: una proteína / cerebro con restricción nuclear, que se expresa en neuronas pero no en astrocitos (los mutantes NRP / B se encuentran en las células de glioblastoma) (11).

Las alteraciones genéticas adicionales en los glioblastomas primarios incluyen deleciones de p16 (30-40%), p16INK4A y alteraciones de la proteína del gen del retinoblastoma (RB). La progresión de los glioblastomas secundarios a menudo incluye LOH en el brazo del cromosoma 19q (50%), alteraciones de la proteína RB (25%), mutaciones de PTEN (5%), pérdida de expresión del gen del carcinoma colorrectal (DCC) delecionado (50%) y LOH a 10q (6).

El glioblastoma multiforme ocurre con mayor frecuencia en la sustancia blanca subcortical de los hemisferios cerebrales. Los sitios afectados con mayor frecuencia fueron los lóbulos temporal (31%), parietal (24%), frontal (23%) y occipital (16%). La ubicación frontotemporal combinada es particularmente típica (1).

La infiltración tumoral a menudo se extiende hacia la corteza adyacente o los ganglios basales. Cuando un tumor en la corteza frontal se disemina a través del cuerpo calloso hacia el hemisferio contralateral, crea la apariencia de una lesión simétrica bilateral, de ahí el término glioma en mariposa. Los sitios de glioblastomas que son mucho menos comunes son el tronco encefálico (que a menudo se encuentra en los niños afectados), el cerebelo y la médula espinal (1).

2.1.5. Manifestaciones clínicas

La historia clínica de los pacientes con glioblastoma multiforme (GBM) suele ser breve, con una duración de menos de 3 meses en más del 50% de los pacientes, a menos que la neoplasia se desarrolle a partir de un astrocitoma de grado inferior. La presentación más común de los pacientes con glioblastomas es un déficit neurológico de progresión lenta, por lo general debilidad motora. Sin embargo, el síntoma más común que experimentan los pacientes es el dolor de cabeza. Alternativamente, los pacientes pueden presentar síntomas generalizados de aumento de la presión intracraneal (PIC), que incluyen dolores de cabeza, náuseas y vómitos y deterioro cognitivo. Las convulsiones son otro síntoma de presentación común (1).

Los signos y síntomas neurológicos que afectan a los pacientes con glioblastomas pueden ser generales o focales y reflejar la ubicación del tumor. Los síntomas generales incluyen dolores de cabeza, náuseas y vómitos, cambios de personalidad y disminución de la función cognitiva. La cefalea puede variar en intensidad y calidad, y con frecuencia son más severos temprano en la mañana o al despertar por primera vez. Los cambios en la personalidad, el estado de ánimo, la capacidad mental y la concentración pueden ser indicadores tempranos o pueden ser

las únicas anomalías observadas. Los signos focales incluyen hemiparesia, pérdida sensorial, pérdida visual, afasia y otros. Las convulsiones son un síntoma de presentación en aproximadamente el 20% de los pacientes con tumores cerebrales supratentoriales (2).

2.1.6. Diagnóstico

Actualmente, ningún estudio de laboratorio específico es útil para hacer un diagnóstico de glioblastoma.

Los estudios de imágenes del cerebro son esenciales para hacer el diagnóstico de GBM.

En la tomografía computarizada (TC), los glioblastomas suelen aparecer como lesiones hipodensas de forma irregular con una zona periférica en forma de anillo de realce de contraste y una penumbra de edema cerebral.

La resonancia magnética (MRI) con y sin contraste es el estudio de elección (Figura 1). Estas lesiones suelen tener un anillo de realce observado en las imágenes ponderadas en T1 y una amplia zona circundante de edema aparente en las imágenes ponderadas en T2. El núcleo hipodenso central representa necrosis, el anillo realzador de contraste está compuesto por células neoplásicas muy densas con vasos anormales permeables a los agentes de contraste, y la zona periférica de atenuación baja que no mejora es el edema vasogénico que contiene un número variable de células tumorales invasoras (Figura 2). Estudios patológicos han demostrado claramente que el área de realce no representa el borde externo del tumor porque las células de glioma infiltrantes pueden identificarse fácilmente dentro y ocasionalmente más allá de un

margen de 2 cm (13).

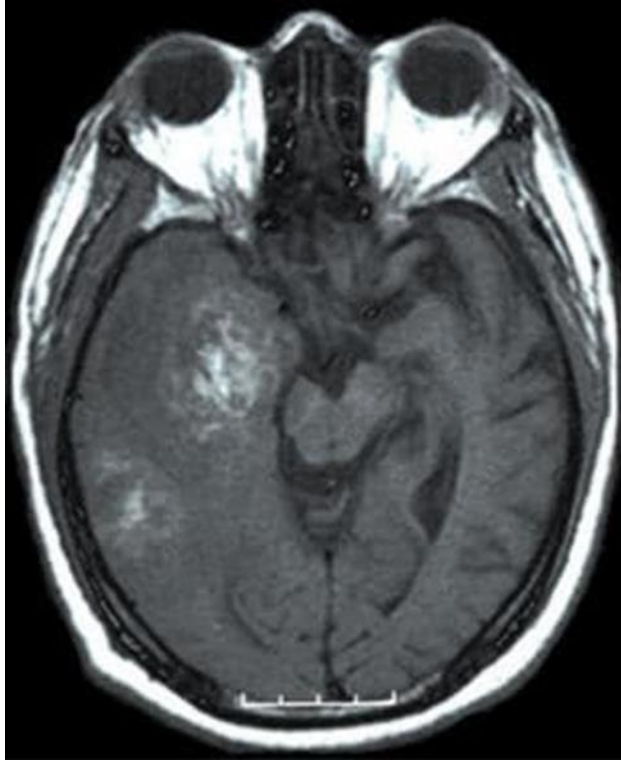


Figura 1. Resonancia magnética axial ponderada en T1 sin contraste intravenoso. Se aprecia un tumor multicéntrico hemorrágico (glioblastoma multiforme) en el lóbulo temporal derecho. Hay borramiento del sistema ventricular a la derecha, y se puede observar una leve compresión del lóbulo temporal medial derecho hacia el mesencéfalo.



Figura 2. Resonancia magnética axial ponderada en T1 con contraste intravenoso. Hay un realce heterogéneo de la lesión dentro del lóbulo temporal derecho. La hipointensidad circunscrita dentro del realce sugiere necrosis. Esta apariencia radiológica es típica de un GBM.

La tomografía por emisión de positrones (PET) y la espectroscopia de resonancia magnética (MR) pueden ser útiles para identificar glioblastomas en casos difíciles, como los asociados con necrosis por radiación o hemorragia. En las tomografías por emisión de positrones, el aumento del metabolismo regional de la glucosa se correlaciona estrechamente con la celularidad y la reducción de la supervivencia (14,13).

2.1.7. Hallazgos histopatológicos

Como sugiere su nombre, la histopatología del glioblastoma multiforme es extremadamente variable. El glioblastoma multiforme está formado por células astrocíticas poco diferenciadas, a menudo pleomórficas, con marcada atipia nuclear y actividad mitótica intensa. La necrosis es una característica diagnóstica esencial y es común la proliferación microvascular prominente. Macroscópicamente, los glioblastomas están mal delimitados, con células tumorales grisáceas periféricas, necrosis central amarillenta por degradación de la mielina y múltiples áreas de hemorragias antiguas y recientes. La mayoría de los glioblastomas de los hemisferios cerebrales son claramente intraparenquimatosos con un epicentro en la sustancia blanca, pero algunos se extienden superficialmente y entran en contacto con las leptomeninges y la duramadre.

A pesar de la corta duración de los síntomas, estos tumores a menudo son sorprendentemente grandes en el momento de la presentación y ocupan gran parte de un lóbulo cerebral. Sin duda, la proteína ácida fibrilar glial (GFAP) sigue siendo el marcador más valioso para los astrocitos neoplásicos. Aunque la inmunotinción es

variable y tiende a disminuir con la desdiferenciación progresiva, muchas células siguen siendo inmunopositivas para GFAP incluso en los glioblastomas más agresivos. La expresión de vimentina y fibronectina es común pero menos específica.

La heterogeneidad regional de los glioblastomas es notable y hace que el diagnóstico histopatológico sea un serio desafío cuando se basa únicamente en biopsias estereotácticas con aguja. También es probable que la heterogeneidad tumoral desempeñe un papel importante en la explicación del escaso éxito de todas las modalidades de tratamiento, incluidas la radiación, la quimioterapia y la inmunoterapia.

2.1.8. Manejo

El tratamiento de los glioblastomas sigue siendo difícil porque ningún tratamiento contemporáneo es curativo. Si bien las tasas de mortalidad general siguen siendo altas, una mejor comprensión de los mecanismos moleculares y las mutaciones genéticas combinadas con los ensayos clínicos están dando lugar a enfoques terapéuticos más prometedores y personalizados. Siguen existiendo múltiples desafíos, incluida la heterogeneidad tumoral; ubicación del tumor en una región donde está fuera del alcance del control local; y recidiva tumoral rápida y agresiva. Por tanto, el tratamiento de los pacientes con gliomas malignos sigue siendo paliativo y comprende cirugía, radioterapia y quimioterapia (15).

Tras el diagnóstico inicial de GBM, el tratamiento estándar consiste en resección quirúrgica máxima, radioterapia y quimioterapia concomitante y adyuvante con temozolomida (16).

Los antibióticos posoperatorios generalmente se continúan durante 24 horas y la profilaxis de la trombosis venosa profunda se continúa hasta que los pacientes ambulatorios. Los anticonvulsivos se mantienen en niveles terapéuticos durante toda la estancia hospitalaria, mientras que los esteroides se reducen gradualmente, de acuerdo con el estado clínico de cada paciente. Muchos pacientes se benefician de la terapia ocupacional y la fisioterapia o rehabilitación (17).

Para pacientes mayores de 70 años, a veces se emplea una terapia menos agresiva, usando radiación o temozolomida sola. La evidencia sugiere que en estos casos el tratamiento con temozolomida se asocia con una supervivencia más prolongada que el tratamiento con radioterapia estándar, y para los mayores de 70 años, la temozolomida o la radioterapia hipofraccionada se asocia con una supervivencia más prolongada que el tratamiento con radioterapia fraccionada estándar (18) (19). La mejora en la supervivencia con temozolomida aumenta en pacientes con metilación del promotor MGMT (4).

La media del tiempo hasta la recurrencia después de la terapia estándar es de 6,9 meses. Para el glioblastoma multiforme recidivante, la cirugía es apropiada en pacientes seleccionados y también se emplean diversas terapias radioterapéuticas, quimioterapéuticas, biológicas o en investigación (10).

2.1.9. Pronóstico

Solo se han producido avances modestos en el tratamiento del glioblastoma en los últimos 25 años. Aunque las terapias actuales siguen siendo paliativas, se ha demostrado que prolongan la supervivencia de calidad. Sin terapia, los pacientes con glioblastoma multiformes mueren uniformemente en 3 meses. Los pacientes tratados

con una terapia óptima, incluida la resección quirúrgica, la radioterapia y la quimioterapia, tienen una mediana de supervivencia de aproximadamente 12 meses, con menos del 25% de los pacientes que sobreviven hasta 2 años y menos del 10% de los pacientes que sobreviven hasta 5 años. Sigue siendo controvertido si el pronóstico de los pacientes con glioblastoma secundario es mejor o similar al pronóstico de los pacientes con glioblastoma primario.

La resección de un tumor cerebral tiene una tasa de mortalidad global del 1-2%. Aproximadamente el 40% de los pacientes no presenta o presenta un déficit mínimo después de la cirugía, el 30% no manifiesta ningún cambio posoperatorio en relación con los déficits preoperatorios y el 25% presenta un aumento del déficit posoperatorio que suele mejorar (20).

A pesar de los extensos ensayos clínicos, la predicción individual de los resultados clínicos sigue siendo un objetivo difícil de alcanzar. Los glioblastomas se encuentran entre las neoplasias humanas más malignas, con una mediana de supervivencia a pesar del tratamiento óptimo de menos de 1 año. En una serie de 279 pacientes que recibieron radiación y quimioterapia agresivas, solo 5 de 279 pacientes (1,8%) sobrevivieron más de 3 años.

La supervivencia del paciente depende de una variedad de parámetros clínicos. La edad más joven, la puntuación más alta de la escala de desempeño de Karnofsky (una medida estándar de la capacidad de los pacientes con cáncer para realizar las tareas diarias) en la presentación, la radioterapia y la quimioterapia se correlacionan con un mejor resultado (21). La evidencia clínica también sugiere que una mayor extensión de la resección favorece una supervivencia más prolongada (22). Los tumores que se consideran irresecables debido a su ubicación (p. ej., En el tronco del encéfalo)

también presagian un pronóstico más precario. La resección macroscópica total en la repetición de la craneotomía se asocia con una supervivencia general más prolongada y debe realizarse siempre que sea posible en pacientes con glioblastoma recurrente que tengan un buen estado funcional según índice de Karnofsky (23).



3. ANÁLISIS DE ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS

A nivel local

No se han encontrado investigaciones relacionadas en el medio local o nacional

A nivel nacional

3.1. **Autores:** Méndez-Aguilar P, Vera-Ponce VJ (24).

Título: Factores pronósticos de supervivencia en adultos por gliomas de alto grado en un hospital de Lima, Perú.

Resumen: Se revisaron retrospectivamente las historias clínicas con glioma de alto grado del 2010-2014, se analizaron diez variables; con graficas de supervivencia de Kaplan-Meier y Long-rank y el modelo de regresión de Cox. De un total de 278 pacientes con gliomas de alto grado 136 fueron varones y 142 mujeres. El análisis de la Supervivencia Libre de Progresión (SLP) tuvo un rango de 5,6-80,3 (mediana 22,7) y el análisis de supervivencia global (PS) tuvo un rango de 4-83,2 (mediana 26,2) meses. La supervivencia global para el tumor de IV grado fue 15,7 meses (IC 95% 14,2-17,1); el III grado fue de 38,4 meses (IC 95% 35,8-40,9). El grado (PS: HR 15; SLP: HR 25,1); el tratamiento quirúrgico (PS: HR 0,6; SLP: HR 0,49), edad (PS: HR 1,47; SLP: HR 1,7), tratamiento adyuvante (PS: HR 0,6; SLP: HR 0,58) y Karnofsky (PS: HR 0,7) tuvieron correlación; mientras el Karnofsky para SLP no ($P=0,146$). Se concluye que la edad, el estado funcional, el tratamiento quirúrgico, el tratamiento adyuvante y el grado del tumor son factores pronósticos de PS; en contraste, para SLP los factores pronósticos fueron la edad, tratamiento quirúrgico, tratamiento adyuvante y el grado del tumor.

3.2. **Autores:** Coasaca-Torres J, Alzamora-Jiménez Á (26).

Título: Glioblastoma multiforme de larga sobrevida sin recurrencia, reporte de caso. Hospital Perú

Resumen: Introducción: El glioblastoma multiforme (GBM) es el tumor cerebral primario maligno más común. Se asocia una baja tasa de supervivencia y una alta tasa de recurrencia. A pesar del tratamiento multimodal agresivo, la supervivencia global media es de unos 12 meses. Sin embargo, hay informes de alrededor del 2% de los casos de GBM que sobreviven por más de 36 meses, se les llama Supervivientes a largo plazo. Caso clínico: En 2014 un varón de 25 años fue tratado mediante resección completa de un tumor cerebral parietooccipital derecho. El resultado de la patología fue Glioblastoma multiforme. El paciente fue sometido a quimioterapia y radioterapia después de la cirugía. Después de más de 3 años el paciente tiene una puntuación en la escala de Karnofsky (KPS) de 100 y sin recurrencia de la enfermedad. Discusión: Existe un bajo porcentaje de casos de GBM que sobreviven más de 36 meses. Esta supervivencia se ha relacionado con algunos factores pronósticos como la edad, el estado preoperatorio (KPS) y la resección completa de la lesión. Sin embargo, aún quedan por dilucidar otros factores genéticos y moleculares. Conclusión: Existe una posibilidad de supervivencia a largo plazo de los pacientes con diagnóstico de Glioblastoma Multiforme, por lo que, teniendo en cuenta los factores pronósticos, el neurocirujano debe tratar esta enfermedad de forma agresiva entendiendo que el único factor modificable conocido es la resección quirúrgica completa.

A nivel internacional

3.3. **Autores:** Welling L, Lynch JC, Pereira C, Andrade R, Hidalgo FP, Pereira AGL, Escoteguy C (25).

Título: Glioblastoma Multiforme: A experiênciã do Hospital dos Servidores do Estado do Rio de Janeiro. [Glioblastoma multiforme: experiencia del Hospital dos Servants del Estado de Rio de Janeiro]

Resumen: El glioblastoma multiforme (GBM) es la neoplasia con mayor grado de malignidad en el grupo de tumores astrocíticos. En adultos, es el tumor primario más frecuente del sistema nervioso central (SNC). El objetivo del presente estudio fue observar si los factores de pronóstico de GBM como la edad, el estado funcional de Karnofski (KPS), el grado de extirpación del tumor, la radioterapia, el volumen del tumor y la duración de los síntomas influyeron en la supervivencia del paciente. Se realizó una revisión retrospectiva de las historias clínicas de los pacientes intervenidos en el Hospital Servidores del Estado de Río de Janeiro de 1986 a 2008. Se observó que la edad, la radioterapia y el KPS influyeron en la supervivencia del paciente. Las otras variables no tuvieron implicaciones pronósticas. Se concluye que a pesar de numerosas investigaciones, la supervivencia de la MBG prácticamente no ha cambiado en los últimos 30 años, permaneciendo como un desafío terapéutico. La resección quirúrgica complementada con radioterapia sigue siendo el tratamiento de elección. El papel de cada variable en el pronóstico de los pacientes aún no se ha definido en análisis multivariados.

3.4. **Autores:** Piñeiro N, Perna A, Baldizzoni M, Correa F (27).

Título: Estudio de una cohorte uruguaya de pacientes portadores de Glioblastoma tratados con radioterapia y Temozolamida.

Resumen: Objetivos: conocer la sobrevida a dos años de pacientes con diagnóstico de Glioblastoma multiforme (GBM) tratados con Temozolamida con cobertura del Fondo Nacional de Recursos (FNR), evaluar la seguridad del tratamiento y los factores pronósticos. Metodología: cohorte de pacientes portadores de GBM, tratados con Temozolamida entre mayo de 2009 y diciembre 2011. Fuente de información: base de datos del FNR. Resultados: Se incluyeron 81 pacientes. La mediana de sobrevida global fue de 18 meses. Vivos a dos años: 33% de los pacientes. El análisis multivariado encontró a la edad y al peor estado funcional del paciente como los factores de riesgo para mortalidad. 8 pacientes tuvieron efectos adversos severos. Discusión: Se presentan los primeros resultados nacionales vinculados al tratamiento combinado de los GBM. La sobrevida fue similar a la reportada en los estudios de referencia internacionales y mayor que la descrita para el tratamiento radiante exclusivo. El beneficio es mayor en aquellos pacientes jóvenes con buena capacidad funcional previa al inicio del tratamiento. Su seguridad fue considerada como aceptable.

3.5. **Autores:** Medina CA (14).

Título: Revisión sistemática: uso de imágenes por difusión en RM, para predecir sobrevida en pacientes adultos con diagnóstico de glioblastoma multiforme.

Resumen: El propósito de este estudio fue evaluar si la Difusión en RM (IDRM), es un biomarcador temprano de respuesta tumoral, útil para tomar decisiones

tempranas de tratamiento y para obtener información pronóstica. Metodología La búsqueda se realizó en las bases de datos EMBASE, CENTRAL, MEDLINE; las bibliografías también fueron revisadas. Los artículos seleccionados fueron estudios observacionales (casos y controles, cohortes, corte transversal), no se encontró ningún ensayo clínico; todos los participantes tenían diagnóstico histopatológico de GBM, sometidos a resección quirúrgica y/o radioquimioterapia y seguimiento de respuesta al tratamiento con IDRM por al menos 6 meses. Los datos extraídos de forma independiente fueron tipo de estudio, participantes, intervenciones, seguimiento, desenlaces (sobrevida, progresión /estabilización de la enfermedad, muerte) Resultados Quince estudios cumplieron los criterios de inclusión. Entre las técnicas empleadas de IDRM para evaluar respuesta radiológica al tratamiento, estuvieron los histogramas del coeficiente aparente de difusión ADC; encontrando en términos generales que un ADC bajo es un fuerte predictor de supervivencia y/o progresión del tumor. (Esto fue significativo en 5 estudios); mapas funcionales de difusión (FDM) (midieron el porcentaje de cambio de ADC basal vs pos tratamiento) que mostró ser un fuerte predictor de supervivencia en pacientes con progresión tumoral.

4. Objetivos.

4.1. General

Identificar los factores relacionados a sobrevida post tratamiento quirúrgico de los glioblastomas multiformes atendidos en el Servicio de Neurocirugía del Hospital Nacional Carlos A. Seguin Escobedo, periodo 2000-2019

4.2. Específicos

- 1) Describir las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes operados por glioblastoma multiforme en el Servicio de Neurocirugía del Hospital Nacional Carlos A. Seguin Escobedo, durante el periodo 2000-2019.
- 2) Establecer la sobrevida a los 5 años post tratamiento quirúrgico de los pacientes con glioblastoma multiforme tratados en el Servicio de Neurocirugía del Hospital Nacional Carlos A. Seguin Escobedo en el periodo 2000-2019.
- 3) Identificar las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes que se relacionan a la sobrevida post tratamiento quirúrgico de los glioblastomas multiformes en el Servicio de Neurocirugía del Hospital Nacional Carlos A. Seguin Escobedo en el periodo 2000-2019.

5. HIPÓTESIS.

Es probable que determinadas características clínicas y epidemiológicas de los pacientes se relacionen a la sobrevida post tratamiento quirúrgico de los glioblastomas multiformes en el Servicio de Neurocirugía del Hospital Nacional Carlos A. Seguin Escobedo.

III. PLANTEAMIENTO OPERACIONAL

1. Técnicas, instrumentos y materiales de verificación

Técnicas: En la presente investigación se aplicará la técnica de la revisión documentaria.

Instrumentos: El instrumento que se utilizará consiste en una ficha de recolección de datos (Anexo 1)

Materiales:

- Fichas de investigación
- Material de escritorio
- Computadora personal con programas de procesamiento de textos, bases de datos y estadísticos.

2. Campo de verificación

2.1. **Ubicación espacial:** La presente investigación se realizará en el Servicio de Neurocirugía del Hospital Nacional Carlos A. Segúin Escobedo (HNCASE), EsSalud Arequipa.

2.2. **Ubicación temporal:** El estudio se realizará durante el periodo comprendido entre el año 2010 y 2019.

2.3. **Unidades de estudio:** historias clínicas de pacientes con pacientes portadores de glioblastoma multiforme atendidos en el Servicio de Neurocirugía del Hospital Nacional Carlos A. Seguin Escobedo (HNCASE).

2.4. **Población:** Todas las historias clínicas de pacientes portadores de glioblastoma

multiforme atendidos en el Servicio de Neurocirugía del Hospital Nacional Carlos A. Seguin Escobedo en el HNCASE EsSalud Arequipa en el periodo de estudio.

Muestra: No se considerará el cálculo de un tamaño de muestra ya que se espera abarcar a todos los integrantes de la población que cumplan los criterios de selección, divididos en dos grupos: sobrevivientes (casos) y fallecidos (controles).

Criterios de selección:

- ♦ **Criterios de Inclusión**

- De cualquier edad y sexo
- Diagnóstico histopatológico de glioblastoma multiforme
- Casos: con sobrevida a los 5 años de seguimiento.
- Controles: fallecidos a los 5 años de seguimiento.

- ♦ **Criterios de Exclusión**

- Historias clínicas incompletas o extraviadas
- Pacientes perdidos de seguimiento antes de cumplir los 5 años del postoperatorio
- Fallecimiento por causas distintas a la neoplasia

3. Estrategia de Recolección de datos

3.1. Organización

Se realizarán coordinaciones con la gerencia del HNCASE, EsSalud Arequipa, para obtener la autorización para la realización del estudio.

Se revisarán los registros de todos los pacientes con diagnóstico de glioblastoma multiforme. Previa verificación del cumplimiento de los criterios de selección, se dividirán en dos grupos: grupo casos: conformado por todos los pacientes que tengan la condición de sobrevivida a los 5 años de seguimiento, y en grupo control, formado por aquellos pacientes que hayan fallecido a consecuencia de la enfermedad en el periodo de seguimiento. Las variables de interés serán registradas en la ficha de recolección de datos.

Una vez concluida la recolección de datos, éstos se organizarán en bases de datos para su posterior análisis e interpretación.

3.2. Recursos

a) Humanos

- Investigador, asesor.

b) Materiales

- Fichas de investigación
- Material de escritorio
- Computadora personal con programas procesadores de texto, bases de datos y software estadístico.

c) Financieros

- Autofinanciado

3.3. Validación de los instrumentos

La ficha de recolección de datos no requiere de validación por tratarse de una ficha de recolección de datos.

3.4. Criterios para manejo de resultados

a) Plan de Procesamiento

Los datos registrados en el Anexo 1 serán luego codificados y tabulados para su análisis e interpretación.

b) Plan de Clasificación:

Se empleará una matriz de sistematización de datos en la que se transcribieron los datos obtenidos en cada Ficha para facilitar su uso. La matriz fue diseñada en una hoja de cálculo electrónica (Excel 2019).

c) Plan de Codificación:

Se procederá a la codificación de los datos que contenían indicadores en la escala continua y categórica para facilitar el ingreso de datos.

d) Plan de Recuento.

El recuento de los datos será electrónico, en base a la matriz diseñada en la hoja de cálculo.

e) Plan de análisis

Se empleará estadística descriptiva con determinación de medidas de tendencia central (promedio) y de dispersión (desviación estándar) para

variables continuas. Las variables categóricas se presentarán como frecuencias absolutas y relativas. La sobrevida libre de enfermedad se establecerá mediante el método de Kaplan-Meier. Se empleará estadística inferencial con pruebas de comparación entre grupos casos y controles con prueba chi cuadrado y t de Student; la asociación de factores de sobrevida se determinará mediante análisis de regresión de Cox, con cálculo de odds ratio con intervalos de confianza al 95%.

Para el análisis de datos se empleará la hoja de cálculo de Excel 2019 con su complemento analítico y el paquete SPSSv.25.0.

IV. Cronograma de Trabajo

Actividades	Julio 21				Agosto 21				Setiembre 21			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
1. Elección del tema												
2. Revisión bibliográfica												
3. Aprobación del proyecto												
4. Ejecución												
5. Análisis e interpretación												
6. Informe final												

Fecha de inicio: 01 de julio 2021

Fecha probable de término: 20 setiembre 2021

V. Referencias

1. Castañeda CA, Casavilca S, Orrego E, García-Corrochano P, Deza P, Heinike H, et al. Glioblastoma: análisis molecular y sus implicancias clínicas. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*. 2015; 32(2): p. 316-325.
2. Bourlon RA, Guinto G, Abdo A, Guenter G, Vera R, Kramis M. Glioblastoma multiforme multifocal: Reporte de caso. *Revista Mexicana de Neurociencia*. 2009; 10(4): p. 301-303.
3. Scott J, Tsai YY, Chinnaiyan P, Yu HH. Effectiveness of radiotherapy for elderly patients with glioblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011; 81(1): p. 206-10.
4. Malmstrom A, Gronberg BH, Marosi C. Nordic Clinical Brain Tumour Study Group (NCBTSG). Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012; 13(9): p. 916-26.
5. Fisher JL, Schwartzbaum JA, Wrensch M, Wiemels JL. Epidemiology of brain tumors. *Neurol Clin*. 2007; 25(4): p. 867-90.
6. Molinaro AM, Taylor JW, Wiencke JK, Wrensch MR. Genetic and molecular epidemiology of adult diffuse glioma. *Nat Rev Neurol*. 2019; 15(7): p. 405-417.
7. Hardell L, Carlberg M. Mobile phone and cordless phone use and the risk for glioma - Analysis of pooled case-control studies in Sweden, 1997-2003 and 2007-2009. *Pathophysiology*. 2015; 22(1): p. 1-13.
8. Waugh MG. Chromosomal instability and phosphoinositide pathway gene signatures in glioblastoma multiforme. *Molecular neurobiology*. 2016; 53(1): p. 621-630.
9. Ohgaki H, Kleihues P. Genetic pathways to primary and secondary glioblastoma. *Am J Pathol*. 2007; 170(5): p. 1445-53.
10. Desai R, Suryadevara CM, Batich KA, Farber SH, Sanchez-Perez L, Sampson JH. Emerging immunotherapies for glioblastoma. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2016; 21(2): p. 133-45.
11. Eckel-Passow JE, Lachance DH, Molinaro AM. Glioma groups based on 1p/19q, IDH, and TERT promoter mutations in tumors. *N Engl J Med*. 2015; 372(26): p.

- 2499-508.
12. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016; 131(6): p. 803-20.
 13. Mukundan S, Holder C, Olson JJ. Neuroradiological assessment of newly diagnosed glioblastoma. *J Neurooncol.* 2008; 89(3): p. 259-69.
 14. Medina CA. Revisión sistemática: uso de imágenes por difusión en rm, para predecir sobrevida en pacientes adultos con diagnóstico de glioblastoma multiforme: Trabajo de grado, Departamento de Imágenes Diagnósticas, Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia; 2013.
 15. Preusser M, de Ribaupierre S, Wohrer A. Current concepts and management of glioblastoma. *Ann Neurol.* 2011; 70(1): p. 9-21.
 16. Ryu S, Buatti JM, Morris A, Kalkanis SN, Ryken TC, Olson JJ. The role of radiotherapy in the management of progressive glioblastoma : a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol.* 2014; 118(3): p. 489-99.
 17. Wen PY, Weller M, Lee EQ. Glioblastoma in adults: a Society for Neuro-Oncology (SNO) and European Society of Neuro-Oncology (EANO) consensus review on current management and future directions. *Neuro Oncol.* 2020; 22(8): p. 1073-1113.
 18. Keime-Guibert F, Chinot O, Taillandier L. Radiotherapy for glioblastoma in the elderly. *N Engl J Med.* 2007; 356(15): p. 1527-35.
 19. Stupp R, Hegi ME, Mason WP. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol.* 2009; 10(5): p. 459-66.
 20. Zoccarato M, Nardetto L, Basile AM, Giometto B, Zagonel V, Lombardi G. Seizures, Edema, Thrombosis, and Hemorrhages: An Update Review on the Medical Management of Gliomas. *Front Oncol.* 2021; 11: p. 617966.

21. Piroth MD, Holy R, Pinkawa M. Prognostic impact of postoperative, pre-irradiation (18)F-fluoroethyl-L-tyrosine uptake in glioblastoma patients treated with radiochemotherapy. *Radiother Oncol.* 2011; 99(2): p. 218-24.
22. Chaichana KL, Jusue-Torres I, Navarro-Ramirez R. Establishing percent resection and residual volume thresholds affecting survival and recurrence for patients with newly diagnosed intracranial glioblastoma. *Neuro Oncol.* 2014; 16(1): p. 113-22.
23. Perrini P, Gambacciani C, Weiss A, Pasqualetti F, Delishaj D, Paiar F. Survival outcomes following repeat surgery for recurrent glioblastoma: a single-center retrospective analysis. *J Neurooncol.* 2017; 131(3): p. 585-591.
24. Méndez-Aguilar P, Vera-Ponce VJ. Factores pronósticos de supervivencia en adultos por gliomas de alto grado en un hospital de Lima, Perú. *Revista de la Facultad de Medicina Humana.* 2020; 20(3): p. 452-463.
25. Welling L, Lynch JC, Pereira C, Andrade R, Hidalgo FP, Pereira A G, et al. Glioblastoma Multiforme: A experiência do Hospital dos Servidores do Estado do Rio de Janeiro. *JBNC.* 2018; 24(1): p. 21-26.
26. Coasaca-Torres J, Alzamora-Jiménez Á. Glioblastoma multiforme de larga sobrevida sin recurrencia, reporte de caso. *Revista de la Facultad de Medicina Humana.* 2018; 18(2).
27. Piñeiro N, Perna A, Baldizzoni M, Correa F. Estudio de una cohorte uruguaya de pacientes portadores de Glioblastoma tratados con radioterapia y Temozolamida. *Archivos de Medicina Interna.* 2014; 36(3): p. 133-136.

VI. Anexos

Anexo 1: Ficha de recolección de datos

N° ficha: _____

Grupo de estudio: Condición a los 5 años: Vivo Fallecido

Características de los pacientes

Edad : _____ Años Sexo: Varón Mujer

Manifestaciones clínicas:

Cefalea convulsiones focalización motora déficit
cognitivo síndrome de fosa posterior otro _____

Ubicación anatómica: Frontal parietal temporal occipital
cerebeloso tronco

Tiempo de espera quirúrgico: _____ Semanas. Fecha de cirugía: _____

Terapia complementaria: Quimioterapia radioterapia inmunoterapia

Porcentaje de resección: _____ %

Capacidad funcional postoperatoria (Karnofsky): _____

Complicaciones postoperatorias: Hemorragia edema vasogénico
convulsiones otra _____

Estancia hospitalaria: _____ días

Tiempo libre de enfermedad: _____ meses

Recidiva: No sí Necesidad de reintervención: No Sí

Fecha de fallecimiento o fin de seguimiento: _____

Observaciones:
.....
.....