

TRABAJO FIN DE GRADO MEDICINA



“SEGUIMIENTO A 5 AÑOS DE GLIOMAS DE BAJO GRADO (WHO 2) INTERVENIDOS QUIRÚRGICAMENTE Y RELACIÓN RADIOLÓGICA CON EVOLUCIÓN A ALTO GRADO”

Nombre del Tutor Metodológico: Israel John Thuissard Vasallo

Nombre del Tutor Clínico: Mar Jiménez de la Peña

Servicio del Tutor: Diagnóstico por Imagen

Nombre del Alumno: Natalia Gassó Azanza

Hospital: Hospital Universitario QuirónSalud Madrid

Villaviciosa de Odón, Mayo 2025

AGRADECIMIENTOS

Quisiera expresar mi más sincero agradecimiento a todas las personas e instituciones que han contribuido de manera significativa a la realización de este Trabajo de Fin de Grado.

En primer lugar, agradezco profundamente a mi tutora clínica, la Dra. Jiménez de la Peña, por su orientación rigurosa, su constante apoyo académico y personal, y por haber confiado en mí desde el inicio de este proyecto. Su compromiso, paciencia y disponibilidad para revisar cada avance resultaron fundamentales para el desarrollo de este trabajo. Me siento verdaderamente afortunada de haber contado con su liderazgo y respaldo a lo largo de este proceso.

Agradezco también al Dr. Thuissard Vasallo, quien actuó como tutor en la parte estadística de esta investigación. Su claridad y conocimientos técnicos fueron fundamentales para el diseño y el análisis adecuado de los datos, y su apoyo fue clave para garantizar la solidez metodológica del estudio.

Mi profundo reconocimiento al Dr. Gil-Robles Mathieu de Vienne, cuya experiencia y compromiso con la práctica clínica aportaron una perspectiva de inestimable valor. Su participación activa en la definición de los objetivos y su esfuerzo por asegurar la relevancia clínica de este trabajo han sido determinantes para su valor aplicado.

Mi gratitud se extiende también a la Universidad Europea y al Hospital Universitario QuirónSalud Madrid por brindarme el entorno académico y los recursos necesarios para desarrollar esta investigación. Asimismo, expreso mi gratitud a mis compañeros de facultad, cuya compañía mitigó los desafíos inherentes a esta exigente etapa formativa y enriqueció significativamente la experiencia.

A María, amiga inseparable desde la etapa escolar, quien iluminó muchos momentos de este camino. Su coraje y la profundidad de su historia me brindaron el impulso necesario para afrontar las complejidades de este estudio.

Finalmente, a mi familia: gracias por ser la base firme desde la cual pude construir este camino. A mi madre, en especial, gracias por tu amor incondicional, por tu paciencia infinita y por creer en mí incluso cuando yo dudaba. Tus palabras, tus silencios y tu forma de estar sin pedir nada a cambio han sido un ancla y una guía a lo largo de todos estos años. Este Trabajo de Fin de Grado es también tuyo, porque sin ti, simplemente, no habría sido posible.

A todos aquellos que me acompañaron en este camino, les reitero mi más profundo agradecimiento.

ÍNDICE

1. RESUMEN Y PALABRAS CLAVE.....	1
2. ABSTRACT AND KEY WORDS.....	2
3. INTRODUCCIÓN.....	3
4. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	6
5. METODOLOGÍA.....	7
5.1. Diseño del estudio.....	7
5.2. Ámbito y población de estudio.....	7
5.3. Recogida de datos.....	8
5.4. Selección y definición de las variables.....	8
5.5. Análisis estadístico.....	9
6. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES.....	10
7. RESULTADOS.....	11
7.1. Objetivo principal: Prevalencia de progresión tumoral durante seguimiento a 5 años.....	11
7.2. Objetivos secundarios.....	12
7.2.0. Descripción de las variables del estudio.....	12
7.2.1. Relación entre progresión tumoral y características de la muestra.....	13
7.2.2. Relación entre tiempo hasta progresión tumoral y características de la muestra.....	16
7.2.3. Relación entre recidiva tumoral y características de la muestra.....	17
7.2.4. Relación entre tiempo hasta recidiva tumoral y características de la muestra.....	18
8. DISCUSIÓN.....	20
9. CONCLUSIÓN.....	25
10. BIBLIOGRAFÍA.....	26
11. ANEXOS.....	I
11.1. Anexo I: Tabla de variables.....	I
11.2. Anexo II: Resolución positiva del Comité de Ética.....	IV

1. RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

Los gliomas difusos de bajo grado (WHO 2) han demostrado invariablemente progresión a alto grado; sin embargo, no resulta posible estimar cuándo sucederá la malignización tumoral. Este estudio tuvo como objetivo conocer el porcentaje de pacientes con gliomas WHO 2 intervenidos quirúrgicamente que evolucionaron a alto grado (WHO 3-4) dentro de los 5 primeros años tras el diagnóstico inicial. Secundariamente, se buscó identificar parámetros de Resonancia Magnética con valor pronóstico.

Se incluyeron 41 pacientes con gliomas WHO 2 previamente sometidos a resección quirúrgica en el Hospital Universitario QuirónSalud Madrid, seguidos durante 5 años. A partir de Resonancias Magnéticas postquirúrgicas se determinó el nivel de captación de contraste, potenciación de la imagen en secuencia de difusión, valor de perfusión y mismatch T2-FLAIR. Mediante la revisión de Historias Clínicas se recabó: estado molecular de mutación IDH y codelección 1p19q, amplitud de resección quirúrgica, aparición de recidivas, tiempo transcurrido hasta recidiva y hasta progresión tumoral, tamaño tumoral, localización, extensión a tálamo y ganglios basales, y presencia de degeneración quística.

El análisis estadístico mostró relación significativa entre progresión tumoral y sexo biológico, amplitud de resección quirúrgica, aparición de recidivas y tiempo transcurrido hasta su aparición, estado mutacional de IDH, valor de perfusión y presencia de mismatch T2-FLAIR. La aparición de recidivas mostró relación con el sexo biológico y el estado mutacional de IDH y codelección 1p19q. También se encontró relación entre el tiempo transcurrido hasta la aparición de recidiva y el estado mutacional IDH, así como con el tiempo hasta la progresión tumoral.

Este estudio muestra que, además de su estado molecular individual, existen parámetros de Resonancia Magnética que pueden ofrecer información pronóstica para gliomas WHO 2 previamente sometidos a resección quirúrgica, lo que puede contribuir a guiar la toma de decisiones y mejorar el curso clínico de los gliomas de bajo grado.

Palabras clave: Glioma, Neuroradiología, RM, Análisis de resultados, Molecular.

2. ABSTRACT AND KEY WORDS

Low-grade diffuse gliomas (WHO 2) have been shown to progress invariably; however, it is not yet possible to estimate when malignant transformation will take place. The aim of the present study was to determine the percentage of patients with surgically treated WHO 2 gliomas that progress to high-grade (WHO 3-4) within the first 5 years following initial diagnosis. Secondly, an attempt to identify prognostically significant Magnetic Resonance Imaging metrics for surgically treated WHO 2 gliomas was made.

A cohort of 41 patients who had undergone surgical resection for WHO 2 gliomas at Hospital Universitario QuirónSalud Madrid was selected and followed-up under a five-year period. Postoperative Magnetic Resonance Imaging studies were analysed to determine contrast uptake, diffusion-weighted image enhancement, perfusion values and T2-FLAIR mismatch. Medical records allowed for the collection of the following data: molecular status of IDH mutation and 1p19q codeletion, extent of surgical resection, development of recurrences, time to recurrence and to tumour progression, tumour size, location, extension to thalamus and basal ganglia, and cystic degeneration.

The statistical analysis showed correlation between malignant transformation and biological sex, extent of surgical resection, development of recurrences and time to recurrence, molecular status of IDH mutation, perfusion values and T2-FLAIR mismatch. Moreover, development of recurrences showed correlation with biological sex and molecular status of IDH mutation and 1p19q codeletion. Correlation between time to recurrence and status of IDH mutation, as well as time to malignant transformation, was also found.

This study shows that, in addition to their individual molecular profile, Magnetic Resonance Imaging metrics could offer prognostic information for patients with WHO 2 gliomas who have undergone surgical resection. This information can help guide clinical decision-making and improve the clinical course of low-grade gliomas.

Key words: Glioma, Neuroradiology, MR, Outcomes analysis, Molecular.

3. INTRODUCCIÓN

Los gliomas son tumores del sistema nervioso central (SNC) que surgen a partir de las células gliales, que a su vez comprenden todas aquellas células no neuronales del SNC (1). Estos tumores afectan a 6 personas de cada 100.000 al año (2); sin embargo, representan el 80% de los tumores malignos primarios del sistema nervioso central (3).

De acuerdo con la clasificación realizada por la Organización Mundial de la Salud en 2021, existen cuatro tipos de glioma: gliomas difusos de tipo adulto, gliomas difusos de bajo grado de tipo pediátrico, gliomas difusos de alto grado de tipo pediátrico y gliomas astrocíticos circunscritos (4). Estos cuatro grupos abarcan, a su vez, múltiples subtipos en función de la célula glial que haya dado origen al tumor. Entre ellos, destaca por su frecuencia y alto grado de malignidad el glioblastoma, que constituye tanto el subtipo de glioma como el tumor maligno primario del SNC más frecuente (57% y 48% del total, respectivamente) (5).

El estadiaje tumoral toma en cuenta la historia natural de cada uno de los tipos tumorales, así como las características moleculares e histopatológicas presentes en cada caso (6). De este modo, los gliomas se designan como “CNS WHO grado 1–4”, en función del grado de agresividad que presenten (6). Los gliomas de bajo grado (CNS WHO 1 y 2) presentan un patrón de crecimiento e infiltración lento, con una media de supervivencia de 11 años (1). Por el contrario, los gliomas de alto grado (CNS WHO 3 y 4) se caracterizan por un crecimiento rápido y un peor pronóstico, con una media de supervivencia de 2.5 años (1).

En consonancia con su comportamiento biológico, se ha observado que los gliomas de alto grado son altamente refractarios al tratamiento (7). En cuanto a los gliomas de bajo grado, el manejo clásico de aquellos clasificados como CNS WHO 2 era la vigilancia hasta su evolución a alto grado, lo que se define como malignización tumoral (8). Posteriormente, se comprobó que la intervención quirúrgica temprana mejoraba la supervivencia de los pacientes (9), por lo que se ha incorporado a la práctica clínica.

Independientemente del estadiaje previamente mencionado, la presencia de la mutación en el gen de la isocitrato deshidrogenasa (IDH) supone un marcador de pronóstico favorable que se asocia a aumento de la supervivencia (9). Esto se debe a que los tumores IDH-mutados producen niveles elevados de 2-hidroxiglutarato, en contraposición con el alfa-cetoglutarato de los tumores IDH-*wild type*, lo que limita la capacidad invasiva del tumor (10,11). Dicha mutación (IDH+) se ha observado en

el 80% de los gliomas (12).

Por otra parte, la codelección 1p19q ha mostrado asociación con una buena respuesta al tratamiento y mayor supervivencia. Mientras que la isodelección aislada de 19q se relaciona con una mejoría pronóstica marginal, la isodelección 1p produce una mejoría notable en la supervivencia. Sin embargo, el mayor margen de mejora se obtiene con la presencia de ambas deleciones al mismo tiempo (13). Por tanto, en la práctica clínica la confirmación molecular de la codelección 1p19q ha desplazado al análisis de las isodeleciones que la conforman.

Existen otros genes que pueden alterar el curso de la enfermedad, entre los que se incluyen p53, ATRX y el promotor de MGMT. En el caso de p53 y ATRX, su mutación implica una mayor agresividad tumoral y peor pronóstico (14). Por contrapartida, la metilación del promotor de MGMT confiere mejor pronóstico en base a un aumento de sensibilidad al tratamiento quimioterápico con temozolomida (15).

En lo relativo a técnicas de imagen, los valores radiológicos de difusión (DWI) y perfusión han sido tradicionalmente empleados como marcadores pronósticos tumorales. De tal manera, valores disminuidos de difusión se corresponden con tejidos de alta celularidad, lo que se asocia a una elevada proliferación tisular y traduce mayor malignidad (16). Por el contrario, valores elevados de perfusión se asocian a mayor agresividad tumoral, ya que son indicativos de un mayor grado de neovascularización tumoral (16). En la actualidad, las técnicas de difusión y perfusión pueden emplearse para estimar el grado tumoral de diversos tumores al momento del diagnóstico, con una precisión del 71% al 80% respectivamente (17).

Por otra parte, se ha observado una posible mejoría en el pronóstico de estos tumores mediante la resección quirúrgica de los mismos al momento del diagnóstico. En ausencia de intervención quirúrgica, aproximadamente el 70% de los gliomas de bajo grado progresan a alto grado en los primeros cinco años tras el diagnóstico (18). No obstante, con una cirugía precoz, se ha logrado duplicar el tiempo libre de progresión, alcanzando tasas del 70% de gliomas libres de progresión a los diez años de su diagnóstico inicial (19).

Tras la recomendación de la intervención quirúrgica temprana en el tratamiento de los gliomas, se ha discutido ampliamente el beneficio de la resección completa frente a la resección parcial del tumor. Diversos estudios han demostrado una mayor mejoría en la supervivencia, así como en la supervivencia libre de progresión, asociada a la resección completa; sin embargo, la calidad de la

evidencia aportada al afirmar la superioridad de esta técnica frente a la resección parcial es moderada-baja (20). No obstante, existe evidencia de que la resección quirúrgica, ya sea parcial o completa, se asocia con una reducción en la mortalidad en comparación con la realización exclusiva de una biopsia (20).

Actualmente, a pesar del conocimiento desarrollado acerca de la histología y la historia molecular de los tumores WHO 2, no se conocen medidas para evitar la progresión de estos tumores. También se desconoce el tiempo medio de transformación a alto grado, incluso en pacientes sometidos a intervención quirúrgica precoz. Esto pone en evidencia la necesidad de la búsqueda de marcadores pronósticos precisos que ayuden a dirigir el tratamiento en la fase precoz de la enfermedad, con el fin de aumentar la supervivencia. Por ello, el objetivo principal de este estudio fue conocer el porcentaje de pacientes con gliomas WHO 2 intervenidos quirúrgicamente que evolucionaron a alto grado (WHO 3-4) dentro de los 5 primeros años tras el diagnóstico inicial. Secundariamente se analizaron variables que pudieran considerarse marcadores pronósticos.

4. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

En la bibliografía se evidencia una progresión del 70% al seguir la evolución de gliomas de bajo grado durante 10 años tras su diagnóstico inicial (19); en base a ello, la hipótesis del estudio fue que el 30% de los gliomas WHO 2 evolucionarían a WHO 3-4 en los primeros 5 años tras el diagnóstico.

En línea con la hipótesis planteada, el objetivo principal de este estudio fue determinar la prevalencia de pacientes que progresaron; es decir, aquellos que fueron diagnosticados de gliomas WHO 2 intervenidos quirúrgicamente y que evolucionaron a WHO 3-4 dentro de los 5 primeros años tras su diagnóstico inicial.

Los objetivos secundarios del estudio giraron en torno a comparar la relación entre la progresión a alto grado (WHO 3/4) de los gliomas WHO 2 y:

- Características sociodemográficas (edad de los pacientes al diagnóstico, sexo...).
- Características clínicas (tamaño tumoral, localización tumoral, afectación de estructuras de línea media...).
- Características radiológicas (captación tumoral de contraste, valor de difusión (DWI), valor de perfusión (VCR), ...).
- Inmunohistoquímica (estado mutacional de IDH y codeleción 1p19q).
- Características evolutivas (recidiva, tiempo hasta la recidiva).

Los objetivos secundarios planteados incluyeron además comparar la relación entre la presencia de recidiva y características sociodemográficas, clínicas, radiológicas e inmunohistoquímicas.

Finalmente, se marcó el objetivo secundario de comparar la relación entre:

- Tiempo hasta la recidiva y características que mostraran relación significativa con la recidiva tumoral.
- Tiempo hasta la progresión y características que mostraran relación significativa con la progresión tumoral.

Para efectos de este estudio se considera “progresión” la transformación a alto grado (WHO 3-4), mientras que “recidiva” hace referencia al crecimiento tumoral de bajo grado.

5. METODOLOGÍA

5.1. Diseño del estudio

Para cumplir con los objetivos mencionados previamente, se realizó un estudio epidemiológico observacional, descriptivo/analítico, longitudinal y retrospectivo. Fue un estudio compuesto por una cohorte única: pacientes diagnosticados de glioma WHO 2, que se siguieron durante 5 años para determinar si existió o no progresión a estadio WHO 3-4.

5.2. Ámbito y población de estudio

La población de estudio estuvo compuesta por pacientes con glioma de bajo grado (CNS WHO 2) diagnosticados en los servicios de Neurocirugía y Oncología del Hospital Universitario QuirónSalud Madrid e intervenidos quirúrgicamente en este Hospital entre 2010 y 2020.

Todos ellos cumplían los siguientes criterios de inclusión:

- Pacientes diagnosticados en el Hospital Universitario QuirónSalud Madrid.
- Confirmación histopatológica de glioma WHO 2.
- Determinación histomolecular de mutación IDH y codelección 1p19q.
- Cirugía de resección tumoral (parcial, subtotal o total) realizada en el Hospital Universitario QuirónSalud Madrid.
- Estudio radiológico mediante Resonancia Magnética disponible. Dicho estudio debía contar con secuencias convencionales de Resonancia Magnética craneal, añadiendo estudio de difusión y estudio de perfusión.

Se excluyeron aquellos pacientes con gliomas de bajo grado que presentaban un diagnóstico previo de enfermedad neurodegenerativa.

Cálculo del tamaño muestral

Se esperaba que la proporción de pacientes que progresaran a alto grado en los 5 primeros años tras el diagnóstico fuera del 30% (19). En base a este valor de referencia del 30%, con una precisión del 5%, un nivel de confianza del 95% y asumiendo un 0% de pérdidas (dado que se trataba de un estudio retrospectivo), se calculó que el tamaño muestral mínimo era de 323 pacientes. Finalmente, la muestra del estudio estuvo compuesta por 41 pacientes.

5.3. Recogida de datos

Los datos fueron recabados a partir de la revisión de Historias Clínicas y estudios de imagen, por parte de la estudiante con la supervisión de la tutora clínica (Dra. Mar Jiménez de la Peña). Únicamente se recogieron aquellos datos relacionados con los fines de la investigación. A partir de los mismos, se creó una base de datos seudonimizada.

Para ello, se diseñaron 2 bases de datos, asignándose un código de caso a cada paciente. En una base de datos se mantuvieron los datos identificativos (esta base de datos la custodió el tutor); la otra base de datos, sin datos identificativos, fue la que manejó la estudiante. Asimismo, fue la empleada para realizar el análisis estadístico del estudio. El uso de los datos se hizo conforme a la Ley de Protección de Datos.

La base de datos se mantuvo custodiada por la tutora clínica en el sistema informático del Hospital; concretamente, en una carpeta denominada “*Gliomas*” en el ordenador de la Sala de Informes del servicio de Diagnóstico por Imagen. La base de datos no se incluyó en dispositivos móviles externos.

5.4. Selección y definición de las variables

A continuación, se expone la clasificación y definición de las variables utilizadas. Para cumplir con el objetivo principal del estudio, se midió la presencia o ausencia de progresión tumoral a alto grado (definida como reclasificación en categoría WHO 3-4).

Respecto a las variables secundarias, se recogieron variables sociodemográficas, clínicas, radiológicas, histopatológicas-moleculares y de evolución. Las variables sociodemográficas comprendían sexo del paciente y edad al diagnóstico.

Dentro de las variables clínicas se recogió: amplitud de resección quirúrgica (parcial, subtotal o completa), tamaño del tumor (en mm), localización (1 lóbulo o ≥ 2 lóbulos), presencia de extensión a estructuras de línea media (tálamo, ganglios basales y tronco encefálico), y presencia de degeneración quística.

Las variables radiológicas estudiadas fueron la presencia de captación de contraste, potenciación de la imagen en secuencia de difusión (mm^2/s), valor de perfusión (%), y mismatch T2-FLAIR (+/-). Las variables histopatológicas-moleculares fueron la presencia de mutación IDH y de codeleción 1p19q.

Finalmente, las variables de evolución fueron la presencia de recidiva (definida como crecimiento tumoral de bajo grado), el tiempo transcurrido hasta la recidiva (≤ 6 meses, 7-12 meses o ≥ 13 meses) y el tiempo transcurrido hasta la progresión tumoral (≤ 6 meses, 7-12 meses o ≥ 13 meses).

Las variables incluidas en este estudio se resumen en el *Anexo I: Tabla de variables*.

5.5. Análisis estadístico

Se detalla a continuación el procedimiento estadístico seguido para responder a los objetivos del estudio. El objetivo principal fue describir la proporción de pacientes con gliomas WHO 2 que evolucionaron a estadio WHO 3/4 dentro de los 5 primeros años. Este resultado se expresó mediante frecuencias absolutas y relativas (n , %), seguido del intervalo de confianza (IC 95%).

Para describir las características de los pacientes, se utilizaron las frecuencias absolutas (n) y relativas (%) para las variables cualitativas. En el caso de las variables cuantitativas, se utilizó la media \pm desviación estándar (si cumplían el criterio de normalidad) o la mediana y el rango intercuartílico (si no lo hacían).

La relación entre la progresión tumoral y las variables secundarias fue comparada según la categoría de estas últimas. En el caso de variables cualitativas dicotómicas, se realizó el test estadístico Chi Cuadrado. Por otra parte, la relación con variables cuantitativas que presentaban distribución normal se analizó mediante T-Student; aquellas que no lo hacían, se analizaron mediante U-Mann Whitney. El mismo método se empleó para describir la relación entre la recidiva tumoral y el resto de variables.

La relación entre el tiempo de progresión y el tiempo de recidiva con variables cualitativas se comparó mediante el test de Chi Cuadrado, mientras que la comparación con variables cuantitativas se realizó mediante ANOVA si estas últimas presentaban distribución normal, y mediante Kruskal-Willis si no lo hacían.

En todos los casos, el valor de significación se situó en $p < 0.05$. En las variables cuantitativas, la normalidad se comprobó mediante métodos gráficos. Para realizar el análisis estadístico se empleó el software JAMOVI.

6. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

El proyecto obtuvo el informe favorable (expediente TFG054-24_HUQM) del Comité de Ética e Investigación Médica de la Fundación Jiménez Díaz (*Anexo II*). Se obtuvo resolución de la exención de Consentimiento Informado, puesto que este estudio es observacional, retrospectivo y presenta riesgo nulo para los sujetos.

El proyecto se realizó respetando las normativas en materia de bioética según la declaración de Helsinki, el informe de Belmont, el convenio de Oviedo sobre los derechos humanos y la biomedicina y la ley 14/2007, de 3 de julio, de investigación biomédica.

El manejo de los datos personales de los pacientes se realizó siguiendo lo establecido por la legislación de la UE sobre datos personales, en concreto la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, la Ley 41/2002 de Autonomía del Paciente en lo referente a usos de la historia clínica y la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

7. RESULTADOS

7.1. Objetivo principal: Prevalencia de progresión tumoral durante seguimiento a 5 años

Se revisaron un total de 673 historias clínicas de pacientes diagnosticados de glioma e intervenidos quirúrgicamente en el Hospital Universitario QuirónSalud Madrid entre los años 2010 y 2020. Un total de 632 pacientes fueron excluidos del estudio por diversos motivos, por lo que finalmente el estudio se realizó sobre una muestra de 41 pacientes.

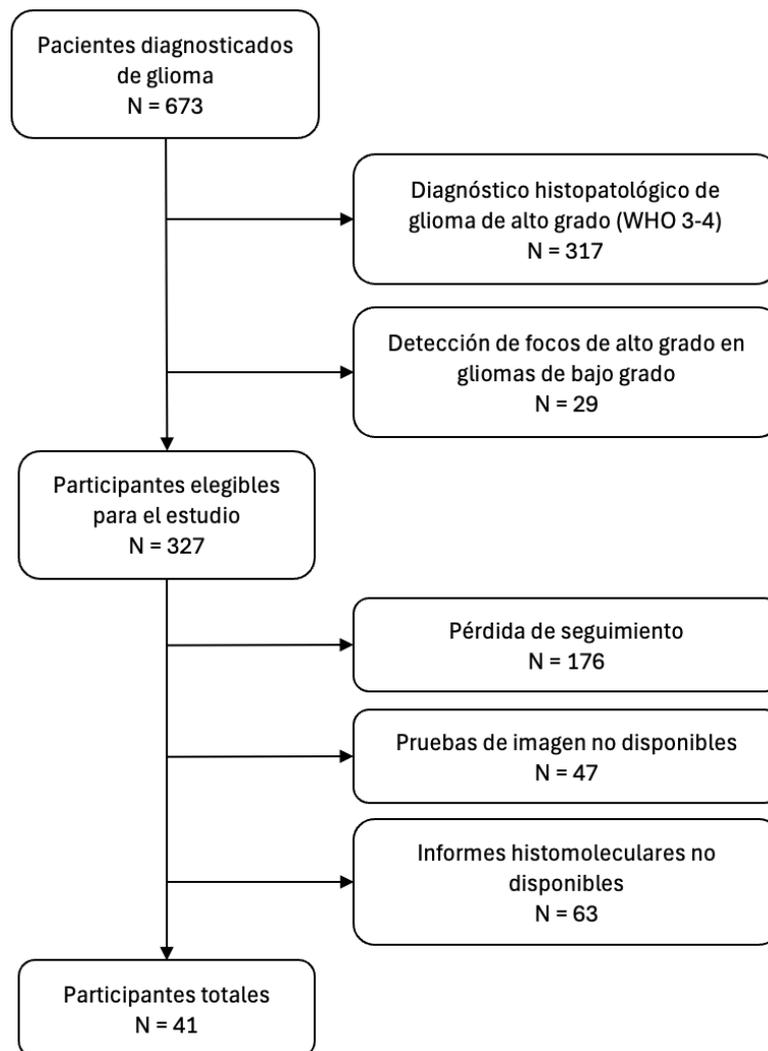


Figura 1. Diagrama de flujo de inclusión y exclusión de los pacientes de estudio.

Todos los pacientes de la muestra fueron sometidos a un periodo de seguimiento de 5 años tras su diagnóstico. En ese tiempo, 12 (29.3%, IC 95%: 16.1% - 45.5%) casos progresaron (grupo de progresión, GP), mientras que 29 (70.7%; IC 95%: 54.5% - 83.9%) casos no progresaron (grupo libre de progresión, GLP). La prevalencia de progresión tumoral en la muestra se resume en la *Tabla 1*.

Tabla 1. Prevalencia de progresión tumoral tras seguimiento a 5 años

	Muestra total (<i>n</i> = 41)	IC 95%
Progresión, <i>n</i> (%)	12 (29.3)	[16.1%, 45.5%]
No progresión, <i>n</i> (%)	29 (70.7)	[54.5%, 83.9%]

n, número de pacientes con datos disponibles; IC, intervalo de confianza al 95%

7.2. Objetivos secundarios

7.2.0. Descripción de las variables del estudio

Entre los 41 pacientes incluidos en el estudio hubo 23 (56.1%) varones y 18 (43.9%) mujeres. La edad estuvo comprendida entre los 16 y 74 años, con una media de 44.0 ± 13.7 años.

Se observó que el tamaño tumoral en el momento del diagnóstico presentaba una distribución con una mediana de 50.0 (RIC: 37.0 – 60.0) mm. Un total de 4 (9.8%) gliomas abarcaban 2 o más lóbulos cerebrales, mientras que sólo ocupaban 1 lóbulo en los 37 (90.2%) casos restantes.

Asimismo, se encontró afectación de estructuras de línea media en 6 (14.6%) pacientes, y presencia de degeneración quística en 1 (2.4%) caso. La resección quirúrgica fue parcial en 10 (24.4%) casos, subtotal en 20 (48.8%), y completa en 9 (22.0%).

En relación a las variables radiológicas estudiadas, se observó captación de contraste en 9 (22.0%) pacientes, así como presencia de mismatch T2-FLAIR en 28 (68.3%) casos. Se observaron además valores de DWI con una mediana de $1.20 \text{ mm}^2/\text{s}$ (RIC: 1.10 – 1.40), y de VCR con una mediana de 1.30% (RIC: 1.01 – 1.60).

Por otra parte, se evidenció ausencia de mutación IDH en 7 (16.7%) de los gliomas sometidos a estudio, y presencia de la misma en los 35 (83.3%) tumores restantes. La codeleción 1p19q estuvo presente en 16 (38.1%) pacientes.

Las características sociodemográficas, clínicas, radiológicas e histomoleculares de la población de estudio se encuentran resumidas en la *Tabla 2*.

Tabla 2. Características de la muestra y subgrupos en función de presencia de progresión tumoral tras seguimiento a 5 años

	Muestra total (n = 41)	No progresión n = 29 (70.7%)	Progresión n = 12 (29.3%)	p
Sociodemográficas				
Edad (años), μ (SD)	44.0 (13.7)	42.0 (13.6)	48.7 (13.6)	0.160 ^b
Varones, n (%)	23 (56.1)	13 (44.8)	10 (83.3)	0.024^a
Clínicas				
Tamaño tumoral (mm), mediana (IQR)	50.0 (37.0 - 60.0)	48.0 (30.0 - 59.0)	57.0 (46.5 - 64.0)	0.073 ^c
Afectación de 1 único lóbulo, n (%)	37 (90.2)	26 (89.7)	11 (91.7)	0.843 ^a
Afectación de línea media, n (%)	6 (14.6)	4 (13.8)	2 (16.7)	0.813 ^a
Degeneración quística, n (%)	1 (2.4)	1 (3.4)	0 (0.0)	0.515 ^a
Amplitud de resección				
Parcial, n (%)	10 (24.4)	5 (17.2)	5 (41.7)	0.031^a
Subtotal, n (%)	20 (48.8)	13 (44.8)	7 (58.3)	
Completa, n (%)	11 (26.8)	11 (37.9)	0 (0.0)	
Recidiva, n (%)	26 (63.4)	14 (48.3)	12 (100.0)	0.002^a
Tiempo hasta la recidiva				
≤ 6 meses, n (%)	3 (11.5)	0 (0.0)	3 (25.0)	0.006^a
7-12 meses, n (%)	8 (30.8)	2 (14.3)	6 (50.0)	
≥ 13 meses, n (%)	15 (57.7)	12 (85.7)	3 (25.0)	
Radiológicas				
Captación de contraste, n (%)	9 (22.0)	5 (17.2)	4 (33.3)	0.257 ^a
DWI (mm ² /s), mediana (IQR)	1.20 (1.10 - 1.40)	1.30 (1.10 - 1.80)	1.20 (1.00 - 1.25)	0.076 ^c
VCR (%), mediana (IQR)	1.30 (1.01 - 1.60)	1.20 (0.90 - 1.40)	1.65 (1.32 - 1.90)	0.040^c
Presencia de mismatch T2-FLAIR, n (%)	28 (68.3)	23 (79.3)	5 (41.7)	0.018^a
Histomoleculares				
Mutación IDH +, n (%)	35 (85.4)	28 (96.6)	7 (58.3)	0.002^a
Presencia de codeleción 1p19q, n (%)	16 (39.0)	13 (44.8)	3 (25.0)	0.236 ^a

DWI, valor de imagen potenciada en difusión; VCR, valor de perfusión; n, número de pacientes con datos disponibles; μ , media; SD, desviación estándar; IQR, rango intercuartílico; p, valor de p para la comparación entre pacientes con y sin progresión tumoral obtenido mediante test Chi-cuadrado (^a), t de Student (^b) o U de Mann-Whitney (^c).

7.2.1. Relación entre progresión tumoral y características de la muestra

Los resultados no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre la presencia de progresión tumoral en gliomas tratados quirúrgicamente y la edad de los pacientes. Sin embargo, sí se observó relación entre la progresión tumoral dentro de los primeros 5 años tras el diagnóstico y el sexo de los pacientes ($p=0.024$). La proporción de varones fue mayor en el GP (10 pacientes, 83.3%), mientras que el GLP estuvo constituido por una mayor proporción de mujeres (16 pacientes, 55.2%).

Se apreció además relación entre la amplitud de resección quirúrgica y la progresión tumoral ($p=0.031$). El GP estuvo compuesto exclusivamente por tumores que habían sido sometidos a

resección parcial (5 tumores, 41.7%) o subtotal (7 tumores, 58.3%), y no incluyó tumores sometidos a resección completa.

Dentro de los tumores sometidos a resección parcial, se observó una distribución equitativa de los mismos entre el GP (5 tumores, 50.0%) y el GLP (5 tumores, 50.0%). Por el contrario, tanto los tumores sometidos a resección subtotal como aquellos con resección completa se encontraron mayoritariamente dentro del GLP (65.0% y 100.0%, respectivamente).

No se observó relación estadísticamente significativa entre la presencia de progresión tumoral en gliomas tratados quirúrgicamente y las siguientes características clínicas: tamaño tumoral, localización tumoral, afectación de línea media y presencia de degeneración quística.

En relación a las variables radiológicas estudiadas, se observó una relación entre la progresión tumoral en los primeros 5 años y el valor de perfusión (VCR) ($p=0.040$). Dicho valor fue menor en el GLP (mediana = 1.20, RIC: 0.90 - 1.40) que en el GP (mediana = 1.65, RIC: 1.32 - 1.90).

Los resultados además mostraron relación estadísticamente significativa entre la progresión tumoral y el mismatch T2-FLAIR ($p=0.018$), que estuvo presente en una mayor proporción dentro del GLP (23 pacientes, 79.3%) que en el GP (5 pacientes, 41.7%). Sin embargo, no se encontró relación estadísticamente significativa entre la progresión tumoral y las siguientes características radiológicas: captación de contraste y valor de difusión (DWI).

Con respecto a las características histomoleculares del tumor, se apreció relación entre el estado mutacional de IDH y la progresión tumoral ($p=0.002$). El GLP estuvo mayoritariamente compuesto por tumores IDH + (28 tumores, 96.6%), mientras que el GP se compuso de 5 tumores IDH - (41.7%) y 7 tumores IDH + (58.3%).

Asimismo, la mayor parte de los tumores IDH + (28 tumores, 80.0%) no progresaron. Por el contrario, la mayoría de tumores IDH - progresaron (5 tumores, 83.3%). Los resultados no mostraron relación estadísticamente significativa entre la progresión tumoral y la presencia de codeleción 1p19q.

Finalmente, se encontró relación entre la progresión y la recidiva tumoral, así como con el tiempo hasta la recidiva ($p=0.002$ y $p=0.006$, respectivamente). Los tumores sin presencia de recidiva no presentaron progresión a alto grado. Dentro de los tumores con recidiva, 14 (53.8%) de ellos no progresaron, mientras que 12 (46.2%) sí lo hicieron.

El grupo libre de progresión se compuso exclusivamente de tumores que recidivaron a los 7-12 meses (2 tumores, 14.3%) y a partir de los 13 meses (12 tumores, 85.7%) tras el diagnóstico. El grupo de progresión englobó las 3 categorías: recidiva en los primeros 6 meses (3 tumores, 25.0%), a los 7-12 meses (6 tumores, 50.0%) y a partir de los 13 meses (3 tumores, 25.0%) tras el diagnóstico.

Todos los tumores que recidivaron en los primeros 6 meses se encontraron dentro del grupo de progresión (3 tumores, 100.0%), así como la mayor parte de los que presentaron recidiva a los 7-12 meses (6 tumores, 75.0%). Dentro de los tumores que recidivaron a partir de los 13 meses tras el diagnóstico, la mayor parte se encontraron en el grupo libre de progresión (12 tumores, 80.0%).

Las variables comentadas en este apartado se resumieron en la *Tabla 2*. Aquellas con relación estadísticamente significativa han sido representadas gráficamente en la *Figura 2*.

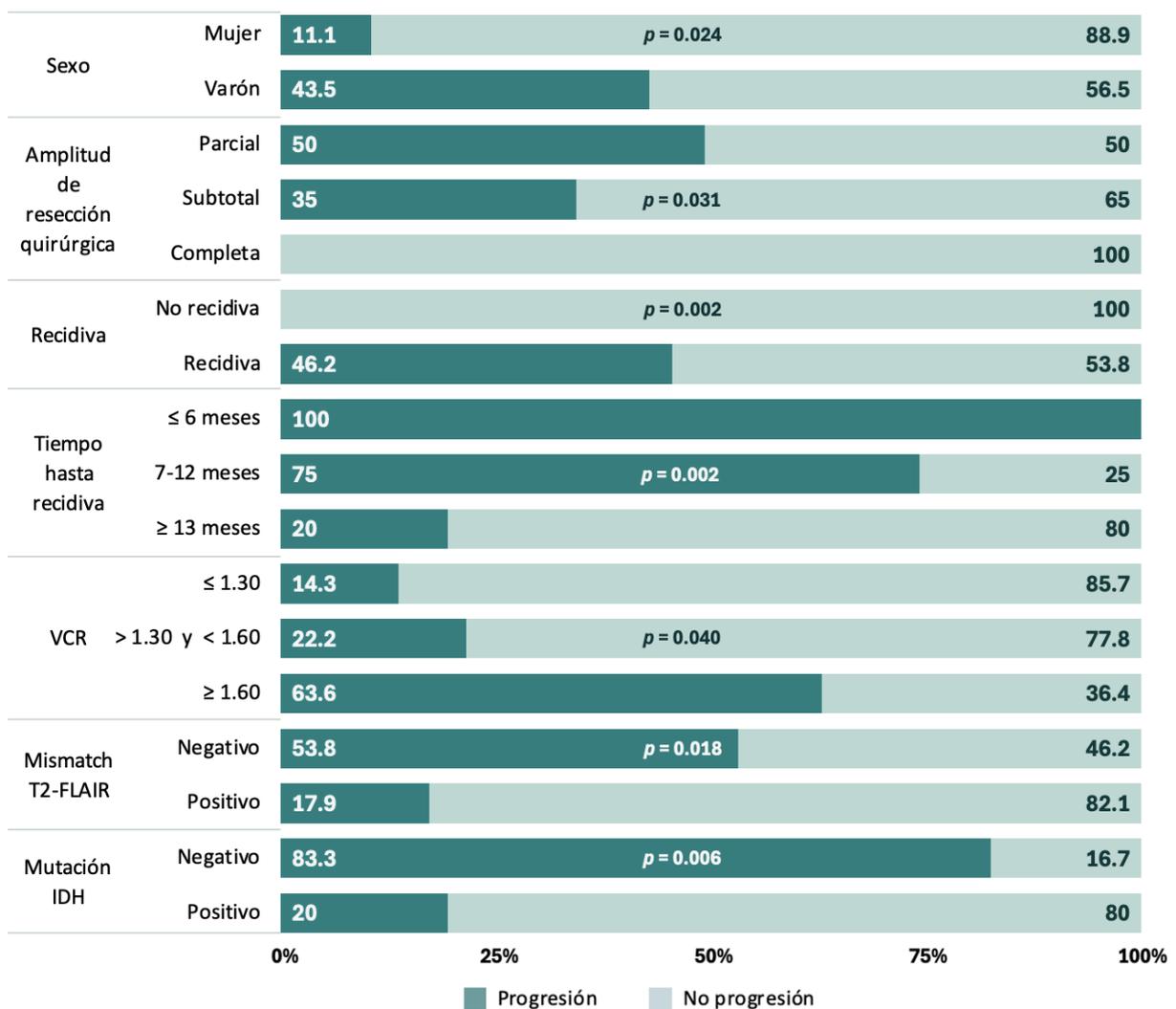


Figura 2. Distribución de la progresión tumoral según características de la muestra tras seguimiento a 5 años

7.2.2. Relación entre tiempo hasta progresión tumoral y características de la muestra

Se observó relación estadísticamente significativa entre el tiempo transcurrido hasta la progresión tumoral y el tiempo hasta la recidiva ($p=0.036$). La mayor parte de los tumores que recidivaron en menos de 6 meses tras el diagnóstico también progresaron en ese margen de tiempo (2 tumores, 66.7%).

Los gliomas que recidivaron a los 7-12 meses presentaron progresión a partes iguales entre los 7-12 meses (3 tumores, 50.0%) o a partir de los 13 meses (3 tumores, 50.0%) del diagnóstico inicial. Por el contrario, aquellos con recidivas a partir de los 13 meses únicamente progresaron a partir de los 13 meses tras el diagnóstico (3 tumores, 100.0%). Estos resultados han sido resumidos en las Figuras 3 y 4, así como en la Tabla 3.

Los resultados no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre el tiempo transcurrido hasta la aparición de progresión tumoral y: sexo de los pacientes, amplitud de resección quirúrgica, valor de perfusión (VCR), presencia de mismatch T2-FLAIR y estado mutacional de IDH.

No se pudo determinar el nivel de significación para la relación entre la presencia de recidiva y el tiempo transcurrido hasta la progresión tumoral, al no existir casos que no recidivaran pero sí presentaran progresión dentro de la muestra del estudio.

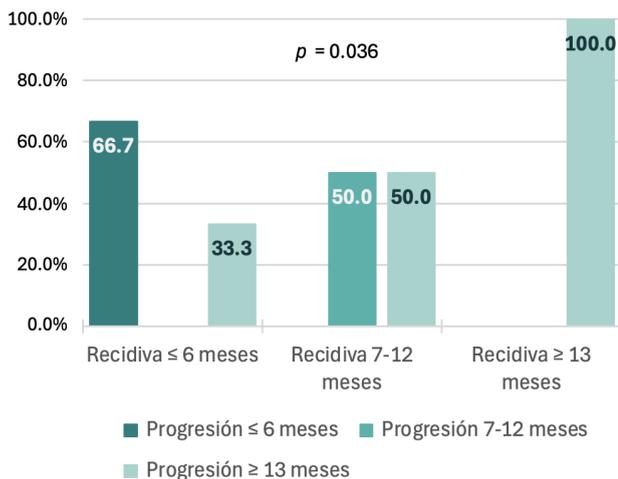


Figura 3. Distribución del tiempo hasta la progresión según el intervalo de recidiva tumoral durante seguimiento a 5 años

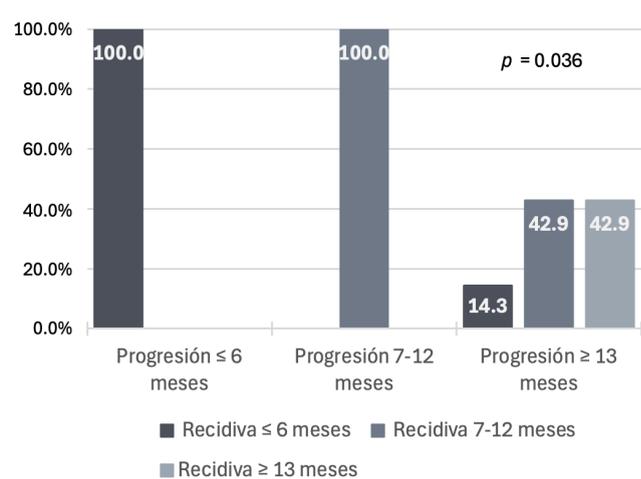


Figura 4. Distribución del tiempo hasta la recidiva según el intervalo de progresión tumoral durante seguimiento a 5 años

Tabla 3. Características de la muestra y subgrupos en función tiempo transcurrido hasta la progresión tumoral durante seguimiento a 5 años

	Tiempo hasta progresión				<i>p</i>
	Muestra total (<i>n</i> = 41)	≤ 6 meses <i>n</i> = 3 (25.0%)	7 - 12 meses <i>n</i> = 6 (50.0%)	≥ 13 meses <i>n</i> = 3 (25.0%)	
Tiempo hasta recidiva					
≤ 6 meses, <i>n</i> (%)	3 (11.5)	2 (66.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.036
7-12 meses, <i>n</i> (%)	8 (30.8)	0 (0.0)	3 (50.0)	0 (0.0)	
≥ 13 meses, <i>n</i> (%)	15 (57.7)	1 (33.3)	3 (50.0)	3 (100.0)	

n, número de pacientes con datos disponibles; *p*, valor de *p* para la comparación entre grupos de tiempo hasta la progresión mediante la prueba de chi-cuadrado

7.2.3. Relación entre recidiva tumoral y características de la muestra

Se observó relación entre la recidiva tumoral y el sexo de los pacientes ($p=0.026$). La mayor parte de los varones presentó recidiva (18 pacientes, 78.3%). Asimismo, el grupo con recidiva tumoral estuvo constituido mayoritariamente por varones (18 pacientes, 69.2%).

Los resultados también mostraron relación entre el estado mutacional de IDH y la recidiva tumoral, así como con la presencia de codeleción 1p19q ($p=0.044$ y $p=0.006$, respectivamente). Se observó recidiva en una mayor proporción de pacientes IDH- (6 pacientes, 100.0%) que en pacientes IDH+ (20 pacientes, 57.1%). Por otra parte, los pacientes con codeleción 1p19q se encontraron mayoritariamente en el grupo sin recidiva (10 pacientes, 62.5%), mientras que aquellos con ausencia de codeleción 1p19q recidivaron en mayor proporción (20 pacientes, 80.0%).

Los resultados no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre la presencia de recidiva tumoral en gliomas tratados quirúrgicamente y: edad de los pacientes, tamaño tumoral, localización tumoral, afectación de línea media, presencia de degeneración quística, amplitud de resección, captación de contraste, valor de difusión (DWI), valor de perfusión (VCR) y mismatch T2-FLAIR.

Las variables comentadas en este apartado se resumen en la *Tabla 4*.

Tabla 4. Características de la muestra y subgrupos en función de presencia de recidiva tras seguimiento a 5 años

	Muestra total (n = 41)	No recidiva n = 15 (36.6%)	Recidiva n = 26 (63.4%)	p
Sociodemográficas				
Edad (años), μ (SD)	44.0 (13.7)	41.9 (14.0)	45.1 (13.7)	0.482 ^b
Varones, n (%)	23 (56.1)	5 (33.3)	18 (69.2)	0.026^a
Clínicas				
Tamaño tumoral (mm), mediana (IQR)	50.0 (37.0 - 60.0)	44.0 (26.0 - 57.5)	50.5 (38.8 - 60.8)	0.343 ^c
Afectación de 1 único lóbulo, n (%)	37 (90.2)	14 (93.3)	23 (88.5)	0.613 ^a
Afectación de línea media, n (%)	6 (14.6)	2 (13.3)	4 (15.4)	0.858 ^a
Degeneración quística, n (%)	1 (2.4)	1 (6.7)	0 (0.0)	0.183 ^a
Amplitud de resección				
Parcial, n (%)	10 (24.4)	2 (13.3)	8 (30.8)	0.081 ^a
Subtotal, n (%)	20 (48.8)	6 (40.0)	14 (53.8)	
Completa, n (%)	11 (26.8)	7 (46.7)	4 (15.4)	
Radiológicas				
Captación de contraste, n (%)	9 (22.0)	3 (20.0)	6 (23.1)	0.819 ^a
DWI (mm ² /s), mediana (IQR)	1.20 (1.10 - 1.40)	1.40 (1.14 - 1.40)	1.20 (1.08 - 1.55)	0.504 ^c
VCR (%), mediana (IQR)	1.30 (1.01 - 1.60)	1.30 (0.96 - 1.45)	1.30 (1.03 - 1.81)	0.674 ^c
Presencia de mismatch T2-FLAIR, n (%)	28 (68.3)	12 (80.0)	16 (61.5)	0.221 ^a
Histomoleculares				
Mutación IDH+, n (%)	35 (85.4)	15 (100.0)	20 (76.9)	0.044^a
Presencia de codeleción 1p19q, n (%)	16 (39.0)	10 (66.7)	6 (23.1)	0.006^a

DWI, valor de imagen potenciada en difusión; VCR, valor de perfusión; n, número de pacientes con datos disponibles; μ , media; SD, desviación estándar; IQR, rango intercuartílico; p, valor de p para la comparación entre pacientes con y sin recidiva tumoral obtenido mediante test Chi-cuadrado (a), t de Student (b) o U de Mann-Whitney (c).

7.2.4. Relación entre tiempo hasta recidiva tumoral y características de la muestra

Se observó relación entre el tiempo transcurrido hasta la recidiva y el estado mutacional de IDH ($p=0.040$). La mayor parte de los tumores IDH+ (14 tumores, 70.0%) recidivaron a partir de los 13 meses tras el diagnóstico, mientras que la mayoría de tumores IDH- (3 tumores, 50.0%) lo hicieron a los 7-12 meses del diagnóstico inicial.

Desde una perspectiva temporal, las recidivas encontradas en los primeros 6 meses correspondieron mayoritariamente a tumores IDH- (2 tumores, 66.7%); por el contrario, aquellas que sucedieron a los 7-12 meses del diagnóstico fueron mayoritariamente tumores IDH+ (5 tumores, 62.5%), así como las encontradas a partir de 13 meses tras el diagnóstico inicial (14 tumores, 93.3%). Estos resultados han sido resumidos en las Figuras 5 y 6.

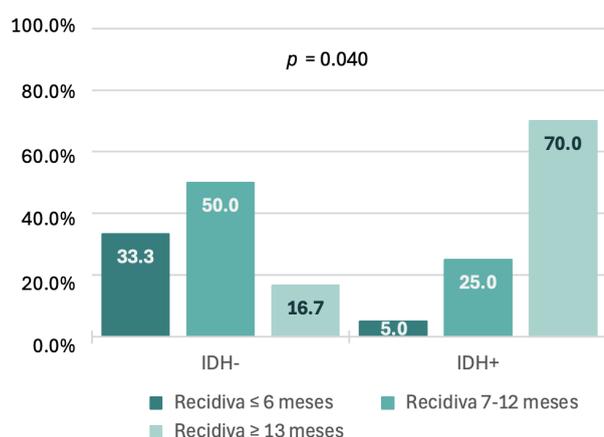


Figura 5. Distribución del tiempo hasta la recidiva según el estado mutacional de IDH durante seguimiento a 5 años

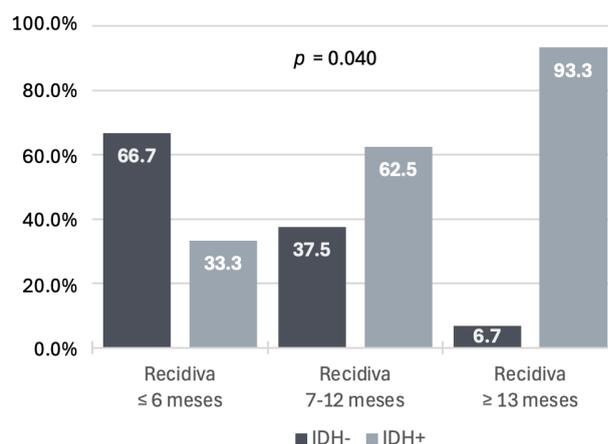


Figura 6. Distribución del estado mutacional de IDH según intervalo de tiempo hasta la recidiva durante seguimiento a 5 años

Los resultados no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre el tiempo transcurrido hasta la aparición de recidiva tumoral y el sexo de los pacientes o la presencia de codeleción 1p19q.

La relación entre el tiempo hasta la recidiva y la progresión tumoral se describió previamente en el apartado 7.2.1, mientras que la relación con el tiempo hasta la progresión se describió en el apartado 7.2.2.

Las variables discutidas en este apartado se resumen en la *Tabla 5*.

Tabla 5. Características de la muestra y subgrupos en función tiempo transcurrido hasta la recidiva durante seguimiento a 5 años

	Muestra total (n = 41)	Tiempo hasta recidiva			p
		≤ 6 meses n = 3 (11.5%)	7 - 12 meses n = 8 (30.8%)	≥ 13 meses n = 15 (57.7%)	
Sociodemográficas					
Varones, n (%)	23 (56.1)	2 (66.7)	7 (87.5)	9 (60.0)	0.394
Histomoleculares					
Mutación IDH +, n (%)	35 (85.4)	1 (33.3)	5 (62.5)	14 (93.3)	0.040
Presencia de codeleción 1p19q, n (%)	16 (39.0)	1 (33.3)	2 (25.0)	3 (20.0)	0.872

n, número de pacientes con datos disponibles; p, valor de p para la comparación entre grupos de tiempo hasta la recidiva mediante la prueba de chi-cuadrado

8. DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en el presente estudio respaldan la hipótesis de que una proporción elevada de pacientes con glioma de bajo grado progresa a alto grado dentro de los 5 primeros años tras el diagnóstico, a pesar de tratamiento quirúrgico precoz.

La prevalencia de progresión tumoral fue de un 29.3 %. Esta cifra se ajusta al 30 % estimado en la hipótesis inicial del estudio, lo que representa un porcentaje elevado, particularmente si se considera que estos pacientes ya han sido sometidos a tratamiento quirúrgico. Este hallazgo sugiere que la detección de marcadores pronósticos precisos que ayuden a dirigir el tratamiento en la fase precoz de la enfermedad resulta de gran importancia.

Los resultados obtenidos son consistentes con estudios previos que han documentado una progresión a 10 años tras la cirugía de un 70% (19). Adicionalmente, el porcentaje de progresión observado ha sido inferior al reportado en estudios en los que no se realizó tratamiento quirúrgico precoz, que se situaba en un 70% dentro de los 5 primeros años (18). Por tanto, los resultados de este estudio respaldan la eficacia de dicho tratamiento y apoyan su uso en la práctica clínica.

En relación con los objetivos secundarios del estudio, se encontró que las mujeres se relacionan con menos recidivas y progresión tumoral. Este resultado concuerda con recientes hallazgos en relación a diferencias epigenéticas en función del sexo biológico, que afectan a genes implicados tanto en el desarrollo de gliomas de bajo grado como en la respuesta inmunológica del organismo (21).

Por otra parte, estudios previos respaldan la asociación encontrada entre el sexo y la malignización de los gliomas difusos de bajo grado (22), si bien no se analizó su posible impacto sobre la recidiva. Este estudio contribuye, por tanto, a ampliar el conocimiento existente sobre la materia.

Asimismo, se observó relación entre la progresión a alto grado y 2 parámetros radiológicos: presencia de mismatch T2-FLAIR y valores elevados de perfusión (VCR). Esto concuerda con los resultados obtenidos en otros estudios, en los que se observó un aumento gradual del VCR en aquellos gliomas que posteriormente presentaron malignización, llegando a observarse hasta 12 meses antes de que tuviera lugar un aumento en la captación de contraste (23).

En cuanto a la relación observada entre la progresión tumoral y la presencia de mismatch T2-FLAIR, existen discrepancias con la bibliografía actual. Estudios previos han mostrado que este signo no se

asocia a la evolución de astrocitomas IDH+, un subtipo de glioma (24); sin embargo, esta diferencia podría deberse a que este estudio engloba muchos otros subtipos de gliomas de bajo grado.

También se identificó relación entre la presencia de progresión y el grado de resección quirúrgica. En concreto, la resección parcial de los tumores presentó mayor tendencia a la malignización tumoral, a diferencia de lo ocurrido en los casos de resección subtotal o completa. Esto concuerda con lo reportado en otros estudios, en donde además se estableció que la resección parcial aumenta en un 66% el riesgo de progresión tumoral (25).

No obstante, no se identificó una relación significativa de la progresión tumoral con la ausencia de codeleción 1p19q, factor habitualmente vinculado a un peor pronóstico y mayor agresividad biológica (9,13). Sin embargo, sí se pudo observar una relación entre este parámetro y la presencia de recidiva tumoral. Estas discrepancias podrían explicarse por el tiempo de seguimiento del presente estudio, que podría haber sido suficiente para observar la influencia de esta mutación sobre el desarrollo de recidivas tumorales, pero no sobre la transformación maligna.

Con respecto a la mutación IDH, su ausencia (IDH-) se relacionó con un menor tiempo hasta la recidiva, así como con una mayor proporción de recidiva y progresión tumoral, lo que sugiere una influencia proliferativa mayor que la asociada a la codeleción 1p19q. Estos hallazgos son consistentes con los resultados obtenidos en estudios previos, en los que el estado IDH- se ha asociado tanto con una menor supervivencia (HR = 4.9; IC 95%: 1.7 - 14.5; p=0.003) como con una menor supervivencia libre de progresión (HR = 6.9; IC 95%: 2.6 - 18.6; p<0.001); en cambio, la ausencia de codeleción 1p19q de forma aislada únicamente ha mostrado asociación con una menor supervivencia (HR = 4.1; IC 95%: 1.6 - 11.1; p=0.005), sin guardar relación estadísticamente significativa con la supervivencia libre de progresión (26).

Finalmente, los resultados obtenidos en este estudio mostraron una mayor tendencia a la progresión por parte de aquellos tumores que recidivaron, especialmente aquellos que lo hicieron de manera temprana, ya fuera dentro de los 6 primeros meses o a los 7-12 meses tras el diagnóstico inicial del tumor. Dichos tumores no solamente progresaron, sino que además lo hicieron en un periodo de tiempo menor que aquellos con recidivas más tardías.

Según sugieren algunos estudios, esta relación podría deberse a que la recidiva temprana refleje una mayor agresividad biológica del tumor o un microambiente tumoral que potencie su malignización (27, 28). No obstante, la realización de estudios adicionales en el futuro podrían aportar información

más enriquecedora al respecto.

Con respecto a las características clínicas y sociodemográficas de la muestra poblacional, estas fueron homogéneas, lo que reduce el riesgo de sesgos de selección y fortalece la validez interna de los resultados. Todos los pacientes incluidos en el estudio fueron diagnosticados, tratados y seguidos por un mismo grupo de profesionales sanitarios en un mismo hospital.

Entre las principales fortalezas se encuentra además el enfoque integral del análisis, que incluyó diversos parámetros clínicos, radiológicos e histomoleculares con posible efecto sobre la progresión tumoral. Sin embargo, la naturaleza retrospectiva del estudio, basado en historias clínicas, puede introducir sesgos de información.

Otro de los sesgos potenciales es la variabilidad en las mediciones de diversos parámetros radiológicos, que puede verse afectada por cuestiones tanto técnicas como humanas. Para reducir este riesgo, todos los estudios de imagen fueron realizados utilizando equipos con las mismas características técnicas, y posteriormente evaluados por un mismo grupo de profesionales en el servicio de Diagnóstico por Imagen del Hospital Universitario QuirónSalud Madrid.

A lo largo de la realización de este estudio, se encontraron una serie de dificultades. En primer lugar, el tamaño muestral estuvo condicionado por el total de casos de glioma de bajo grado manejados por los servicios de Neurocirugía y Oncología del Hospital QuirónSalud Madrid. Asimismo, no todos los pacientes reunían los criterios de inclusión establecidos, lo que contribuyó a una reducción adicional del tamaño muestral disponible, limitando la potencia estadística del análisis.

Adicionalmente, la dispersión de la información en los registros electrónicos supuso un desafío adicional para la recopilación de datos, requiriendo un trabajo minucioso para su adecuada recuperación y verificación. En ciertos casos, la ausencia de datos clave imposibilitó la inclusión de determinados pacientes en el estudio.

El análisis realizado en este estudio cuenta además con una serie de limitaciones. Por una parte, el método de análisis binario (sí/no) aplicado en ciertas variables ha podido haber impedido un análisis más detallado de la relación entre las mismas. Un ejemplo de ello sería la variable denominada “captación de contraste”, en la que el análisis cuantitativo de la intensidad de captación podría aportar información de interés.

Por otra parte, el tamaño tumoral se midió en base a la longitud de su diámetro mayor. Sin embargo, una medición volumétrica basada en un modelo 3D del tumor podría aumentar la validez de los datos recogidos.

Asimismo, este estudio se centró en parámetros básicos medibles mediante Resonancia Magnética. Por tanto, el análisis de parámetros adicionales podría aportar información adicional; entre ellos, podría resultar de interés la secuencia de susceptibilidad magnética, ya que se ha evidenciado que los hallazgos obtenidos mediante la misma puede llevar a un cambio del informe radiológico en hasta un 34% de los casos, en función de la patología (29).

Finalmente, una de las principales limitaciones de este estudio radica en la imposibilidad de realizar un análisis multivariante debido al tamaño muestral reducido. Esta restricción implica que no se pudo controlar el efecto de otras variables potencialmente confusoras, lo que limita la capacidad de identificar relaciones complejas entre los factores predictores y la progresión tumoral. Tampoco fue posible realizar un análisis de supervivencia, que habría permitido una evaluación más completa de la progresión y el pronóstico de los pacientes a lo largo del tiempo. La ampliación del tamaño muestral y la realización de estos análisis permitiría proporcionar una evaluación más precisa del efecto de las variables estudiadas sobre la progresión tumoral.

A pesar de las limitaciones mencionadas, este estudio aporta evidencia relevante para el manejo clínico de los gliomas de bajo grado, al demostrar relación entre ciertos parámetros radiológicos y la progresión tumoral en los siguientes 5 años. Esta información puede resultar especialmente útil a la hora de individualizar el tratamiento; por ejemplo, en pacientes con mayor riesgo quirúrgico.

Por otro lado, este trabajo se alinea con el Objetivo de Desarrollo Sostenible (ODS) 3: Salud y Bienestar, ya que busca reducir la mortalidad por enfermedades no transmisibles mediante su prevención y tratamiento. La detección de marcadores pronósticos de progresión tumoral en gliomas de bajo grado contribuye a la detección precoz de malignizaciones y optimización del tratamiento.

Los hallazgos de este estudio plantean además nuevas posibilidades para futuras investigaciones, especialmente estudios que cuenten con un mayor tiempo de seguimiento y un tamaño muestral más amplio. Además, subrayan la importancia de explorar la relación entre parámetros radiológicos avanzados y la progresión tumoral en gliomas de bajo grado.

Por último, reafirman la importancia de una intervención quirúrgica temprana, apoyando su integración en la práctica clínica diaria. Asimismo, señalan la necesidad de establecer protocolos de tratamiento que tomen en consideración la presencia de mismatch T2-FLAIR y los valores de perfusión observados en la Resonancia Magnética diagnóstica, ya que estos podrían guiar hacia un enfoque terapéutico más individualizado. Esto contribuiría a su vez a mejorar la calidad de vida de los pacientes y reducir riesgos asociados al tratamiento.

9. CONCLUSIÓN

Este estudio demuestra que una proporción elevada de pacientes con glioma de bajo grado progresa a alto grado dentro de los 5 primeros años tras el diagnóstico, a pesar de tratamiento quirúrgico precoz. En concreto, la prevalencia de dicha progresión en la muestra estudiada fue del 29.3% (IC 95%: 16.1% - 45.5%).

Se observó una mayor proporción de casos de progresión entre varones, resección quirúrgica parcial o subtotal, tumores con presencia de recidiva, menor transcurso de tiempo hasta la recidiva, estado mutacional IDH-, valores de perfusión elevados y ausencia de mismatch T2-FLAIR en el momento del diagnóstico. Por otro lado, la aparición de recidivas se dio con mayor frecuencia entre los varones, así como entre aquellos IDH- o con ausencia de codeleción 1p19q.

Finalmente, el tiempo transcurrido hasta la aparición de recidiva mostró relación con el estado mutacional IDH, observándose un menor tiempo hasta la recidiva en los tumores IDH-. Un menor tiempo hasta la recidiva guarda relación, a su vez, con un menor tiempo transcurrido hasta la progresión tumoral. Todas las diferencias comentadas en este apartado fueron estadísticamente significativas.

Por todo ello, los factores anteriormente mencionados podrían resultar de utilidad a la hora de individualizar el tratamiento.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Osborn AG, Hedlund GL, Salzman KL. Section 4: Neoplasms, Cysts, and Tumor-Like Lesions. En: Osborn's brain: imaging, pathology, and anatomy. Segunda edición. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018. p. 494–901.
2. Lin D, Wang M, Chen Y, Gong J, Chen L, Shi X, et al. Trends in Intracranial Glioma Incidence and Mortality in the United States, 1975-2018. *Front Oncol.* 2021;11:748061.
3. Oliva MA, Staffieri S, Castaldo S, Giangaspero F, Esposito V, Arcella A. Characterization of primary glioma cell lines derived from the patients according to 2016 CNS tumour WHO classification and comparison with their parental tumours. *J Neurooncol.* 2021;151(2):123–33.
4. Osborn AG, Louis DN, Poussaint TY, Linscott LL, Salzman KL. The 2021 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: What Neuroradiologists Need to Know. *Am J Neuroradiol.* 2022;43(7):928–37.
5. Tan AC, Ashley DM, López GY, Malinzak M, Friedman HS, Khasraw M. Management of glioblastoma: State of the art and future directions. *CA Cancer J Clin.* 2020 Jul;70(4):299–312.
6. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro-Oncol.* 2021;23(8):1231–51.
7. Uckun FM, Qazi S, Hwang L, Trieu VN. Recurrent or Refractory High-Grade Gliomas Treated by Convection-Enhanced Delivery of a TGFβ2-Targeting RNA Therapeutic: A Post-Hoc Analysis with Long-Term Follow-Up. *Cancers.* 2019;11(12):1892.
8. Chaulagain D, Smolanka V, Smolanka A, Munakomi S, Havryliv T. The role of extent of resection on the prognosis of low-grade astrocytoma: a systematic review and meta-analysis. *Egypt J Neurosurg.* 2022;37(1):19.
9. Jakola AS, Skjulsvik AJ, Myrmed KS, Sjøvik K, Unsgård G, Torp SH, et al. Surgical resection versus watchful waiting in low-grade gliomas. *Ann Oncol.* 2017;28(8):1942–8.
10. Darvishi P, Batchala PP, Patrie JT, Poisson LM, Lopes MB, Jain R, et al. Prognostic Value of Preoperative MRI Metrics for Diffuse Lower-Grade Glioma Molecular Subtypes. *Am J Neuroradiol.* 2020;41(5):815–21.

11. Huang J, Yu J, Tu L, Huang N, Li H, Luo Y. Isocitrate Dehydrogenase Mutations in Glioma: From Basic Discovery to Therapeutics Development. *Front Oncol.* 2019;9:506.
12. Cohen AL, Holmen SL, Colman H. IDH1 and IDH2 Mutations in Gliomas. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2013;13(5):345.
13. Zhao J, Ma W, Zhao H. Loss of heterozygosity 1p/19q and survival in glioma: a meta-analysis. *Neuro-Oncol.* 2014;16(1):103-12.
14. Chaurasia A, Park SH, Seo JW, Park CK. Immunohistochemical Analysis of ATRX, IDH1 and p53 in Glioblastoma and Their Correlations with Patient Survival. *J Korean Med Sci.* 2016;31(8):1208.
15. Hegi ME, Hamou MF, de Tribolet N, Kros JM, Mariani L, Mirimanoff RO, et al. MGMT Gene Silencing and Benefit from Temozolomide in Glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005;352:997-1003.
16. Deng F, Shruti M, Sun EX, Huang RY. Neuroimaging: Brain. En: *Core radiology: a visual approach to diagnostic imaging.* Segunda edición. Cambridge: Cambridge University Press; 2021. p. 651–753.
17. Shoaib Y, Nayil K, Makhdoomi R, Asma A, Ramzan A, Shaheen F, et al. Role of diffusion and perfusion magnetic resonance imaging in predicting the histopathological grade of gliomas - A prospective study. *Asian J Neurosurg.* 2019;14(01):47-51.
18. Mandonnet E, Delattre J, Tanguy M, Swanson KR, Carpentier AF, Duffau H, et al. Continuous growth of mean tumor diameter in a subset of grade II gliomas. *Ann Neurol.* 2003;53(4):524-8.
19. Jooma R, Waqas M, Khan I. Diffuse low-grade glioma – Changing concepts in diagnosis and management: A review. *Asian J Neurosurg.* 2019;14(02):356-63.
20. Brown TJ, Brennan MC, Li M, Church EW, Brandmeir NJ, Rakszawski KL, et al. Association of the Extent of Resection With Survival in Glioblastoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2016;2(11):1460.
21. Khan MT, Prajapati B, Lakhina S, Sharma M, Prajapati S, Chosdol K, et al. Identification of Gender-Specific Molecular Differences in Glioblastoma (GBM) and Low-Grade Glioma (LGG) by the Analysis of Large Transcriptomic and Epigenomic Datasets. *Front Oncol.* 2021;11:699594.
22. Tewari S, Tom MC, Park DYJ, Wei W, Chao ST, Yu JS, et al. Sex-Specific Differences in Low-Grade Glioma Presentation and Outcome. *Int J Radiat Oncol.* 2022;114(2):283-92.

23. Danchaivijitr N, Waldman AD, Tozer DJ, Benton CE, Brasil Caseiras G, Tofts PS, et al. Low-Grade Gliomas: Do Changes in rCBV Measurements at Longitudinal Perfusion-weighted MR Imaging Predict Malignant Transformation? *Radiology*. 2008;247(1):170-8.
24. Corell A, Ferreyra Vega S, Hoefling N, Carstam L, Smits A, Olsson Bontell T, et al. The clinical significance of the T2-FLAIR mismatch sign in grade II and III gliomas: a population-based study. *BMC Cancer*. 2020;20(1):450.
25. Yan Z, Wang J, Dong Q, Zhu L, Lin W, Jiang X. Predictors of tumor progression of low-grade glioma in adult patients within 5 years follow-up after surgery. *Front Surg*. 2022;9:937556.
26. Sabha N, Knobbe CB, Maganti M, Al Omar S, Bernstein M, Cairns R, et al. Analysis of IDH mutation, 1p/19q deletion, and PTEN loss delineates prognosis in clinical low-grade diffuse gliomas. *Neuro-Oncol*. 2014;16(7):914-23.
27. Jang HJ, Park JW. Microenvironmental Drivers of Glioma Progression. *Int J Mol Sci*. 2025;26(5):2108.
28. De Boeck A, Ahn BY, D’Mello C, Lun X, Menon SV, Alshehri MM, et al. Glioma-derived IL-33 orchestrates an inflammatory brain tumor microenvironment that accelerates glioma progression. *Nat Commun*. 2020;11(1):4997.
29. Utrera Pérez E, Santos Armentia E, Silva Priegue N, Villanueva Campos A, Jurado Basildo C. ¿Se debe incluir la secuencia de susceptibilidad magnética en el protocolo de resonancia magnética cerebral básico? *Radiología*. 2020;62(4):320–6.

11. ANEXOS

11.1. Anexo I: Tabla de variables

Variable	Unidad de medida/Categoría y Tipo de variable	Explicación
Principal		
Progresión a alto grado	Sí / No	Cualitativa nominal dicotómica
		Se define como reclasificación en categoría WHO 3-4.
Secundarias		
Variables sociodemográficas		
Edad al diagnóstico	Años cumplidos	Cuantitativa discreta
Sexo	Hombre / Mujer	Cualitativa nominal dicotómica
Variables clínicas		
Tamaño tumoral	Longitud (en mm) de diámetro mayor	Cuantitativa continua
Localización tumoral	1 lóbulo cerebral / ≥ 2 lóbulos cerebrales	Cualitativa nominal dicotómica
Afectación de estructuras de línea media	Sí / No	Cualitativa nominal dicotómica
		Se incluyen ganglios basales, tálamo y tronco encefálico.
Degeneración quística	Sí / No	Cualitativa nominal dicotómica
		Transformación del tejido a forma líquida, apareciendo como área focal hipointensa en T1, hiperintensa en T2 y sin captación de contraste (16).
Amplitud de resección quirúrgica	Parcial / Subtotal / Completa	Cualitativa nominal politómica
		Según el porcentaje de resección tumoral: - Parcial: 0 - 70% - Subtotal: 70 - 99.9% - Completa: 100%

Variable	Unidad de medida/Categoría y Tipo de variable	Explicación
Secundarias		
Variabes radiológicas		
Captación de contraste	Sí / No	Cualitativa nominal dicotómica
Valor de imagen potenciada en difusión (DWI)	mm ² /s	Cuantitativa continua
Valor de perfusión (VCR)	%	Cuantitativa continua
Mismatch T2-FLAIR	Positivo / Negativo	Cualitativa nominal dicotómica

Variable	Unidad de medida/Categoría y Tipo de variable	Explicación	
Secundarias			
Variables histopatológicas y moleculares			
Mutación IDH	+ / -	Cualitativa nominal dicotómica	
Codeleción 1p19q	Presente / Ausente	Cualitativa nominal dicotómica	
Variables de evolución			
Recidiva	Sí / No	Cualitativa nominal dicotómica	Reaparición o crecimiento del tumor tras la cirugía, manteniendo la categoría de glioma de bajo grado (WHO 2).
Tiempo hasta la recidiva	≤ 6 meses / 7-12 meses / ≥ 13 meses	Cualitativa nominal politómica	Tiempo transcurrido desde el diagnóstico del tumor hasta el diagnóstico de la recidiva.
Tiempo hasta la progresión a alto grado	≤ 6 meses / 7-12 meses / ≥ 13 meses	Cualitativa nominal politómica	Tiempo transcurrido desde el diagnóstico del tumor hasta su reclasificación en categoría WHO 3-4.

11.2. Anexo II: Resolución positiva del Comité de Ética



TFG054-24_HUQM

INFORME DEL COMITÉ DE ETICA DE LA INVESTIGACION

Título del proyecto: "Seguimiento a 5 años de gliomas de bajo grado (who 2) intervenidos quirúrgicamente y análisis de la correlación radiológica con evolución a alto grado (who 3/4)".

Documentos con versiones:

PROTOCOLO Versión, Septiembre de 2024

Investigador Principal: MAR JIMENEZ DE LA PEÑA

Servicio: Radiología

Centro: Hospital Universitario Quirónsalud Madrid

Estudiante:

- NATALIA GASSO AZANZA. Universidad Europea de Madrid.

Este Trabajo de Fin de Grado ha sido evaluado, por procedimiento abreviado, por el Comité de Etica de la Investigación de la Fundación Jiménez Díaz, y se considera que reúne las normas éticas estándar para la realización de este tipo de estudios.

Lo que firma en Madrid a 16/10/2024

Dr. Javier Bécares Martínez
Presidente CEImFJD

Nota: La obtención de la información clínica necesaria para llevar a cabo el TFG se llevará a cabo de acuerdo al procedimiento establecido en cada centro y departamento de Docencia, siempre de acuerdo a la normativa aplicable en materia de protección de datos.

