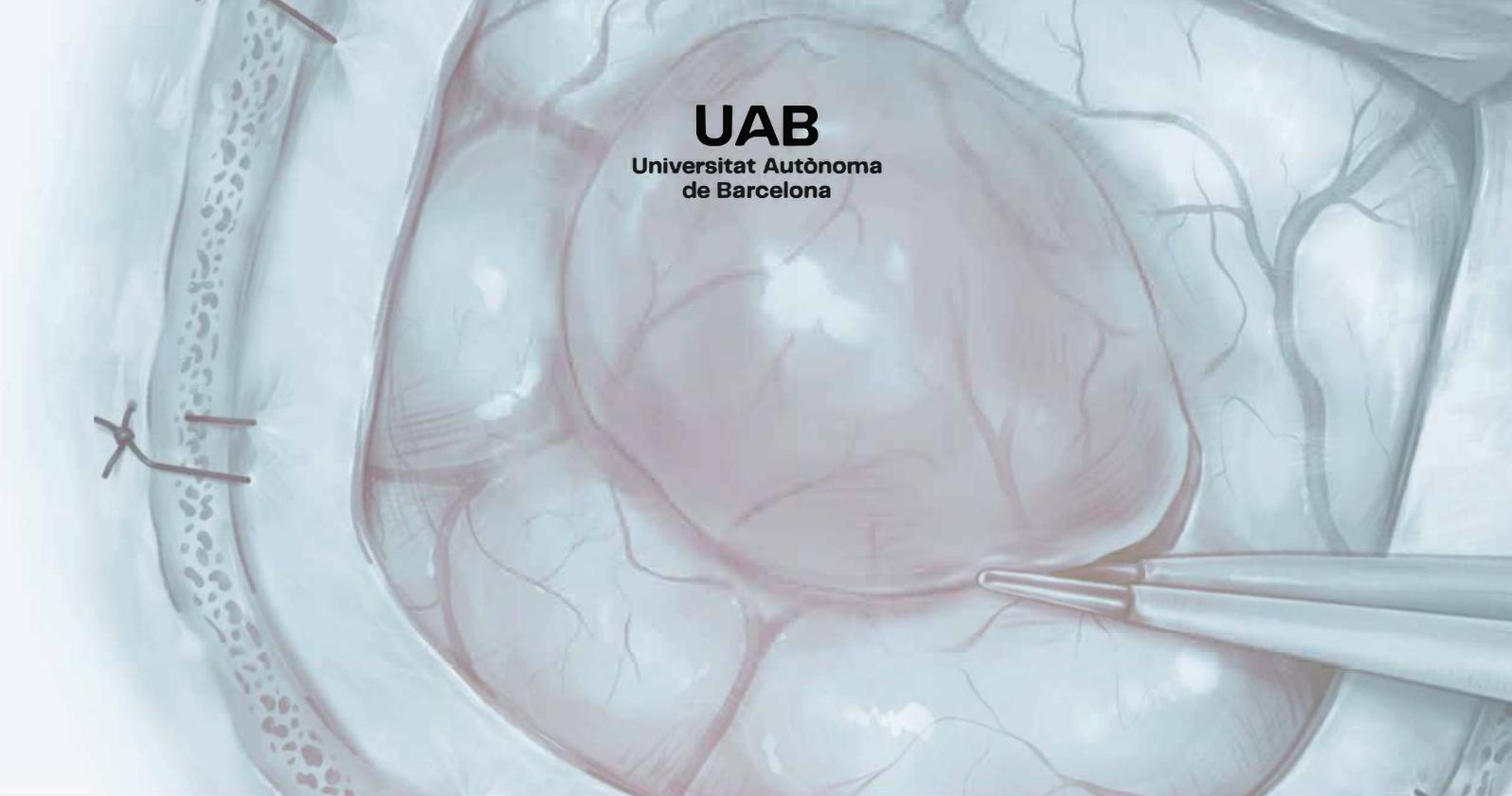


ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



UAB

Universitat Autònoma
de Barcelona

TESIS DOCTORAL

Correlación entre el uso intraoperatorio de ecografía cerebral neuronavegada y el ácido 5-aminolevulínico en la cirugía de gliomas de alto grado e histología de los bordes de resección.

Validez y fiabilidad de ambas técnicas

Juan Ángel Aibar Durán

DIRECTORES: *Cristian José De Quintana Schmidt y Alberto Gallardo Alcañiz*

TUTORA: *Rosa M^a Mirapeix Lucas*



PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIRUGÍA Y CIENCIAS MORFOLÓGICAS
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS MORFOLÓGICAS

BARCELONA, 2024

TESIS DOCTORAL

Correlación entre el uso intraoperatorio de ecografía cerebral neuronavegada y el ácido 5-aminolevulínico en la cirugía de gliomas de alto grado e histología de los bordes de resección.
Validez y fiabilidad de ambas técnicas

Juan Ángel Aibar Durán

DIRECTORES: *Cristian José De Quintana Schmidt y Alberto Gallardo Alcañiz*

TUTORA: *Rosa M^a Mirapeix Lucas*



A mis padres y hermanas



Agradecimientos

Agradecimientos

A veces creemos que nuestros logros nos pertenecen..., que son sólo nuestros... y nada más lejos de la realidad. Éstos son el resultado de la interacción con múltiples personas a lo largo del camino. Por eso, desde aquí quiero agradecer a todos aquellos que han contribuido en este proyecto.

Gracias a mis directores de tesis, Cristian de Quintana Schmidt y Alberto Gallardo Alcañiz, por su seguimiento durante el proceso y ayuda en la interpretación de los resultados. A mi tutora de tesis, Rosa Mirapeix Lucas, por su ayuda en la organización de los contenidos y en la escritura coherente del presente manuscrito.

Gracias al servicio de Neurocirugía del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, el que ha sido, además de mi puesto de trabajo, mi laboratorio de investigación durante los últimos años, y cuyos responsables siempre me han apoyado y valorado, haciéndome sentir como en casa.

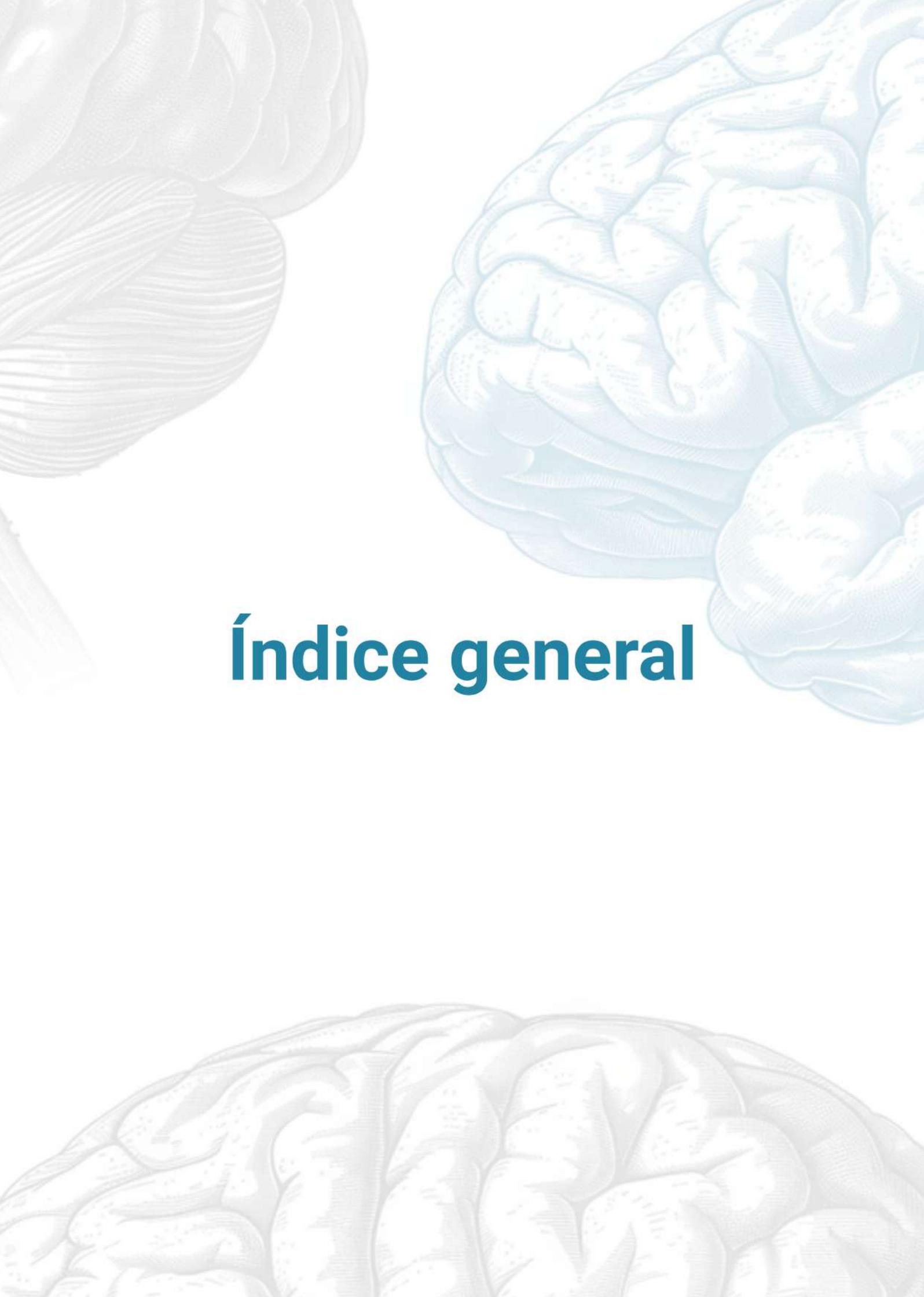
Y finalmente, gracias al equipo de quirófano, por su imprescindible ayuda en la recogida de muchos de los datos aquí presentados. En especial a las queridas enfermeras Carolina Nogueras Martínez y Aurora Aranda Parrilla, y a Ana Bueno Izquierdo, anestesista y compañera con gran paciencia.

The background features four anatomical illustrations. In the top-left, there is a blue-toned illustration of a muscle bundle with a fibrous, striated texture. In the top-right, a grey-toned illustration shows a lateral view of the cerebral cortex with its characteristic gyri and sulci. In the bottom-left, another grey-toned illustration shows a similar view of the cerebral cortex. In the bottom-right, a blue-toned illustration shows a lateral view of the cerebral cortex, highlighting the branching patterns of the sulci and gyri.

Abreviaturas

Abreviaturas

Ácido 5-aminolevulínico	5-ALA
Ácido dexoxirribonucleico	ADN
Histona chaperona alfa-talasemia/síndrome de retraso mental ligado a X	ATRX
<i>Area under the curve</i> (en inglés)	AUC
Oncogén V-RAF murino viral homologo B1	BRAF
Barrera hematoencefálica	BHE
Ecografía	ECO
Ecografía intraoperatoria	ECOi
Ecografía intraoperatoria neuronavegada	ECOin
The Neurologic Assesment in Neuro-Oncology scale	NANO
Receptor del factor de crecimiento epidérmico	EGRF
<i>Fluid attenuated inversion recovery</i> (en inglés)	FLAIR
Glioma de alto grado	GAG
Glioma de bajo grado	GBG
Glioblastoma	GB
High grade glioma Predictor	HGGPredictor
Isocitrato deshidrogenasa	IDH
Karnofsky performance status (en inglés) / Índice de Karnofsky	KPS
Líquido cefalorraquídeo	LCR
O ⁶ -metilguanina-AND metiltransferasa	MGMT
<i>Positron emission tomography</i> (en inglés)	PET
Response Assesment in Neuro-Oncology	RANO
Resonancia magnética	RM
Resonancia magnética intraoperatoria	RMi
Sistema nervioso central	SNC
Telomerasa reversa transcriptasa	TERT
Tomografía computarizada	TC
Valor predictivo negativo	VPN
Valor predictivo positivo	VPP
World Health Organization	WHO

The background features three anatomical illustrations. In the top left, there is a grey-toned illustration of a muscle bundle with a fibrous, striated texture. In the top right, there is a blue-toned illustration of a brain hemisphere, showing the characteristic gyri and sulci of the cerebral cortex. In the bottom center, there is a grey-toned illustration of another brain hemisphere, similar to the one in the top right but rendered in a different shade. The text 'Índice general' is centered in the middle of the page, overlaid on the white background.

Índice general

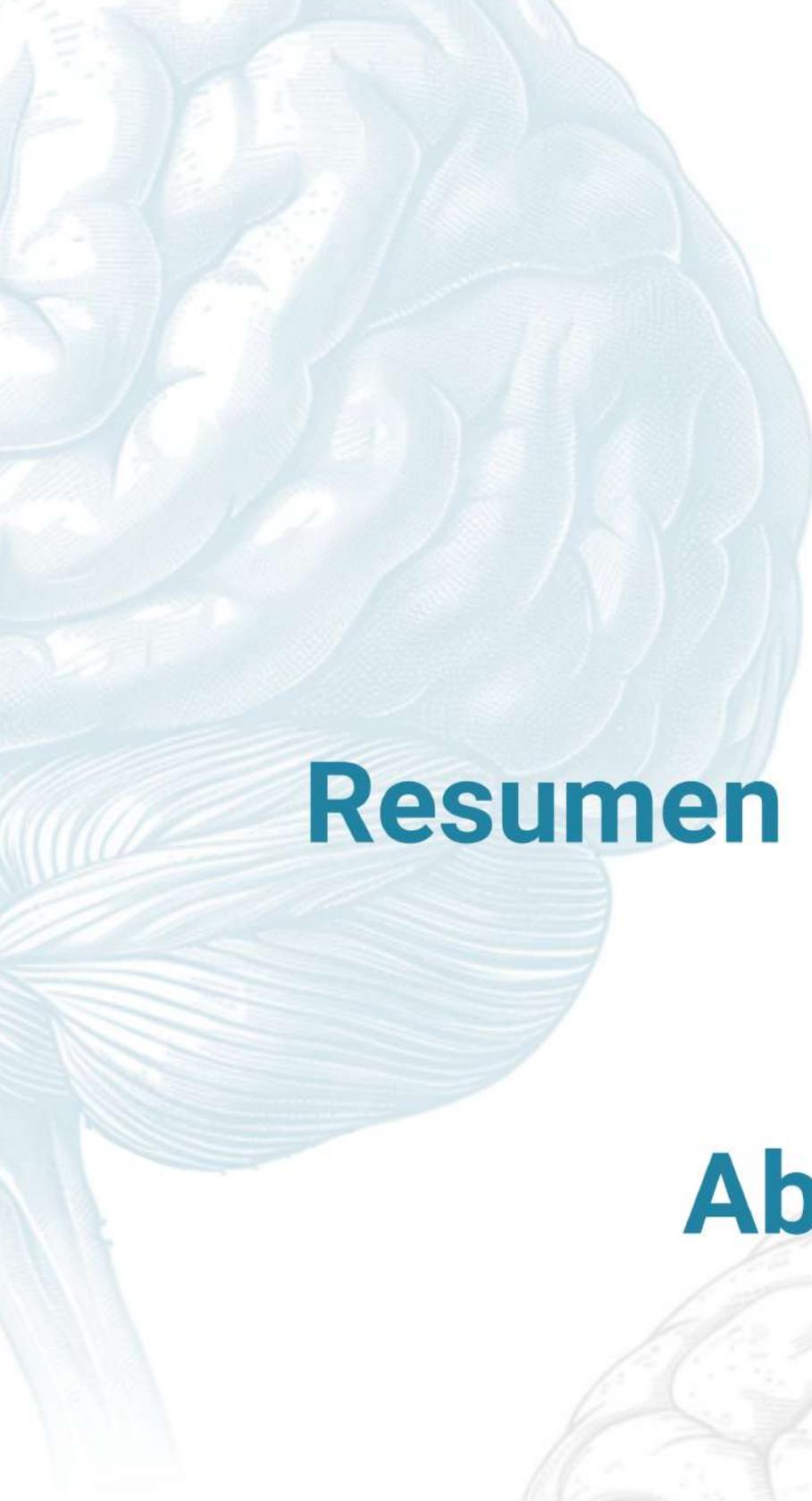
Índice general

Resumen	19
Abstract	23
1. Introducción	27
1.1. Definición y epidemiología de los gliomas de alto grado (GAG)	27
1.2. Clasificación histológica y genética de los gliomas de alto grado (GAG)	27
1.2.1. Clasificación WHO 2016	29
1.2.2. Clasificación WHO 2021	34
1.3. Diagnóstico y tratamiento de los gliomas de alto grado (GAG)	37
1.3.1. Presentación clínica y protocolo NANO	37
1.3.2. Presentación radiológica y protocolo RANO	38
1.3.3. Tratamiento quirúrgico	40
1.3.3.1. Técnicas intraoperatorias	42
1.3.4. Tratamiento oncológico adyuvante	47
1.3.4.1. Análisis de supervivencia: método de Kaplan-Meier y regresión de Cox	51
1.4. Técnicas intraoperatorias en neurooncología	51
1.4.1. Estudio de test diagnóstico con histología como patrón oro ⁷²	52
1.4.2. Métodos de validación de técnica intraoperatorias	53
1.4.2.1. Tablas de contingencia, sensibilidad, especificidad y curvas de ROC	54
1.4.2.2. Técnicas de <i>machine learning</i>	55
2. Hipótesis de trabajo	61
2.1. Justificación del presente estudio	61
3. Objetivos	65
3.1. Objetivo principal	65
3.2. Objetivos secundarios	65

4. MATERIALES Y MÉTODOS	69
4.1. Población a estudio	69
4.1.1. Criterios de inclusión	69
4.1.2. Criterios de exclusión	69
4.2. Tratamiento quirúrgico	70
4.2.1. Administración e interpretación del 5-ALA	70
4.2.2. Uso de la ECOin	70
4.2.3. Metodología de recogida de biopsias cerebrales	73
4.2.4. Variables quirúrgicas e histológicas	75
4.3. Protocolo de adquisición de imagen pre y postoperatoria (RM)	77
4.3.1. Variables radiológicas	78
4.4. Variables demográficas y clínicas de seguimiento	78
4.5. Análisis estadístico	80
4.5.1. Software y tratamiento de los datos: estadística descriptiva e inferencial	81
4.5.2. Análisis de test diagnóstico	82
4.5.3. Análisis de supervivencia	83
4.5.4. Modelo predictor de tumor y desarrollo de calculadora HGGPredictor	84
5. Resultados	89
5.1. Resultados descriptivos	89
5.1.1. Demografía de la muestra	89
5.1.2. Variables clínicas preoperatorias	89
5.1.3. Variables radiológicas preoperatorias	91
5.1.4. Variables intraoperatorias	92
5.1.4.1. Datos histológicos	94
5.1.5. Variables clínicas y radiológicas postoperatorias inmediatas	96
5.1.5.1. Complicaciones quirúrgicas y médicas	98
5.1.6. Tratamiento oncológico adyuvante	100
5.1.7. Variables de seguimiento clínico y neurológico	102
5.1.8. Variables de seguimiento radiológico	105
5.2. Análisis de supervivencia	106
5.2.1. Análisis univariante	107
5.2.2. Análisis multivariante	107
5.3. Resultados inferenciales sobre test diagnóstico	108
5.3.1. Sensibilidad, especificidad, VPP y VPN	108
5.3.1.1. Datos de ECOin para la presencia de tumor (tumor sólido e infiltración)	109
5.3.1.2. Datos de 5-ALA para la presencia de tumor (tumor sólido e infiltración)	110

5.3.1.3. Datos combinados del 5-ALA y de la ECOin	110
5.3.2. Curvas de ROC	115
5.3.2.1. Curva de ROC de ECOin	115
5.3.2.2. Curva de ROC de 5-ALA	116
5.3.2.3. Curva de ROC combinada	117
5.3.3. Algoritmo de Machine Learning y calculadora HGGPredictor	118
6. Discusión	123
6.1. Discusión de datos demográficos	123
6.2. Discusión de resultados clínicos, radiológicos e histológicos	124
6.3. Discusión de resultados quirúrgicos, adyuvancia y complicaciones	125
6.4. Discusión de la capacidad diagnóstica del 5-ALA	129
6.5. Discusión de la capacidad diagnóstica de la ECOin	134
6.6. Discusión de la capacidad diagnóstica de la combinación 5-ALA-ECOin	138
6.7. Proyectos futuros	143
6.8. Limitaciones	145
7. Conclusiones	149
8. Líneas de futuro	153
9. Referencias bibliográficas	157
10. Anexos	173
10.1. Anexo I (Protocolo NANO)	173
10.2. Anexo II (Consentimiento informado escrito para la participación en el presente estudio)	174
10.3. Anexo III (Plantilla de quirófano para el registro de biopsias cerebrales)	178
10.4. Anexo IV (Escala de Fragilidad de Rockwood)	179
10.5. Anexo V (Artículo derivado de la tesis)	180
10.6. Anexo VI (Premio “4 minuts”)	190
10.7. Anexo VII (Código en RStudio para la generación del modelo de machine learning)	191
10.8. Anexo VIII (Certificado de uso de la tecnología 5-ALA)	192
10.9. Anexo IX (Probabilidad de encontrar tumor sólido e infiltración)	193
10.10. Anexo X (interfaz de la herramienta online HGGPredictor)	194

10.11. Anexo XI (Comunicaciones oral derivadas de la tesis)	195
10.11.1. Comunicación 1	195
10.11.2. Comunicación 2	196
10.11.3. Comunicación 3	197



Resumen



Abstract

Resumen

Objetivo: la resección máxima y segura de los gliomas de alto grado (GAG) es el objetivo primario de la neurooncología. Una mayor resección ha demostrado mejorar las tasas de supervivencia global y libre de enfermedad, y por otro lado, una cirugía sin secuelas ha demostrado mejor tolerancia de la adyuvancia (quimioterapia y radioterapia concomitante). Por todo ello se deduce que las herramientas intraoperatorias dirigidas a esta resección máxima y segura son de extrema utilidad. Entre las herramientas más ágiles, baratas y ampliamente extendidas se encuentran la fluorescencia del ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) y la ecografía intraoperatoria neuronavegada (ECOin), dos herramientas fácilmente combinables cuyos beneficioso conjuntos nunca han sido reportados en la literatura, en nuestro conocimiento. El presente es un estudio de test diagnóstico en el que se pretenden demostrar las ventajas del uso combinado de ambas técnicas, demostrando que esta combinación es mejor que los resultados de cada técnica aislada.

Materiales y métodos: se incluyeron 72 pacientes (45 varones, 62,5 %) con edad media de 62,2 años intervenidos de GAG en el Hospital de Sant Pau entre los años 2019 y 2024. La histología fue de GB (90,3 %), astrocitoma IV (4,1 %), astrocitoma III (2,8 %) y oligodendroglioma III (2,8 %). La cirugía del tumor se realizó utilizando la luz natural hasta el final de la resección donde se utilizó la fluorescencia 5-ALA y la ECOin con objetivo de detectar restos tumorales y guiar la resección completa. En este momento se obtuvieron biopsias cerebrales (una media de 4,2 biopsias cerebrales por cada paciente), del lecho quirúrgico, y a biopsia cerebral se le asignó un valor de 5-ALA (“positivo”, “débil”, “negativo”) y otro de ECOin (“positivo”, “dudoso”, “negativo”). Estas biopsias fueron posteriormente analizadas de forma ciega para la presencia de “tumor sólido” (> 20 % células tumorales), “infiltración” (< 20 % células tumorales) o “no tumor” (0 % células tumorales). Con estos datos, se calculó la sensibilidad, especificidad, valores predictivos y áreas bajo la curva (AUC) del 5-ALA, la ECOin y el conjunto de ambas técnicas. Se construyó finalmente un algoritmo de machine learning con la capacidad de predecir la presencia de tumor y su abundancia en una determinada biopsia cerebral, conociendo los datos de 5-ALA y ECOin. RStudio y Stata fueron utilizados para los análisis estadísticos.

Resultados: la sensibilidad general del 5-ALA y la ECOin para la detección de restos tumorales es de 84,9 % y 80,1 %, mientras que la especificidad general es de 57,8 % y 71,9 %, respectivamente. La ecografía suele ser más específica, y el 5-ALA más sensible. Este comportamiento es similar cuando se tienen en cuenta solo resultados positivos (y se excluyen resultados “débil” o “dudosos”). La combinación de ambas técnicas arroja unos resultados de sensibilidad y especificidad de 71,7 % y 81,5 %, respectivamente, lo que supone una me-

jería notable de la sensibilidad del 5-ALA sin perder la especificidad de la ECOin. Cuando se analizan las AUC, la combinación de ambas técnicas (AUC: 0,85) mejora significativamente ($p < 0,0001$) los resultados de cada una de ellas de forma aislada (AUC 5-ALA: 0,79; AUC ECOin: 0,79). Esto es cierto de forma global y para la variable "tumor sólido", mientras que este beneficio es más discreto para la variable "infiltración". Se construye la calculadora HGGPredictor, capaz de predecir el porcentaje de GAG en una determinada biopsia cerebral con una horquilla de error del 25 %.

Conclusiones: el uso combinada del 5-ALA y la ECOin muestra mejor capacidad diagnóstica que cada una de las técnicas por separado, postulándose el nuevo patrón de oro para la resección de GAG. El uso de un algoritmo predictivo intraoperatoria podría ayudar a automatizar las decisiones derivadas de la interpretación del 5-ALA y la ECOin. Los resultados de la presente tesis doctoral sirven como proyecto piloto para la validación de los mismos en otras cohortes.

Abstract

Objective: Maximal and safe resection of high-grade gliomas (HGG) is the primary goal of neuro-oncology. Greater resection has been shown to improve overall and disease-free survival rates, and on the other hand, surgery without sequelae has shown better tolerance of adjuvant therapy (chemotherapy and concomitant radiotherapy). From all this, it follows that intraoperative tools aimed at this maximum and safe resection are extremely useful. Among the most agile, cheap and widely spread tools are 5-aminolevulinic acid (5-ALA) fluorescence and neuronavigated intraoperative ultrasound (ECOin), two easily combinable tools whose beneficial combinations have never been reported in the literature. This is a diagnostic test study that aims to demonstrate the advantages of the combined use of both techniques, demonstrating that this combination is better than the results of each isolated technique.

Materials and methods: 72 patients (45 men, 62.5 %) with a mean age of 62.2 years who underwent GAG surgery at the Hospital de Sant Pau between 2019 and 2024 were included. Histology was GB (90.3 %), astrocytoma IV (4.1 %), astrocytoma III (2.8 %) and oligodendroglioma III (2.8 %). Tumor surgery was performed using natural light until the end of the resection where 5-ALA fluorescence and ECOin were used to detect tumor remains and guide complete resection. At this time, brain biopsies (an average of 4.2 brain biopsies for each patient) were obtained from the surgical site, and the brain biopsy was assigned a 5-ALA value ("positive", "weak", "negative") and another from ECOin ("positive", "doubtful", "negative"). These biopsies were subsequently analyzed in a blinded manner for the presence of "solid tumor" (>20 % tumor cells), "infiltration" (<20 % tumor cells), or "nontumor" (0 % tumor cells). With these data, the sensitivity, specificity, predictive values and areas under the curve (AUC) of 5-ALA, ECOin and the combination of both techniques were calculated. Finally, a machine learning algorithm was built with the ability to predict the presence of tumor and its abundance in a given brain biopsy, knowing the 5-ALA and ECOin data. RStudio and Stata were used for statistical analyses.

Results: the general sensitivity of 5-ALA and ECOin for the detection of tumor remains is 84.9 % and 80.1 %, while the general specificity is 57,8 % and 71,9 %, respectively. Ultrasound is usually more specific, and 5-ALA more sensitive. This behavior is similar when only positive results are taken into account (and "weak" or "doubtful" results are excluded). The combination of both techniques yields sensitivity and specificity results of 71.7 % and 81.5 %, respectively, which represents a notable improvement in the sensitivity of 5-ALA without losing the specificity of ECOin. When the AUC is analyzed, the combination of both techniques (AUC: 0.85) significantly improves ($p < 0.0001$) the results of each of them in isolation (AUC 5-ALA: 0.79; AUC ECOin: 0.79). This is true globally and for the "solid tumor" variable, while this bene-

fit is more discrete for the “infiltration” variable. The HGGPredictor calculator is built, capable of predicting the percentage of GAG in a given brain biopsy with an error range of 25 %.

Conclusions: the combined use of 5-ALA and ECOin shows better diagnostic capacity than each of the techniques separately, constituting the new gold standard for GAG resection. The use of an intraoperative predictive algorithm could help automate decisions derived from the interpretation of 5-ALA and ECOin. The results of this doctoral thesis serve as a pilot project for their validation in other cohorts.



1

Introducción

1. Introducción

1.1. Definición y epidemiología de los gliomas de alto grado (GAG)

Se conoce como glioma a una amplia colección de tumores que se originan primariamente de células del sistema nervioso central (SNC). Las células precursoras más frecuentes de estos tumores son los astrocitos y los oligodendrocitos, ambas pertenecientes a la categoría de células gliales, cuya función es la de soporte estructural y nutricional de las neuronas.^{1,2} De ahí, el origen etimológico de la palabra glioma, compuesta por dos raíces griegas: glí(ā), “pegamento” y -ō-ma, “tumor”.

Los gliomas son más frecuentes en la edad adulta, sin embargo, son tumores raros ocupando el 2 % del total del cáncer en el adulto, y siendo el 13º diagnóstico oncológico. Los gliomas representan el 80 % de los tumores cerebrales primarios malignos, y cuentan con una incidencia anual en Europa de entorno a 4,67 - 5,73 por cada 100.000 habitantes²⁻⁵, habiendo aumentado esta incidencia entre el siglo pasado y el actual en un análisis comparativo, debido probablemente a la mejora en las técnicas diagnóstica^{5,6}. En la literatura existe mayor prevalencia en varones⁵ y, a su vez, cuando se tienen en cuenta todas las histologías, esta incidencia varía ligeramente a lo largo de la vida, presentando una distribución bimodal con dos picos, uno en torno a los 35-44 años (oligodendroglioma) y el otro entorno los 75-84 años (astrocitoma anaplásico y glioblastoma)⁴. También existen algunas diferencias raciales, reportándose en los Estados Unidos que los gliomas son más frecuentes en no hispánicos blancos que en afroamericanos, asiáticos o indios americanos.^{3,5}

Por otro lado, los tumores derivados primariamente de neuronas son extremadamente raros dadas las características biológicas de estas últimas células (fase G0 permanente), y son, en general, tumores derivados de células embrionarias, apareciendo más frecuentemente en la edad pediátrica.²

1.2. Clasificación histológica y genética de los gliomas de alto grado (GAG)

Según la clasificación de la organización mundial de la salud (OMS, o WHO por sus siglas en inglés), los gliomas se han clasificado tradicionalmente en cuatro grados histológicos: grados I-IV. Los gliomas de grados I y II son considerados gliomas de bajo grado (GBG), y los gliomas de grados III y IV de alto grado (GAG). Las histologías más frecuentes incluyen a los astrocitomas (grados I-IV), oligodendrogliomas (grados II-III) y ependimomas (grados

I-III)^{5,7}. De estos, los ependimomas son los más raros y aparecen con mayor frecuencia en la médula espinal.⁵

Aunque habitualmente los gliomas aparecen como masas más o menos definidas en las pruebas de imagen, este tumor es en realidad una enfermedad cerebral, debido a la naturaleza infiltrativa de estas lesiones, lo que es especialmente cierto en el GAG. El acúmulo de mutaciones carcinogénicas que ocurren durante la llamada gliomagénesis no solamente dan lugar a un aumento descontrolado de la mitosis sino también a una capacidad aumentada de infiltración y migración celular.⁸ En 1938, Hans Joachim Scherer, un neuropatólogo alemán fue el primero en describir que los gliomas migran usando diferentes vías cerebrales conocidas como estructuras de Scherer: a) el intersticio cerebral, b) los vasos cerebrales, c) los axones neuronales, y d) el espacio subaracnoideo⁸⁻¹⁰ (figura 1). Por este motivo la cirugía de un GAG debe estar equilibrada entre la resección de la mayor parte de la lesión y la preservación de la función neurológica, dado que, por definición, éstas son lesiones irresecables al haberse demostrado celularidad maligna lejos de la masa original o incluso en el hemisferio contralateral.¹¹

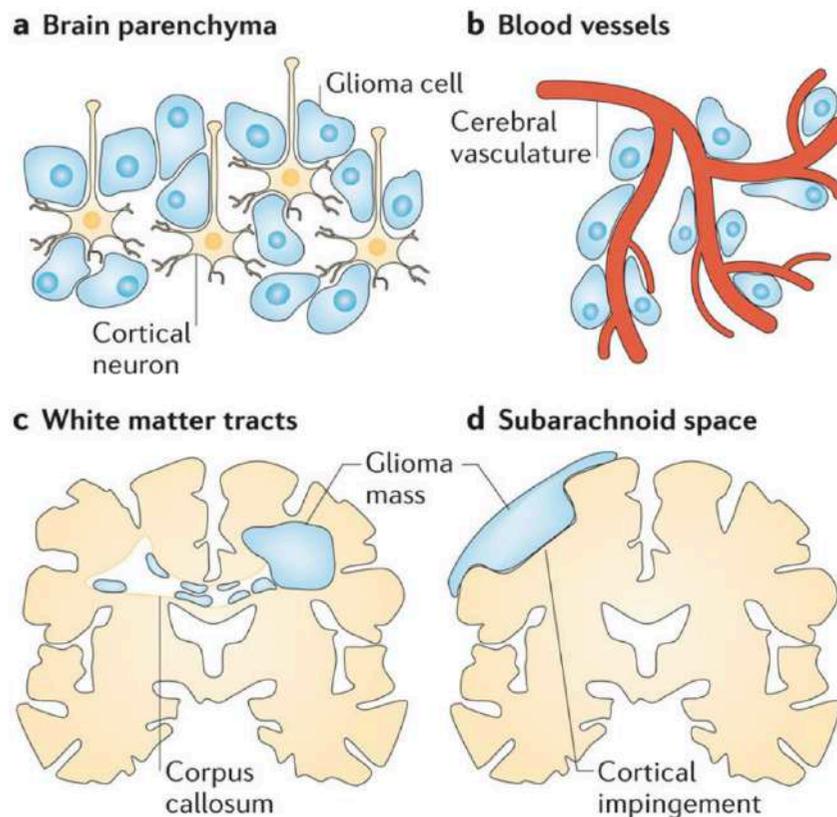


Figura 1: Estructuras de Scherer, conocidas como los corredores anatómicos a través de los cuales las células gliales migran. Fuente: Cuddapah VA, Robel S, Watkins S, Sontheimer H. A neurocentric perspective on glioma invasion. *Nat Rev Neurosci.* 2014;15(7):455-465. doi:10.1038/nrn3765.

Los factores actualmente conocidos que determinan el pronóstico de estos tumores son la edad al diagnóstico, el Karnofsky preoperatorio, la histología y el grado de resección tumoral.^{5,12} Sin embargo, las investigaciones sistemáticas de estos tumores han concluido en los últimos 15 años un quinto factor pronóstico: su firma genética.¹³ Y es así como, en el año 2016, se presenta por primera vez una reordenación de la clasificación histológica de estos tumores, dando una gran relevancia a la genética, es la llamada clasificación WHO 2016.¹⁴

1.2.1. Clasificación WHO 2016

La clasificación WHO 2016 es un avance conceptual y práctico respecto a su predecesora del 2007. Por primera vez, se utilizan parámetros moleculares, además de la histología convencional, para clasificar muchos de los tumores del SNC.^{7,14}

Es una clasificación compleja que incluye unos 145 diagnósticos. Por motivos prácticos y relacionados con el presente trabajo doctoral, solamente se incluirá la clasificación de los tumores gliales noependimarios, excluyendo así a los ependimomas, los tumores de plexos coroideos, los tumores neurales y neurogliales, los tumores embrionarios, los tumores de la glándula pineal, los meningiomas, los tumores mesenquimales, los linfomas cerebrales primarios y los tumores de la región selar.^{7,14}

La característica histológica que clasifica a los GAG es la presencia de alguna de las siguientes características: necrosis, proliferación vascular endotelial o mitosis. Así pues, los gliomas se clasifican en bajo o alto grado de proliferación y dependiendo de la célula progenitora se consideran astrocitomas (si derivan de los astrocitos), oligodendroglioma (si derivan de los oligodendrocitos) u oligoastrocitomas (si presentan una mezcla histológica de las celularidades anteriores).⁷

En cuanto a la clasificación puramente histológica, los astrocitomas de grado I comprenden diferentes tipos, entre ellos el astrocitoma pilocítico (frecuente en niños), el astrocitoma subependimario de células gigantes y el xantoastrocitoma pleomórfico.⁷ Los astrocitomas de grado II se conocen como astrocitomas difusos, los de grado III astrocitomas anaplásicos y cualquier tumor de grado IV (mayor agresividad y peor pronóstico) se conoce como glioblastoma (GB).^{7,14}

El oligodendroglioma de grado II o simplemente oligodendroglioma es considerado un tumor de bajo grado, mientras que el oligodendroglioma anaplásico (grado III) es el homólogo de alto grado. La misma terminología se aplica para el oligoastrocitoma.^{7,14}

En cuanto a las alteraciones moleculares de esta clasificación es importante destacar cuatro protagonistas. Estas cuatro alteraciones son: a) mutaciones de la isocitrato deshidrogenasa 1 y 2 (IDH1 y IDH2), b) la metilación del promotor del gen O⁶-metilguanina-ADN metiltransferasa (MGMT), c) la codelección 1p y 19q (1p/19q), y d) la mutación del gen de la histona H3F3A.^{7,14}

Entender el papel de estas alteraciones genéticas dentro de la gliomagénesis es importante para comprender su impacto pronóstico y su diferente respuesta al tratamiento adyuvante (tabla 1):

- Mutaciones de la IDH1/2: la IDH1 (gen 2q33) y IDH2 (gen 15q26.1) son dos enzimas que catalizan la carboxilación oxidativa del alfa-cetoglutarato isocitrato, y se encuentran en el citoplasma y en la mitocondria, respectivamente. Son enzimas implicadas en la cascada de la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH por sus siglas en inglés) y sus mutaciones disminuyen la cantidad de NADPH disponible generando, así estrés oxidativo y favoreciendo mutaciones en el ADN celular. Las mutaciones IDH1/2 ocurren muy inicialmente en la secuencia de gliomagénesis (mutaciones drivers) y, por eso, definen a una subpoblación de gliomas con una patogénesis muy diferente. En general son gliomas que han acumulado una mayor cantidad de alteraciones moleculares, y que provienen de gliomas de bajo grado. Es por eso por lo que estas mutaciones se hacen más infrecuentes conforme aumenta el grado histológico del glioma, apareciendo en un 60,7% de los tumores de grado III y en un 12% de los tumores de grado IV.^{15,16} Debido a esto, la mutación IDH1/2 confiere mejor pronóstico respecto a la no mutación o estado wild-type.^{16–18} A su vez, el NADPH es un anti-oxidante conocido, de manera que la disminución de sus niveles hace más susceptibles a los gliomas IDH1/2 mutados al estrés oxidativo generado por los alquilantes habituales en el tratamiento de esta patología (temozolamida y fotemustina).
- Metilación del promotor de MGMT: la enzima O⁶-metilguanina-AND metiltransferasa es una enzima reparadora del ADN, con lo que la metilación de su promotor provoca una disminución de su expresión, haciendo que estos gliomas sean más susceptibles al daño oxidativo generado por los alquilantes temozolamida y fotemustina.^{16–18}
- Codelección 1p/19q: consiste en la combinación de los brazos 1p y 19q resultando en una translocación no balanceada y por tanto la pérdida de heterocigosis para los genes contenidos en esta región. Esta alteración está fuertemente asociada

a la estirpe oligodendroglial, y confiere mejor pronóstico y mayor susceptibilidad oxidativa a los alquilantes.^{16–19}

- Mutación H3F3A: las dos mutaciones más frecuentes se concentran en la lisina 27 (Lys27) y en la glicina 34 (Gly34). Estas mutaciones son mutuamente exclusivas de las mutaciones IDH y sitúan al glioma en una vía patogénica completamente diferente (glioma de línea media), confiriendo su presencia un muy mal pronóstico.¹⁹

Otras mutaciones importantes en la identificación y clasificación de los GAG son:

- Mutaciones del promotor de TERT: la enzima telomerasa reversa transcriptasa mantiene la longitud de los telómeros al final del ciclo celular para evitar una apoptosis prematura. Las mutaciones en el promotor de TERT ocurren hasta en un 80 % de los GB y conducen a una sobreexpresión de la enzima y al alargamiento excesivo de los telómeros.²⁰

Su mutación es casi excluyente con la mutación de ATRX21, siendo ambas mutaciones drivers. Su presencia es necesaria y suficiente para diagnosticar a un subtipo de glioma llamado “glioma con características moleculares de GB”,²² y son gliomas de grado II y III IDH wild-type, pero con agresividad clínica de un GB. Por el contrario, en tumores IDH-mutados la presencia de mutaciones en TERT parece conferir buen pronóstico.²³

- Mutaciones de ATRX: Mutaciones en la histona chaperona alfa-talasemia/síndrome de retraso mental ligado a X (ARTX) van ligadas a una pérdida nuclear de esta proteína y a un alargamiento de los telómeros. Se produce además una inestabilidad genética que favorece la acumulación de mutaciones. Es frecuente encontrarla en gliomas de grado II y III, mientras que infrecuente en gliomas de grado IV.²⁴
- Mutaciones de p53: la vía del factor supresor 53 está desregulada en el 84 % de los GB. Suelen ser mutaciones de aumento de la función de la proteína que conllevan un aumento de la agresividad del glioma.²⁵
- Mutaciones de EGFR: el receptor del factor de crecimiento epidérmico se encuentra frecuentemente mutado en el GB (sobreexpresión, amplificación, delección...). De hecho, en gliomas grado II o III wild-type la presencia de amplificaciones en EGFR sitúan al tumor como “glioma con características moleculares de GB”.²⁶ En gliomas de bajo grado es un factor de mal pronóstico, debido a un aumento de agresividad e infiltración tisular.²⁷

- Mutaciones de BRAF: El oncogén V-RAF murino viral homólogo B1 transcribe una proteína quinasa implicada en vías metabólicas oncogénicas. La mutación más frecuente es la V600E, siendo extremadamente rara en GB (1-2%) y en GBG (2-5%), pero de alto interés por ser una demostrada diana terapéutica.²⁸

En la tabla 1 se resumen las mutaciones importantes en neurooncología, su papel en la gliomagénesis, su relación con el pronóstico de la enfermedad y su potencial como diana terapéutica.²⁹

En la figura 2 se muestra el algoritmo diagnóstico histomolecular de los gliomas que se deriva del consenso resultante de la clasificación WHO 2016.³⁰

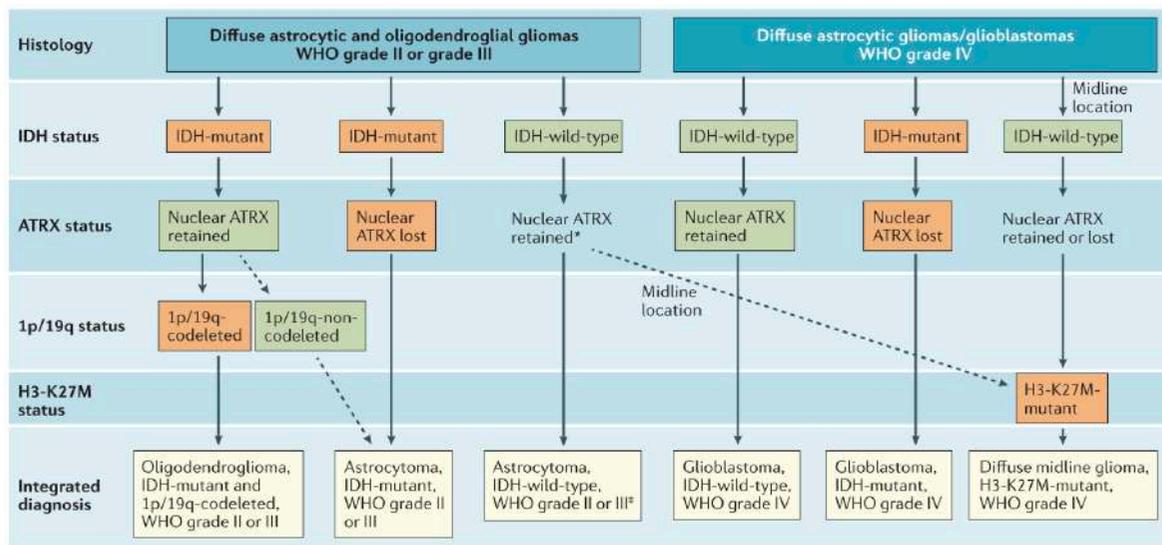


Figura 2: Algoritmo diagnóstico para el abordaje integral histológico y molecular propuesto por la clasificación WHO 2016. Además del aspecto histológico y de la gradación II-IV, se añade la clasificación molecular por IDH, ATRX y 1p/19q. La codelección 1p/19q define al grupo de los oligodendrogliomas, mientras que la mutación en histona 3 K27M define al glioma difuso de línea media. Nótese que el término glioblastoma es sinónimo del término astrocitoma grado IV y éstos pueden ser ambos, IDH-wildtype y IDH-mutado. Fuente: Reifenberger G, Wirsching HG, Knobbe-Thomsen CB, Weller M. Advances in the molecular genetics of gliomas-implications for classification and therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2017;14(7):434-452. doi:10.1038/nrclinonc.2016.204.

Tabla 1: Se resumen las alteraciones moleculares más frecuentes e importantes en la línea glial. Nótese que hay algunas definitorias de determinadas líneas tales como codelección 1p/19q (oligodendroglioma), H3F3A K27M (glioma difuso de línea media), TERT y amplificación de EGRF en situaciones de IDH-wildtype (glioblastoma IDH wildtype).

Mutación	Definición	Modo de acción	Significancia pronóstica	significancia predictiva
IDH 1/2	Mutación del gen de la isocitrato deshidrogenasa 1 y 2 (vías de crecimiento celular)	Mutación driver propia de estirpe glial de bajo grado. Mayor estrés oxidativo	Cuando presente, mejor pronóstico	Sin datos
MGMT	Metilación del promotor del gen MGMT	Susceptibilidad a agentes alquilantes	Cuando su promotor está metilado, mejor pronóstico	Sí, mayor sensibilidad a agentes alquilantes
Cod 1p/19q	Codelección genética	Mutación específica de estirpe oligodendroglioma	Mejor pronóstico	Sí, por asociación a IDH y MGMT mutados, mayor sensibilidad a alquilantes
H3F3A	Mutación heterocigótica en la lisina 27 o la glicina 34 de la histona 3F3A	Mutación definitoria de glioma de línea media	Cuando presente, pero pronóstico por definición de una estirpe tumoral de alta agresividad	Sin datos
TERT	Mutación en promotor que evitan su metilación y por tanto la sobreexpresión génica	Mutación driver en glioblastomas	Cuando presente en IDH-wildtype definitorio de glioblastoma. Cuando presente en IDH-mutado confiere buen pronóstico	Sin datos
ATRX	Histona chaperona alfa-talasemia/síndrome de retraso mental ligado a X	Inestabilidad genética	Cuando está mutado (ausencia de ATRX nuclear) se asocia a IDH-mutado, que indirectamente confiere mejor pronóstico	Sin datos
p53	Mutaciones heterocigóticas con aumento de la función	Aumento de la vía "aguas abajo". Aumento de la invasividad		Sin datos
EGFR	Mutaciones varias que implican aumento de la función	Aumento de la vía "aguas abajo". En situación IDH-wildtype y cuando está amplificado, es definitorio de glioblastoma	Cuando amplificado, sobreexpresado o deleccionado, peor pronóstico, especialmente en tumores de grado II y III.	No en el momento actual (ensayos clínicos en marcha)
BRAF	Mutaciones varias que implican aumento de la función	Aumento de vía "aguas abajo"	Sin Datos	No en el momento actual (ensayos clínicos en marcha)

1.2.2. Clasificación WHO 2021

En esta clasificación existen modificaciones que dan aún más importancia a las alteraciones moleculares, en términos clasificatorios y pronósticos.

La figura 3 muestra la comparación clasificatoria entre las clasificaciones WHO 2016 y 2021.^{29,31}

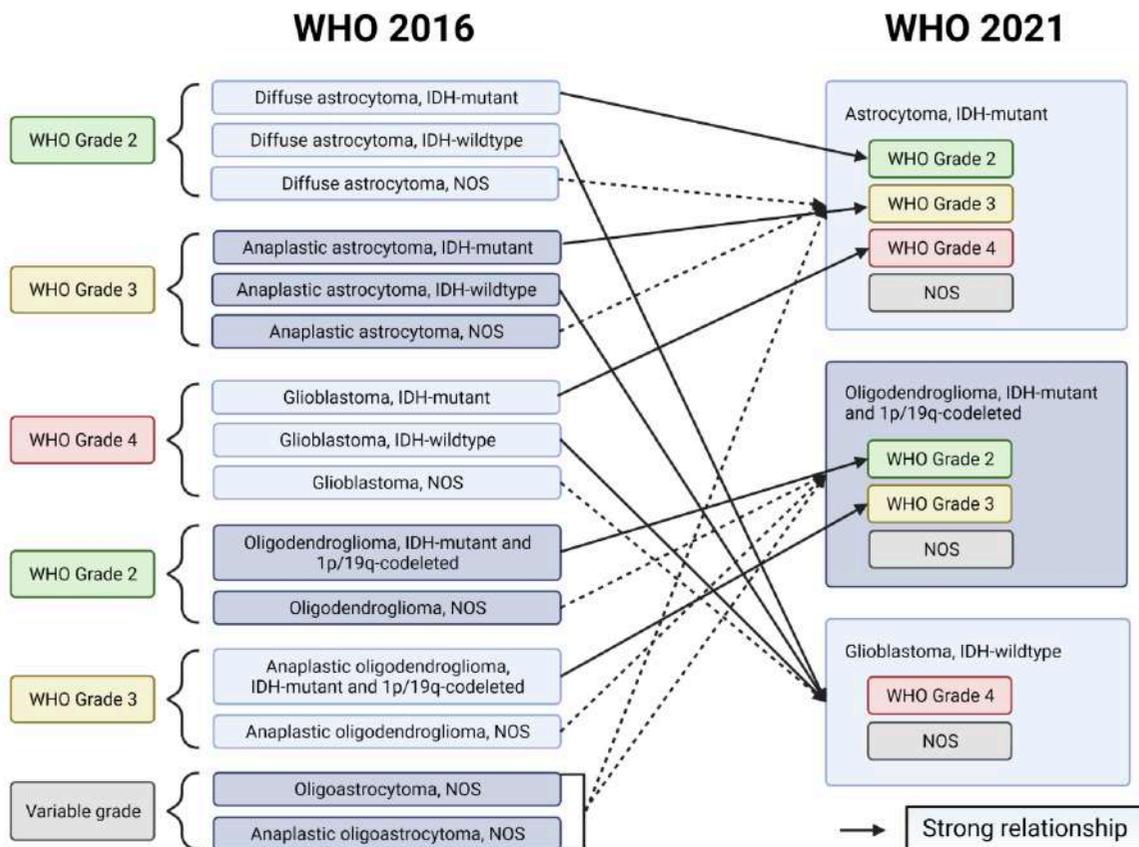


Figura 3: Se muestran las principales diferencias entre las dos clasificaciones. Nótese la simplicidad de la nueva clasificación 2021 y como las alteraciones genéticas cobran más importancia que la interpretación de los grados histológicos, que sigue siendo importante, pero dentro de cada categoría molecular. NOS (Not Otherwise Specified) se usa raramente cuando no se puede especificar la alteración molecular específica, en general provocado por una falta de muestra o daño de la misma. Fuente: Whitfield BT, Huse JT. Classification of adult-type diffuse gliomas: Impact of the World Health Organization 2021 update. *Brain Pathology*. 2022;32(4). doi:10.1111/bpa.13062.

La principal diferencia respecto a la clasificación del 2016 es que el grupo de astrocitomas y el de glioblastoma se diferencian completamente por su análisis molecular. El astrocitoma

se define, por tanto, como un tumor de origen glial con mutación IDH. Su grado dependerá de las características histológicas del mismo, naciendo una nueva entidad que es el astrocitoma grado IV (tumor IDH-mutado con proliferación microvascular y/o necrosis). En 2016 este tumor se hubiera clasificado como GB.³¹

Por el contrario, el GB se define como un tumor glial IDH-wildtype y H3-wildtype y que tiene uno o más de los siguientes rasgos histológicos o genéticos: con proliferación microvascular, necrosis, mutación del promotor TERT, amplificación de EGFR o deleciones/adicciones en los cromosomas 7 y 10 (+7/-10). Algunos astrocitomas de grado histológico II y III presentan algunas de estas características genética y son actualmente clasificados como GB, dado su pronóstico similar.^{29,31} Se reconocen tres subtipos histológicos de GB, que presentan particularidades tisulares propias y reconocibles:

- Glioblastoma de células gigantes: son raros (1 % de los glioblastomas) y se caracterizan por la dominancia histológica de células multinucleadas gigantes. Suelen ser tumores menos infiltrantes con un aspecto macroscópico parecido a una metástasis y su pronóstico es ligeramente mejor que el del GB estándar.^{32,33}
- Gliosarcoma: son raros (2 % de los glioblastomas) y presentan ciertas características mesenquimales que recuerdan a un sarcoma. Son masas bien diferenciadas y pueden invadir la duramadre o el hueso craneal. Su pronóstico es similar al del GB estándar.³⁴
- Glioblastoma epitelioides: presenta células epitelioides o rabdoideas con macronúcleos prominentes que simulan a un carcinoma o melanoma. Su pronóstico es similar al del GB.³⁵

En la figura 4 se muestran algunos aspectos histológicos de los GAG.

El algoritmo diagnóstico actual para estos tumores está fuertemente influenciado por las alteraciones moleculares. La mutación de IDH presenta un papel central, separando lo que es probablemente un GB lobar o de línea media (H3 mutado), de los astrocitomas y oligodendrogliomas. En caso de mutación en IDH, existen tres alteraciones genéticas de relevancia y que permiten de nuevo clasificar al tumor: la mutación de ATRX (mutado cuando se encuentra ausente), la codelección de 1p/19 (que identifica la estirpe oligodendroglioma) y la delección homocigótica de CDKN2A/B (que permite la distinción entre astrocitomas de bajo grado o alto grado). Posteriormente, el análisis del grado histológico completa en muchos casos la identidad final del tumor (grados II-IV), sin embargo, el estudio genético es casi en su totalidad clasificatorio.^{29,31} Este algoritmo se muestra en la figura 5.

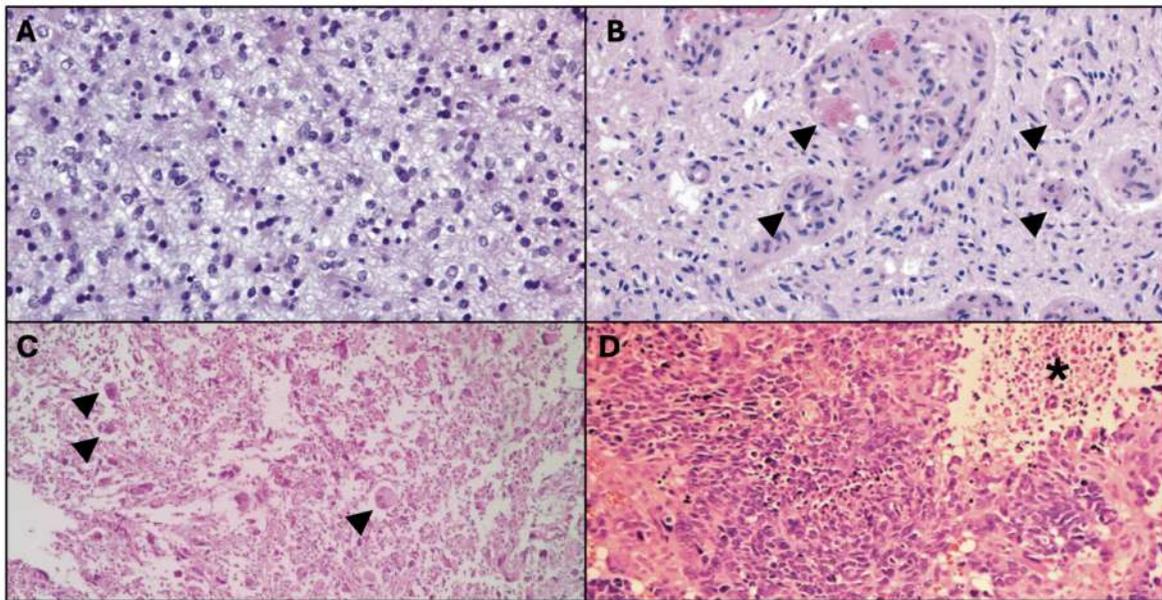


Figura 4: Imagen que muestra alguna de las características histológicas sobre hematosilina y eosina más típicas de un glioma de alto grado. A: hiper celularidad atípica de un GAG; B: las fechas muestran zonas de microproliferación vascular; C: corte histológico de un glioma de células gigantes, donde se aprecian (flechas) las típicas células vacuolizadas y con gran citoplasma características de este tipo histológico de GAG; D: corte histológico donde se muestra componente de necrosis (asterisco). Fuente: Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

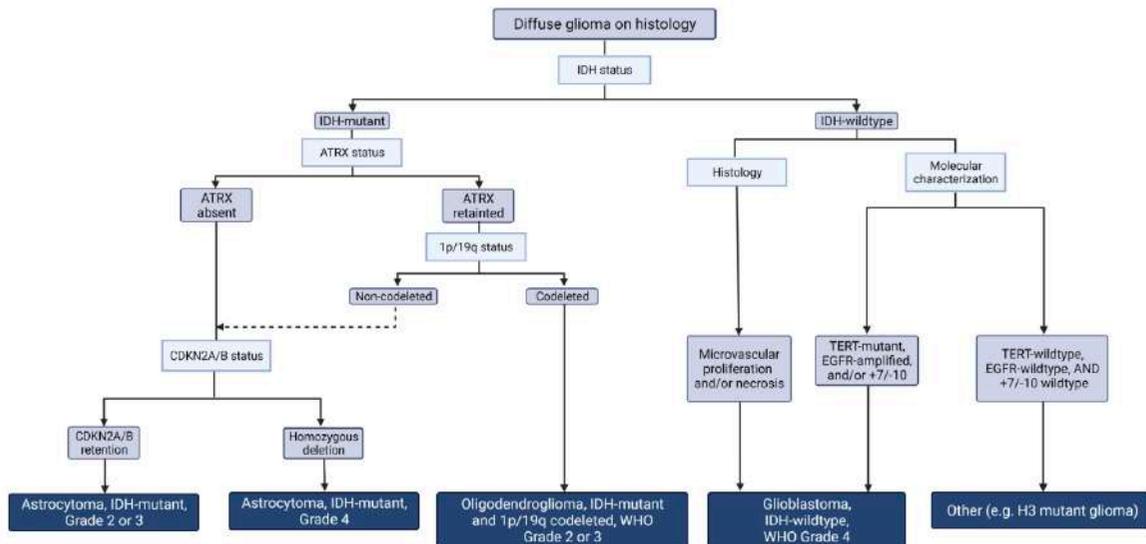


Figura 5: Se muestra el algoritmo práctico que permite clasificar a los tumores gliales en la actualidad. Nótese la gran capacidad clasificatoria de las alteraciones moleculares, en muchos casos específicas de una estirpe glial, como es el caso de la mutación IDH para el glioblastoma o de la codelección 1p/19q para los oligodendrogliomas. Fuente: Whitfield BT, Huse JT. Classification of adult-type diffuse gliomas: Impact of the World Health Organization 2021 update. *Brain Pathology*. 2022;32(4). doi:10.1111/bpa.13062.

1.3. Diagnóstico y tratamiento de los gliomas de alto grado (GAG)

Según la clasificación WHO 2021, se engloban como GAG los astrocitoma grado III y grado IV, oligodendrogliomas grado III, GB (y sus variantes histológicas) y glioma difuso de línea media.

1.3.1. Presentación clínica y protocolo NANO

Estas lesiones se caracterizan por un rápido crecimiento excéntrico, infiltrativo y destructivo del parénquima cerebral normal. Alrededor del tumor frecuentemente se asocia un componente variable de edema cerebral, que es en su mayor parte de origen vasogénico, es decir, se produce por el aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (aumento de interleucinas y factores de crecimiento, disrupción del espacio intersticial, etc.).

En general, los síntomas neurológicos se presentan en un periodo entre 3-6 meses previo al diagnóstico, aunque existen casos de progresión rápida de los síntomas que pueden incluso confundirse con un accidente cerebrovascular.³⁶ La cefalea es uno de los síntomas de presentación más frecuentes (hasta un 50 % de los casos), por lo que es importante detectar ciertos signos y síntomas de alarma como son: aparición de una cefalea nueva a partir de los 50 años, náuseas y vómitos acompañantes, localización unilateral de la cefalea o aumento progresivo del dolor y resistente a medicación analgésica oral. Es característico que esta cefalea sea de mayor intensidad al despertarse, por el aumento fisiológico de la presión intracraneal durante el sueño.³⁷ El segundo de los síntomas por frecuencia es la focalidad neurológica provocada por compresión directa del tumor o destrucción del tejido cerebral circundante (40 %-60 %). Estas alteraciones tienen que ver frecuentemente con el lenguaje hablado o escrito (afasia o agrafía), con la motricidad o sensibilidad (hemiparesia o hemihipoestesia) o con la visión (cuadrantanopsia o hemianopsia).³⁷ Las alteraciones cognitivas son menos frecuentes (20-40 %) y tienen que ver con cambios en el humor o la personalidad, que en ocasiones se confunden con trastornos psiquiátricos.^{36,37} Por último, en un 20-40 % de los pacientes estas lesiones se manifiestan con crisis epilépticas que suelen ser focales o secundariamente generalizadas.³⁷

La cantidad de síntomas neurológicos que pueden ocurrir en pacientes con GAG es muy amplia, por este motivo en el año 2017 un grupo de expertos estandarizó la exploración neurológica de estos pacientes, con la intención de homogeneizar los resultados de la literatura y también poder comparar el estatus clínico del paciente con las pruebas de imagen, donde ya existía una escala estandarizada (ver apartado 1.3.2). A esta escala neurológica se le llamó

escala de NANO (Neurologic Assesment in Neuro-Oncology), y está integrada por 9 dominios que exploran diferentes aspectos de la neurología en diferentes grados (ver Anexo I).³⁸

1.3.2. Presentación radiológica y protocolo RANO

El diagnóstico radiológico inicial de estas lesiones se realiza frecuentemente con tomografía computarizada (TC) con secuencia de contraste, sin embargo, el estudio detallado de la lesión, su angioarquitectura, su extensión y su relación con las estructuras cerebrales circundantes debe hacerse mediante resonancia magnética cerebral (RM).³⁹ Las secuencias más importantes incluyen potenciación en T1 con gadolinio (T1 weighted, T1W) y potenciación en T2 (T2W) o FLAIR (fluid attenuated inversión recovery). En la primera se logra delimitar la parte más celular de la lesión que es, además, la parte que se quiere resear quirúrgicamente y tratar con radioterapia. Por el contrario, las secuencias T2W y FLAIR delimitan el edema alrededor de la lesión principal, que seguramente contiene células tumorales dispersas, pero que no suele formar parte de la planificación quirúrgica, a menos que el tumor se encuentre en una región cerebral con relativa poca función, lo que se conoce como región poco elocuente - esto significa que la resección quirúrgica de esta región no representa una secuela neurológica mayor o incapacitante. Este término es actualmente criticado por algunos autores, dado que toda región cerebral es elocuente si se mide con las escalas oportunas, sin embargo, todavía se usa por su practicidad.^{36,39}

Los GAG aparecen en la RM como una lesión heterogénea, captante de gadolinio en sus bordes (parte más celular) y una cavidad central no captante (necrosis debido al rápido crecimiento radial de estos tumores). Esta imagen se acompaña de una hiperintensidad variable en las secuencias T2W y FLAIR. En algunos casos se evidencian signos de hemorragia intratumoral. Algunos astrocitomas u oligodendrogliomas de grado III pueden no presentar una captación de contraste tan intensa,³⁹ en estos casos la secuencias FLAIR es fundamental para delinear la totalidad de la lesión (captante de contraste y no captante) que será objeto del tratamiento oncológico. Las metástasis de estas lesiones son extremadamente infrecuentes (motivo por el que los gliomas no tienen clasificación TNM como muchas otras neoplasias malignas), sin embargo, cuando se producen suelen ser debido a la infiltración de las meninges (metástasis por vecindad) o a su diseminación a través del líquido cefalorraquídeo (LCR), usando el sistema ventricular como corredor anatómico. El estudio completo de la médula espinal en busca de estas metástasis no está indicado a menos que existan síntomas focalizadores.^{39,40}

En la figura 6 se aprecian algunas imágenes que muestran la apariencia radiológica más típica de los GAG. En el diagnóstico diferencial de estas lesiones deben estar las metástasis

de otras neoplasias (pulmón, mama o melanoma) o los procesos infecciosos (abscesos). La espectroscopia (análisis radiológico molecular) puede ser de utilidad en estos casos. Si persisten dudas, el análisis anatómo-patológico será el patrón oro.⁴⁰

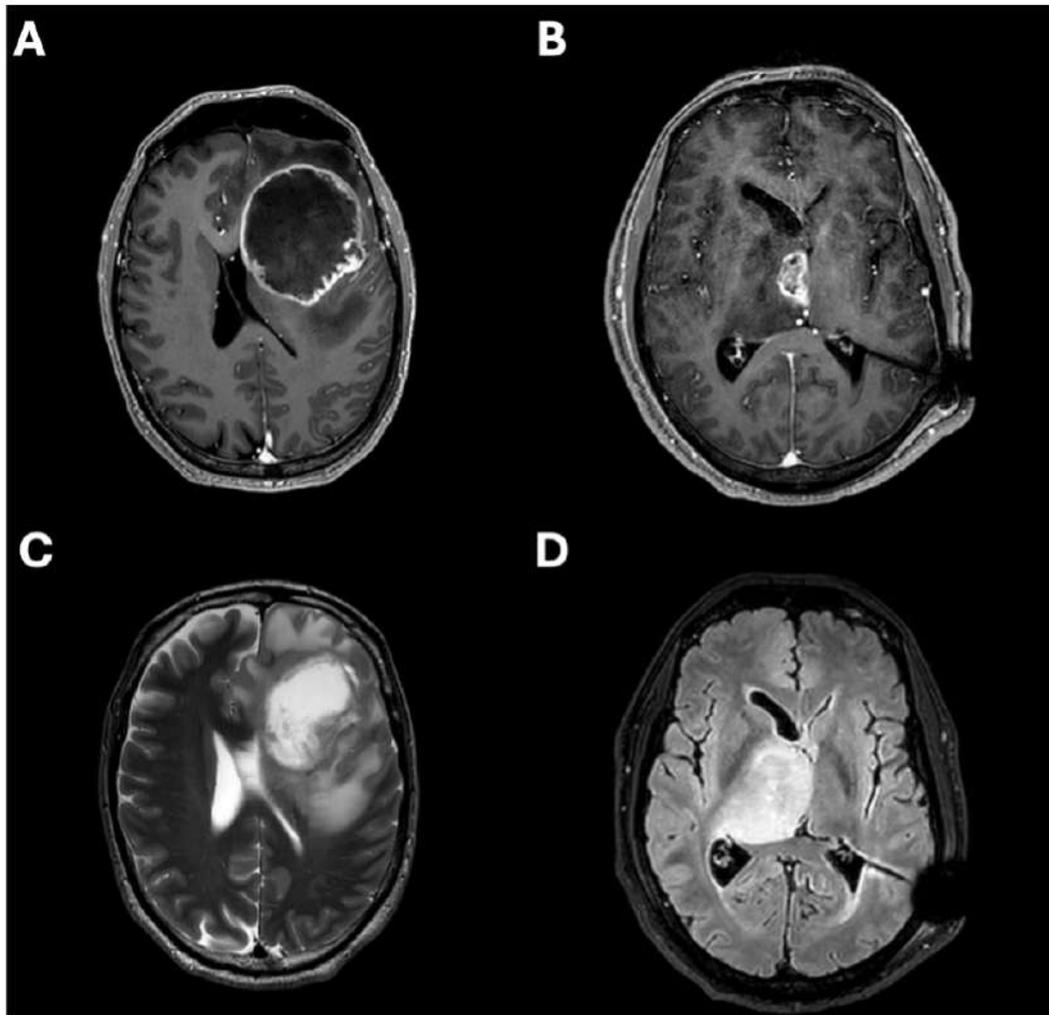


Figura 6: Imágenes sobre el aspecto radiológico de un GAG. A y C) imagen clásica GAG frontal izquierdo con anillo captante de contraste y centro necrótico. Se aprecia en la imagen inferior el edema perilesional en secuencia T2W, donde probablemente existe también un componente de infiltración tumoral B y D) Imagen de un GAG talámico derecho captante de contraste, con menos componente necrótico que el anterior. En la imagen inferior (secuencia FLAIR) se aprecia una imagen de hiperintensidad mayor que no ha captado contraste. Esto es típico de un glioma de bajo grado (FLAIR positivo y negativo para contraste), que se ha desdiferenciado a GAG (componente captante de contraste). Fuente: Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

Los criterios de seguimiento radiológicos en neurooncología son conocidos como criterios de respuesta RANO (Response Assesment in Neuro-Oncology) y fueron establecidos por un grupo de expertos en el año 2014.⁴¹ Con esto, existen cuatro posibles respuestas radiológicas: respuesta completa, respuesta parcial, enfermedad estable o progresión de la enfer-

Tabla 2: Abreviaciones: RC, respuesta completa; RP, respuesta parcial; ES, estabilidad clínica; PE, progresión de la enfermedad. La progresión de la enfermedad ocurre cuando cualquiera de los 4 criterios con asterisco (*) está presente. Para el resto de las respuestas se necesitan cumplir todos los criterios listados. †El aumento de la dosis de corticoides de forma aislada no se considera progresión si no existe un deterioro clínico acompañante. Tabla extraída de Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: Response assessment in neuro-oncology working group. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(11):1963-1972.

criterio	RC	RP	ES	PE
T1w con gadolinio	No captación	≥ 50 % reducción	< 50 % reducción, pero < 25 % aumento	≥ 25 % aumento*
T2W/FLAIR	Estable o reducción	Estable o reducción	Estable o reducción	Aumento*
Nuevas lesiones	No	No	No	Sí*
Corticoides	No	Estable o reducción	Estable o reducción	No aplicable†
Estado clínico	Estable o mejoría	Estable o mejoría	Estable o mejoría	Empeoramiento*
Requerimiento para respuesta	Todos	Todos	Todos	Alguno

medad. Cada una de estas respuestas tiene una definición específica que se deduce de la interpretación de las secuencias T1W con gadolinio y T2W/FLAIR (tabla 2).⁴¹

Los estudios radiológicos no solo son útiles en el diagnóstico y seguimiento de estas lesiones, sino que también son utilizados para la planificación quirúrgica.⁴⁰ En esta planificación es importante estudiar las relaciones anatómicas del tumor con el resto de las estructuras cerebrales sanas para poder elegir el abordaje quirúrgico con el menor riesgo de morbilidad. Para ello es vital el pre-procesado de la imagen para la obtención de los tractos cerebrales más cercanos al tumor con la intención de respetarlos⁴² (figura 7).

1.3.3. Tratamiento quirúrgico

La supervivencia global de los GAG no ha variado sustancialmente en los últimos 15 años, siendo todavía la cirugía la piedra angular del tratamiento. Tras la cirugía, se administra un tratamiento oncológico adyuvante en forma de quimio-radioterapia concomitante durante 6 semanas, seguidas de un periodo posterior de mantenimiento con quimioterapia exclusiva. Este manejo se soporta en evidencia nivel 1 a raíz de los resultados de un conocido ensayo clínico fase III.⁴³

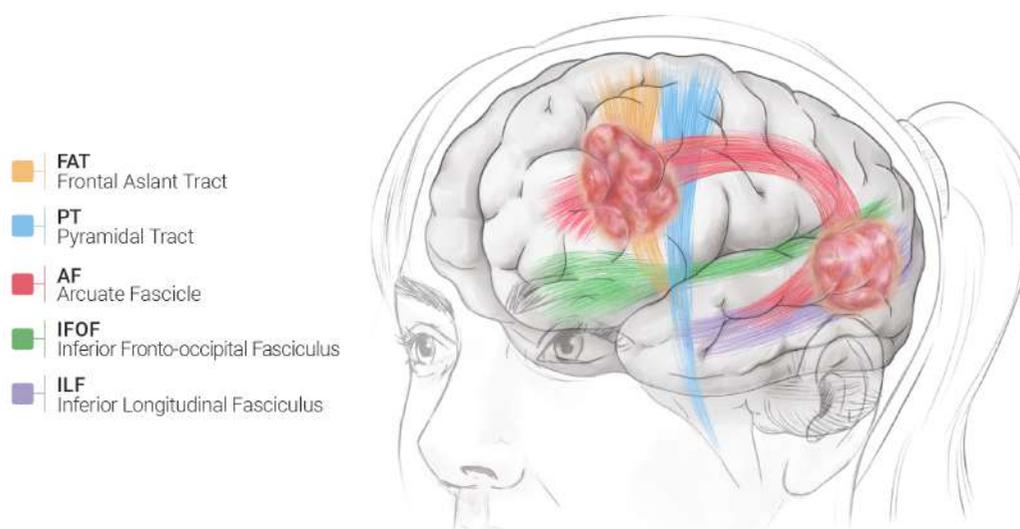


Figura 7: Representación artística sobre los circuitos cerebrales estructurales más comunes y relacionados con las cirugías de tumores cerebrales. Se representan dos lesiones ejemplo, una frontal y otra temporal. El tracto piramidal (PT, por sus siglas en inglés) tiene función motora, pero todo el resto tiene función relacionada con el lenguaje fonético (FAT, SLF, AF) o semántico (IFOF, ILF). Fuente: Aibar-Durán JA, Salgado-López L, Anka-Tugbiyele MO, Gallardo Alcañiz A, Mirapeix Lucas R, Patino Alvarado JD, Rico Pereira M, Rodríguez Rodríguez R, Muñoz-Hernández F, De Quintana Schmidt C. Navigated Intraoperative Ultrasound in Neuro-oncology: Volumetric Accuracy and Correlation with High Field MRI. *JNS*.2024; 141(1): 1-10.

La cirugía tiene el objetivo de reducir la masa tumoral (favoreciendo la acción del tratamiento adyuvante), reducir el efecto de masa (mejorando algunos de los síntomas neurológicos), y proporcionar tejido para su estudio histológico y molecular. Son múltiples los estudios que confirman que una mayor resección tumoral se correlaciona con el aumento de la supervivencia libre de enfermedad y de la supervivencia global,⁴⁴⁻⁴⁶ y tradicionalmente se ha considerado al menos un 80 % de la resección como el límite en el que se puede modificar la historia natural de la enfermedad, proporcionando así un beneficio en la supervivencia.⁴⁴⁻⁴⁶ Algunos autores han sugerido incluso que la cantidad de residuo tumoral en cm^3 es incluso más importante que el porcentaje de resección per se,⁴⁷ lo que tiene lógica en el fenómeno de la recidiva. En cualquier caso, sí que se demuestra que la resección quirúrgica con intención total proporciona ventaja pronóstica respecto a la biopsia.^{48,49}

Se entiende que en este tipo de tumores es técnicamente imposible eliminar quirúrgicamente toda la celularidad, al tratarse de lesiones infiltrativas cuyo alcance va más allá de la masa visible en la resonancia, afectando a regiones cerebrales altamente elocuentes y consideradas no resecables (en términos de secuelas neurológicas). Teniendo en cuenta esta limitación, se considera una resección completa de un GAG cuando se extirpa quirúrgicamente la región captante de contraste en la secuencia T1W con gadolinio. En ocasiones, y si el caso particular lo permite, puede conveniente también la resección del componente de bajo grado

(o menos desdiferenciado), y que se aprecia en las secuencias T2W/FLAIR como una hiperintensidad sólida y diferente al edema vasogénico. En la literatura se clasifica la resección de un GAG en: completa cuando se reseca por completo cualquier tejido captante de contraste; subtotal (entre un 90-100 %); y parcial (cuando es < 90 %).^{50,51}

La tendencia actual en neurooncología consiste en la máxima resección quirúrgica sin secuelas neurológicas, sobre todo aquellas que más afectan la autonomía del paciente en la vida diaria (movilidad, visión y lenguaje). A esto se le llama neurooncología funcional, al ser una cirugía que intenta preservar al máximo la función.^{46,47,53}

La cirugía de la recidiva tumoral, sin embargo, está más discutida dado que no existen en la literatura abundantes datos sobre su beneficio en la supervivencia libre de enfermedad o la supervivencia global. Existen, sin embargo, pequeñas series de casos clínicos que soportan un beneficio marginal de esta actitud cuando se aplica a casos bien seleccionados (paciente joven, con buen estado clínico y resección posible sin importantes secuelas neurológicas).^{49,53}

En cuanto a la técnica quirúrgica, la cirugía oncológica de GAG puede realizarse con el paciente bajo anestesia general (cirugía “dormida”), o bajo anestesia local y sedación (cirugía “despierta”). Una u otra modalidad se utiliza según la necesidad para explorar una determinada región cerebral, p.ej. en GAG situados cerca de circuitos del lenguaje (figura 7) es habitual realizar una cirugía despierta dado que no existe otra forma segura de explorar la función del lenguaje en su complejidad. Otras funciones (motora, sensitiva...) se pueden explorar de manera fiable con el paciente dormido mediante el uso de neurofisiología intraoperatoria.⁵³

1.3.3.1. Técnicas intraoperatorias

Una vez estudiadas las imágenes preoperatorias, y decidido el abordaje quirúrgico más seguro y qué tipo de procedimiento se llevará a cabo (dormido vs despierto), comienza la cirugía. El paciente se posiciona con el cráneo fijado a la cama quirúrgica mediante el uso de un craneostato tipo Mayfield, y mediante el uso de la neuronavegación se diseña la craneotomía y el acceso quirúrgico al tumor. Tres herramientas son fundamentales durante estas cirugías:

- Herramientas de neuronavegación: software y hardware comercializado (Medtronic®, en el caso del presente proyecto) que permite co-registrar el cráneo del paciente en el quirófano con la resonancia pre-operatoria (utilizando puntos de superficie o “fiduciales”). Esta tecnología permite la localización de cada estructura craneal (y cerebral) durante la cirugía. Actúa como una verdadera navegación durante el procedimiento. La principal limitación de esta herramienta es el desajus-



Figura 8: Imagen del sistema de navegación utilizado en las cirugías de resección de tumores cerebrales. El puntero óptico conecta remotamente con el sistema de fijación craneal situado en la cabeza del paciente. La pantalla permite interactuar con las imágenes del paciente. Fuente: Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

te que se produce durante la cirugía, ya que conforme la cirugía avanza, el encéfalo sufre un movimiento elástico producido por varios factores (pérdida de LCR, deshidratación, resección de la masa tumoral...). Este fenómeno se conoce como *brainshift*, y produce un mismatch del corregistro, ya que la RM preoperatoria, al ser una imagen estática, no sufre este movimiento. La siguiente herramienta suple esta limitación.⁵⁴ La figura 8 muestra un ejemplo de esta tecnología.

- Ecografía intra-operatoria: el uso de esta tecnología permite explorar casi cualquier tipo de tumor en tiempo real, antes, durante y después de su resección, visualizándose como una imagen hiperecogénica, mientras que el cerebro circundante aparece como hipoecogénico respecto a la primera. Se utilizan dos tipos de sondas ecográficas que permiten conseguir diferentes detalles: a) la sonda convexa (5-8 MHz) que permite mayor profundidad de campo con menor detalle de imagen y b) sonda lineal (6-13 MHz) que presenta mucha menor profundidad de campo, pero con alta precisión de detalle. La primera se utiliza para explorar de forma global la lesión y sus relaciones anatómicas, mientras que la segunda se utiliza para definir detalles especialmente al final de la resección quirúrgica, en los márgenes de resección, con la intención de detectar restos tumorales.⁵⁴ La figura 9 muestra un ejemplo de esta tecnología. En neurooncología se utiliza la clasificación de Mair R.



Figura 9: Imagen de uno de los ecógrafos utilizados en la presente tesis doctoral (izquierda) y sus dos sondas (derecha): curva (superior) y recta (inferior). Fuente: Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

Tabla 3: Clasificación ecográfica de Mair et al para lesiones cerebrales.

Grado eco-gráfico	Visibilidad general	Límites	Descripción
Grado 0	Nula	Nulos	Lesión no visible
Grado 1	Pobre	Pobre	Lesión difícil de visualizar sin claros límites con el tejido sano
Grado 2	Buena	Pobre	Lesión claramente identificable, pero difícil de delimitar sus bordes
Grado 3	Buena	Buena	Lesión claramente identificable, con bordes nítidos

et al⁵⁵ para la visibilidad ecográfica de los tumores cerebrales, lo que permite estandarizar el lenguaje ecográfico. Esta clasificación se muestra en la tabla 3. Existen diferentes modalidades de ecografía, siendo la más básica la ecografía 2D o planar donde se muestra un único plano en la imagen, que puede cambiarse cuando empleamos diferentes posiciones de la sonda. El siguiente nivel de complejidad es la ecografía 3D, que es aquella en la que se muestra en la misma pantalla los ejes axial, coronal y sagital. Esta modalidad está habitualmente ligada a un sistema de neuronavegación.

- 'Acido 5-aminolevulínico (5-ALA): el 5-ALA es un metabolito procesado por algunos tipos de cánceres y transformado a protoporfirina IX (PpIX), una molécula fluorescente (color rosa-violáceo) al ser expuesta a luz azul ($\approx 405\text{nm}$). Las mitocondrias de los GAG son incapaces de metabolizar el 5-ALA debido a una deficiencia genética en la enzima ferroquelatasa, lo que provoca que se acumule especialmente en el tumor y no en el cerebro sano.⁵⁶ La figura 10 muestra la vía metabólica del 5-ALA. Los microscopios neuroquirúrgicos modernos (Kinevo Zeiss y Pentero Zeiss) presentan un programa específico bajo el cual el aparato emite luz azul de 405nm provocando la fluorescencia del tumor cuando éste es visible (es decir, no debe ha-

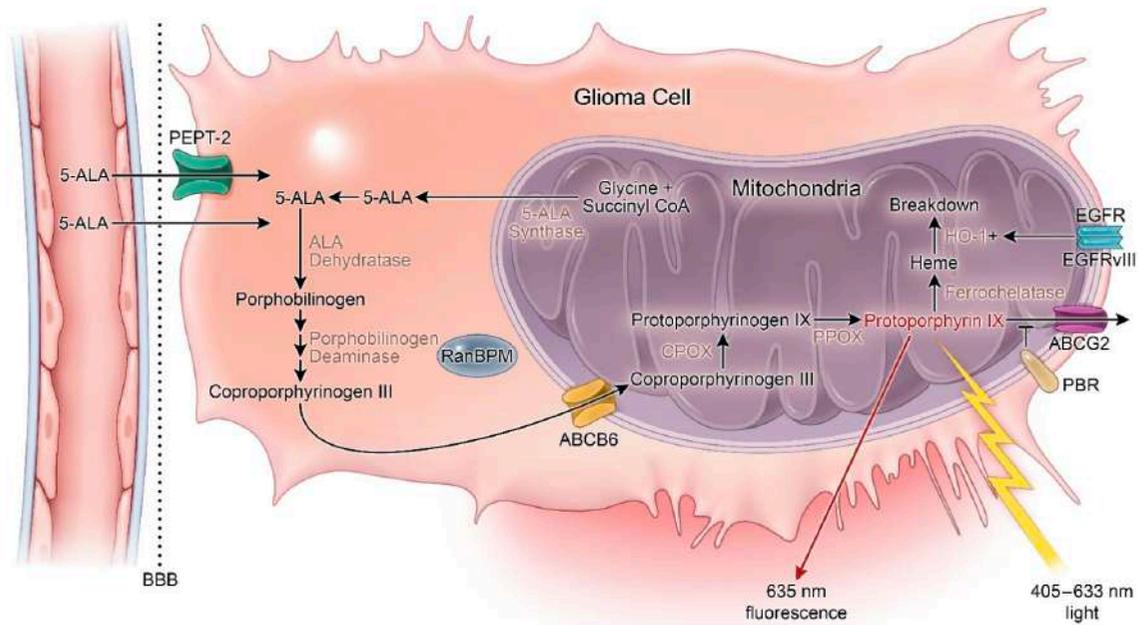


Figura 10: Esquema sobre el metabolismo del grupo hemo y la integración del 5-ALA en el mismo. Fuente: imagen extraída de Traylor JI, Pernik MN, Sternisha AC, Mcbrayer SK, Abdullah KG. *cancers Molecular and Metabolic Mechanisms Underlying Selective 5-Aminolevulinic Acid-Induced Fluorescence in Gliomas*.

ber ningún tejido entre el microscopio y el propio tumor). Esta herramienta permite delimitar el tumor y diferenciarlo del cerebro normal, cosa que es vital sobre todo en los márgenes de este, donde la interfaz entre GAG y cerebro no es nítida.^{42,54} Una particularidad de este fármaco es que, debido a su naturaleza hemo, la luz intensa sobre la piel, ojos o mucosas puede provocar reacciones adversas tipo quemaduras superficiales. Por este motivo, los pacientes a los que se les administra deben estar durante al menos 24h bajo penumbra, hasta la eliminación natural del fármaco. La figura 11 muestra un ejemplo de esta tecnología.

Existen diferentes guías nacionales e internacional que intentan estandarizar la preparación y administración del 5-ALA con la intención de generar interpretaciones y resultados comparables.^{57,58} Estas guías tratan, en general, de reproducir la metodología de los primeros trabajos sobre el 5-ALA y su aplicabilidad en neurooncología.^{59,60} La desventaja metodológica del 5-ALA, en cuanto a identificación de restos tumorales se refiere, es que el 5-ALA es una técnica de superficie, es decir, si existen restos hemáticos entre el microscopio y el tejido tumoral, no existirá fluorescencia. Es aquí cuando la ecografía cobra importancia, dado que ésta podría identificar este tejido tumoral que resulta invisible para el 5-ALA.

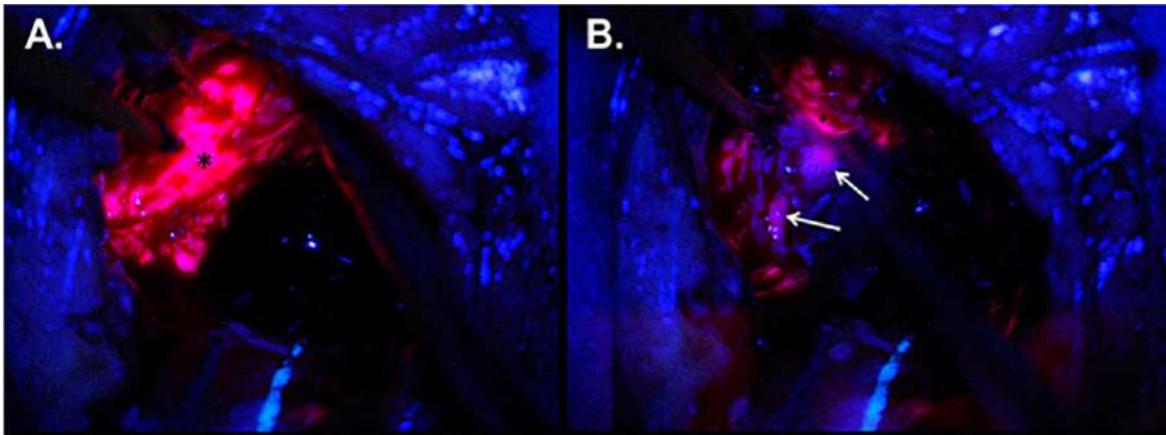


Figura 11: Ejemplo de fluorescencia claramente positiva (A) y fluorescencia débil (flechas en imagen B). Las regiones oscuras que aparecen en la imagen B corresponden a áreas de fluorescencia negativa. Fuente: imagen extraída de Traylor JI, Pernik MN, Sternisha AC, Mcbrayer SK, Abdullah KG. cancers Molecular and Metabolic Mechanisms Underlying Selective 5-Aminolevulinic Acid-Induced Fluorescence in Gliomas.

Además de toda esta tecnología, la monitorización intraoperatoria es aún el patrón oro para la localización en tiempo real de la función neurológica, así como la manera de evitar las secuelas neurológicas mayores.⁵³

Tras la cirugía el paciente es trasladado a la sala de reanimación donde permanece durante 24h para vigilancia neurológica estrecha. A las 24h se realiza una RM cerebral postoperatoria donde se descartan complicaciones y se determina el grado de resección tumoral, que será esencial para diseñar el tratamiento oncológico adyuvante. Esta imagen será la imagen inicial con la cual comparar el resto de la evolución radiológica de la enfermedad.

Las complicaciones de la cirugía craneal oncológica no son infrecuentes,⁶¹ y se clasifican según la escala de Landriel,⁶² considerándose complicaciones menores (grado I) aquellas que no necesitan de nueva cirugía (infección superficial, crisis epilépticas, focalidad neurológica transitoria); las complicaciones moderadas (grado II) son aquellas que necesitan una nueva cirugía (infección profunda, hematoma post-quirúrgico, hidrocefalia...); y las complicaciones graves (grado III) o fatales (grado IV) aquellas que además de lo anterior requieren un ingreso en una unidad de cuidados intensivos por ser potencialmente mortales, o que finalmente acaban en la muerte del individuo. En la cirugía de los tumores cerebrales se reporta un 30,6 % de complicaciones menores o moderadas en los primeros 30 días tras la cirugía, y un 5,4 % de complicaciones graves o fatales.⁶¹ La tabla 4 muestra la clasificación de Landriel para las complicaciones en neurocirugía.⁶²

Tabla 4: Clasificación de Landriel et al de complicaciones en neurocirugía.

Tipo de complicación	Definición
Grado I	Cualquier desviación del curso postoperatorio normal que no es potencialmente normal ni requiere tratamiento invasivo
Grado Ia	Complicación que no requiere tratamiento farmacológico
Grado Ib	Complicación que requiere tratamiento farmacológico
Grado II	Complicación que requiere tratamiento invasivo quirúrgico o endovascular
Grado IIa	Complicación que no requiere anestesia general
Grado IIb	Complicación que requiere anestesia general
Grado III	Complicación potencialmente mortal que requiere cuidados intensivos
Grado IIIa	Complicación con fallo orgánico único
Grado IIIb	Complicación con fallo multiorgánico
Grado IV	Complicación que resulta en muerte
Complicaciones quirúrgicas	Complicaciones que están directamente relacionadas con la cirugía o técnica quirúrgica
Complicaciones médicas	Complicaciones que no están directamente relacionadas con la cirugía o técnica quirúrgica

1.3.4. Tratamiento oncológico adyuvante

Tras la cirugía de resección tumoral es necesario, siempre que sea posible, realizar un régimen de tratamiento adyuvante con quimioterapia y radioterapia. Idealmente esta pauta debe iniciarse antes de las 6 semanas después de la cirugía para evitar la recidiva tumoral, pero nunca previo a la cicatrización completa de las heridas.^{63,64}

Los regímenes adyuvantes de primera línea en neuro-oncología tienen intención curativa, paliativa o de soporte (5). Además, existe un régimen adaptado para pacientes con recidiva tumoral.^{63–65}

Cada uno de estos regímenes está adaptado para unas determinadas situaciones clínicas que se resumen en la figura 12. Nótese que el tratamiento de los grados III es menos discutible, mientras que el tratamiento de los GB o astrocitomas IV depende de varias variables, siendo la edad y el índice de Karnofsky (KPS, Karnofsky Performance Status) las más decisivas. En general, en pacientes jóvenes y con buen KPS se favorece el régimen estándar, mientras que en pacientes mayores de 70 años o con KPS < 70 se considera el régimen hipofraccionado o el régimen paliativo (quimioterapia aislada). La presencia de metilación de

Tabla 5: Regímenes oncológicos de primera línea utilizados en neuro-oncología. Se especifican tiempos y dosis de radioterapia y quimioterapia.

Tipo de esquema oncológico	Definición
Esquema con intención curativa	
Esquema estándar (Esquema Stupp)	Radioterapia (60Gy en 30 sesiones) y quimioterapia concomitante (temozolamida 75mg/m ² /24h) durante 6 semanas. Posteriormente quimioterapia (150mg/m ²) durante 5 días cada 28 días (6 ciclos de mantenimiento)
Esquema Hipofraccionado (Esquema de Perry)	Radioterapia (40Gy en 15 sesiones) y quimioterapia concomitante (temozolamida 75mg/m ² /24h) durante 3 semanas. Posteriormente quimioterapia (150mg/m ²) durante 5 días cada 28 días (12 ciclos de mantenimiento)
Esquema con intención paliativa	
Monoterapia de quimioterapia (temozolamida 150mg/m ²) durante 5 días cada 28 días (6 ciclos)	
Tratamiento de soporte	
Tratamiento médico de soporte paliativo	
Esquema de recidiva	
Radioterapia hipofraccionada (25 Gy en 5 sesiones) y quimioterapia (temozolamida 75mg/m ² /24h) durante 5 días cada 28 días (6 ciclos)	

MGMT en paciente con KPS < 70 favorecerá la indicación de quimioterapia sobre la radioterapia, ya sea aislada o combinada.

El régimen estándar, introducido por primera vez en el año 2005, es el que ha demostrado cambiar la historia natural de la enfermedad,⁴³ y es, por tanto, el régimen que se favorece siempre que la situación del paciente lo permita. El régimen hipofraccionado también ha demostrado cierto beneficio en supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global en paciente con GAG y edad \geq 75 años.^{66,67}

El tratamiento de la recidiva es más discutido, pero sí que parece existir un efecto marginal en cuanto a supervivencia global cuando se realiza una nueva cirugía (siempre que sea posible) y un régimen hipofraccionado de radioterapia con temozolamida (ver tabla 5).^{49,68} En caso de que el tumor primario tenga metilación de MGMT se prefiere temozolamida o fotemustina (alquilantes), sobre todo cuando la recidiva se ha producido más allá de 6 meses de finalizar el primer tratamiento adyuvante. En caso de recidivas tempranas (< 6 meses) o en tumores con MGMT no metilado se utiliza el anticuerpo monoclonal bevacizumab (Avastin®), un anti-angiogénico que ha demostrado disminuir la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, lo que disminuye de forma significativa el edema cerebral y los síntomas neurológicos debi-

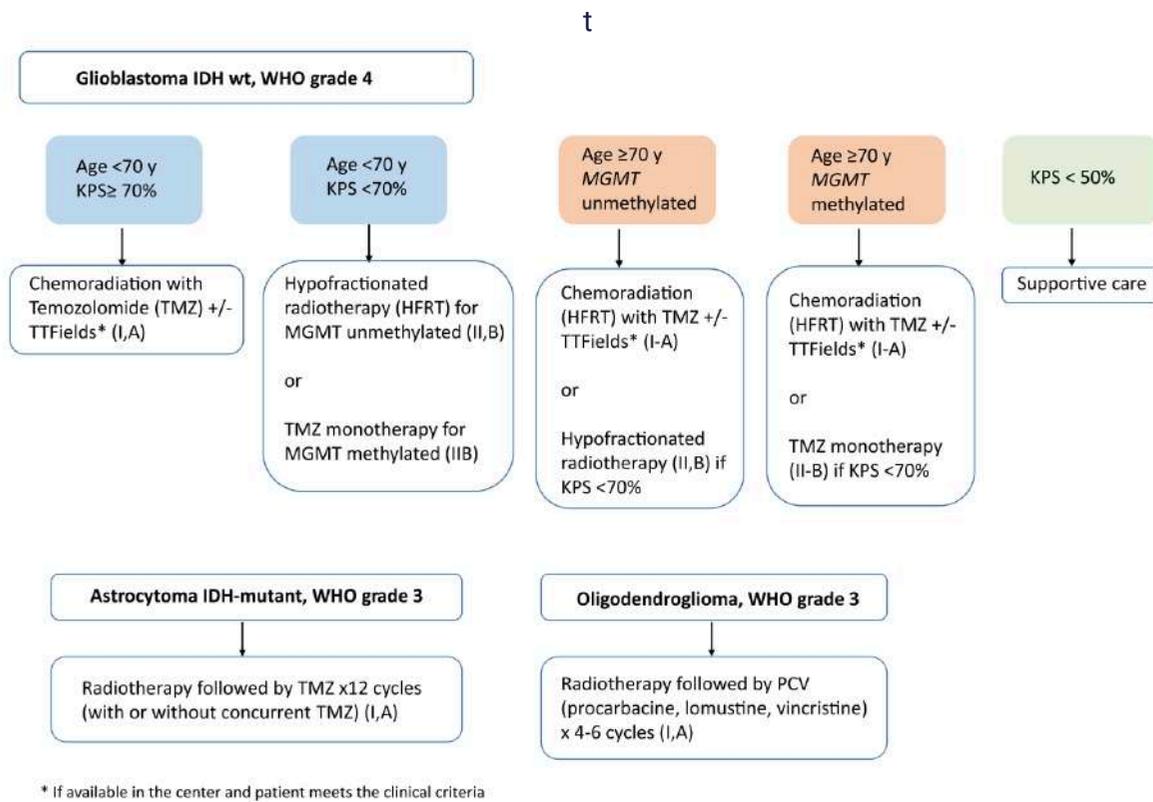


Figura 12: Algoritmo terapéutico para los glioblastomas y astrocitomas IV, para los astrocitomas III y para los oligodendrogliomas III. Fuente: Segura PP, Quintela NV, García MM, et al. SEOM-GEINO clinical guidelines for high-grade gliomas of adulthood (2022). *Clinical and Translational Oncology*. 2023;25(9):2634-2646.

dos a éste. Es discutido si este último es solamente es un tratamiento sintomático o, por el contrario, se asocia a un cierto aumento de la supervivencia global.⁶⁸

A pesar de estos esfuerzos la supervivencia global de los GAG sigue siendo baja, y depende en gran parte de la histología, el grado y la genética del tumor, además del estado general del paciente (índice de Karnofsky) y su edad. En la tabla 6 se resumen las supervivencias globales medias para los diferentes GAG.^{48,49,68} Se entiende por supervivencia global media aquella con el mejor tratamiento completo recibido. En caso de tumores no tratados, la supervivencia disminuye drásticamente y se sitúa en torno a los 3-12 meses, según el tipo de tumor.

Tabla 6: Supervivencia global media de los diferentes tipos de gliomas de alto grado. Fuente: datos extraídos de las referencias 46,47 y 60.

Tipo de glioma de alto grado	Supervivencia global media*
Oligodendroglioma III	8-9 años
Astrocitoma III	7-8 años
Astrocitoma IV (IDH mutado)	2,5 -3,5 años
Glioblastoma (IDH wildtype)	15-17 meses

Como consecuencia del tratamiento adyuvante se producen tres fenómenos radiológicos que son importantes describir por sus implicaciones en el diagnóstico diferencial:⁶⁹

- **Radionecrosis:** fenómeno de necrosis celular masiva que se produce entre los 3 y los 12 meses del tratamiento con radioterapia, pero que puede aparecer hasta décadas después. Se produce por lesión neural y vascular lo que produce un aumento en la permeabilidad de los vasos, aumentando el componente captante de contraste. Una prueba de perfusión (RM de perfusión) o metabólica (PET-SCAN) puede diferenciarla de una verdadera progresión tumoral. Que las sucesivas pruebas de imagen demuestren una mejoría radiológica confirman el diagnóstico. En casos extremos es necesario una biopsia cerebral.
- **Pseudoprogresión:** suele aparecer a los 3-6 meses tras acabado el tratamiento adyuvante, y se produce por la destrucción masiva de células tumorales, generando una respuesta inmunitaria local debido al abundante número de antígenos tumorales en la zona. Se demuestra como un aumento de la captación de contraste y edema vasogénico local. Se produce más frecuentemente en tumores con metilación de MGMT, por su mayor sensibilidad a los agentes alquilantes administrados. De nuevo, la RM de perfusión o el PET-SCAN ayudan a su diagnóstico.
- **Pseudorespuesta:** se debe a la administración de bevacizumab, que disminuye la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y por tanto la captación de contraste y el edema vasogénico. Este efecto puede confundirse con una respuesta tumoral completa o casi completa, lo que no es cierto, de ahí el término pseudorespuesta. Por este motivo, en paciente con este fármaco la interpretación de la imagen debe ser muy cuidadosa.

1.3.4.1. Análisis de supervivencia: método de Kaplan-Meier y regresión de Cox

El análisis de supervivencia es un conjunto de técnicas, estadísticas utilizadas para estudiar la variable dependiente (o variable respuesta) “tiempo a un evento” o variable de “supervivencia” y su dependencia de otras variables (variables explicativas o independientes).

Dado que los GAG presentan gran agresividad, en este estudio ha sido posible realizar un análisis de supervivencia de los pacientes con respecto a diferentes variables. La variable respuesta (evento si/no) fue definida como “muerte si/no”.

Dependiendo de las variables explicativas el análisis de supervivencia puede ser de dos tipos:

1. Método de Kaplan-Meier o prueba de Log Rank (Mantel-Cox). En este análisis de supervivencia, la variable explicativa es dicotómica. Por ejemplo, se comparan las curvas de supervivencia de los pacientes con glioblastoma según si su estado MGMT es mutado o no mutado. En este ejemplo, la variable explicativa sería la mutación o no de MGMT. Es una técnica de análisis univariante (una sola variable explicativa).
2. Regresión de Cox. En este análisis de supervivencia, por el contrario, la variable explicativa es cuantitativa. Por ejemplo, se comparan las curvas de supervivencia de los pacientes con glioblastoma según los niveles de proteínas y albúmina (ml/L) en sangre preoperatorios. Aquí la magnitud del efecto se valora, por tanto, con el riesgo, en términos de razón de tasas de incidencia o Hazard Ratio (HR) de presentar el evento (muerte si/no) por cada unidad de aumento de la variable explicativa (en este caso ml/L). También se puede utilizar cuando existen múltiples variables explicativas, ya sean dicotómicas o cuantitativas. Es por eso una técnica de análisis multivariante.

1.4. Técnicas intraoperatorias en neurooncología

Las técnicas intraoperatorias en neurooncología comprenden herramientas que mejoran, de una forma segura, el grado de resección quirúrgica de los tumores cerebrales. Son tres las más utilizadas y que presentan mayor cuerpo de evidencia: la RM intraoperatoria (RMi), la ecografía intraoperatoria navegada (ECOin) y la fluorescencia 5-ALA. El uso de una u otra depende de las preferencias del equipo, del presupuesto económico disponible y también existe un factor “moda” entre países y continentes.

En cuanto a la RMI, existen dos tipos de adaptaciones en el quirófano: a) la RMI está instalada dentro de quirófano, b) la RMI está instalada en una habitación adyacente y separada por una puerta. En el primer caso, la máquina está disponible en cualquier momento para el paciente que está siendo intervenido, sin embargo, todo el material que se encuentra en el quirófano debe ser compatible o encontrarse a una cierta distancia para no ser atraído por el imán. En el segundo caso, la máquina puede utilizarse en pacientes ambulatorios y el quirófano no precisa de instrumental específico. Las ventajas de la RMI es la alta calidad de la imagen y la corrección del brainshift, dado que la adquisición de una nueva imagen en mitad de la cirugía permite no solo determinar el grado de resección tumoral en ese momento, sino también reajustar la nueva situación del cerebro después de este movimiento fisiológico. Los inconvenientes son el alto coste económico y personal que requiere esta técnica y, sobre todo, la larga adquisición de la imagen que puede alargar la cirugía una media de 1 hora.⁷⁰ Es una técnica muy extendida en Alemania y en Estados Unidos.

La ecografía intraoperatoria navegada (ECOin) representa con respecto a la RM una ventaja económica y de tiempo, dado que es mucho más barata y la demora en su utilización suele ser de 4 minutos por uso.⁷⁰ Los inconvenientes reconocidos son el artefacto provocado por la sangre en el lecho quirúrgico o por el hueso craneal y la necesidad de una curva de aprendizaje más larga que otras técnicas para obtener resultados fiables. Algunos autores reconocen la necesidad de realizar entre 50 y 100 tumores cerebrales con esta técnica para que los resultados tengan una cierta robustez.^{54,70} La ECOin está más extendida en Europa (Italia, Inglaterra y España) y Asia (China e India)⁵⁴, aunque algunos autores de Estados Unidos comienzan a reconocer sus ventajas.

El 5-ALA, ya comentado, ha demostrado con respecto al resto de técnicas ser fácilmente interpretable, y aumentar el grado de resección notablemente, teniendo esto un impacto incluso en la supervivencia global de los pacientes.⁷¹

1.4.1. Estudio de test diagnóstico con histología como patrón oro⁷²

Un estudio de test diagnóstico es aquel que mediante una metodología comparativa (comparación con el patrón oro), pone a prueba la capacidad de una determinada herramienta diagnóstica para diferenciar entre enfermedad y salud. Una herramienta diagnóstica perfecta clasificaría la enfermedad y la no enfermedad como tales invariablemente.

La potencia de un estudio de test diagnóstico reside en su metodología, siendo los siguientes criterios los más importantes para asegurar la generalización de los datos:

1. Presencia de sujetos enfermos y no enfermos en una proporción equilibrada y representativa de la situación real en la población.
2. Existencia de un patrón oro, entendiéndose por tal, la prueba o herramienta que determina de forma inequívoca el diagnóstico.
3. La existencia de una evaluación ciega a la hora de aplicar la prueba diagnóstica que se está testando.

Existen muy pocos estudios en la literatura que valoren las técnicas de imagen intraoperatorias con histología y casi ninguno con el número de muestras del presente trabajo. Además, los estudios que avalúan la precisión de las técnicas de imagen intraoperatorio lo hacen comparándolo con la resonancia postoperatoria, lo que no es el patrón oro para valorar presencia de restos tumorales.

1.4.2. Métodos de validación de técnica intraoperatorias

La validación de una técnica diagnóstica (como es el caso de las tres herramientas intraoperatorias citadas), se entiende como el proceso de poner a prueba la capacidad de dicha técnica para acertar en el diagnóstico de tumor (sensibilidad o verdadero positivo) y descartar el diagnóstico de “no tumor” (especificidad o verdadero negativo). La prueba ideal tendría un 100 % de sensibilidad y especificidad, sin embargo, esto muy pocas veces ocurre y ambas mediciones dependen de la prevalencia de la enfermedad en la población general, así como de la prueba con la que se comparan sus resultados, también llamada patrón oro (*gold standard*, en inglés). Respecto a la primera premisa, la prevalencia de la enfermedad tiene alto impacto en técnica diagnósticas de cribaje poblacional, donde para un individuos particular la probabilidad a priori de tener y no tener la prueba es la misma; sin embargo, en el escenario de una técnica intraoperatoria esta variable tiene poco papel, dado que los pacientes se encuentran ya muy seleccionados. Por tanto, aquí, la segunda premisa -el patrón oro utilizado-, es la que más impacto tendrá en el resultado final.

En este campo existen dos patrones oro: la resonancia postoperatoria y la anatomía patológica. Tradicionalmente, el 5-ALA y la RMi se han comparado con la anatomía patológica,^{73–75} mientras que la ECOin se ha comparado con la resonancia postoperatoria.⁷⁴ Pocos estudios han comparado los resultados de la ECOin con la anatomía patológica. En la tabla 7 se muestran las diferentes sensibilidades y especificidades reportados en la literatura para las tres técnicas, y según el patrón oro. Nótese la gran variabilidad de los valores de especificidad y sobre todo de valor predictivo negativo (VPN) para el 5-ALA. Esto es debido a dos razones: a) la interpretación última de la positividad o no de la fluorescencia es subjetiva y dependiente

del cirujano (aunque la curva de aprendizaje es menor que la de la ecografía intraoperatoria); y b) para que el tumor acumule 5-ALA primero debe darse que la barrera hematoencefálica esté abierta, condición necesaria para que el tejido tumoral capte dicha molécula. También se debe tener en cuenta que los valores de la ECOin pueden variar enormemente según varios factores como son, a) la experiencia del cirujano en realizar la técnica, b) la etapa de la cirugía, en general en etapas tempranas de la cirugía la sensibilidad y especificidad son mayores respecto a etapas finales, donde el sangrado en el lecho quirúrgico produce un artefacto ecogénico que dificulta la interpretación de la imagen; y c) la sonda ecográfica utilizada, dado que, en general, las sondas lineales son más sensibles, mientras que las sondas curvas son mucho más específicas.^{76,77}

Tabla 7: Datos de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) de las diferentes técnicas intraoperatorias. Fuente: datos extraídos de las referencias 54, 64, 65, 66 y 76.

*No reportado.

Patrón oro: resonancia postoperatoria alto campo				
Técnica	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
RMi	-	-	-	-
5-ALA	*	*	*	*
ECOin	90,5 %	100 %	100 %	97,1 %
Patrón oro: anatomía patológica				
Técnica	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
RMi	55 %	96 %	98 %	75 %
5-ALA†	75-98 %	71-100 %	89-99 %	22-91 %
ECOin*	75 % (lineal)	96 % (curva)	98 %	90 %

1.4.2.1. Tablas de contingencia, sensibilidad, especificidad y curvas de ROC

En estudios de test diagnóstico se definen varios parámetros importantes que determinan cómo de útil es una herramienta diagnóstica. Estos parámetros son:

1. Sensibilidad: la sensibilidad es la proporción de pacientes enfermos que han resultado positivos en la prueba diagnóstica. Por tanto, la sensibilidad identifica la proporción de enfermos que han sido correctamente categorizados como tales. No identifica sin embargo, el número absoluto de individuos que serán correctamente

categorizados, dado que esta medida depende de la frecuencia de la enfermedad en el grupo testado.

2. Especificidad: la especificidad es la proporción de pacientes sanos que han resultado negativos en la prueba diagnóstica. Al igual que la anterior, es la proporción de sanos que han sido correctamente categorizados como tales. De nuevo, el número absoluto de individuos que serán correctamente categorizados dependerá de la frecuencia de la enfermedad en el grupo testado.

Aunque extremadamente útiles, la sensibilidad y la especificidad aisladas no son capaces de identificar cómo de probable es que un determinado individuo con un test positivo tenga la enfermedad, o esté sano en caso de que el test sea negativo. Con esta intención se utilizan los valores predictivos, que son en realidad, la probabilidad posttest de tener la enfermedad. La probabilidad pretest de tener la enfermedad equivaldría a la prevalencia de dicha condición en la población general. Los valores predictivos son los siguientes:

1. Valor predictivo positivo (VPP): representan la probabilidad de tener la enfermedad en caso de que la prueba sea positiva.
2. Valor predictivo negativo (VPN): representa la probabilidad de estar sano en caso de que la prueba sea negativa.

Los valores predictivos están directamente relacionados con la prevalencia de la enfermedad. Por tanto, dos pruebas diagnósticas con la misma sensibilidad y especificidad tendrán diferentes valores predictivos dependiendo de la población a la que se les aplique. En general, a medida que la prevalencia de la enfermedad aumenta, el VPP aumenta mientras que el VPN disminuye, y viceversa.

Por último, la curva de ROC es probablemente la herramienta más directa para determinar si una prueba diagnóstica es mejor que otra. Esto es probablemente debido a que la representación gráfica de la misma es muy fácilmente interpretable como se demuestra en la figura 13.

1.4.2.2. Técnicas de *machine learning*

Un algoritmo de aprendizaje automático (*machine learning*, en inglés) es un modelo estadístico avanzado, y que debido a la gran cantidad de datos que maneja es capaz de predecir en la población general el comportamiento de una determinada variable. A medida que aumen-

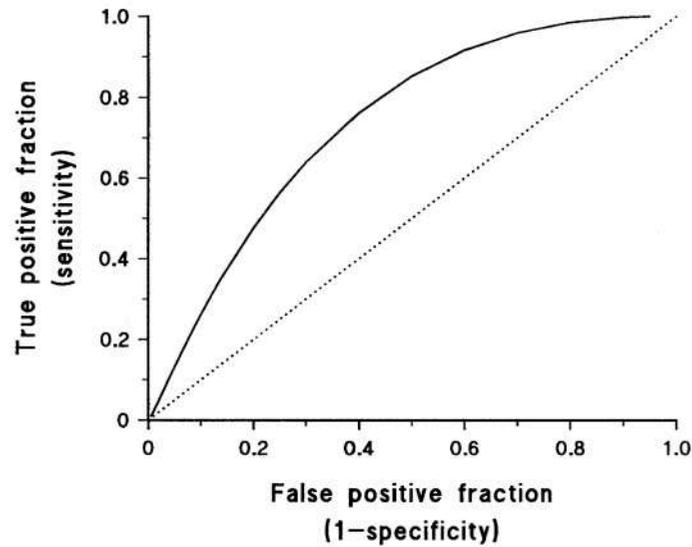


Figura 13: Se muestra la curva de ROC, cuyos ejes son la sensibilidad (ordenada) y 1-especificidad (abscisa). La línea recta representa el valor neutro de una prueba diagnóstica (prueba diagnóstica que no discrimina en absoluto). Cuanto más cerca de la esquina superior izquierda se encuentra el ápex de la curva representada, más válida es la prueba diagnóstica. Fuente: Daya S. Study Design for the Evaluation of Diagnostic Tests.

ta la cantidad de datos que se usen para entrenar estos modelos, mejor se ajustarán estos modelos a la realidad.

Los modelos de *machine learning* se construyen usando una metodología llamada validación cruzada completa que consiste en la separación de los datos disponibles en dos sets.⁷⁸

- a) Datos de entrenamiento: son los datos con los que se entrena el modelo. En general representan un 70 % del total de la muestra disponible.
- b) Datos de prueba: representan un 30 % del total de la muestra disponible, y son aquellos datos utilizados por el modelo para predecir lo que ocurre en la población. Las estadísticas de la bondad del modelo (cómo de bien predice el modelo) surgirán de la aplicación del modelo original a estos datos de prueba.

Este tipo de validación es la menos sesgada, y es posible siempre y cuando se dispongan de suficientes datos. Cuando hablamos de “suficientes datos”, esta cantidad dependerá del campo de estudio, p. ej. en el campo de las finanzas se requieren miles de datos para poder predecir lo que ocurrirá en nuestra banca en las próximas semanas o meses, mientras que en medicina esa cifra puede descender al centenar.

El modelo de *machine learning* ideal o que se ajusta completamente a la realidad probablemente no existe, de modo que la mayoría de estos algoritmos son un equilibrio entre lo que

se denomina sobreajuste (*overfitting*, en inglés) e infraajuste (*underfitting*, en inglés). En la figura 14 se aprecia un ejemplo de esto: cuando el modelo se entrena con pocos datos o con muchas iteraciones de los mismos datos es posible incurrir en un sobreajuste de éste, lo que significa que el modelo es capaz de predecir esos datos, pero no otros. Este suele ser el error más común que explica por qué muchos de estos modelos no son capaces de predecir variables poblacionales. Para evitar esto es necesario conocer bien nuestros datos, y el modelo aplicado. El fenómeno de infraajuste es precisamente lo contrario; son modelos no suficientemente entrenados que, aunque predicen una variable en la población, lo hacen con una gran horquilla de error.⁷⁸

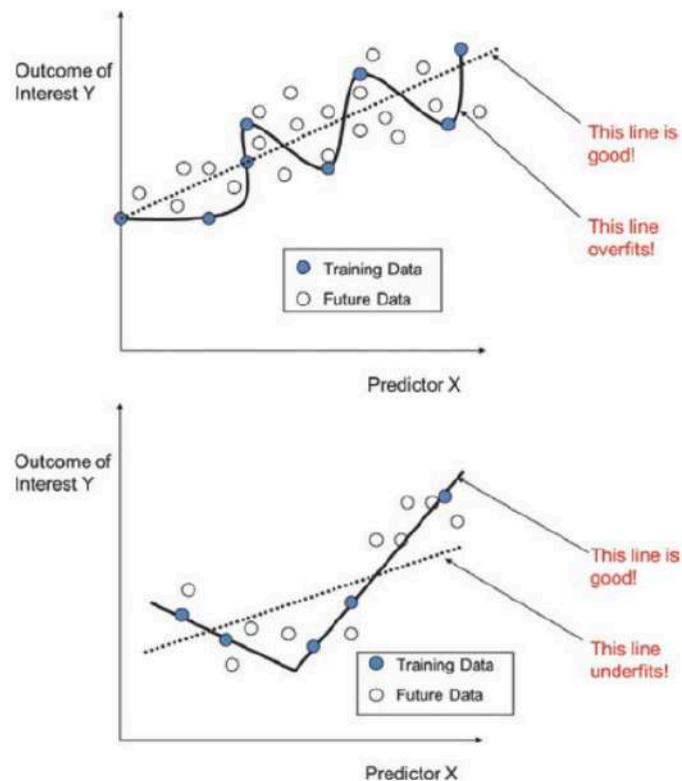


Figura 14: Ejemplo de fenómeno de sobreajuste e infraajuste. Nótese que cuanto mayor es el entrenamiento del modelo con los datos, menor es su rendimiento para predecir datos poblacionales. Este fenómeno conocido como sobreajuste es el que más frecuentemente explica que muchos de estos algoritmos no tengan una buena capacidad predictiva. Fuente: Simon G. Health Informatics Artificial Intelligence and Machine Learning in Health Care and Medical Sciences Best Practices and Pitfalls.

The background features four stylized, textured illustrations of human brains. One is in the top-left corner in a medium blue color. Another is in the top-right corner in a light blue color. A third is in the bottom-left corner in a light blue color. The fourth is in the bottom-right corner in a light blue color. The brains are rendered with fine lines and shading to show their complex, folded surfaces.

2

Hipótesis de trabajo

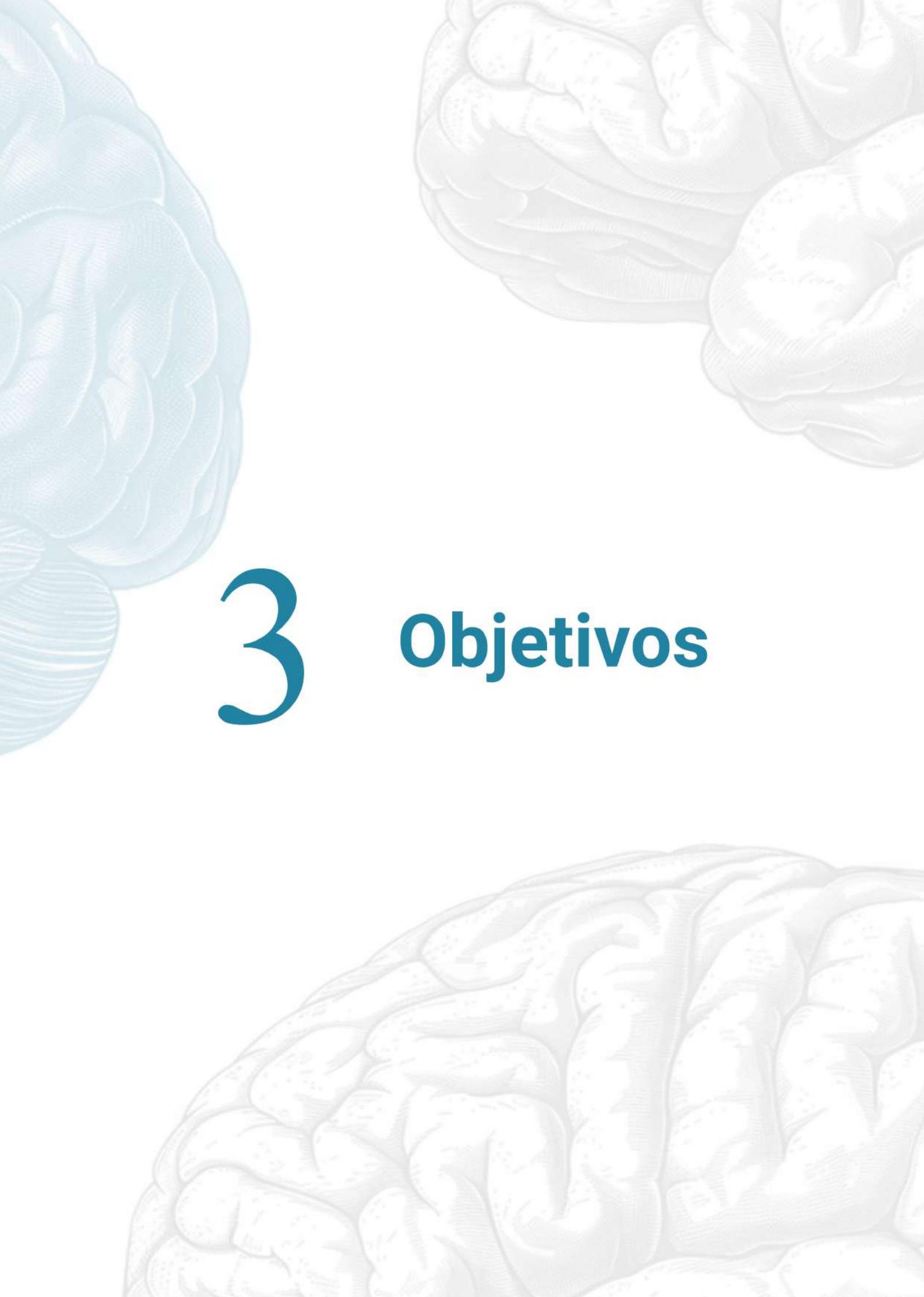
2. Hipótesis de trabajo

La hipótesis de trabajo es que la combinación del 5-ALA y de la ECOin aporta mayor capacidad diagnóstica que cada una de estas técnicas por separado. Esto permitirá la creación de un mejor algoritmo diagnóstico, basado en los datos obtenidos de la combinación de ambas técnicas. Por primera vez en este campo, se intentará automatizar y estandarizar el proceso de detección de tumor histológico dentro de quirófano, lo que, ayudará a la toma de decisiones en tiempo real durante la resección quirúrgica.

2.1. Justificación del presente estudio

Se considera que tanto el 5-ALA como la ECOin son herramientas útiles durante la resección de los tumores cerebrales, sin embargo, cada una de ellas presenta un perfil diferente para la detección de GAG: el 5-ALA es útil, sobre todo, cuando los resultados de la ECOin son dudosos o negativos, mientras que la ECOin es útil sobre todo cuando el resultado del 5-ALA es débil.

El uso combinado de ambas técnicas no ha sido profundamente explorado en la literatura, existiendo hasta la fecha una pequeña serie de ocho casos.⁷⁹ El presente estudio trata de averiguar las bondades del uso combinado de las dos herramientas, y comparar este rendimiento con los resultados de cada una de ellas de forma independiente. Por último, se construye, por primera vez, un algoritmo diagnóstico de uso en tiempo real durante la resección tumoral. Este algoritmo podrá ser testado prospectivamente en otras series independientes, con objeto de conocer su impacto en la resección tumoral o incluso en la supervivencia de los pacientes con GAG.



3

Objetivos

3. Objetivos

3.1. Objetivo principal

Analizar la capacidad diagnóstica de la combinación de la ECOin y el 5-ALA al final de la resección quirúrgica, usando la histología como patrón oro, y compararlos con los datos de ambas técnicas de forma independiente.

3.2. Objetivos secundarios

1. Evaluar la capacidad diagnóstica de la ECOin al final de la resección quirúrgica, usando la histología como patrón oro.
2. Evaluar la capacidad diagnóstica del 5-ALA al final de la resección quirúrgica, usando la histología como patrón oro.
3. Generar un algoritmo con utilidad diagnóstica y que pueda ser utilizado en tiempo real durante la realización de la cirugía de resección de glioma de alto grado.
4. Generar, con el algoritmo anterior, una herramienta web de acceso libre que pueda ser usada en tiempo real durante la cirugía de estos tumores.



4 **Materiales y Métodos**

4. MATERIALES Y MÉTODOS

4.1. Población a estudio

4.1.1. Criterios de inclusión

Se realiza una inclusión secuencial de pacientes adultos (≥ 18 años) que consultan en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau con diagnóstico de GAG y que son intervenidos con intención resectiva total, usando 5-ALA y ECOin, entre enero de 2019 y enero de 2024. Bajo estas condiciones se incluyen tanto cirugías primarias como recidivas.

La inclusión de pacientes y recogida de datos en el presente estudio se realizaron de acuerdo a la declaración de Helsinki de 1964 y sus posteriores correcciones. Este estudio fue aprobado por el comité de ética institucional (IIBSP-TIC-2018-53), y todos los pacientes incluidos dieron su consentimiento verbal y firmado para la participación en el mismo. El consentimiento informado se adjunta en el Anexo II.

4.1.2. Criterios de exclusión

Se excluyen aquellos pacientes en los que por razones diversas (tamaño o situación del tumor, estado general del paciente...), no se realiza una cirugía con intención resectiva total, sino que se realiza una biopsia cerebral o una cirugía de cito-reducción (*debulking*, en inglés).

Se excluyen también aquellos tumores que a pesar de tener una apariencia radiológica de GAG no captan 5-ALA durante la resección quirúrgica, y aquellos pacientes en los que, dada la fotosensibilidad del 5-ALA, su administración está contraindicada en pacientes que toman otros fármacos fototóxicos (tetraciclinas o sulfamidas), en pacientes con porfiria o en embarazadas. También se excluyen aquellos pacientes con hepatopatía severa (elevación de enzimas hepáticas $>2,5$ el valor normal) o con insuficiencia renal severa.⁵⁷

Finalmente, al necesitarse una cierta curva de aprendizaje para las técnicas intra-operatorias se excluyeron todos aquellos pacientes intervenidos por algún cirujano que no fuera Cristian de Quintana Schmidt (12 años de experiencia) y Juan Ángel Aibar Durán (3 años de experiencia, y bajo la tutela del primer autor).

4.2. Tratamiento quirúrgico

4.2.1. Administración e interpretación del 5-ALA

Para este trabajo se utilizó una dosis de 20mg/kg de 5-ALA (solución en polvo) diluido en 50 ml de agua potable. Esta mezcla se administró 3 horas antes de la cirugía, dado que el mayor pico de 5-ALA en plasma se da alrededor de 4 horas tras la administración oral.

Los microscopios usados en el quirófano durante estas cirugías fueron aquellos que presentan un filtro específico para la interpretación de la fluorescencia, que son el Carl Zeiss Pentero 800S y el Carl Zeiss KINEVO® 900. Estos microscopios disponen de un programa de luz de 405 nm de frecuencia de onda (luz azul). Al utilizar esta luz, la PpIX emite una luz rosada/violeta en el rango de 635 - 704 nm. Durante la cirugía de resección tumoral se utilizó la luz natural en su mayor parte, salvo al final de la resección, cuando se usó el 5-ALA de forma puntual para guiar la resección de los restos. Esto es así, dado que la exposición continuada de la PpIX a la luz azul provoca la rotura molecular de la misma y la desaparición de la fluorescencia, un fenómeno llamado *fotobleaching* (en inglés).⁵⁷

Tras la administración del 5-ALA se establece un protocolo donde el paciente permanece en oscuridad parcial durante 48h, hasta la eliminación renal del fármaco en sangre. Durante este tiempo el paciente también lleva gafas de sol, para evitar fototoxicidad ocular.

La interpretación de los datos del 5-ALA es operador dependiente y se clasifica en tres categorías (figura 15):^{80,81}

- Resultado positivo: fluorescencia de color rosa o violeta muy intenso.
- Resultado negativo: nula fluorescencia del tejido.
- Resultado débil: fluorescencia de color rosa o violeta ligero, no tan intenso como el resultado positivo.

4.2.2. Uso de la ECOin

La resección de los GAG para este estudio se realizó con luz natural hasta llegar a la parte final, que constituye el momento clave de la cirugía donde se buscan restos tumorales en los márgenes de la cavidad quirúrgica. Antes y durante la resección ambas técnicas se usaron con la intención de guiar el proceso quirúrgico, pero es en esta última parte de la cirugía donde el uso del 5-ALA cobra mayor utilidad.

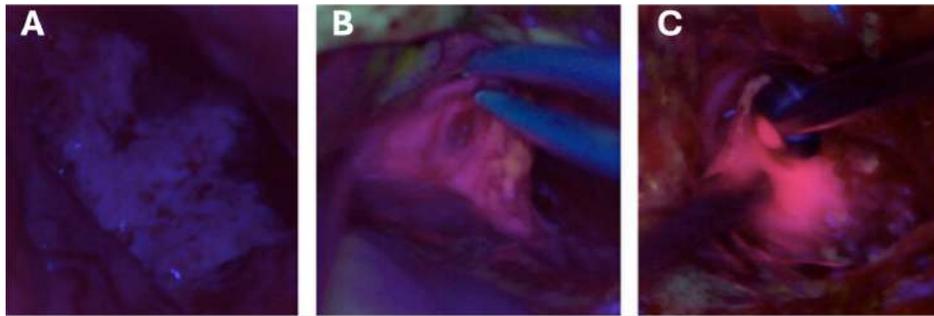


Figura 15: Ejemplo de fluorescencia negativa (A), débil (B) y positiva (C) para 5-ALA. Fuente: Coburger J, Scheuerle A, Pala A, Thal D, Wirtz CR, König R. Histopathological Insights on Imaging Results of Intraoperative Magnetic Resonance Imaging, 5-Aminolevulinic Acid, and Intraoperative Ultrasound in Glioblastoma Surgery.

Se utilizaron dos máquinas de ecografía y dos sondas ecográficas diferentes, que presentan diferentes propiedades de imagen.

Las máquinas de ecografía utilizadas fueron:

- Fujifilm Sonosite M-Turbo: esta máquina de ecografía tiene la ventaja de ser compatible con el sistema de neuronavegación de Medtronic S7 y Medtronic S8, disponibles en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Es, por tanto, una ecografía 3D neuronavegada (figura 16).
- BK Medical 5000. Esta máquina de ecografía solo está disponible en modalidad 2D, pero su imagen es de mayor contraste y calidad que la máquina anterior. Presenta además la ventaja de disponer de sondas esterilizables (figura 16).



Figura 16: Imagen del ecógrafo tipo FujiFilm Sonosite M-Turbo con dos sondas disponibles (curva y recta). Fuente: Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

Las sondas de ecografía utilizadas fueron:

- Sonda convexa o curva: sonda pequeña y convexa que cuenta con una frecuencia de ultrasonido de 5-8 MHz. Esta sonda dispone de una moderada precisión de la imagen, pero sin embargo permite una alta penetración del ultrasonido y por tanto se utiliza al inicio de la cirugía y durante la resección con la intención de valorar los grandes detalles y guiar el proceso quirúrgico. Esta sonda presenta una alta sensibilidad de la imagen, pero baja especificidad para la detección de tumor⁷⁶ (figura 17).
- Sonda recta o tipo stick-hockey: sonda aún más pequeña que la anterior que cuenta con una frecuencia de 6-13MHz. Dado su pequeño tamaño es habitualmente utilizada al final de la resección por caber en la cavidad de resección, y por tener una altísima precisión de la imagen (milimétrica), lo que permite la búsqueda de pequeños restos tumorales no identificables por otros métodos. Esta sonda cuenta con baja sensibilidad general, pero una alta especificidad para la identificación de restos tumorales (figura 17).



Figura 17: Imagen superior (izquierda) y lateral (derecha) de las sondas ecográficas utilizadas en la presente tesis doctoral. La sonda recta de alta frecuencia (12 MHz) y la sonda curva de baja frecuencia (5MHz). Fuente: Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

Los datos derivados de la interpretación de la ECOin se clasifican en tres categorías (figura 18).⁸²⁻⁸⁴



Figura 18: Resultados de ecografía cerebral para la presencia de tumor. A) Resultado claramente positivo, donde se pueden ver restos tumorales hiperecogénicos en el fondo del lecho quirúrgico (asterisco rojo); B) Resultado dudoso en el fondo del lecho quirúrgico. Se aprecia una zona hiperecogénica borrosa y desdibujada (asterisco rojo), pero diferente del parénquima cerebral sano (asterisco blanco). Por este motivo el resultado es intermedio o dudoso. C) Resultado negativo ya que aparece un borde hiperecogénico homogéneo en la cavidad quirúrgica (línea de flechas) que corresponde a la sangre del fondo del lecho quirúrgico y más allá de esta línea el aspecto es hipocogénico de cerebro normal (asterisco blanco). Fuente: Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

- Resultado positivo: clara imagen hiperecogénica con textura heterogénea en el interior y con bordes bien definidos, que es además de aspecto abigarrado o en forma de “bulto” (imagen en coliflor).
- Resultado negativo: clara imagen hipocogénica con textura de cerebro sano, donde se observa el córtex cerebral (surcos) y la sustancia blanca subyacente.
- Resultado dudoso: imagen ligeramente hiperecogénica de márgenes mal definidos que no representa una imagen clara de cerebro sano. Generalmente se encuentra en la transición entre el tumor y el cerebro infiltrado.

La interpretación de estos resultados depende del operador, por esto, es importante que éste sea siempre el mismo y la metodología consistente, para garantizar la reproducibilidad de los datos.

4.2.3. Metodología de recogida de biopsias cerebrales

Tras la resección de la mayor parte del tumor, y sobre todo al final de la cirugía, se revisaron los márgenes de la cavidad quirúrgica en busca de restos tumorales, y es aquí cuando se obtuvieron las biopsias cerebrales.

Primeramente, se exploraron los cuadrantes de la cavidad quirúrgica (cuadrante anterior, posterior, inferior, superior y medial) mediante el uso de neuronavegación. Conseguido esto, se escanearon dichos cuadrantes con la ecografía convexa en busca de restos tumorales llamativos. Aquellas zonas positivas o dudosas se exploraron utilizando la sonda recta.

La recogida de muestras cerebrales se hizo en este momento, de forma aleatoria en los diferentes cuadrantes y siempre evitando zonas elocuentes o con riesgo de sangrado (pared ventricular, cercanía a cisura de Silvio, etc). Se utilizó la neuronavegación para permitir la máxima correlación espacial con la zona interpretada por la sonda ecográfica. Se planificó realizar una media de 3-4 biopsias por paciente. A cada una de esas biopsias se le asignó una positividad ecográfica determinada (positivo, dudoso o negativo). Se intentó precisión en la concordancia espacial entre la situación de la biopsia y la valoración ecográfica del tejido. Esto, sin embargo, representa una limitación del presente estudio, dado que es posible la existencia de un cierto decalaje espacial en la recogida de muestras. La metodología quirúrgica de recogida de biopsias se muestra en la figura 19.

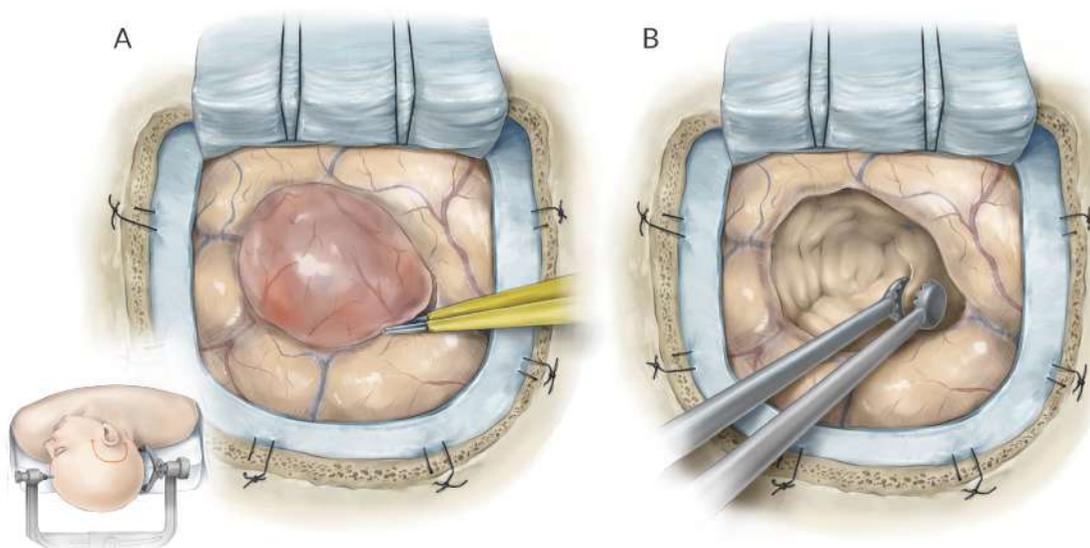


Figura 19: Imagen que muestra la posición quirúrgica en una cirugía de una GAG temporal derecha. A) Se muestra el inicio de resección quirúrgica del tumor. B) Se muestra el lecho quirúrgico y el proceso de recogida de biopsias previa lectura del 5-ALA y de la ECOin. Fuente: Dibujo médico NorArte®.

Posteriormente esa pequeña porción de tejido fue visualizada con el microscopio usando la luz azul y se le asignó un valor de positividad de 5-ALA (positivo, débil y negativo). La figura 20 muestra el proceso de recogida de biopsias cerebral y las diferentes categorías de interpretación.

Cada biopsia, por tanto, tenía asignado un valor ecográfico y otro valor de 5-ALA. Esta información era registrada en ese mismo momento usando una plantilla específica para evitar errores de transcripción (ver Anexo III).

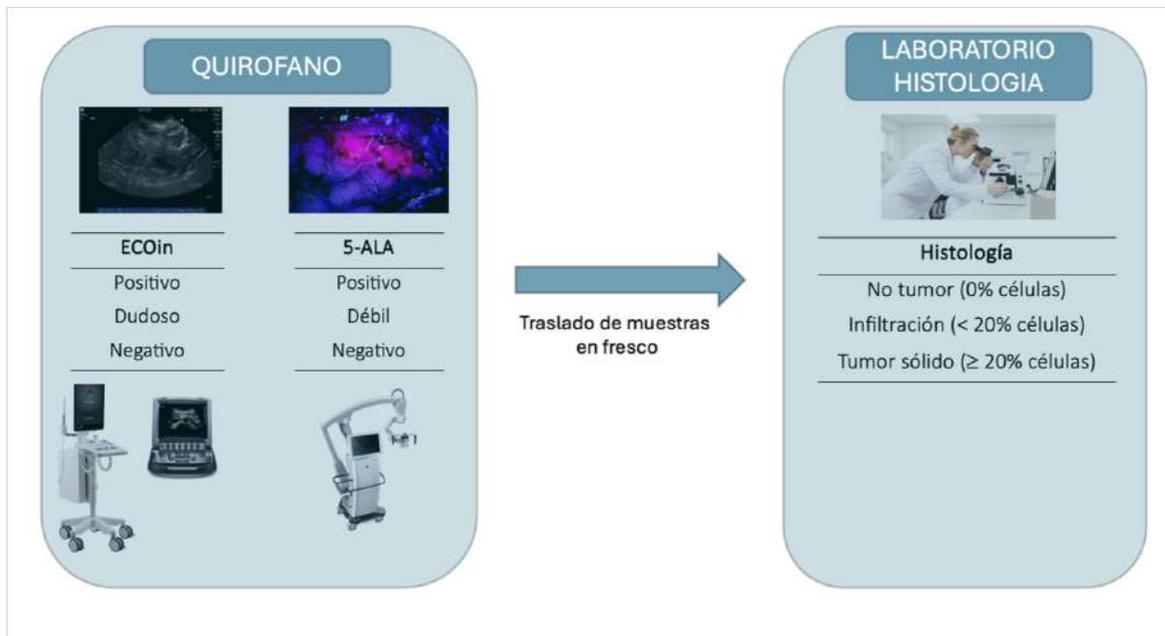


Figura 20: Imagen que muestra la metodología de recogida de muestras en quirófano y su categorización mediante la ECOin y el 5-ALA, su posterior traslado y análisis en el laboratorio de histología. Nótese las diferentes categorías para cada tecnología. Fuente: reconstrucción realizada con imágenes del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau utilizando Microsoft® Power Point (versión 16.82).

Las muestras fueron enviadas en fresco al servicio de anatomía patológica del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de forma inmediata y separadas de la muestra del tumor original. Estas muestras se analizaron por un neuropatólogo de forma separada y ciega respecto a los resultados de ecografía y 5-ALA.

Las muestras fueron preparadas mediante hematoxilina y eosina como tinción base para su interpretación. Otras tinciones inmunohistoquímicas se realizaron con fines clínicos (detección de p53, TERT, IDH...). Las biopsias fueron analizadas en campo de bajo aumento y clasificadas según el porcentaje de células tumorales presentes en cada una de ellas. De esta manera, se generó originalmente una variable continua (porcentaje de tumor). Para facilitar la interpretación práctica de estos datos, esta variable continua se categorizó en: biopsia sin tumor (0% de tumor), biopsia con infiltración por glioma (< 20% de tumor) o biopsia con tumor sólido (≥ 20% de tumor); una metodología que ya ha sido utilizada por Coburger et al.⁸¹

4.2.4. Variables quirúrgicas e histológicas

Las variables quirúrgicas incluidas en el presente trabajo fueron:

- Fecha de la cirugía (día/mes/año)

- b) Cirugía primaria versus secundaria (Primaria/Recibida)
- c) Modalidad de cirugía (Paciente dormido/Paciente despierto)
- d) Número de biopsias obtenidas de los márgenes de resección
- e) Tiempo de apertura dural (en minutos) (indica el tiempo real de cirugía "intradural")
- f) Uso de tractografía neuronavegada intraoperatoria (Si/No)
- g) Grado ecográfico del tumor según la clasificación de Mair et al.
- h) Interpretación de la ecografía intraoperatoria neuronavegada en los márgenes de resección (Positiva/Dudosa/Negativa)
- i) Interpretación del 5-ALA en los márgenes de resección (Positivo/Débil/Negativo)
- j) Tipo de resección macroscópica conseguida al final de la cirugía según el cirujano principal (Completa/No completa)
- k) Previsión prequirúrgica de resección completa (Si/No)
- l) Crisis convulsivas intraoperatorias (Si/No)
- m) Presencia de complicaciones quirúrgicas

Las variables histológicas incluidas en el presente trabajo fueron:

- a) Histología del tumor según la clasificación de la WHO 2021 (oligodendroglioma anaplásico/astrocitoma anaplásico/astrocitoma grado IV/glioblastoma)
- b) Ki67 del tumor (%)
- c) Estado de p53 del tumor (Mutado/No mutado)
- d) Estado del protooncogén IDH1/IDH2 del tumor (Mutado/No mutado o wild type)
- e) Estado del gen MGMT del tumor (Metilado/No metilado)
- f) Estado de la codelección 1p/19q (Presente/Ausente)
- g) Interpretación histológica de la muestra del margen de resección en porcentaje de tumor en campo de bajo aumento y categorizada en Tumor sólido/Infiltración tumoral/No tumor.

- h) Interpretación histológica de la muestra del margen de resección en porcentaje de vasos normales presentes en campo de bajo aumento.
- i) Interpretación histológica de la muestra del margen de resección en presencia o ausencia de necrosis
- j) Interpretación histológica de la muestra del margen de resección en presencia o ausencia de neovascularización.

4.3. Protocolo de adquisición de imagen pre y postoperatoria (RM)

Todos los pacientes fueron estudiados radiológicamente con el mismo protocolo de imagen pre y postoperatoria usando una RM de 1.5 Teslas (Diamond Select Achieva, Koninklijke Philips N.V.), y se obtuvieron las siguientes secuencias básicas: secuencia T1W (weighted) con gadolinium (TR 25 msec, TE 3,709 msec, FA 30°, FOV (Field of View) 25, 1 mm grosor de corte; T2W (TR/TE 11000/120 ms, flip angle 160°, Field of view 26, 1 mm grosor de corte), FLAIR (TR 4800 msec, TE 331,7 msec, FA 90°, FOV 25, 0,6 mm grosor de corte; y DTI (diffusion tensor imaging) TR 7842 msec, TE 81,37 msec, FA 90°, FOV 2,4, 2 mm grosor de corte, $b = 1000 \text{ m/sec}^2$, 32 direcciones.

Las imágenes fueron descargadas en las estaciones de planificación de Medtronic S7 (2019-2023) y S8 (2023- 2024) y se utilizó el software StealthViz para aquellos casos en los que la computación de la tractografía añadía valor durante la resección quirúrgica.

Durante la cirugía estas imágenes eran descargadas en las estaciones de neuronavegación Medtronic Cranial Station versión 7 (2019-2023) y versión 8 (2023-2024). Este sistema permitía la navegación quirúrgica del tumor, así como la conexión del sistema ecográfico Sono-site, disponiendo así de un verdadero sistema de ecografía-neuronavegación a tiempo real durante la resección quirúrgica.

A las 24-48 horas después de la cirugía se realizaba la misma resonancia (sin secuencia de DTI), con la intención de descartar complicaciones quirúrgicas inmediatas y, sobre todo, valorar el grado de resección tumoral. Cuando esta imagen no pudo hacerse en las primeras 48h de la cirugía por motivos logísticos (minoría de los casos), se realizaba una tomografía computarizada con contraste con el mismo objetivo.

Una vez dado de alta el paciente, y de forma ambulatoria, se realiza el mismo protocolo cada 3 meses, con la intención de detectar recidivas y valorar el mejor manejo en el comité de tumores del sistema nervioso central (IIBSP-TIC-2018-53).

4.3.1. Variables radiológicas

Las variables radiológicas recogidas en el presente trabajo fueron:

- a) Localización y lateralidad del tumor.
- b) Volumen prequirúrgico del tumor (cm³) medido mediante el software dedicado OsiriXTM.
- c) Volumen de edema peritumorales medido en T2W medido mediante el software dedicado OsiriXTM.
- d) Presencia o no de infiltración ependimaria.
- e) Volumen medio de residuos tumorales (cm³) en la resonancia magnética postquirúrgica de 48h medido mediante el software dedicado OsiriXTM.
- f) Presencia o no de complicaciones posquirúrgicas: hemorragia, hidrocefalia, isquemia, edema o infección superficial o profunda.
- g) Resultado de escala evaluación RANO (Response Assesment in Neuro-Oncology) a los 3, 6, 12 y 18 meses posquirúrgicos.
- h) Grado de resección tumoral en porcentaje (%), que posteriormente se categorizan en: total (100 % de resección), subtotal (90-100 % de resección) y parcial (< 90 % de resección). El porcentaje de resección se calcula con la siguiente fórmula:

$$1 - \frac{\text{Volumen prequirúrgico (cm}^3\text{)}}{\text{Volumen posquirúrgico (cm}^3\text{)}} \times 100$$

Para el cálculo de todos los volúmenes tumorales, así como de los restos posquirúrgicos se descargaron todas las imágenes anonimizadas del sistema hospitalario PACS para ser analizadas en el software OsiriXTM 12.0, práctico y portable, y dedicado al análisis de imágenes.

4.4. Variables demográficas y clínicas de seguimiento

Las variables demográficas, clínicas y analíticas recogidas fueron:

1. Edad (Años)

2. Sexo (Varón/Mujer)
3. Fumador (Si/No) y número de paquetes/año
4. Historia clínica previa de otras neoplasias
5. Procedencia del paciente: Barcelona...
6. Ingreso del paciente: urgencias, atención primaria o consultas externas
7. Síntomas neurológicos prequirúrgicos (Hemiparesia /Afasia /Hemianopsia /Déficit sensitivo /Crisis convulsivas...)
8. Estado neurológico y funcional prequirúrgica (Escala avalada NANO: The Neurologic Assesment in Neuro-Oncology scale)
9. Mejoría del déficit neurológico con corticoterapia (Si/No)
10. Crisis convulsivas prequirúrgicas (Si/No)
11. Índice de Karnofsky prequirúrgico (%) (KPS, *Karnofsky Pormance Status*, en inglés)
12. Escala ASA I-IV (American Society of Anesthesiology)
13. Escala de fragilidad de Rockwood et al⁸⁵ (ver Anexo IV)
14. Índice de masa corporal pre-operatorio (kg/m²)
15. Proteínas total en sangre preoperatorio (g/L)
16. Albúmina en sangre preoperatorio (g/L)
17. Nuevo déficit neurológico postoperatorio (Si/No)
18. Estado neurológico y funcional posquirúrgico a las 24h de la cirugía (Escala avalada NANO: The Neurologic Assesment in Neuro-Oncology scale)
19. Hemoglobina postoperatoria a las 24h
20. Plaquetopenia postoperatoria a las 24h
21. Índice de Karnofsky previo al inicio de la adyuvancia (%)
22. Administración de QMT adyuvante (Si/No)
23. Administración de RDT adyuvante (Si/No)
24. Esquema de QMT y RDT administrado (Esquema estándar/ Hipofraccionado/ Paliativo / Soporte)

25. Finalización de esquema adyuvante (Si/No). En caso negativo, se registra la causa
26. Tiempo desde la cirugía hasta la recidiva radiológica (en días)
27. Estado neurológico y funcional posquirúrgico a los 3, 6, 12, 18 meses de la cirugía (Escala avalada NANO: The Neurologic Assessment in Neuro- Oncology scale)
28. Índice de Karnofsky a los 3, 6, 12 y 18 meses posquirúrgicos (%)
29. Presencia de complicaciones neurológicas y médicas (según la clasificación de Landriel et al⁶²)
30. Fecha de éxitus (día/mes/año)

Los pacientes fueron evaluados primeramente por el equipo de medicina de urgencias o por el equipo de medicina de familia que derivó al paciente a consultas de Neurocirugía para valoración preferente. La tomografía computarizada (TC) de cerebro era la prueba diagnóstica inicial para una lesión ocupante de espacio. Tras la misma, se realizaba la primera valoración de neurocirugía, y se decidía conjuntamente el ingreso del paciente en medicina interna (si la lesión no era completamente típica de un tumor cerebral primario, o existían varias), o en neurocirugía (cuando la imagen inicial era ya típica de un tumor cerebral primario). En general, los pacientes tributarios de estudio de extensión, con la intención de descartar un tumor primario y metástasis cerebrales, ingresaban directamente en el departamento de medicina interna.

Por tanto, la evaluación clínica de estos pacientes comenzaba ya en el servicio de urgencias y posteriormente se ampliaba durante la hospitalización. Una vez intervenido el paciente, éste permanecía en la unidad de reanimación durante las siguientes 24 horas a la cirugía, y se hacía entonces la primera valoración postoperatoria. Si no existían complicaciones, los pacientes estaban ingresados entre cuatro y cinco días, y eran dados de alta en su mayor parte a domicilio. La evaluación clínica era diaria hasta el alta hospitalaria, y posteriormente cada tres meses de forma ambulatoria.

Los síntomas neurológicos fueron registrados según el protocolo NANO a los 3, 6, 12 y 18 meses tras la cirugía.

4.5. Análisis estadístico

4.5.1. Software y tratamiento de los datos: estadística descriptiva e inferencial

La base de datos original se construyó directamente en Stata 15.1 (.dta), siendo exportable en formato Excel (.xlsx) para el resto de los análisis estadísticos y para la creación de gráficas. Las dos herramientas estadísticas principalmente utilizadas fueron Stata (version 15.1, StataCorp) y RStudio (version 2022.02.03 + 492, posit.co).

Para el análisis univariante, las variables categóricas fueron codificadas y expresadas como porcentajes. Para el procesado de las variables numéricas se estudió la distribución de cada una de ellas, usando el test de Shapiro-Wilk. En caso de normalidad se utilizaron pruebas paramétricas para el análisis (t-test y ANOVA), mientras que para aquellas variables que no seguían la distribución normal se utilizaron pruebas no paramétricas (U de Mann-Whitney y test de Kruskal-Wallis). Se consideró un valor estadísticamente significativo cuando el error alfa era menor al 5 % ($p = 0.05$).

Para el análisis multivariante se utilizaron dos pruebas, la regresión logística cuando la variable dependiente era categórica, y la regresión lineal múltiple si la variable dependiente era numérica.

El poder estadístico se definió previamente, durante la fase de planificación del estudio. Se utilizó la calculadora granmo (<https://laalamedilla.org/Investigacion/Recursos/granmo.html>) para determinar la muestra necesaria. Para ello se fijó un riesgo alfa de 0,05 y un riesgo beta de 0,2. Usando los valores publicados de sensibilidad y especificidad para 5-ALA (80-95 % y 50-75 %, respectivamente) y para iUS (70-75 % y 80-90 %, respectivamente), los autores concluyeron que sería necesario incluir una muestra de 260- 340 biopsias cerebrales para detectar una diferencia mínima (y relevante) de al menos el 10 % en dichos valores. La muestra final incluida en el presente estudio fue de 301 biopsias. Las pruebas de hipótesis fueron de dos colas y se consideraron estadísticamente significativas con un valor de $p < 0,05$.

Las gráficas con datos estadísticos se generaron utilizando Stata (version 15.1, StataCorp), RStudio (versión 2022.02.03 + 492, posit.co), Graphpad Prism 9.4.1 y Microsoft® Power Point (versión 16.82).

Los dibujos fueron realizados por el equipo de NorArte Visual Science SL (CIF: B95992483, Olalde 6 1B, 48220, Abadiño, Bizkaia).

4.5.2. Análisis de test diagnóstico

Para el cálculo de la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN se utilizó la siguiente tabla de contingencia (tabla 8) y las siguientes fórmulas:

Tabla 8: Tabla de contingencia a partir de la cual se calculan la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos. En realidad los valores que se representan en cada una de las celdas se conocen como (a): verdaderos positivos; (b) falsos negativos; (c) falsos positivos y (d) verdaderos negativos.

Test	Estatus de enfermedad para el patrón oro	
	Enfermo	Sano
Positivo	80 (a)	10 (b)
Negativo	20 (c)	90 (d)
Total	100	100

El cálculo matemático de los parámetros de interés es como sigue:

$$\text{Sensibilidad} = \frac{(a)}{(a) + (c)} \quad \text{Especificidad} = \frac{(d)}{(b) + (d)}$$

$$\text{VPP} = \frac{(a)}{(a) + (b)} \quad \text{VPN} = \frac{(d)}{(c) + (d)}$$

En la figura 21 se aprecia las múltiples combinaciones de los resultados de la ECOi y el 5-ALA, siendo en total son 9 grupos (3x3). Por otro lado, la presencia de tumor histológico también se dividió en tres grupos (tumor sólido, infiltración y no tumor), lo que añade aún más complejidad al análisis de test diagnóstico. De esta manera, para que el conocimiento pueda ser transmitido de forma directa, práctica y aplicable, se han resumido las variables de la siguiente manera:

1. ECOin

- a) Positivo: resultado positivo y dudoso
- b) Negativo: resultado negativo

2. 5-ALA

- a) Positivo: resultado positivo y débil
- b) Negativo: resultado negativo

3. Tumor histológico

- a) Positivo: resultado tumor sólido e infiltración
- b) Negativo: resultado no tumor

Esta clasificación facilita el entendimiento de los resultados, disminuye el número de tablas de contingencia para interpretar, y es además, altamente específica, dado que el resultado es negativo en las tres variables es indudablemente negativo.

El presente estudio es un estudio de test diagnóstico que cumple con las tres máximas para su idoneidad (ver apartado 4.1 de la introducción):

1. Representación de la enfermedad (tumor histológico) y la no enfermedad (cerebro sano) de forma equilibrada y representativa de la situación real. Esto se ha conseguido al integrar la recogida de datos en la práctica clínica diaria durante 5 años, así como al disponer de una gran cantidad de muestras que disminuyen el sesgo aleatorio (ver apartado 3.3 Tratamiento quirúrgico de la introducción).
2. La utilización de un patrón oro internacionalmente reconocido para el diagnóstico de tumores cerebrales como es el estudio histológico de las muestras recogidas en el quirófano.
3. La evaluación ciega tanto en la recogida de muestras (cirujano), como en su interpretación histológica (patólogo).

Por la propia estructura de los datos, donde la mayor parte de las variables son categóricas (ver apartado 4), el parámetro de validación más útil en el presente estudio es el análisis comparativo de las curvas de ROC obtenidas para las dos técnicas intraoperatorias de forma aislada (5-ALA y ECOin) y posteriormente en combinación.

4.5.3. Análisis de supervivencia

En el presente estudio, para la comparación de dos curvas de supervivencia (p.ej. MGMT mutado o no mutado) se utilizaron las medianas de ambas curvas, que indican el tiempo al

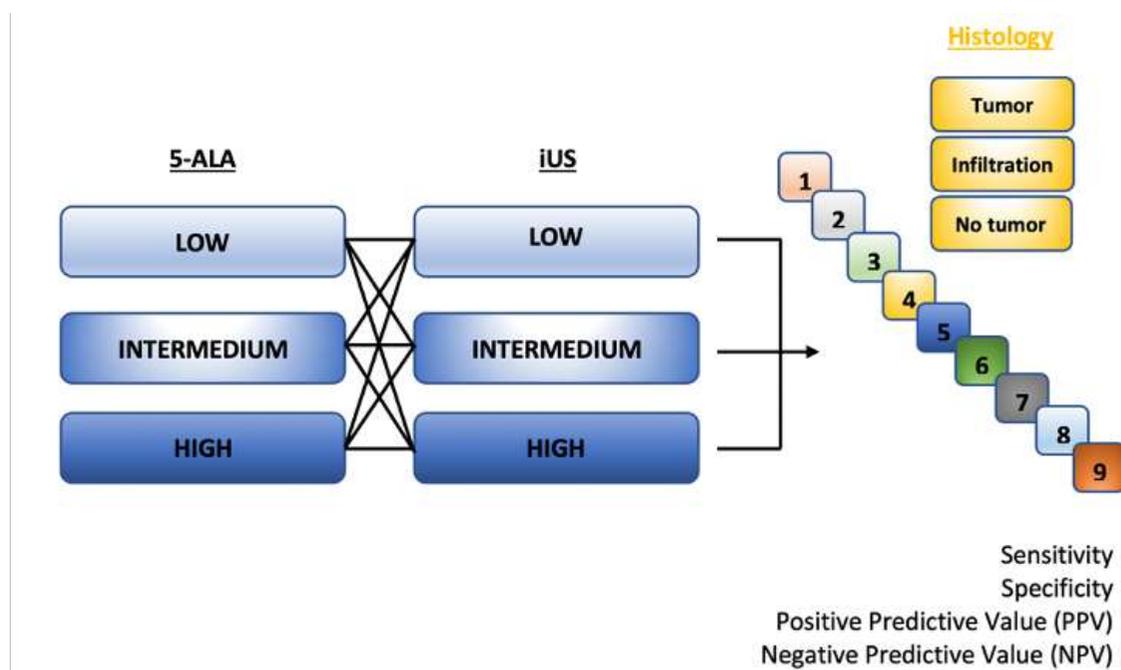


Figura 21: Gráfico donde se resumen las diferentes combinación de los resultados del 5-ALA y de la ECOi, así como de la interpretación histológica de la muestra. Fuente: Microsoft® Power Point (versión 16.82).

que están libres del evento el 50 % de los sujetos. Log rank fue la prueba estadística utilizada para la comparación de ambas medianas.

4.5.4. Modelo predictor de tumor y desarrollo de calculadora HGGPredictor

Para construir un modelo predictor de la cantidad de tumor presente en una determinada biopsia cerebral se calculó el mejor número de variables a usar, así como la cantidad justa de iteraciones de entrenamiento. Por tanto, el modelo que aquí se presenta es el mejor posible con los datos disponibles.

Para conseguir esto, se generaron 3 modelos diferentes con variables que pudieran explicar el porcentaje de tumor en una biopsia cerebral. Estos 3 modelos fueron:

- a) Modelo 1. Intenta explicar el porcentaje de tumor en una biopsia cerebral a partir de 6 variables respuesta: 5-ALA intraoperatorio (positivo, débil, negativo), ecografía intraoperatoria (positivo, dudoso, negativo), volumen del tumor cerebral (cm^3), edema en T2W (cm^3), localización (frontal, temporal...) y estado MGMT (mutado/no mutado).

- b) Modelo 2. Intenta explicar el porcentaje de tumor en una biopsia cerebral a partir de 4 variables respuesta: 5-ALA intraoperatorio (positivo, débil, negativo), ecografía intraoperatoria (positivo, dudoso, negativo), volumen del tumor cerebral (cm^3) y edema en T2W (cm^3).
- c) Modelo 3. Intenta explicar el porcentaje de tumor en una biopsia cerebral a partir de 2 variables respuesta: 5-ALA intraoperatorio (positivo, débil, negativo) y ecografía intraoperatoria (positivo, dudoso, negativo).

Dado que la variable resultado es numérica (porcentaje de tumor cerebral) Se utilizó como base del algoritmo de machine learning un modelo de regresión lineal múltiple.

Para conocer cuál de estos 3 modelos lograría predecir mejor los datos, se utilizaron dos parámetros estadísticos de comparación:

1. AIC (Akaike Information Criteria) o criterio de información de Akaike. Introducido por primera vez en 1974 por el profesor H. Akaike es uno de los parámetros más útiles para comparar este tipo de modelos. Es un parámetro adimensional asignado a cada uno de los algoritmos. Cuanto menor sea el AIC mejor es el modelo, y una diferencia de 2 puntos o mayor es considerada significativa.⁸⁶
2. Prueba parcial de Fisher. Prueba estadística que compara el estadístico F para cada uno de los modelos. En caso de existir una diferencia significativa ($p < 0.05$), el modelo más complejo sería significativamente mejor predictor.⁷⁸

Una vez creado el algoritmo predictor, se utilizaron herramientas informáticas para transformarlo en una calculadora disponible en formato web (.html). Para ello se utilizaron los conocimientos y medios de la empresa Hill Planet (<https://hillplanet.com>) dedicada a marketing digital y a la creación de aplicaciones y páginas web. La calculadora web se alimenta para sus resultados de los datos registrados en esta tesis doctoral, y en ningún momento muestra datos identificativos de pacientes.



5

Resultados



5. Resultados

5.1. Resultados descriptivos

5.1.1. Demografía de la muestra

Un total de 72 pacientes con edad media de 62,2 años [26 - 80] fueron incluidos en el presente estudio. El 35 % de los casos incluidos eran mayores de 70 años, y el 14 % mayores de 75 años. El 62,5 % (45/72) de ellos eran varones, y el 37,5 % (27/72) mujeres.

La mayoría de los pacientes eran no fumadores (el 61,1 %, 44/72), mientras que el 26,4 % (19/72) eran fumadores activos y el 12,5 % (9/72) eran exfumadores. Para los fumadores el cálculo medio de paquetes/año fue de 43 [8 - 120].

La mayoría de ellos (un 88,9 %, 64/72) nunca habían sido diagnosticados de ninguna otra neoplasia previa. El 11,1 % restante había sido diagnosticado de mama (2 casos), próstata (1 caso), colon (1 caso), tiroides (1 caso), riñón (1 caso), adenoma hipofisario (1 caso) y melanoma (1 caso).

5.1.2. Variables clínicas preoperatorias

Respecto a la clasificación anestésica de ASA, los pacientes se distribuían en: a) ASA I el 4,35 % (3/72), b) ASA II el 47,8 % (47/72) y c) ASA III el 47,8 % (47/72), situando a la mayoría de los pacientes entre una comorbilidad pre-operatoria leve y moderada.

La media de índice de masa corporal preoperatorio fue de 26,3 Kg/m² (ligero sobrepeso) con una amplia horquilla entre 19 y 42 Kg/m². Los niveles preoperatorios medios de proteína total en sangre eran de 64,9 g/L [49,7 - 77,3], y de albúmina de 37,7 g/L [28,6 - 47,8], encontrándose en el límite inferior de la normalidad para la proteína total pero dentro de la normalidad para la albúmina (valores del laboratorio del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau: proteína total 64 - 83 y albúmina 32 - 46).

En general la muestra presentaba un estatus funcional óptimo previo a la cirugía, con un índice de Karnofsky (KPS) medio del 81 % y teniendo el 90,3 % (65/72) de los casos un KPS superior al 70 %. La puntuación media en la escala de fragilidad de Rockwood⁸⁵ (Anexo IV), fue de 3,7 [2 - 7], puntuando el 40 % como vulnerable (puntuación 4), y el 10 % como frágil (puntuación 5 o superior).

El índice NANO medio para la muestra fue de 1,9 [0 - 6], lo que traduce la presencia de síntomas neurológicos leves y no incapacitantes antes de la cirugía.

En cuanto a la primera manifestación neurológica de los tumores, los cuatro síntomas más frecuentes en orden decreciente fueron: los síntomas cognitivos (16,67 % de los casos), la afasia leve (16,67 %), las crisis generalizadas (13,89 %) y la presencia de hemiparesia leve-moderada (12,5 %). La cefalea estuvo presente en el 50 % de los pacientes en algún momento de la evolución, pero solamente fue el síntoma aislado de debut en el 1,4 %. La totalidad de los síntomas de presentación se resumen en la figura 22. En muchas ocasiones los síntomas eran variados, o incluso secuenciales a lo largo de la evolución, por este motivo, en este análisis se tuvo en cuenta el síntoma que más preocupaba al paciente o aquel que principalmente le hizo consultar. Aunque los fenómenos epilépticos se dividieron en crisis focal del lenguaje crisis focal motora y crisis generalizada, la suma de las tres representó la forma de debut más frecuente de esta enfermedad (23,61 %).

Síntomas neurológicos al debut

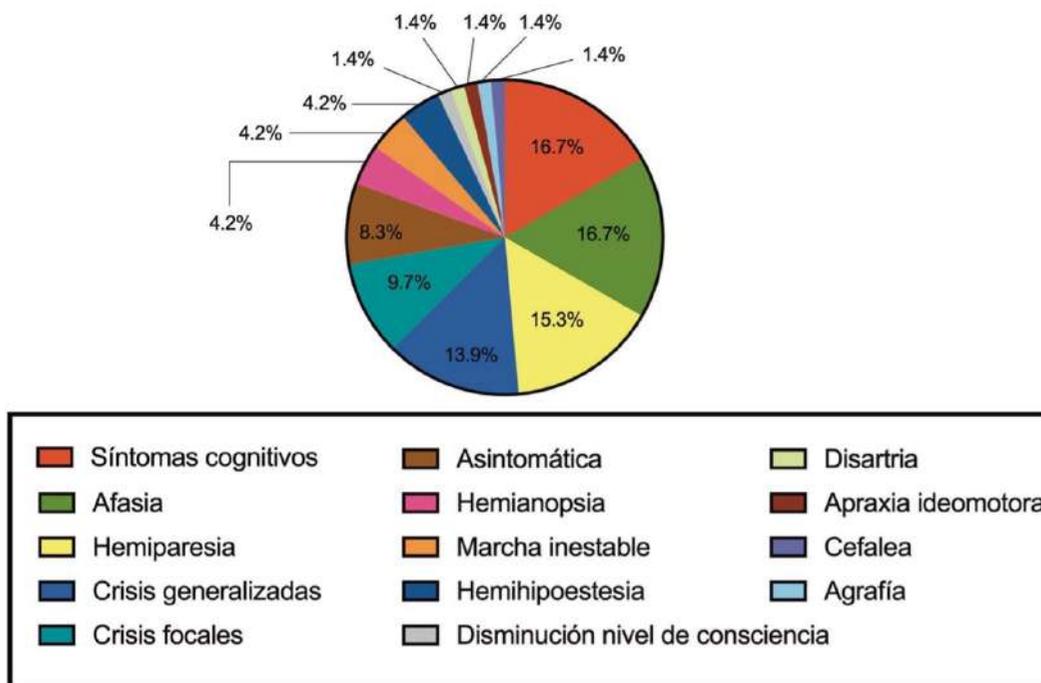


Figura 22: Gráfico circular que resume la forma de presentación del tumor cerebral en la presente muestra. Fuente: Stata (version 15.1, StataCorp).

De los pacientes que presentaban algún síntoma de focalidad neurológica, 80,7 % (46/57) mejoraron parcial o completamente tras el tratamiento con corticoides (dexametasona), lo que significa que el tumor no estaba infiltrando *per se* las regiones cerebrales elocuentes, sino más bien que los síntomas eran probablemente debidos al edema cerebral secundario al tumor o su efecto de masa.

5.1.3. Variables radiológicas preoperatorias

Las lesiones se localizaron en el 61,11 % (44/72) de los casos en el hemisferio derecho, en un 37,5 % (27/72) en el hemisferio izquierdo y un caso las lesiones eran bilaterales.

La mayor parte de los tumores se concentraban en los lóbulos frontales (31,94 %, 23/72), temporales (36,11 %, 26/72) y parietales (18,06 %, 13/72). En la figura 23 se representa la completa distribución de las lesiones en la presente muestra.

Localización anatómica de los tumores

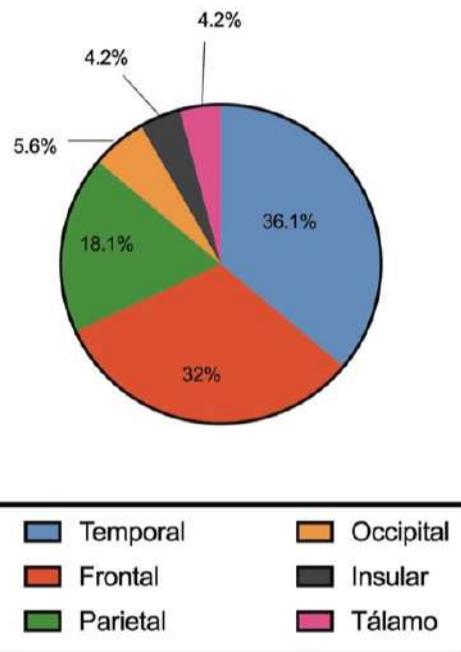


Figura 23: Gráfico circular que resume la distribución de los tumores en los diferentes lóbulos cerebrales. Fuente: Stata (version 15.1, StataCorp).

La media de los volúmenes tumorales calculados en la resonancia preoperatoria (secuencia T1W con gadolinio) fue de 35,40 cm³ [1,2 - 168,5], y el edema peri tumoral preoperatorio (secuencia T2W) fue de 46,4 cm³ [0 - 111,2]. El volumen medio de los residuos tumorales tras la cirugía fue de 1,7 cm³ [0 - 18,2]. El porcentaje medio de resección tumoral fue de 94,5 % [52 - 100 %], con un 37,5 % (27/72) de resecciones completas, un 50 % (36/72) de resección subtotales, y un 12,5 % (9/72) de resecciones parciales. El 91,7 % (66/72) de los pacientes tuvieron una resección superior al 80 % de la lesión, y el 70,8 % (51/72) una resección superior al 98 %.

De todos estos tumores, el 55,6 % (40/72) presentaban infiltración endimaria en la resonancia preoperatoria, mientras que solamente el 4,2 % de los pacientes (3 casos) presentaron hidrocefalia, requiriendo la colocación de un drenaje ventricular externo antes de la cirugía de resección.

5.1.4. Variables intraoperatorias

Los pacientes fueron intervenidos entre el 1 de enero del 2019 y el 29 de febrero del 2024, sin embargo, la distribución de las cirugías fue diferente en el tiempo. Tal y como se muestra en la figura 24, se aprecia una disminución de los casos incluidos en los años 2022 y 2023 debido a que se intervinieron mayor número de tumores de bajo grado y GAG extensos no tributarios de resección completa, ambos criterios de exclusión en el presente estudio. En el año 2021 y 2022 también impactó de forma indirecta los efectos de la pandemia COVID.

El 86 % de los pacientes atendidos provenían de Barcelona ciudad, el 1,5 % provenían de la provincia de Barcelona, el 2,8 % provenían del resto de Cataluña y el 9,7 % final residían en el Estado de Andorra. El 79,2 % de todos estos paciente entraron al hospital a través del servicio de Urgencias, mientras que el resto (20,8 %) fueron derivados de forma preferente por el médico de atención primaria a consultas externas.

El 91,7 % (66/72) de las casos fueron cirugías primarias, mientras que el resto (8,3 %, 6/72) fueron cirugías de rescate en recidivas del GAG. El 7 % de ellas fueron con el paciente “despierto” para el control del lenguaje, siendo estas lesiones de localización temporal y parietal en el hemisferio izquierdo.

Una vez acabada la resección bajo luz natural, se tomaron una media de 4,2 muestras cerebrales por paciente [2-9]. Estas muestras cerebrales fueron tomadas de forma aleatoria de la cavidad quirúrgica y siempre evitando elocuencia.

Se tomó el tiempo de apertura dural como la variable para determinar la duración de la cirugía, ya que en abordajes neuroquirúrgicos de la convexidad el tiempo entre la apertura y el cierre de la duramadre es una medición más robusta que el tiempo entre la apertura y cierre de la piel. Este tiempo de apertura dural fue de 156,3 minutos [55 - 316], lo que representa una media de 2 horas y 36 minutos de cirugía.

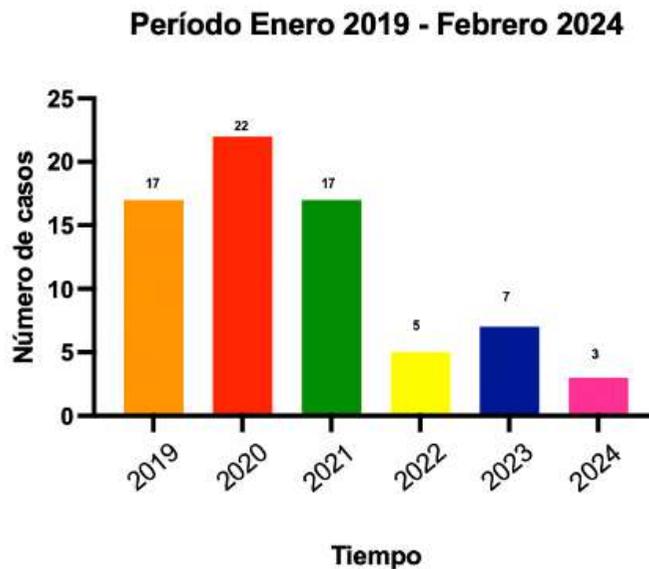


Figura 24: Histograma que muestra la distribución del número de cirugías entre los años 2019 y 2024. Es sobresaliente como en los años 2022 y 2023 los casos con indicación de inclusión en el presente estudio fueron más bajos que en los años anteriores. Los datos de 2024 son incompletos ya que solamente se han recogido hasta el 29 de febrero. Fuente: Graphpad Prism 9.4.1.

En el 97,2 % de los casos no existió ninguna complicación o evento intraoperatorio de interés. Solamente en el 2,8 % (2 casos) se registraron crisis tónico-clónicas generalizadas clínicas y electroencefalográficas, que se resolvieron con la profundización anestésica y el uso de suero frío en el lecho quirúrgico.

La resección macroscópica de las GAG fue completa en el 52,8 % de los casos (38/72), mientras que en el 47,2 % (34/72) la resección macroscópica se consideró incompleta. La figura 25 explica los motivos de los casos de resección incompleta. La causas más frecuentes de no resección completa fueron la cercanía a regiones eloquentes o vasos. El resto de las causas son múltiples y variadas, entre ellas la presencia de tumor profundo situados en ganglios de la base o mesencéfalo.

Motivo resección quirúrgica incompleta

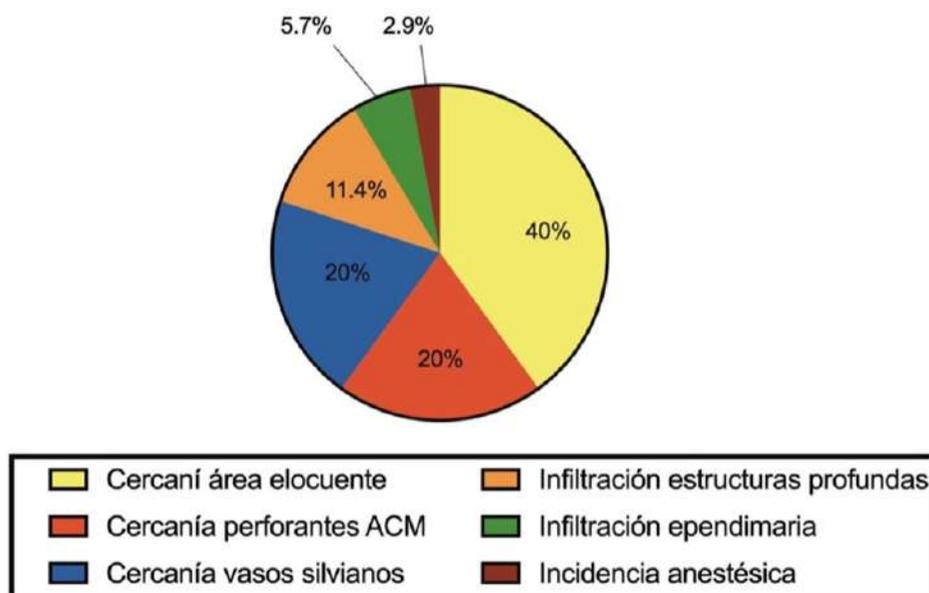


Figura 25: Gráfico circular donde se aprecia que las dos razones más frecuentes que impiden la resección macroscópica de un glioma de alto grado son: a) la cercanía de áreas elocuentes (40 % de los casos) y b) la cercanía o infiltración por parte del tumor de arterias y venas cerebrales (39,8 %). Fuente: Stata (version 15.1, StataCorp).

5.1.4.1. Datos histológicos

Se recogieron un total de 301 biopsias cerebrales en 72 pacientes, con una media de 4,2 biopsias por paciente [2 - 9]. Como se muestra en la figura 26 la mayor parte de los tumores (90,3 %, 62/72 pacientes) fue histológicamente catalogado como glioblastoma. De estos, 2 cumplían características de gliosarcomas, y 2 de glioblastoma de células gigantes. Se diagnosticaron 3 astrocitomas de grado IV (acorde a la clasificación WHO 2021). El resto fueron tumores de grado III. El Ki67 medio fue de 29 % (± 15).

En la figura 27 se aprecian las tres características genéticas más relevantes para la muestra. La mayoría de los tumores de la muestra presentaron mutación de p53 y IDH no mutado (wild-type). La metilación de MGMT apareció en el 50 % de los tumores. En cuanto a la co-delección 1p/19q, solamente dos pacientes fueron positivos para ella (los dos pacientes diagnosticados de oligodendroglioma).

De las 301 biopsias cerebrales recogidas, 168 presentaron tumor visible (55,8 %), mientras que el resto presentó resto de gliosis o parénquima cerebral sano. De aquellas biopsias con tumor, un 48,8 % (82 biopsias) presentaron neovascularización cerebral, mientras que el resto no (51,2 %, 86 biopsias cerebrales). De estas mismas biopsias con presencia de tumor, un

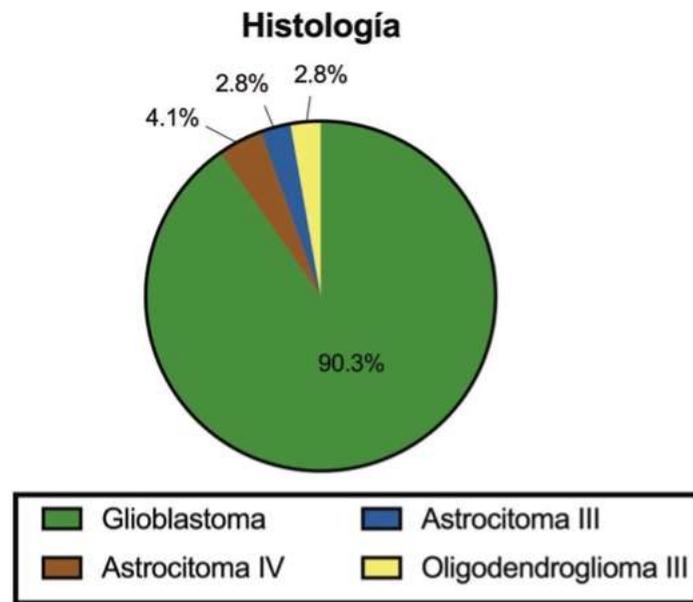


Figura 26: Histología de los tumores resecaados. Fuente: Graphpad Prism 9.4.1.

26,2 % (44 biopsias) presentaron necrosis, mientras que el resto no (73,8 %, 124 biopsias). La cantidad media de células tumorales que se visualizó en el total de biopsias fue de 34,3 %, y la cantidad media de vasos sanguíneos en la muestra fue de un 6,2 %.

El análisis de la cantidad de tumor y vasos en cada muestra tumoral mostró una concordancia muy alta con el grado de 5-ALA visualizado: las biopsias 5-ALA “negativo” contaban con un 12,5 % de células tumorales y un 2,6 % de vasos tumorales, las biopsias 5-ALA “débil” contaban con un 33 % de células tumorales y un 4,3 % de vasos tumorales y las biopsias 5-ALA “positivas” contaban con un 52,6 % de células tumorales y un 9 % de vasos tumorales. Estas secuencias fueron estadísticamente significativas ($p=0,01$ para células tumorales, y $p=0,005$ para vasos tumorales).

El mismo análisis parecido se realizó para la ECOin mostrando también una concordancia con el grado ecográfico visualizado: las biopsias ECOin “negativo” contaban con un 14 % de células tumorales y un 2,6 % de vasos tumorales, las biopsias ECOin “dudosas” contaban con 32,6 % de células tumorales y un 6 % de vasos tumorales y las biopsias ECOin “positivas” contaban con un 56,3 % de células tumorales y un 10,1 % de vasos tumorales. Estas secuencias fueron estadísticamente significativas (ANOVA one way: $p=0,04$ para células tumorales, y $p<0,001$ para vasos tumorales).

De forma congruente, la presencia de neovasos patológicos en el tumor (microproliferación vascular) también estaba presente con mayor frecuencia cuanto mayor era el grado de 5-

Características genéticas

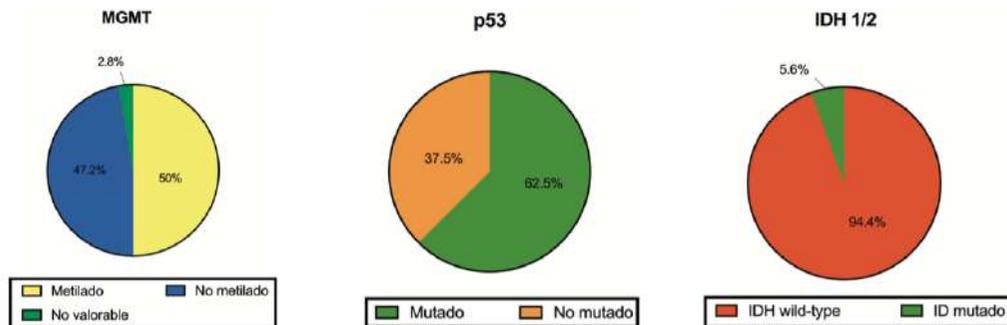


Figura 27: Características genéticas más importantes de los tumores resecados. Fuente: Graphpad Prism 9.4.1.

ALA: 13,6 % para “negativo”, 39 % para “débil” y 56,3 % para “positivo”, Fisher test: $p < 0,001$. Esta concordancia, sin embargo, no se encontró para los datos de ECOin.

5.1.5. Variables clínicas y radiológicas postoperatorias inmediatas

Las variables clínicas y radiológicas postoperatorias inmediatas se registraron durante los primeros días y el primer mes tras la cirugía. Dentro de estas variables se encontraban el estado clínico del paciente, los resultados de las pruebas radiológicas postoperatorias, y las complicaciones médicas o quirúrgicas.

A las 24h postoperatorias los niveles de hemoglobina en sangre medios para la muestra fueron de 11,83 g/L [8 - 14,9], presentando solamente un 10 % de la muestra niveles de hemoglobina inferiores a 10 g/L. Solamente 2 casos (2,8 %) tuvieron que ser transfundidos en las primeras 24 horas tras la cirugía. El 22,5 % (16/72) presentaron plaquetopenia leve (100.000 - 150.000/mm³) en la analítica postoperatoria de 24 horas, sin presentar repercusión clínica significativa.

El valor de la escala NANO a las 24 horas postoperatorias fue de 2,94 [0 - 8], significativamente mayor ($p = 2,06^{-6}$) que el valor preoperatorio (1,92). En la figura 28 se muestra no solo la evolución de la media de la muestra, sino también la evolución de los valores individuales: se observa cómo, en general, los pacientes en el periodo postoperatorio tienden a empeorar ligeramente o a mantener el mismo valor de NANO que preoperatorio (dirección de las líneas discontinuas que conectan ambos violines). Se aprecia que existen algunos casos de mejoría neurológica, probablemente debido a la mejoría del efecto de masa tras la cirugía.

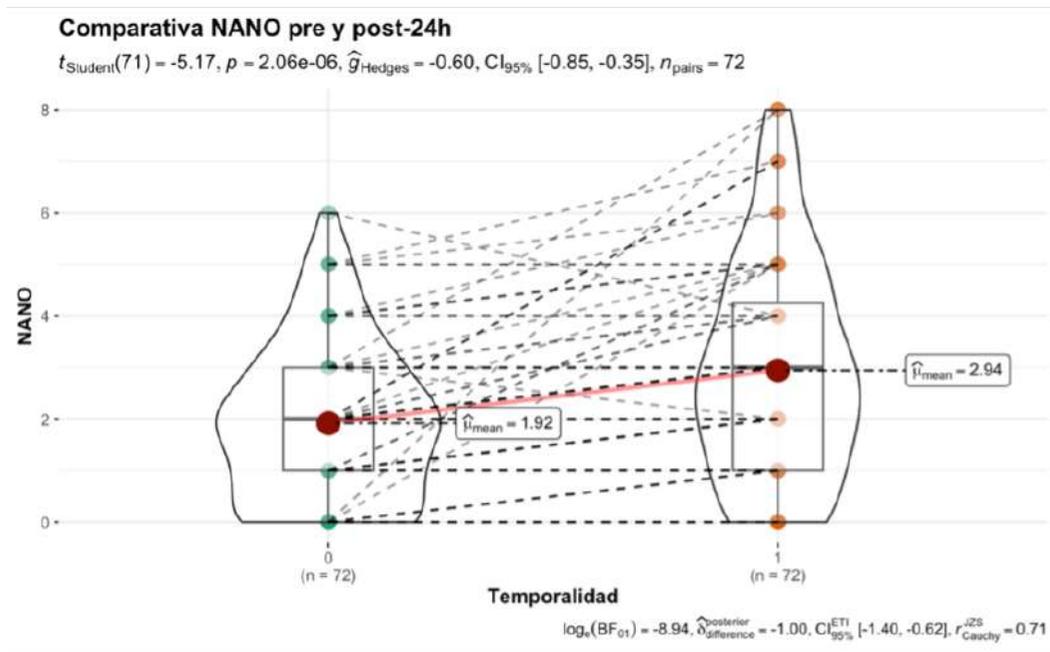


Figura 28: Gráfico de violín en el que se muestra la evolución comparativa entre el valor de la escala NANO preoperatoria y a las 24 horas postoperatorias. Análisis apareado de muestras independientes usando la t de student. Fuente: RStudio (version 2022.02.03 + 492, posit.co).

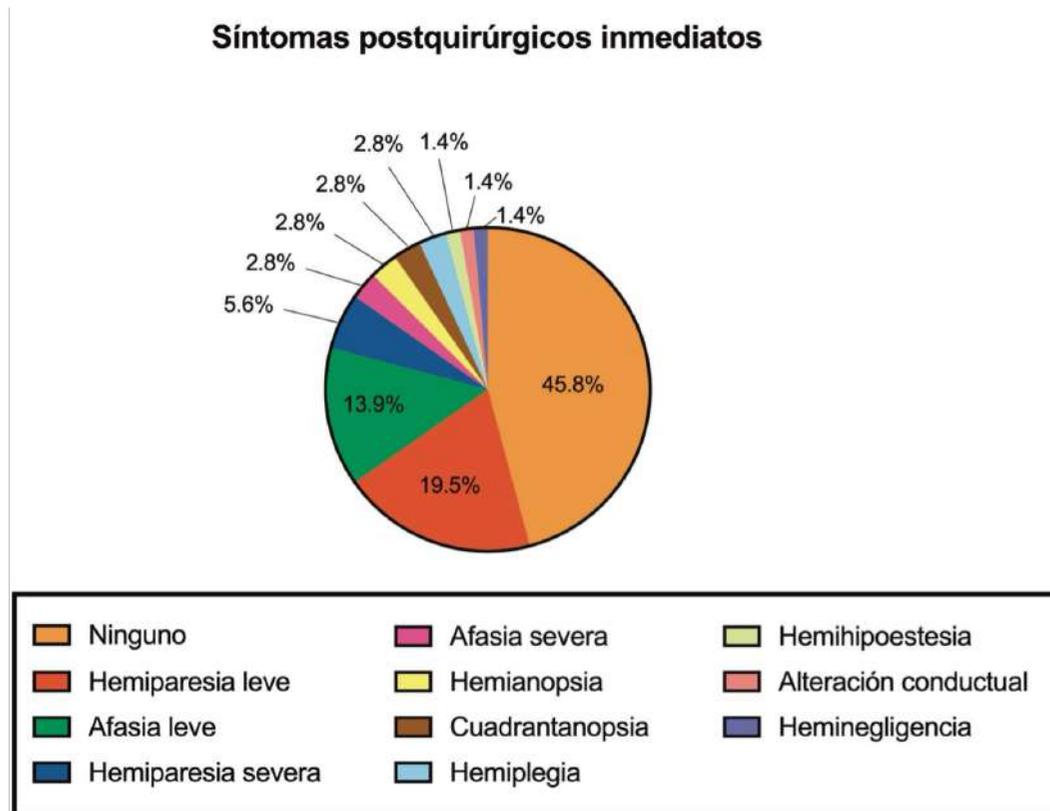


Figura 29: Gráfico circular donde se resume la situación postoperatoria inmediata de los pacientes intervenidos en la presente muestra. Fuente: Stata (version 15.1, StataCorp).

En global, un 45,8% (33/72) de los pacientes no presentaron nuevos déficits neurológicos a la semana de la cirugía. Los déficits neurológicos más frecuentes, y que penalizaron la media de la escala NANO, fueron la hemiparesia (22,3 %, 16/72) y la afasia (11,1 %, 8/72). La figura 29 resume la situación neurológica de la muestra a los 7 días de la cirugía.

5.1.5.1. Complicaciones quirúrgicas y médicas

Las complicaciones se dividieron en quirúrgicas y médicas, en el periodo postoperatorio de 30 días.

Existieron 5 casos de hemorragia postoperatoria (7 %, 5/72), de las cuales, una provocó la muerte del paciente (hemorragia silviana a las 48 horas de la cirugía), y otra requirió revisión quirúrgica de la craneotomía (hematoma epidural a las 24 horas). Las otras 3 requirieron observación neurológica estrecha, sin incidencias clínicas para el paciente. La tabla 9 resume estos casos.

Tabla 9: Tabla que resume las complicaciones hemorrágicas en la presente muestra. Se resume la prevalencia y la prevalencia acumulada. Fuente: Stata (version 15.1, StataCorp).

Hemorragia postquirúrgica	Freq.	Percent	Cum.
No	67	93,06	93,06
Hemorragia parenquimatosa	2	2,78	95,83
Hematoma subdural	1	1,39	97,22
Hemorragia parenquima diferida (HBPM)	1	1,39	98,61
Hematoma epidural	1	1,39	100
Total	72	100,00	

En cuanto a las complicaciones infecciosas, existieron 5 casos de infecciones posquirúrgicas en los primeros 30 días de la cirugía, representando un 7 % de la muestra. Como se aprecia en la tabla 10, cuatro de estos casos fueron infecciones de órgano-espacio (cerebritis, absceso o empiema) que requirieron revisión quirúrgica en 3 de los casos y tratamiento antibiótico endovenoso prolongado durante 6 semanas.

En cuanto a otras complicaciones postquirúrgicas menos frecuentes, existieron dos casos (2,8 %) de isquemia postoperatoria radiológica, en el lecho de la cavidad quirúrgica y sin repercusión clínica. Hubo un caso (1,4 %) de hidrocefalia postoperatoria que requirió la colocación

Tabla 10: Tabla que muestra las complicaciones infecciosas posquirúrgicas en la presente muestra. Se resume la prevalencia y la prevalencia acumulada. Fuente: Stata (version 15.1, StataCorp).

Infección postquirúrgica	Freq.	Percent	Cum.
No	67	93,06	93,06
Celulitis cutánea	1	1,39	94,44
Celulitis/Absceso	2	2,78	97,22
Hematoma epidural	2	2,78	100
Total	72	100,00	

de una derivación ventrículo peritoneal de urgencia. Y, por último, dos casos (2,8 %) de edema en el lecho quirúrgico que requirieron observación neurológica estrecha, sin repercusión clínica para el paciente. No existieron casos de fístula de líquido cefalorraquídeo. Tampoco se registraron complicaciones o efectos adversos derivados de la toma de biopsias.

La tasa de mortalidad quirúrgica fue del 1,4 % (1/72) en el periodo postoperatorio inmediato (muerte a las 48 horas de la cirugía debido a una hemorragia silviana).

Las complicaciones médicas se muestran en la tabla 11. Entre las más frecuentes estuvieron las crisis epilépticas focales (4,17 %), que se resolvieron con el aumento de dosis de antiepilépticos, y las complicaciones infecciosas no nosocomiales, siendo las más frecuentes la neumonía (4,17 %), y la infección del tracto urinario bajo (1,78 %). Uno de los casos de infección urinaria presentó un cuadro de sepsis clínico requiriendo ingreso en la unidad de semicríticos para vigilancia hemodinámica estrecha. Todas estas situaciones fueron tratadas con antibiótico endovenoso y posteriormente oral, con recuperación *ad integrum*.

El aumento de las troponinas en uno de los casos solamente fue un hallazgo analítico sin repercusión en el electrocardiograma o clínica.

Teniendo en cuenta el conjunto de complicaciones quirúrgicas y médicas significativas (clínicas no solamente radiológicas), el 22,2 % (16/72) de los pacientes sufrieron alguna complicación, aunque de estos casos solamente el 25 % (4/16) requirió una nueva cirugía. El resto de los casos se resolvieron con tratamiento médico (antiepilépticos o antibióticos) y necesidad de vigilancia clínica y neurológica estrecha.

Teniendo en cuenta la clasificación de Landriel et al⁶² (tabla 3), las complicaciones significativas registradas en la presente muestra fueron el 16,7 % (12/72) de Grado Ib (complicación que requiere tratamiento farmacológico) y el 5,6 % (4/72) de Grado IIb (complicación

que requiere anestesia general y cirugía). Existió un caso (1,4 %) de muerte (complicación Grado IV).

Tabla 11: Tabla que muestra las complicaciones médicas en la presente muestra. Se resume la prevalencia y la prevalencia acumulada. El caso “no procede” representa el único paciente que falleció antes de los 30 días debido a una hemorragia cerebral postoperatoria a las 48 horas. Fuente: Stata (version 15.1, StataCorp).

Complicaciones	Freq.	Percent	Cum.
Ninguna	62	86,11	86,11
Celulitis cutánea	2	2,78	88,89
Neumonía Nosocomial	2	2,78	91,67
Aumento de troponinas	1	1,39	93,06
Crisis + Neumonía	1	1,39	94,44
ITU + sepsis	1	1,39	95,83
ITU	2	2,78	98,61
No proced	1	1,39	100
Total	72	100,00	

5.1.6. Tratamiento oncológico adyuvante

La situación funcional de los pacientes en la semana previa al inicio del tratamiento oncológico adyuvante resultó ligeramente inferior al preoperatorio, con un KPS del 78 % (previo a la cirugía el KPS medio fue del 81 %).

Salvo el único caso de exitus y dos casos de pérdida de seguimiento tras la cirugía, el resto de pacientes fueron tributarios de tratamiento oncológico adyuvante. Cada indicación se hizo en el comité de tumores del SNC y de acuerdo a la situación clínica del paciente, y la revisión de las imágenes postoperatorias. En la tabla 12 se muestra la prevalencia de cada una de estas indicaciones en los casos de cirugía primaria (se excluyen en esta tabla las cirugías de recidiva y las pérdidas de seguimiento). Nótese, el uso de radioterapia hipofraccionada en monoterapia (sin quimioterapia) en dos casos. Esta estrategia es inhabitual y responde a la particularidad de ambos casos: el primer caso con cerebritis postoperatoria, en el que se contraindicó la temozolamida y segundo caso con debut postoperatoria de una leucemia aguda y pancitopenia severa.

Se registraron en la muestra seis casos de recidiva, para los cuales se individualizó el tratamiento ayudante: dos de estos casos recibieron un esquema ayudante típico de recidiva tumoral, otro de los casos recibió un esquema estándar, otro de los casos recibió un esquema paliativo y el último recibió tratamiento de soporte. Estos casos no se incluyen en la tabla 12.

Tabla 12: Tabla que resume la distribución de tratamientos oncológicos ayudantes en la presente muestra. Se incluyen exclusivamente aquellos pacientes con cirugías primarias y que han logrado iniciar el tratamiento (se excluye también, por tanto, las pérdidas de seguimiento y aquellos pacientes que fallecieron antes).

Esquema adyuvante	Definición	Prevalencia
Esquema con intención curativa		
Esquema estándar (Stupp)	Radioterapia (60Gy) + QMT 6 semanas + 6 ciclos de mantenimiento	70,3 % (45/64)
Esquema hipofraccionado (Perry)	Radioterapia (40Gy) + QMT 3 semanas + 12 ciclos de mantenimiento	18,8 % (12/69)
Esquema con intención paliativa		
Monoterapia QMT	6 ciclos de temozolamida	4,7 % (3/64)
Monoterapia de RDT	Radioterapia (40Gy)	3,1 % (2/64)
Esquema de soporte		
Terapia de soporte	Terapia médica paliativa	3,1 % (2/64)

Nótese que la mayoría de los pacientes reciben un esquema con intención curativa, lo que indica que en personas seleccionadas el estatus funcional previo al tratamiento oncológico es óptimo. El esquema hipofraccionado se administró a pacientes frágiles, añosos (> 70 años) o con estatus funcional bajo. El total de casos a los que se administró un esquema con intención paliativa o de soporte fue del 10,9% de los casos, lo que indica, de forma indirecta, la buena selección de los pacientes.

El tiempo medio desde la cirugía hasta el comienzo de la terapia adyuvante fue de 37,1 días [4 - 59]. El 25% de la muestra inició el tratamiento adyuvante más tarde de esta fecha, siendo las razones más habituales el pobre estado funcional del paciente (que se encontraba en régimen de rehabilitación) o las complicaciones infecciosas que requerían tratamiento antibiótico prolongado.

Hasta el momento de la escritura de esta tesis doctoral, se analizó la proporción de pacientes que finalizó el esquema adyuvante. La tabla 13 resume esta situación, y se aprecia que hasta un 43,6 % de los pacientes pudieron finalizar completamente el esquema de adyuvancia indicado. El resto no acabó completamente dicho tratamiento, siendo las razones principales la progresión de la enfermedad durante los ciclos de mantenimiento con temozolamida (25,45 %), la toxicidad hematológica (14,6 %) o el fallecimiento (10,9 %). Existieron 3 casos de pérdida de seguimiento durante la adyuvancia.

Tabla 13: Tabla que resume las principales situaciones por las que los pacientes no cumplieron con el esquema de terapia adyuvante completo. Fuente: Stata (version 15.1, StataCorp).

Finalización Adyuvancia	Freq.	Percent	Cum.
No, toxicidad hematológica	8	14,55	14,55
No, éxitus	6	10,91	25,45
No, progresión durante el esquema	14	25,45	50,91
Si	24	43,64	94,55
Pérdida de seguimiento	3	5,45	100
Total	55	100,00	

Hasta la fecha de escritura de la presente tesis, solamente 31 pacientes del total de la muestra (72) recibieron una terapia farmacológica de rescate tras la recidiva tumoral, representando éstos un 48,4 % de todas las cirugías primarias. Los fármacos de segunda línea más frecuentes fueron: a) bevacizumab en el 83,9 % (26/31), b) fotemustina en el 13 % (4/31) y c) temozolamida en el 3,1 % (1/31). El equipo médico tratante consideró al resto de pacientes de la serie no tributarios de terapias de rescates por presentar un mal estado funcional al momento de la recidiva tumoral.

5.1.7. Variables de seguimiento clínico y neurológico

Dada la agresividad de los GAG, el seguimiento clínico a lo largo de todo el estudio se vio marcado por un deterioro progresivo de las funciones neurológicas de muchos de los pacientes, así como la presencia de una alta tasa de mortalidad.

El análisis de la figura 30 es relevante y su interpretación superficial puede llevar a conclusiones erróneas. Esta figura muestra la evolución de la escala NANO, que representa la función neurológica integral, y de la escala de Karnofsky, que representa el estado funcional. El análisis

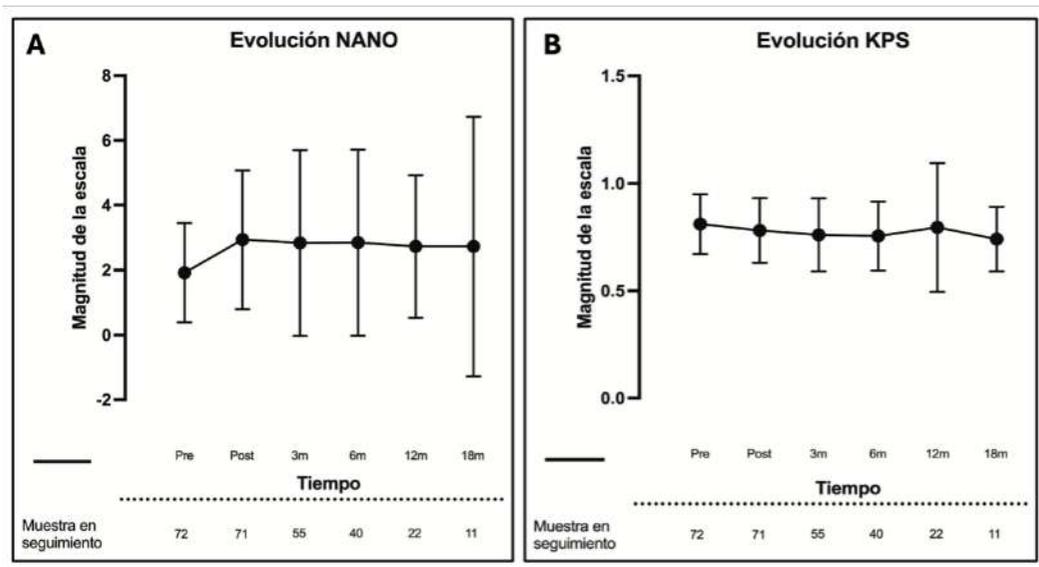


Figura 30: Gráfico de líneas combinado que muestra la evolución de la escala NANO (A) y del índice de Karnofsky (B) a lo largo de todo el seguimiento del estudio. Fuente: Graphpad Prism 9.4.1 y Microsoft® Power Point (versión 16.82).

sis de la escala NANO muestra cómo tras la cirugía, aparece un empeoramiento neurológico ligero que no logra recuperarse completamente a lo largo de todo el seguimiento. Respecto a la escala de Karnofsky, también existe un ligero empeoramiento funcional tras la cirugía. En ambas escalas se esperaría el deterioro neurológico y funcional progresivo de la muestra, cosa que aparentemente no ocurre. Sin embargo, cuando analizamos la figura con detenimiento existen dos detalles importantes que nos revelan el secreto de estos datos: a) el aumento de la desviación estándar (líneas verticales) hacia el final del seguimiento (12-18 meses) para ambas variables, lo que indica que si bien, siguen existiendo pacientes con buena función neurológica, comienzan a registrarse algunos con muy mala función neurológica, y b) la muestra en seguimiento (parte inferior de la figura), donde se aprecia la disminución de casos registrados a partir de los 6 y 12 meses de seguimiento. Por este motivo ambas se mantienen estables, dado que, debido a la alta tasa de fallecimientos, solo se registran en el seguimiento aquellos pacientes que aún siguen vivos y que suelen ser pacientes con un óptimo estado funcional neurológico. Para los GAG, el deterioro neurológico que conduce a la muerte, suele producirse en cuestión de 6-8 semanas, lo que impide registrar a muchos de estos pacientes en estos datos, con periodos temporales de registro de 3-6 meses.

La evolución de los déficit neurológicos a lo largo del tiempo también es un análisis necesario y se muestra en la figura 31.

Se aprecia como después del periodo posoperatorio (marca "0", en el eje de la X), la proporción de pacientes que se encuentran sin focalidad neurológica disminuye progresivamente

hasta los 12 meses tras la cirugía. Por el contrario, al registrar los dos focalidades neurológicas más frecuentes -afasia y hemiparesia de cualquier grado-, se aprecia una disminución de ambas a los tres meses de la cirugía, lo que representa la recuperación, postquirúrgica normal de esta enfermedad (ayudada de rehabilitación), pero, sin embargo, a partir de los tres meses, un empeoramiento progresivo de ambos síntomas. Nótese, que en el caso de la hemiparesia, el porcentaje de pacientes afectados, disminuye de forma importante a los 12 meses, este es un fenómeno parecido a lo que ocurría para las escalas NANO y KPS, es decir, los supervivientes a los 12 meses no tienen hemiparesia, por este motivo aparenta que la curva mejora.

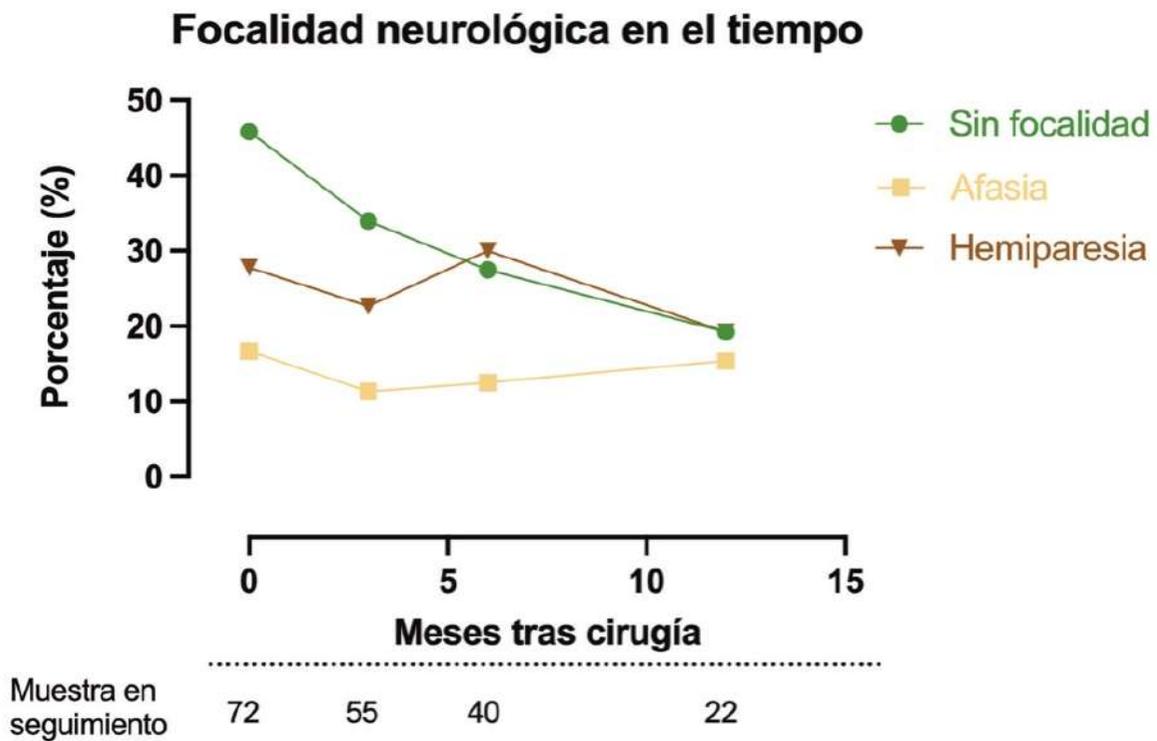


Figura 31: Gráfico de líneas que muestra la evolución de las focalidades neurológicas más frecuentes a lo largo del tiempo en la presente muestra. Fuente: Graphpad Prism 9.4.1 y Microsoft® Power Point (versión 16.82).

El tiempo medio de supervivencia libre de progresión fue de 4,6 meses [3,2 - 8,5, rango intercuartílico] y el tiempo medio de supervivencia global de la serie fue de 14,1 meses [7,4 - 25, rango intercuartílico]. La figura 32 muestra ambas curvas de supervivencia.

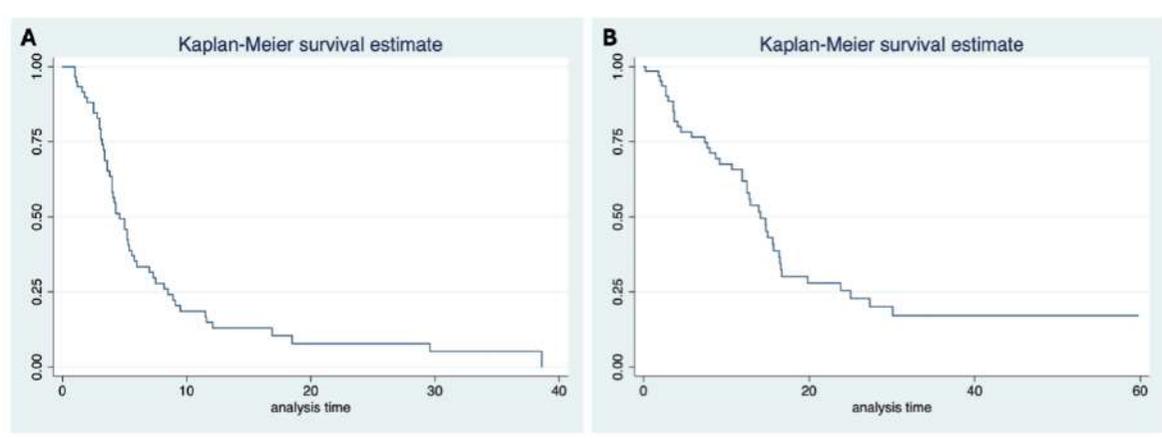


Figura 32: Gráficos que muestran las líneas de supervivencia (Kaplan-Meier) individuales para toda la serie. A) Supervivencia libre de progresión. B) Supervivencia global. Fuente: Stata (version 15.1, StataCorp) y Microsoft® Power Point (versión 16.82).

5.1.8. Variables de seguimiento radiológico

La evolución del seguimiento radiológico no ha sido fácil de registrar, dada la gran cantidad de cambios terapéuticos que ocurren a lo largo de los meses en el seguimiento de estos pacientes, así como la dificultad logística en muchos de estos pacientes para la realización de un seguimiento radiológico estricto. Se han intentado, sin embargo, registrar los criterios RANO (ver apartado de la introducción 3.2. Presentación radiológica y protocolo RANO) a lo largo de la evolución del presente estudio, registro que se muestra en la figura 33.

Se observa como a lo largo del seguimiento, la respuesta radiológica completa y parcial son poco probables, lo que responde a la naturaleza agresiva de esta enfermedad. La respuesta completa es del 0 %, a partir del 6º mes de seguimiento radiológico, mientras que la respuesta parcial es baja, y va disminuyendo hasta ser del 0 % a los 18 meses.

La enfermedad se encuentra estable radiológicamente entre los 6 y 12 meses tras el tratamiento ayudante, como se aprecia en la figura 30 por el aumento de la tasa de estabilidad y la disminución de la tasa de progresión entre estos periodos de tiempo. Sin embargo, a partir de los 12 meses, la tasa de progresión aumenta exponencialmente, provocando una disminución en espejo de la tasa de estabilidad.

El motivo de tan baja muestra de seguimiento para los criterios RANO es principalmente el tiempo de supervivencia de los pacientes necesario para realizar los controles radiológicos. Téngase en cuenta que la primera RM de control ambulatoria se realiza a los 3 meses tras acabar el protocolo Stupp (que dura 6 semanas), eso es, por tanto, una duración total de

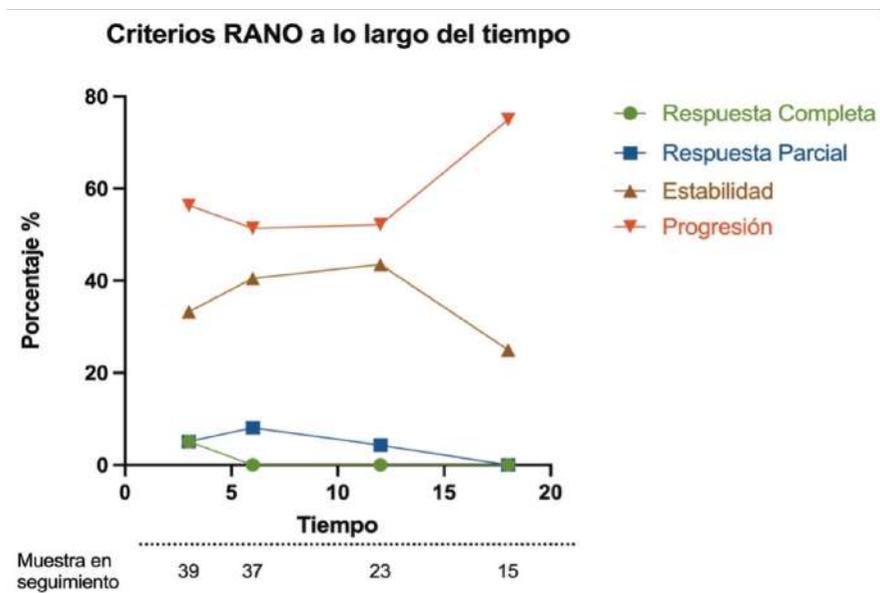


Figura 33: Gráfico de líneas que muestra la evolución radiológica de la serie a lo largo del tiempo. Fuente: Graphpad Prism 9.4.1 y Microsoft® Power Point (versión 16.82).

4,5 meses tras la cirugía. A estas fechas tras la cirugía muchos pacientes se encuentran en progresión radiológica o clínico (figuras 31 y 33) lo que dificulta los controles radiológicos. La segunda razón es la pérdida de seguimiento radiológico por el ingreso de muchos de estos pacientes en centros de larga estancia o paliativos, manteniendo, sin embargo, el control clínico telefónico.

En los primeros 3-6 meses de controles radiológicos tras el tratamiento ayudante se registró una tasa de 6-8 % de pseudoprogresión. Entre los 6-12 meses se reportó una tasa de 6,5 % de pseudorespuesta, en aquellos pacientes en tratamiento de segunda línea con bevacizumab. No se registró ningún caso de radionecrosis.

5.2. Análisis de supervivencia

Con objetivo de conocer qué variables están relacionadas con el aumento o disminución de supervivencia global en la presente muestra, se realizó un análisis de supervivencia de Cox individual para las siguientes variables: edad, mutación de IDH 1/2, estado de MGMT, codelección 1p/19q, KPS preoperatorio, NANO preoperatorio, ASA preoperatorio, proteínas totales preoperatorio, albúmina preoperatorio, volumen tumoral preoperatorio, presencia de infiltración endodimaria, porcentaje de resección tumoral y finalización de la adyuvancia. Para esta última se incluyeron aquellos pacientes que no pudieron finalizar la adyuvancia por motivos de toxicidad farmacológica, se excluyeron casos de progresión tumoral o muerte durante la adyuvancia, con objetivo de evitar redundancia en el análisis.

Aquellas variables con tendencia a la significancia en el análisis univariante ($p < 0,2$ en el test long rank) fueron incluidas en el análisis multivariante.

5.2.1. Análisis univariante

Los resultados del análisis univariante (tabla 14) muestran que la presencia de metilación de MGMT mejora la supervivencia global, mientras que las variables edad, mutación de IDH 1/2 y la finalización de la adyuvancia tienen tendencia a mejorar dicha supervivencia, pero sin significancia estadística.

Tabla 14: Tabla que resume el análisis de supervivencia (regresión de Cox) para cada una de las variables individuales. Fuente: Stata (version 15.1, StataCorp) y Microsoft® Power Point (versión 16.82).

Variable	Hard Ratio	Intervalo de Confianza	p-valor
Edad	1,01	0,99 - 1,04	0,16
IDH 1/2	0,21	0,03 - 1,55	0,13
MGMT	0,49	0,27 - 0,90	0,022 *
Codelección 1p/10q	0,65	0,17 - 2,7	0,56
KPS preoperatorio	1,18	0,13 - 10,5	0,88
NANO preoperatorio	1,02	0,83 - 1,26	0,87
ASA preoperatorio	1,05	0,61 - 1,82	0,85
Proteínas totales	0,97	0,91 - 1,03	0,37
Albúmina total	0,97	0,87 - 1,08	0,63
Volumen tumoral	1,00	0,99 - 1,01	0,89
Infiltración endodimaria	0,90	0,49 - 1,66	0,74
% resección tumoral	1,41	0,03 - 58,9	0,86
Finalización adyuvancia	0,70	0,54 - 0,92	0,09

5.2.2. Análisis multivariante

En el análisis multivariante se incluyen aquellas variables significativas o con tendencia a la significancia en el análisis anterior y aquellas que puedan ser clínicamente relevantes: edad, mutación IDH 1/2, mutación de MGMT, KPS pre-operatorio, % resección tumoral y finalización de la adyuvancia. La tabla 15 resume este análisis.

Se observa que ninguna de las variables mantiene significancia, debido probablemente a la pequeña muestra del presente estudio. En cuanto a IDH 1/2, dado que existen muy pocos

pacientes con IDH mutado, el modelo no puede extraer resultados concluyentes de esta variable.

Tabla 15: Tabla que resume el análisis de multivariante (regresión de Cox) para supervivencia global. Fuente: Stata (version 15.1, StataCorp) y Microsoft® Power Point (versión 16.82).

Variable	Hard Ratio	Intervalo de Confianza	p-valor
Edad	1,00	0,96 - 1,04	0,80
Mutación IDH 1/2		No suficientes datos	
Metilación MGMT	0,67	0,28 - 1,75	0,40
KPS preoperatorio	1,99	0,24 - 16,0	0,52
% resección tumoral	0,04	0,00 - 26,3	0,33
Finalización adyuvancia	0,51	0,16 - 1,60	0,25

5.3. Resultados inferenciales sobre test diagnóstico

5.3.1. Sensibilidad, especificidad, VPP y VPN

Para el cálculo de las principales variables estadísticas que definen la fiabilidad de un test diagnóstico, en este caso, el uso de la ECOin y el 5-ALA, se utilizaron tablas de contingencia (ver apartado 5.2 de Materiales y Métodos).

Hay que tener en cuenta que en el presente estudio todas estas variables fueron calculadas cuando se usaron ambas técnicas al final de la resección quirúrgica del tumor. Esto es importante apuntarlo, dado que estos parámetros pueden cambiar según el estadio de la cirugía en el que se utilicen ambas técnicas.

A continuación, se presentan las tablas de contingencia y los valores de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN para los datos de ECOin y 5-ALA aislados, y posteriormente los resultados en combinación.

5.3.1.1. Datos de ECOin para la presencia de tumor (tumor sólido e infiltración)

Las siguientes tabla de contingencia (tabla 16 y tabla 17), muestra los datos de sensibilidad, especificidad y valores predictivos para la ECOin para la presencia de tumor histológico de cualquier naturaleza (tumor sólido e infiltración). Se aprecia como esta técnica tiene un buen balance entre sensibilidad y especificidad. Teniendo en cuenta que patrón oro utilizado en el presente estudio son los datos histológicos, los resultados obtenidos son bastante sorprendentes.

Los resultados de las dos siguientes tablas se diferencian en la clasificación de positivo: en la primera tabla se incluyen como resultados positivos de la ECOin el resultado "positivo" y el "dudoso", es por tanto una interpretación global de la técnica, mientras que en la segunda tabla se excluye el resultado "dudoso".

Tabla 16: Tabla que resume el cálculo de sensibilidad, especificidad y valores predictivos para la ECOin, utilizando como patrón oro la presencia de tumor histológico. Fuente: Stata (version 15.1, StataCorp)

		Tumor histológico		Total
		Presente (Tumor sólido + infiltración)	Ausente (No Tumor)	
ECOin	Positivo (Positivo + Dudoso)	133	38	171
	Negativo (Negativo)	33	97	130
Total		166	135	301

Sensibilidad: 80,1 %	VPP: 77,8 %
Especificidad: 71,9 %	VPN: 74,6 %

Se puede apreciar que al considerar solamente los resultados claramente positivos derivados de la interpretación de la ECOin los valores de sensibilidad y especificidad se balancean, en particular aumenta considerablemente la especificidad a expensas de una leve disminución de la sensibilidad.

Tabla 17: Tabla que resume el cálculo de sensibilidad, especificidad y valores predictivos para la ECOin, utilizando como patrón oro la presencia de tumor histológico. Fuente: Stata (version 15.1, StataCorp).

		Tumor histológico		Total
		Presente (Tumor sólido + infiltración)	Ausente (No Tumor)	
ECOin	Positivo (Positivo)	103	17	120
	Negativo (Negativo)	32	94	126
Total		135	111	246

Sensibilidad: 76 %	VPP: 85,8 %
Especificidad: 84,7 %	VPN: 74,6 %

5.3.1.2. Datos de 5-ALA para la presencia de tumor (tumor sólido e infiltración)

Las dos siguientes tablas de contingencia (tabla 18 y tabla 19), muestra los datos de sensibilidad, especificidad y valores predictivos para la 5-ALA para la presencia de tumor histológico de cualquier naturaleza (tumor sólido e infiltración). Se aprecia que aunque la sensibilidad de la técnica es óptima, su especificidad es, en contraposición, deficiente.

En siguiente análisis es parecido al realizado anteriormente. En la tabla 18 se consideran los resultados "positivo" y "dudoso" como resultado positivo del 5-ALA, mientras que en la tabla 19 solo se analizan los resultados claramente positivos. Se aprecia, al igual que para la ECOin, que cuando solamente se consideran los resultados claramente positivos, los resultados de sensibilidad y especificidad mejoran significativamente.

5.3.1.3. Datos combinados del 5-ALA y de la ECOin

La primera aproximación al estudio de los resultados combinados de ambas técnicas es la tabla 20, donde se considera como resultado positivo de ambas técnicas, cualquier combinación derivada de las mismas: positivo y positivo; positivo y dudoso; débil y positivo; y débil y dudoso. Este sería un análisis global de los resultados combinados, que sin embargo, es una situación clínica irreal, dado que solamente puede existir en el ejercicio de la cirugía, cada una de estas combinaciones por separado para una determinada biopsia cerebral. Este análisis global, por tanto, tiene solo intención didáctica para la presente tesis doctoral.

El análisis valioso y con valor práctico es aquel que analiza cada una de estas combinaciones por separado (tablas 21-24). Por ese motivo, la primera tabla (análisis global) cuenta con un

Tabla 18: Tabla que resume el cálculo de sensibilidad, especificidad y valores predictivos para el 5-ALA, utilizando como patrón oro la presencia de tumor histológico. Fuente: Stata (version 15.1, StataCorp).

		Tumor histológico		Total
		Presente (Tumor sólido + infiltración)	Ausente (No Tumor)	
5-ALA	Positivo (Positivo + Débil)	141	57	198
	Negativo (Negativo)	25	78	103
Total		166	135	301
		Sensibilidad: 84,9 %	VPP: 71,2 %	
		Especificidad: 57,8 %	VPN: 75,7 %	

Tabla 19: Tabla que resume el cálculo de sensibilidad, especificidad y valores predictivos para el 5-ALA, utilizando como patrón oro la presencia de tumor histológico. Fuente: Stata (version 15.1, StataCorp).

		Tumor histológico		Total
		Presente (Tumor sólido + infiltración)	Ausente (No Tumor)	
5-ALA	Positivo (Positivo)	128	28	156
	Negativo (Negativo)	20	76	96
Total		148	104	252
		Sensibilidad: 86,5 %	VPP: 82 %	
		Especificidad: 73 %	VPN: 74,6 %	

total de 301 biopsias, mientras que la sucesivas tablas (análisis de combinaciones) analizan exclusivamente las biopsias de cada una de las combinaciones mencionadas anteriormente.

En la tabla 20 de resultados generales, se observa como existe un equilibrio entre sensibilidad y especificidad. La combinación de todas las posibles opciones de ambas técnicas, disminuye ligeramente la sensibilidad del 5-ALA (usado en solitario), pero mejora notablemente su especificidad.

La tabla 21 muestra los mejores resultados de la serie, dado que se ha seleccionado como resultado positivo el doble positivo para ambas técnicas, es decir, una fluorescencia de 5-ALA claramente brillante y una interpretación de la ECOin claramente positiva para tumor.

Tabla 20: Tabla que resume el cálculo de sensibilidad, especificidad y valores predictivos para la combinación de 5-ALA y ECOin, utilizando como patrón oro la presencia de tumor histológico. Aquí se incluyeron como resultado positivo todas aquellas opciones que potencialmente podían albergar tumor histológico. Fuente: Stata (version 15.1, StataCorp).

		Tumor histológico		Total
		Presente (Tumor sólido + infiltración)	Ausente (No Tumor)	
5-ALA + ECOin	Positivo	119	25	144
	<ul style="list-style-type: none"> • (Positivo + Positivo) • (Positivo + Dudoso) • (Débil + Positivo) • (Débil + Dudoso) 			
	Negativo	47	110	157
	<ul style="list-style-type: none"> • (Negativo + Negativo) 			
Total		166	135	301

Sensibilidad: 71,7 %	VPP: 82,6 %
Especificidad: 81,5 %	VPN: 70 %

De esta manera, los resultados de sensibilidad y especificidad son excelentes, teniendo en cuenta de nuevo que el patrón oro es la existencia histológica de tumor. Además, el resultado combinado, “positivo y positivo” fue el más frecuente de los resultados combinados, disponiendo por tanto de mayor número de datos para el análisis.

En la tabla 22, se muestran las biopsias con resultado combinado “positivo y dudoso”, Y se aprecia que la especificidad sigue siendo alta (más alta que la del 5-ALA usado en solitario), sin embargo, la sensibilidad comienza a descender. Los valores predictivos, sin embargo, se mantienen “decentemente” elevados (mayores del 75 %).

En las tablas 23 y 24 Se muestran los peores resultados de sensibilidad de toda la serie. Ambas tablas tienen en común que los resultados de 5-ALA son “débil”. Se observa que, aunque la especificidad se mantiene elevada, la sensibilidad y el valor predictivo positivo disminuyen drásticamente.

Las dos conclusiones inmediatas de estos resultados son dos: a) cuando se usan en solitario, el 5-ALA es más sensible que la ECOin para la detección de tumor cerebral (84,9 % vs 80,1 %), mientras que la ECOin es más específica que el 5-ALA (95,2 % vs 91 %), y b) la adic-

Tabla 21: Tabla que resume el cálculo de sensibilidad, especificidad y valores predictivos para la combinación de 5-ALA y ECOin, utilizando como patrón oro la presencia de tumor histológico. Aquí se incluyeron como resultado positivo todas aquellas opciones que potencialmente podían albergar tumor histológico. Fuente: Stata (version 15.1, StataCorp).

		Tumor histológico		Total
		Presente (Tumor sólido + infiltración)	Ausente (No Tumor)	
5-ALA + ECOin	Positivo • (Positivo + Positivo)	91	10	111
	Negativo • (Negativo + Negativo)	9	61	70
Total		100	71	171

Sensibilidad: 91 %	VPP: 82 %
Especificidad: 86 %	VPN: 87,1 %

Tabla 22: Tabla que resume el cálculo de sensibilidad, especificidad y valores predictivos para la combinación de 5-ALA y ECOin, utilizando como patrón oro la presencia de tumor histológico. Aquí se incluyen aquellas biopsias con resultados positivo y dudoso, respectivamente para ambas técnicas. El resto quedan excluidas del análisis. Fuente: Stata (version 15.1, StataCorp).

		Tumor histológico		Total
		Presente (Tumor sólido + infiltración)	Ausente (No Tumor)	
5-ALA + ECOin	Positivo • (Positivo + Dudoso)	19	3	22
	Negativo • (Negativo + Negativo)	9	60	69
Total		28	63	91

Sensibilidad: 67,9 %	VPP: 86,6 %
Especificidad: 95,2 %	VPN: 87 %

Tabla 23: Tabla que resume el cálculo de sensibilidad, especificidad y valores predictivos para la combinación de 5-ALA y ECOin, utilizando como patrón oro la presencia de tumor histológico. Aquí se incluyen aquellas biopsias con resultados positivo y dudoso, respectivamente para ambas técnicas. El resto quedan excluidas del análisis. Fuente: Stata (version 15.1, StataCorp).

		Tumor histológico		Total
		Presente (Tumor sólido + infiltración)	Ausente (No Tumor)	
5-ALA + ECOin	Positivo • (Débil + Positivo)	6	3	9
	Negativo • (Negativo + Negativo)	9	60	69
Total		15	63	78

Sensibilidad: 40 %	VPP: 66,7 %
Especificidad: 95,2 %	VPN: 87 %

Tabla 24: Tabla que resume el cálculo de sensibilidad, especificidad y valores predictivos para la combinación de 5-ALA y ECOin, utilizando como patrón oro la presencia de tumor histológico. Aquí se incluyen aquellas biopsias con resultados positivo y dudoso, respectivamente para ambas técnicas. El resto quedan excluidas del análisis. Fuente: Stata (version 15.1, StataCorp).

		Tumor histológico		Total
		Presente (Tumor sólido + infiltración)	Ausente (No Tumor)	
5-ALA + ECOin	Positivo • (Débil + Dudoso)	5	6	11
	Negativo • (Negativo + Negativo)	9	60	69
Total		14	66	80

Sensibilidad: 35,7 %	VPP: 45,5 %
Especificidad: 91 %	VPN: 87 %

ción de la ECOin al 5-ALA, mejoran mucho los valores de especificidad de este último, tal y como los autores hipotetizaban.

Los valores de VPP y VPN para el 5-ALA y la ECOin aislados no son muy altos, pero mejoran en combinación. Los valores más altos son para las combinaciones “positivo y positivo” y “positivo y dudoso”, que serían las combinaciones más útiles para el cirujano por mejorar sustancialmente el balanceado de ambos parámetros.

Cuando el resultado del 5-ALA es débil los diferentes parámetros se ven perjudicados, sobre todo la sensibilidad (característica más ligada al 5-ALA). Nótese que cuando la ECOin es “dudosa” en vez de “positiva” (tabla 22) también disminuye la especificidad del resultado (características más ligada a la ECOin).

Tras la interpretación global de estos análisis, es posible construir un algoritmo general para la toma de decisiones que es práctico y puede constituir una nueva forma de manejo quirúrgico de los tumores gliales de alto grado (ver capítulo Discusión).

5.3.2. Curvas de ROC

Las curvas de ROC son el patrón oro actual para determinar la capacidad diagnóstica de un test. Por este motivo es imprescindible conocer cada una de estas curvas para la ECOin y el 5-ALA y posteriormente construir una curva combinada. La comparativa entre las dos primeras y la última ofrecerá respuesta definitiva a la pregunta ¿es mejor realmente mejor la combinación de ambas técnicas, respecto a cada una de ellas por separado?

5.3.2.1. Curva de ROC de ECOin

La figura 34 muestra a la izquierda la curvas de ROC para la detección de infiltración, y a la derecha la curva de ROC para la detección de tumor (tumor sólido e infiltración conjuntamente), usando los resultados positivos y dudoso de la ECOin. Se aprecia como la capacidad diagnóstica de la ecografía disminuye para la detección de infiltración (menor área bajo la curva), penalizado sobre todo por una menor sensibilidad (curva izquierda desplazada hacia el valor 0:0 de la gráfica).

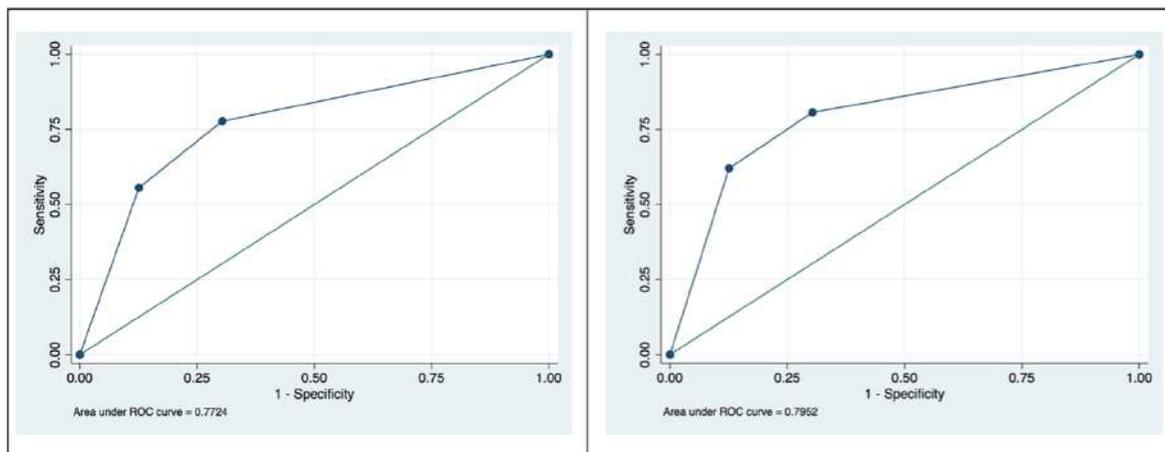


Figura 34: Curvas de ROC y áreas bajo la curva para la detección de infiltración y tumor usando la ecografía. Fuente: Stata 15.1 y Microsoft® Power Point (versión 16.82).

5.3.2.2. Curva de ROC de 5-ALA

La figura 35 muestra a la izquierda la curvas de ROC para la detección de infiltración, y a la derecha la curva de ROC para la detección de tumor (tumor sólido e infiltración conjuntamente), usando los resultados positivos y débil del 5-ALA. Se aprecia como la capacidad diagnóstica del 5-ALA disminuye para la detección de infiltración (menor área bajo la curva), penalizada sobre todo por una menor especificidad (curva izquierda desplazada hacia el valor 1:1 de la gráfica).

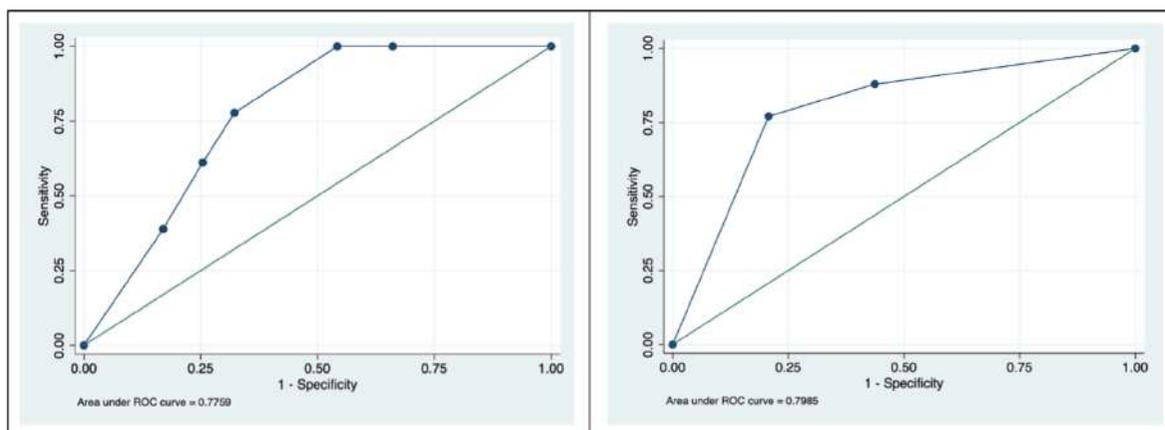


Figura 35: Curvas de ROC y áreas bajo la curva para la detección de infiltración y tumor usando el 5-ALA. Fuente: Stata 15.1 y Microsoft® Power Point (versión 16.82).

5.3.2.3. Curva de ROC combinada

La figura 36 muestra a la izquierda la curvas de ROC para la detección de infiltración, y a la derecha la curva de ROC para la detección de tumor (tumor sólido e infiltración conjuntamente), usando los resultados combinados del 5-ALA y de la ECOin (resultados positivos y débil/dudoso).

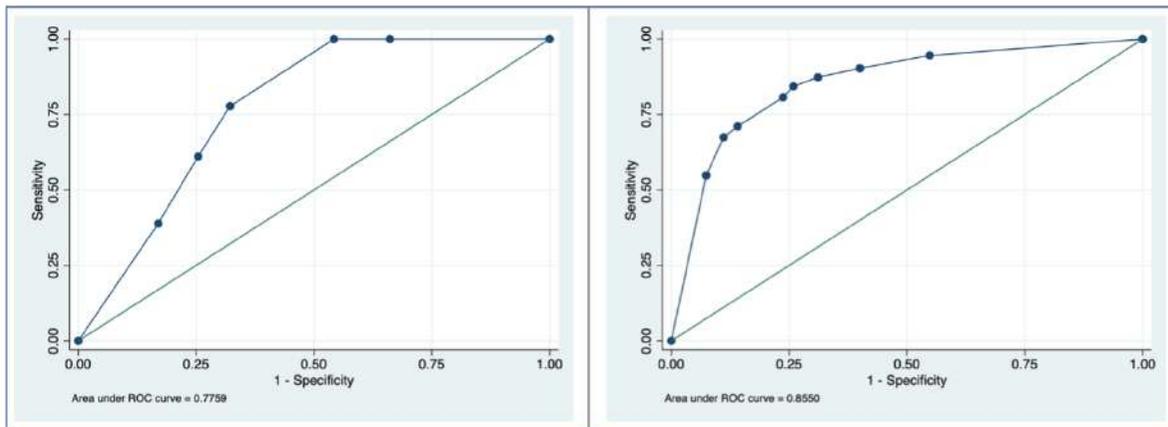


Figura 36: Curvas de ROC combinadas (uso de 5-ALA y ECOin) y áreas bajo la curva para la detección de infiltración (izquierda) y tumor (derecha). Fuente: Stata 15.1 y Microsoft® Power Point (versión 16.82).

Para la detección de infiltración se aprecia que la combinación de ambas técnicas (AUC: 0,77) no aporta gran valor diagnóstico en comparación con el uso aislado de la ECOin (AUC: 0,77), mientras que mejora el resultado de usar el 5-ALA aisladamente, aunque no de forma estadísticamente significativa (0,77 vs 0,67, chi-cuadrado: 3,48, $p=0,06$).

Para la detección de tumor (tumor sólido e infiltración) la combinación de ambas técnicas (AUC: 0,85) mejora claramente los resultados respecto al uso aislado de cada una de ellas de forma independiente (AUC para 5-ALA y ECOin de 0,79), siendo esta diferencia estadísticamente significativa (chi-cuadrado: 10,61, $p=0,001$ para la comparación combinación:5-ALA, y chi-cuadrado: 14,42, $p= 0,0001$ para la comparación combinación: ECOin).

En la figura 37 se aprecia la comparación de las curva combinada (curva roja) con cada una de las curvas simples (izquierda para 5-ALA, y derecha para ECOin) para la detección de tumor. Se aprecia como la curva roja en ambas casos presenta mayor área bajo la curva, que cada una de las curvas azules.

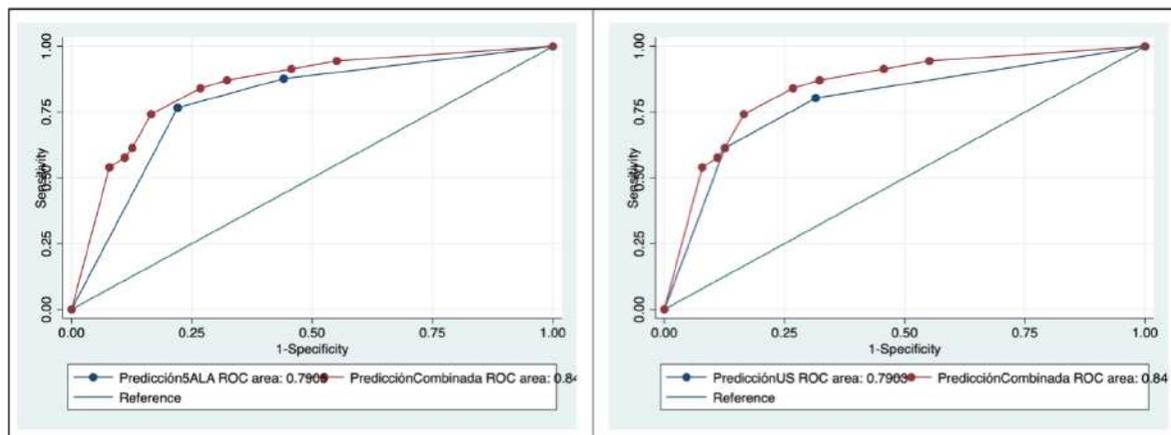


Figura 37: Curvas de ROC combinadas (uso de 5-ALA y ECOin) y áreas bajo la curva para la detección de tumor. Se compara el área bajo la curva de la estrategia combinada con el uso individual del 5-ALA y de la ECOin. Fuente: Stata 15.1 y Microsoft® Power Point (versión 16.82).

5.3.3. Algoritmo de Machine Learning y calculadora HGGPredictor

Se utilizan el conjunto de biopsias cerebrales para la generación de los modelos de Machine Learning ($n= 301$). Se divide la base de datos en muestra de entrenamiento (80 % de las observaciones: 247) y muestra de prueba (20 % de las observaciones: 54). Como base de los modelos, se utiliza una regresión lineal múltiple para predecir la variable “% tumor”. Posteriormente, se calcula la métricas de rendimiento “MAE” (“mean absolute error”) de cada uno de los modelos y se comparan entre ellas. El modelo con menor MAE es el mejor modelo estadísticamente hablando. Dado que no existen modelos predictivos de este tipo en la literatura, las variables utilizadas para su construcción fueron aquellas que podrían jugar un papel en la visualización ecográfica de los tumores, ya sea por evidencia indirecta en la literatura o por la experiencia clínica. La tabla 23 muestra los modelos generados, las variables explicativas utilizadas en cada uno de ellos, así como la métrica de rendimiento MAE.

En la tabla 25 se aprecia claramente que no existe una diferencia clínicamente significativa en el error medio absoluto entre los tres modelos (diferencias de error inferiores al 1 %), motivo por el cual el modelo 3 es el más adecuado por el criterio intrínseco de simplicidad (menor número de variables que añaden ruido al modelo). El código para la construcción del modelo 3 se puede encontrar en el Anexo VII.

Tabla 25: Tabla que resume los diferentes modelos de machine learning generador y las métricas comparativas entre ellos. Fuente: RStudio (version 2022.02.03 + 492, posit.co).

Modelo	Variable respuesta	Variabes explicativas	Mean Absolute Error (MAE)
Modelo 1	% Tumor	1. 5-ALA 2. ECOin 3. Edema tumoral 4. Volumen tumoral 5. Localización del tumor 6. Estado del gen MGMT	0,266
Modelo 2	% Tumor	1. 5-ALA 2. ECOin 3. Edema tumoral 4. Volumen tumoral	0,258
Modelo 3	% Tumor	1. 5-ALA 2. ECOin	0,262

Utilizando el modelo 3, se puede obtener el porcentaje de tumor en una determinada biopsia cerebral, teniendo los resultados de la ECOin y del 5-ALA, datos que se obtienen directamente en el quirófano, durante la resección quirúrgica. La figura 38 muestra estas predicciones.

		ECO in		
		POSITIVO	DEBIL	NEGATIVO
5- ALA	POSITIVO	61%	42%	33%
	DEBIL	37%	18%	10%
	NEGATIVO	37%	18%	9%

Figura 38: Figura que muestra todas las posibles combinaciones introducidas en el algoritmo y los resultados predichos. Fuente: RStudio (version 2022.02.03 + 492, posit.co) y Microsoft® Power Point (versión 16.82).

En la figura 38, se aprecia la coherencia del algoritmo, ya que la probabilidad de encontrar tumor en una determinada biopsia cerebral disminuye y aumenta plausiblemente con los

valores de ECOin y 5-ALA. Este modelo, que sirve como algoritmo de predicción en tiempo real, tiene un error medio (MAE: mean absolute error), de un 25 %. Esto significa que cualquier valor aportado por dicho algoritmo predice el valor real con una horquilla de 25 puntos por arriba y por abajo. Este es un error no despreciable (ver limitaciones), pero el algoritmo presente debe ser interpretado teniendo en cuenta que se está describiendo una variable histológica a partir de dos variables macroscópicas intraoperatorias, y que más que hacernos saber el porcentaje exacto de células tumorales de una determinada biopsia cerebral, nos sirve de guía para construir un verdadero algoritmo de trabajo a tiempo real en el quirófano (ver capítulo de Discusión).

Para aumentar la “amigabilidad” del algoritmo, se utilizó su estructura de código para construir la interfaz en formato “html” en forma de calculadora online que sea bautizado con el nombre de HGGPredictor (predictor de glioma de alto grado) y es de acceso libre (hggpredictor.com).

Para favorecer la compresión de los datos vertidos por el algoritmo se adjuntaron dos variables respuestas dicotómicas (si/no) adicionales que son a) la probabilidad de encontrar tumor sólido, y b) la probabilidad de encontrar infiltración. Se utilizó la misma metodología que para el modelo anterior, utilizando como base una regresión logística. Los datos de este modelo se adjuntan en el Anexo IX.

El modelo es significativamente adecuado para predecir la probabilidad de encontrar la presencia de tumor sólido e infiltración (modelos de regresión logística, $p < 0,0001$ en ambos casos). Sin embargo, la medida del efecto fue diferente para cada resultado. Se presentan aquí los estadísticamente significativos:

- Para la presencia de tumor sólido, el resultado “positivo” de 5-ALA mostró un OR de 4,05 [1,6 - 10,3, $p=0,002$], el resultado “positivo” de ioUS mostró un OR de 3 [1,2 - 7,4, $p=0,02$], y el resultado ioUS “negativo” mostró un OR de 0,41 [0,18 - 0,93, $p=0,03$]. Estos datos se basaron en un modelo de regresión logística.
- Para la presencia de infiltración, sólo el resultado “positivo” de 5-ALA mostró un OR de 5 [1,1 - 20] ($p=0,05$). Estos datos se basaron en un modelo de regresión logística.

En el Anexo X se muestra la interfaz de la calculadora HGGPredictor.



6 **Discusión**

6. Discusión

6.1. Discusión de datos demográficos

Los datos demográficos de la presente muestra se encuentran dentro de los límites de aquellos publicados en la literatura,⁴ aunque existen ligeras diferencias debidas a las características de la población local. Hay una ligera predominancia de hombres sobre mujeres compatible con otras series, sin embargo la edad media fue de 62,2 años es ligeramente mayor en nuestra muestra que lo reportado en la literatura (58 años según algunas grandes series americanas).⁸⁷ La edad de nuestra muestra es reflejo de las características regionales de la población local en España y particularmente en la zona central de la ciudad de Barcelona.^{4,88,89} Otros datos particulares de la población de la ciudad son un elevado porcentaje de personas frágiles como muestra la escala anestésica ASA, con un 47,8 % de la muestra incluida puntuando un nivel de ASA III, o la escala geriátrica de Rockwood⁸⁵ con un 40 % de la muestra incluida puntuando como “vulnerable”. Aunque los pacientes no presentaban procesos de desnutrición antes de la cirugía (proteína total en suero y albúmina normales) y se encontraban en un estatus funcional óptimo (KPS medio de 81 % antes de la cirugía) la situación de fragilidad o vulnerabilidad previa a la cirugía se ha asociado en series geriátricas a mayor morbilidad y complicaciones,⁸⁵ y es con este prisma como se deben interpretar los resultados posoperatorios del presente estudio, sobre todo aquellos relacionados con las complicaciones médicas o infecciosas. Además en este tipo de poblaciones debido su la fragilidad previa, y en parte también a la presencia de descompensaciones médicas posoperatorias, la posibilidad de ofrecer un tratamiento adyuvante tras la resección del tumor disminuye, dado que esto último solo puede hacerse en caso de mantener un estatus funcional óptimo.

En cuanto a la situación clínica previa a la cirugía, la muestra incluida presenta síntomas neurológicos leves (representado por una escala NANO de 1.9 puntos). Estos datos se deben en parte a un sesgo de selección debido a los propios criterios de inclusión del presente estudio: en general los pacientes tributarios de tratamiento quirúrgico resectivo son aquellos con mejor estado neurológico y con mejor estatus funcional. La situación contraria se relaciona con peor pronóstico neurológico y vital a priori y, por tanto, la decisión clínica consensuada es de realizar biopsia del tumor y posteriormente régimen de adyuvancia.¹²

La forma de presentación de la enfermedad en la presente muestra es muy similar a la reportada en la literatura,^{36,37} con un 54,3 % de los pacientes presentando síntomas directamente relacionados con la lesión o invasión por parte del tumor de regiones cerebrales con

funciones importantes (síntomas cognitivos, afasia, hemiparesia y hemianopsia). Por otro lado, solamente un 23,6 % de los casos se manifestaron con crisis epilépticas generalizadas o focales. Este patrón clínico de presentación en forma de focalidad neurológica más que en forma de crisis epilépticas es típico de lesiones gliales de alto grado, y se repite en la literatura³⁷ un dato interesante en la presente muestra es que muchos de los síntomas neurológicos descritos (hasta un 80 %) mejoraron al menos parcialmente con corticoterapia antes de la cirugía. Esto es debido a que la afectación neurológica es debida a compresión o edema vasogénico, y no a destrucción del tejido neurológico por el tumor, lo que a su vez significa que los síntomas de presentación no tienen por qué ser definitivos, y en muchos casos mejoran tras la cirugía.

La localización de los tumores descrita en esta serie es similar a aquella reportada por Hanif y col,³⁷ con la mayoría de los tumores localizados en la región temporal, frontal y temporal por este orden. Respecto al volumen tumoral, éste es similar al reportado en la literatura,³⁷ sin embargo, existen algunas excepciones en el presente estudio con tumores de gran tamaño (superior a 120 cm³), muchos de los cuales fueron diagnosticados y tratados durante el año de la pandemia COVID (año 2019-2020). En este período, debido a un retraso en la consulta de los pacientes, los gliomas de alto grado se diagnosticaban de forma tardía, siendo tumores de gran tamaño y muy sintomáticos.

En las pruebas preoperatorias se observa que el 87,5 % de los pacientes presentaron una resección superior al 90 %, y el 37,5 % de ellos resección completa. Este porcentaje de resección medio es alto y en concordancia con otras series de la literatura de centros de referencia.⁹⁰ Todos los tumores del presente estudio fueron operados por dos cirujanos, lo que aumenta la experiencia del equipo, mejorando, a su vez, el grado de resección tumoral.^{90,91}

6.2. Discusión de resultados clínicos, radiológicos e histológicos

En cuanto a la progresión radiológica tras la cirugía se aprecia un comportamiento de la serie muy lógico con estabilidad radiológica según los criterios RANO al principio del seguimiento postoperatorio, y aumento de la progresión tumoral al final del seguimiento. Nótese el bajo porcentaje de respuesta completa o incluso de respuesta parcial, fenómeno que denota la alta agresividad de estos tumores y su refractariedad a la adyuvancia en aquellos casos en los que quedan residuos tumorales.

Todos los tumores fueron de alto grado, dado que deben tener la característica de fluorescencia a 5-ALA. Por este motivo, la mayor parte de ellos son glioblastomas multiformes, el tumor glial de alto grado más frecuente en adultos.¹² El porcentaje de positividad de mutaciones

de MGMT y de p53 (50 % de metilación y un 62,5 % mutado, respectivamente) concuerdan con lo descrito en la literatura,⁸⁸ sin embargo solamente un 5,6 % de la muestra presentó mutación de IDH 1/2, un porcentaje ligeramente inferior al reportado en la literatura, que es de un 8-12 %.^{31,88} Esta diferencia, aunque no excesiva, puede ser debida a que la población estudiada es ligeramente más anciana que la media de algunas grandes series,⁸⁸ existiendo una menor proporción de gliomas secundarios (derivados de gliomas de bajo grado). Esto sitúa a la presente serie en un escenario particular, con tumores de mayor agresividad y menor respuesta innata a los tratamientos adyuvantes. Este datos, unido a la fragilidad de la muestra estudiada, podría conllevar unos resultados de salud inferiores a aquellos reportados en la población general.⁹²

En cuanto al tratamiento recibido, la mayor parte de los pacientes intervenidos en el presente estudio, provenían de la ciudad de Barcelona, área de referencia del hospital de la Santa Creu i Sant Pau, siendo la consulta al servicio de Urgencias, la forma de admisión más frecuente. Un 8,3 % de los pacientes fueron intervenidos para cirugía recidiva, porcentaje similar al descrito en la literatura.⁹³ Aunque el beneficio clínico de la cirugía de recidiva de un GAG está en discusión, existen reportes en la literatura sobre su uso beneficioso oncológico en casos seleccionados (recidiva focalidad con opciones de cirugía segura sin secuelas neurológicas).⁹⁴ En nuestro centro esta cirugía se indica tras la valoración multidisciplinar en el comité de tumores del sistema nervioso central.

La disminución de casos intervenidos en los años 2022 y 2023 atiende a criterios de inclusión en el presente estudio. En estos dos años se realizaron una mayor cantidad de cirugías con intención de cito reducción o biopsia, y no de resección total. Dado que en el presente proyecto se estudian los márgenes de recepción de la cavidad tumoral, solamente pudieron incluirse los casos con intención de resección completa.

6.3. Discusión de resultados quirúrgicos, adyuvancia y complicaciones

Respecto a la metodología de la cirugía y su grado de resección macroscópica, éstos se encuentran en consonancia con lo reportado en la literatura,^{90,91} con casi la mitad de los casos en los que no se puede lograr una resección macroscópica completa. Las dos causas más frecuentes que impiden esta recepción completa, son la cercanía a áreas cerebrales, con una función importante, y la invasión de vasos arteriales.

El momento de inicio de la adyuvancia tras la cirugía no está del todo claro, sin embargo se estipula el inicio más allá de las 4 semanas por razones de seguridad, pero no más tar-

de de 6 semanas, por el riesgo de recidiva de la enfermedad durante ese periodo de “no tratamiento”.⁹⁵ En la presente muestra, el tiempo medio de inicio de adyuvancia tras la cirugía fue de 37,1 días. Este dato es importante ya que se ha reportado en la literatura que la prolongación del inicio de la adyuvancia más allá de 6 semanas tras la cirugía (42 días), es un predictor individual de mal pronóstico.⁹⁶

Esto significa que en términos generales el circuito de tratamiento oncológico para tumores cerebrales es ágil en nuestros centros, y por tanto, los resultados de supervivencia libre de enfermedad y global no dependen de un retraso en el inicio de la adyuvancia.

Un 89,1 % de los pacientes pudieron recibir tratamiento combinado con quimioterapia y radioterapia, el único régimen que ha demostrado un cambio en la historia natural de la enfermedad.⁴³ De estos, un 70,3 % hicieron esquema estándar Stupp, y un 18,8 % hicieron esquema hipofraccionado Perry. A pesar de la fragilidad de la población estudiada, estas cifras son alentadoras, significando que una gran proporción de pacientes se encuentran aún en estado funcional óptimo a las 6 semanas de la cirugía (KPS medio de 78 %). Esto tiene que ver con la selección cuidadosa de aquellos casos candidatos para cirugía de resección tumoral completa.

Sin embargo, sí que es preocupante la proporción de pacientes que, por diversos motivos, no pudieron terminar el esquema de adyuvancia debido a progresión de la enfermedad durante el tratamiento (lo que obligó al equipo a suspender tratamiento y/o cambiar de línea terapéutica), debido a la toxicidad hematológica (típica de los alquilantes) o al fallecimiento antes de acabar la terapia. Los dos últimos datos tienen que ver, al menos en parte, con la fragilidad de la población estudiada, dado que a mayor fragilidad mayor morbimortalidad de la adyuvancia,^{92,97,98} mientras que el primero tiene que ver con la naturaleza agresiva de la enfermedad, que es resistente a la terapia oncológica, recidivando así el tumor antes de acabar el esquema.

Un estudio de la universidad de Copenhague⁹⁹ publicado en el año 2021 en la revista *British Journal of Cancer* demostró que la intervención geriátrica de los pacientes añosos con cáncer de colon mejoraba la tolerancia a la adyuvancia y aumentaba significativamente la proporción de pacientes que completaban el régimen pautado. A esta intervención previa se le conoce como pre-rehabilitación y también se ha demostrado útil para otro tipo de neoplasias como el cáncer de pulmón o el cáncer digestivo alto.¹⁰⁰ Siguiendo con el grupo de Copenhague, entre las actitudes que se aplicaron a estos pacientes se incluyeron cambios de medicación que pudieran suponer interacciones farmacológicas a corto-medio plazo (en el 62 % de los casos), evaluación y soporte nutricional (en el 51 % de los casos) y fisioterapia.

pia (en el 39 % de los casos). Estas medidas se aplicaron individualmente o en combinación según el caso particular. Hasta donde sabemos, el efecto de este tipo de intervenciones no ha sido reportado en la población con gliomas de alto grado, probablemente dada la baja incidencia de esta enfermedad, sin embargo, debido a que la supervivencia de vida aumenta progresivamente, es esperable que cada vez podamos ofrecer tratamiento oncológico a personas añosas con esta enfermedad. Dicho esto, este tipo de evidencia sería de extremada utilidad en este campo de la medicina.

En el 45,8 % de los casos, no existió ningún empeoramiento neurológico tras la cirugía. En el resto, el ligero empeoramiento neurológico registrado entra dentro de los parámetros esperados en este contexto. La focalidad neurológica leve de la función motora o del lenguaje fueron los síntomas más frecuentes. Este empeoramiento neurológico fue temporal en muchos casos, sin embargo otros pacientes no recuperaron completamente, sobre todo en lo que respecta a síntomas cognitivos-conductuales.

En el seguimiento evolutivo, conforme avanzan los meses tras la cirugía, los pacientes que se mantienen libres de focalidad neurológica son pocos, y aparecen problemas del lenguaje y motores debidos a la progresión de la enfermedad y la invasión de regiones cerebrales vecinas. Estos datos son similares a los reportados en la literatura,^{87,92} es por este motivo que la estrategia quirúrgica inicial debe ser la mejor y la única, situando al paciente con una máxima resección tumoral y sin secuelas neurológicas. Si posteriormente el estado funcional y neurológico de estos pacientes se deteriora tanto, el rescate quirúrgico no suele estar indicado.

Respecto a las complicaciones tras la cirugía, el grupo de Johns Hopkins publicó en el año 2016 los datos de la base americana de gliomas, con una muestra de 16.530 pacientes intervenidos.⁸⁷ En este trabajo a gran escala se reportó un 8,8 % de complicaciones totales, siendo las meramente quirúrgicas un 3,4 %. Además el grupo con complicaciones quirúrgicas presentaron mayor morbilidad, y mayor cantidad de complicaciones médicas, sobre todo infecciosas (neumonías e infecciones urinarias e infecciones de la herida).

En el presente estudio se registró un 13,8 % de complicaciones relacionadas con la cirugía y que requirieron algún tipo de intervención médica: 3 hemorragias parenquimatosas, 1 hemorragia subdural, 1 hematoma epidural, 2 casos de empiema subdural, 2 casos de cerebritis y 1 caso de hidrocefalia. Un 8,3 % presentaron complicaciones médicas, siendo las más frecuentes las infecciosas, entre las que destacaron 3 neumonías y 3 infecciones urinarias (una de ellas en forma de sepsis) . En la mayoría de estos casos los pacientes tenían más de 70 años.

En el estudio de Johns Hopkins la edad media de la muestra fue de 54 años, 8 años más joven que la media de la presente cohorte, con menos fragilidad y comorbilidad. Algunos autores han registrado que la probabilidad de complicaciones médicas en la cirugía de gliomas aumenta sobre todo en pacientes mayores de 75 años.¹⁰¹ Estos autores reportan una tasa de neumonías nosocomiales del 13 %. A su vez, y con respecto a pacientes más jóvenes de 75 años, también se reportan diferencias en la cantidad de personas que toleran y completan los regímenes de adyuvancia, con respecto a sujetos más jóvenes de 75 años, reafirmando de nuevo que la población anciana es una cohorte susceptible a complicaciones e intolerancias a los tratamientos.

En la presente serie el tiempo mediano de supervivencia libre de progresión fue de 4,6 meses, y el tiempo medio de supervivencia global fue de 14,1 meses. Este último parámetro es ligeramente inferior al reportado en la literatura (15-17 meses),⁴⁶ mientras que la supervivencia libre de enfermedad es muy inferior (7-8 meses).¹⁰² Aunque la presencia de metilación de MGMT fue factor protector para la supervivencia global en el análisis univariante, no se mantuvo su efecto en el análisis multivariante. La muestra relativamente pequeña impidió resultados más robustos.

Los resultados de supervivencia del presente estudio han sido replicados por otras series, sobre todo aquellas que se centran en poblaciones añosas y frágiles. Osawa y colaboradores¹⁰¹ demostraron que la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global es inferior en la población de edad superior a 75 años (9,1 y 15,8 meses, respectivamente). Baumgarten y colaboradores¹⁰³ también estudiaron el efecto de tratar a personas mayores de 75 años con resultados muy interesantes: la mediana de supervivencia global en el grupo de resección completa fue de 12 meses, muy inferior a los 15-16 meses reportados en la literatura para la población general.⁴⁶ En esta población también fue muy relevante en la supervivencia el estado funcional (KPS superior o inferior a 70), así como la capacidad de tolerar y completar el régimen de adyuvancia indicado.

En cualquier caso, para una cirugía segura y de máxima resección (objetivo último de la neurooncología) se han reportado en los últimos años diferentes estudios que confirman los beneficios de la tecnología intra-operatoria de asistencia la resección tumoral. A esto se refiere el trabajo de Hyde y colaboradores,¹⁰⁴ que concluyen que el uso de la RMi y el 5-ALA aporta ventajas en cuanto a la extensión de la resección respecto a la cirugía tradicional con "luz natural". Incluso en esta revisión se adjuntan algunos trabajos que concluyen que el uso de estas tecnologías podría comportar una mejoría de la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad, en base a una mayor tasa de resección completas.

Para entender los cimientos de cómo estas tecnologías funcionan es necesario remontarse a la estadística más esencial. En el caso de pruebas de imagen o técnicas diagnósticas, esta estadística es aquella que rodea al estudio de test diagnóstico, tal y como es la presente tesis doctoral.

6.4. Discusión de la capacidad diagnóstica del 5-ALA

Son muchos los estudios que intentan determinar la sensibilidad y especificidad del 5-ALA y la ECOin, siendo su metodología muy heterogénea y el patrón de oro variable también. En general en los estudios de 5-ALA el patrón oro suele ser la histología, mientras que en los estudios de ECOin el patrón oro puede ser la RM posoperatoria o la histología. Esta última apreciación es de extrema importancia, ya que define completamente el significado de los valores de sensibilidad y especificidad. En general los valores de sensibilidad y especificidad disminuyen (sobre todo el primero) cuando el patrón oro es la histología, dado que lo que se está buscando es la detección de células tumorales. Cuando esta comparación se realiza con restos tumorales en la RM cerebral posoperatoria, la identificación es de volumen de restos tumorales en cm^3 , un parámetro más robusto, pero también más burdo. Es por esto, que, si bien la histología “castiga” los resultados de los test diagnósticos, es considerada el patrón oro en este contexto.

En el presente apartado se discutirán los resultados obtenidos en el presente estudio de ambas técnicas aisladas, y siempre se compararán con los datos de la literatura donde se han utilizado la histología como patrón oro. En caso contrario, se especificará.

No existen en la literatura datos de sensibilidad, especificidad, VPP o VPN del 5-ALA utilizando la RM posoperatoria como patrón oro. Esto es así dado que los trabajos originales de Stummer y colaboradores⁷⁷ y los posteriores estudios que expandieron el uso de esta técnica, se basan en el uso de la histología como patrón oro.

Atendiendo a los mecanismos de acción del 5-ALA, se pueden razonar los valores de sensibilidad y especificidad de esta técnica: la fluorescencia es captada solamente por las células tumorales, sin embargo, el único requisito para el depósito de la fluorescencia (a parte de la presencia de tumor) es la apertura de la BHE. Este último hecho ocurre en relación con la presencia de células tumorales en el tejido, que, debido a la secreción de interleucina y factores inflamatorios, producen un aumento de la permeabilidad y la posibilidad de que moléculas como el 5-ALA puedan atravesar dicha barrera natural. Ahora bien, la apertura de la BHE no es equivalente a la presencia en ese mismo punto anatómico de células tumorales, ya que se ha visto que este fenómeno puede ocurrir milímetros o centímetros más allá de

los bordes del tumor sólido, donde existe microinfiltración tumoral o exclusivamente edema. Además, algunos autores han reportado que la fluorescencia 5-ALA podría acumularse en tejido cerebral inflamatorio, donde, a pesar de no existir células tumorales, la síntesis del grupo hemo está alterada, hecho que comportaría abundantes falsos positivos.¹⁰⁵ A pesar de ello, en el presente trabajo la cantidad de células tumorales, vasos tumorales y la presencia de neovascularización fue congruente (y significativa) con el grado de fluorescencia, como ha sido reportado por otros autores.^{105,106} Este dato no es novedoso, pero da validez de forma indirecta a la metodología de recogida de biopsias cerebrales.

Por otro lado, dado que el GAG es una enfermedad cerebral, su resección completa es imposible, y el objetivo de la resección quirúrgica es extirpar la masa tumoral captante de contraste RM cerebral. Sin embargo, es posible que la fluorescencia con 5-ALA sea positiva más allá de los márgenes del tumor sólido, es decir, la fluorescencia sería positiva para infiltración tumoral. De esta manera, perseguir de forma indefinida la fluorescencia hasta que ésta sea negativa, es una actitud peligrosa y que no tiene en cuenta la funcionalidad del tejido neurológico circundante al tumor. De hecho, Stummer, el autor que inventó esta molécula advirtió a la comunidad de neurocirujanos, poco después del trabajo original en el año 2006,⁶⁰ sobre el correcto uso del 5-ALA. El autor recomendaba la interpretación cauta e individual de la fluorescencia para las circunstancias específicas de cada paciente, teniendo en cuenta las características del tumor, el edema vasogénico circundante (visible en secuencias T2 y FLAIR), la sospecha de microinfiltración más allá de la masa sólida tumoral, o la cercanía de regiones altamente elocuentes.

Existen además trabajos dedicados a los falsos positivos del 5-ALA, donde se describe la positividad de la fluorescencia, más allá de los márgenes del tumor, o incluso en áreas de radionecrosis.¹⁰⁷

Con estos datos se intuye que el 5-ALA puede presentar alta sensibilidad para la detección de tumor e incluso de infiltración tumoral, pero puede carecer de especificidad, significando que en determinadas circunstancias puede presentar alta tasa de falsos positivos. Esta es la hipótesis de los autores de la presente tesis doctoral, hipótesis que está soportada por los resultados obtenidos: sensibilidad del 84,9 % y especificidad del 57,8 % para la detección de tumor (ya sea tumor, sólido o infiltración). En cuanto a los valores predictivos, el VPN es de 75,7 % y el VPP es de 71,2 %. Todos estos datos van en línea con lo argumentado anteriormente, y es que, si la fluorescencia es negativa, la probabilidad de que exista tumor en el tejido es baja, por el contrario, cuando la fluorescencia es positiva (y, sobre todo, si es débil) el manejo de la situación puede ser complicado. En esta última situación cuando el uso combinado con la ecografía aporta un valor interesante.

Existen referencias en la literatura con valores de sensibilidad y especificidad similares a los reportados en el presente estudio. Roberts y colaboradores¹⁰⁶ reportaron una sensibilidad del 75 %, una especificidad del 71 %, un VPP del 95 % y un VPN del 26 %. Los intervalos de confianza de la sensibilidad y la especificidad fueron de 65-82 % y 42-90 %, respectivamente. Aunque en este caso, el dato de VPN es inusualmente bajo, los resultados de este trabajo van en la línea de la argumentación de la presente tesis.

De forma muy interesante (dado que los autores no esperaban estos resultados), Schupper y colaboradores¹⁰⁸ obtuvieron, en un estudio multicéntrico, resultados muy similares, con una sensibilidad del 96,5 %, pero una especificidad del 29,4 %. Esto significa que existe una gran cantidad de falsos positivos cuando el 5-ALA es positivo o débil. Sin embargo, en este trabajo, los autores resaltan enormemente la alta sensibilidad del 5-ALA, pero pasan por alto su baja especificidad, lo que es de igual o incluso mayor importancia que la sensibilidad, sobre todo en la cercanía de áreas cerebrales elocuentes.

Por otro lado, trabajos más tradicionales reportan altos niveles de sensibilidad y especificidad que no se corresponden con lo dicho anteriormente. En un metaanálisis liderado por miembros de la universidad de Harbin en China¹⁰⁹ se reportaron niveles de sensibilidad y especificidad del 87 % y del 89 %, respectivamente. Uno de los problemas mayores de los metaanálisis para el estudio del 5-ALA es la heterogeneidad de los estudios al respecto, así como el uso de nomenclatura confusa, p. ej. la positividad del 5-ALA se divide en “positivo” y “débil”, sin embargo, la mayoría de los estudios no hacen uso de esta distinción, con lo que es posible que se estén mezclando resultados histológicos derivados de interpretaciones lumínicas diferentes (que, a su vez, son subjetivas). Un antiguo trabajo del año 2000 publicado en *Journal of Neurosurgery*¹¹⁰ es de los pocos en la literatura que reporta la diferencia entre 5-ALA “positivo” al que llaman “sólido” y 5-ALA “débil” al que llaman “vago”. Teniendo en cuenta esta diferencia los valores de sensibilidad y especificidad variaban: teniendo en cuenta ambos resultados como positivo la sensibilidad y especificidad eran de 95 % y 48 %, respectivamente, resultados muy similares a los de la presente tesis y a otros trabajos mencionados anteriormente (alta sensibilidad y menor especificidad). Sin embargo, si solo se tenían en cuenta los resultados positivos ambos valores se balanceaban con mejoría significativa de la especificidad (sensibilidad de 79 % y especificidad de 75 %). Este comportamiento de los datos es idéntico al reportado en la presente tesis doctoral, con mejoría de los valores de especificidad para el 5-ALA cuando se tenían en cuenta los resultados positivos exclusivamente (sensibilidad de 84,5 % y 86,5 %, y especificidad de 57,8 % y 73 %). Otro trabajo del mismo grupo que inventó el 5-ALA¹¹¹ sugería algo parecido cuando se tenía en cuenta la diferencia entre 5-ALA “positivo” o “débil”, y llegaron a dos conclusiones realmente intere-

santes: la primera es que el grado de fluorescencia estaba directamente relacionado con la cantidad de tumor que existía en la biopsia (a mayor fluorescencia mayor cantidad de células tumorales), y en segundo lugar, al analizar el grado de fluorescencia emitido por el 5-ALA usando espectrofotometría, los valores de sensibilidad y especificidad variaban enormemente según el umbral usado. Teniendo en cuenta que esta medición objetiva y cuantitativa de la fluorescencia no existe en la realidad (donde la fluorescencia es interpretada individual y subjetivamente), uno solo puede imaginar la enorme variabilidad de interpretaciones que, a su vez, alteraran los resultados de sensibilidad y especificidad.

Otro ejemplo de la variabilidad de resultados del 5-ALA es el estudio japonés de Kaneko y colaboradores,¹⁰⁵ que reportan una sensibilidad y especificidad del 5-ALA de 86 % y 92,3 % respectivamente. De nuevo los autores no diferencian el grado de fluorescencia interpretado, y a pesar de un gran número de biopsias analizadas (n= 217), existe una mezcla no especificadas de gliomas de diferente grado histológico (grado I, III, III y IV).

Existen diferentes razones obvias que explican la variabilidad de sensibilidad y especificidad del 5-ALA reportadas en la literatura, entre ellas se encuentran: a) la distinción de las diferentes intensidad de fluorescencia, así como su interpretación, que es completamente subjetiva y ligada a la experiencia del/la cirujano/a; y b) la inclusión de un grupo homogéneo de histológicas tumorales.

Sin embargo, en la opinión del autor de la presente tesis doctoral las dos razones más importantes (y que se añaden a las anteriores) para la variabilidad de estos resultados son: a) el 5-ALA es una molécula que se integra en el metabolismo del ser humano, por tanto, su expresión en el tumor dependerá de la interacción (farmacodinámica y farmacocinética) del fármaco con el/la paciente particular. A esto hay que añadirle la dosis de fármaco administrada o el momento exacto de administración, p. ej. si la cirugía se retrasa más allá de 3 ó 4 horas desde la administración del fármacos es posible que su degradación tisular favorezca un menor grado de luminiscencia a igualdad del resto de condiciones. Es este contexto también influye la cantidad de sueroterapia administrada al paciente, que diluye el fármaco y/o favorece su excreción renal acelerada, o el uso de corticoterapia y determinados fármacos anti-epilépticos, que pueden influir en el metabolismo del grupo hemo;¹¹² y b) la intensidad de la luminiscencia o el incluso el microscopio utilizado para emitirla. Como se ha mencionado anteriormente la protoporfirina IX, causante de la luminiscencia, es degradada en pocos minutos tras la exposición a la luz ultravioleta (fenómeno llamado fotobleaching), lo que puede alterar la interpretación de los resultados. Así, la intensidad de luz azul es un factor importante, pero lo son otros como la cantidad de cerebro (o mejor dicho tumor) expuesto a esta luz o incluso la cercanía del foco. En un bonito estudio publicado en el año 2019 por

Knipps y colaboradores¹¹³ se utilizaron diferentes fuentes de iluminación de luz azul, detectando que el uso de diferentes fuentes de luz azul, es decir un microscopio u otro (p.ej. Zeiss OPMI Pentero 900 o Leica M530 OH6), generaba diferentes grados de fluorescencia, lo que podría llevar al equipo quirúrgico a la interpretación de un resultado “positivo” por uno “débil” o viceversa.

Particularmente peligroso es la interpretación de un resultado “débil” –que puede traducir infiltración tumoral–, por un resultado “positivo”, lo que suscitaría el intento de resección de ese tejido tumoral, con el consiguiente riesgo neurológico en caso de cercanía de áreas cerebrales elocuentes. De forma evidente, este comportamiento de la fluorescencia podría alterar de forma significativa el resultado de los valores de sensibilidad, especificidad y valores predictivos de la misma. Por ese motivo, en la opinión del autor de esta tesis son importantes varios factores para permitir la reproducibilidad de los resultados obtenidos: 1) describir con detalle la forma de administración del fármaco y la población en cuestión, 2) describir con detalle el microscopio usado para la interpretación de la fluorescencia, y si es posible, usar solamente uno o que sean de la misma compañía, 3) que la interpretación de los datos de fluorescencia se haga siempre por las mismas personas, que hayan sido entrenadas en el uso de la fluorescencia¹, y por último 4) incluir exclusivamente gliomas de la misma estirpe histológica (idealmente gliomas de alto grado por su mayor captación de fluorescencia).

La presente serie ha sido interpretada por dos cirujanos habituados al uso de la fluorescencia, con dos microscopios de la misma compañía e idéntica longitud de onda para la luz azul (Kinevo Zeiss y Pentero Zeiss 900 OMPI) y bajo condiciones de administración homogéneas, registradas en el “protocolo Gliolan” del centro. Por último, se incluyeron exclusivamente gliomas de alto grado con intención de evitar el sesgo que otras histologías pudieran aportar a los resultados.

Con todo lo anterior se quiere transmitir que los resultados presentados aquí (y a pesar de todas las variables que están jugando un papel en el resultado final) son un reflejo cercano de lo que probablemente es la realidad. La veracidad de los resultados del 5-ALA de forma aislada son importantes para posteriormente interpretar los resultados de la combinación de esta técnica con la ECOin.

¹ Existe un entrenamiento oficial administrado por la compañía Gliolan® para el uso de esta tecnología. Los dos cirujanos que reportan los resultados de la presente serie (Cristian de Quintana Schmidt y Juan Ángel Aibar Durán) realizaron esta formación previo a la ejecución de las cirugías e interpretación de los resultados de fluorescencia. Ver Anexo VIII.

6.5. Discusión de la capacidad diagnóstica de la ECOin

El uso de la ECOin para el control de la resección tumoral comenzó a extender en los años 90 del siglo pasado con los primeros reportes del grupo del Dr. Unsgård.¹¹⁴ Posteriormente esta modalidad se extendió primero por el resto de los países de Europa y Asia, y actualmente está teniendo mayor penetrancia en EEUU. Su uso es de extrema utilidad para planificar la cirugía antes de la apertura dural,^{115,116} pero también -y más importante- para detectar los posibles residuos tumorales en el lecho quirúrgico y controlar así el grado de resección tumoral. Este es el objetivo final del presente trabajo, en el cual se calcula la capacidad diagnóstica de esta tecnología una vez terminada la resección del tumor bajo el “método tradicional” (uso de luz natural y técnica microquirúrgica clásica).

Algunos grupos como el suizo¹¹⁷ fueron más allá e intentaron demostrar que el uso de la ECOin podría aumentar la supervivencia global de los pacientes en los que se usaba (algo similar a lo que Stummer y otros grupos demostraron para el 5-ALA).^{77,118} Los resultados de este trabajo demostraron que el uso de la ECOin mejoraba la resección tumoral (disminuyendo la probabilidad de residuos) y esto impactaba (aunque de forma marginal) en un ligero aumento de la supervivencia global en pacientes con glioblastoma: 21,9 meses de supervivencia global en la cohorte donde se usó ECOin, comparado con 18,8 meses en la que no se usó esta tecnología. Para entender cuáles son las situaciones en las que se puede extraer mayor beneficio de esta tecnología, es importante conocer cuál es su comportamiento como herramienta diagnóstica.

En este sentido, y respecto a los resultados de la ECOin, tanto los resultados globales (los que suman resultado “positivo” y “dudoso”), como aquellos dedicados exclusivamente a los resultados positivos son, en la opinión del autor de esta tesis, grandes resultados. La sensibilidad es alta en ambos casos (superior al 75 %), con una especificidad muy balanceada. De nuevo, los valores de estos parámetros deben ser interpretados bajo la presunción de que se están intentando predecir parámetros histológicos (presencia de tumor), usando una técnica macroscópica y cuya interpretación está ligada a subjetividad.

Se aprecia, de forma parecida a lo que ocurría con el 5-ALA, que cuando se consideran solo aquellos resultados claramente positivos, la especificidad de la técnica aumenta considerablemente, como también lo hace su VPP. Esto es completamente lógico, ya que probablemente los resultados positivos evidentes son aquellos que menos interpretabilidad tienen, y a su vez, más probabilidad tienen de presentar tumor verdadero en la muestra histológica. De hecho, los resultados de la presente tesis reportan por primera vez que existe una congruencia entre el grado ecográfico y la cantidad de tumor y vasos tumorales contenidos en la

muestra. Esto puede explicarse porque a mayor habitualmente los tumorales más celulares y vascularizados (que son habitualmente más agresivos) tienden a generar más hiperecogenicidad, y por tanto son más tímidamente visibles a la exploración ecográfica.

Un interesante metaanálisis del año 2017¹¹⁹ se centró en estudiar los parámetros de sensibilidad, especificidad y valores predictivos para la ecografía y diferentes situaciones clínicas o incluso regiones geográficas. Incluyeron 14 estudios y 512 casos, con una sensibilidad y especificidad del 75 % y 88 %, respectivamente. Sin embargo, estos parámetros cambiarían radicalmente si los trabajos eran europeos o asiáticos: los datos globales de los europeos eran una sensibilidad de 66 % y una especificidad de 82 %, mientras que los asiáticos reportaban una sensibilidad de 73 % y una especificidad del 89 %. A su vez, estos parámetros eran diferentes –y de forma muy interesante–, según el grado histológico del tumor: para tumores de bajo grado ambos parámetros mejoraban significativamente (sensibilidad del 87 % y especificidad del 89 %), respecto a los estudios que incluían tumores de alto grado (sensibilidad del 76 % y especificidad del 75 %). Este último dato se explica porque los gliomas de bajo grado son lesiones cuya interpretación es mejor con la ECOin por su mayor grado de visibilidad, lo que ha sido reportado por nuestro grupo y otros.^{54,120} Con ello, es lógico que los valores de sensibilidad y especificidad mejoren. De ahí, que el primer elemento para tener en cuenta al interpretar los parámetros de prueba diagnóstica de un estudio de ECOin (a parte de la experiencia del cirujano/a), sea el tipo de tumor incluido y la homogeneidad de la muestra.

La sensibilidad y especificidad encontrada en nuestra muestra (80,1 % y 71,9 %) se acerca más a los valores de gliomas de alto grado reportados en este metaanálisis.

Otro dato interesante de este metaanálisis es que en aquellos trabajos con una muestra superior a 100, la especificidad mejora sustancialmente, respecto a aquellos en los que la muestra es inferior a 100 (especificidad de 94 % vs 77 %, respectivamente), sin embargo (y de forma muy interesante), la sensibilidad se comporta al revés: es menor en trabajos con mayor muestra (66 % vs 81 %). Esto es, aquellos operadores más experimentados tienen mayor especificidad y menor sensibilidad. Una prueba de estas características es más útil cuando su resultado es negativo (por que tiene una menor tasa de resultados falsos negativos), y tiene menos valor cuando es positivo (por su alta tasa de falsos positivos). Esto probablemente tiene que ver con que cuando uno sabe utilizar esta técnica entiende y sabe que múltiples parámetros pueden alterar su resultado positivo (profundidad del tumor, artefacto ultrasónico habitual de las cavidades líquidas, edema peritumoral...), y es por eso por lo que el valor positivo es interpretado con cautela por el operador. Sin embargo, un resultado negativo (ausencia de tumor) es altamente probable que sea cierto. En general, el aumento de

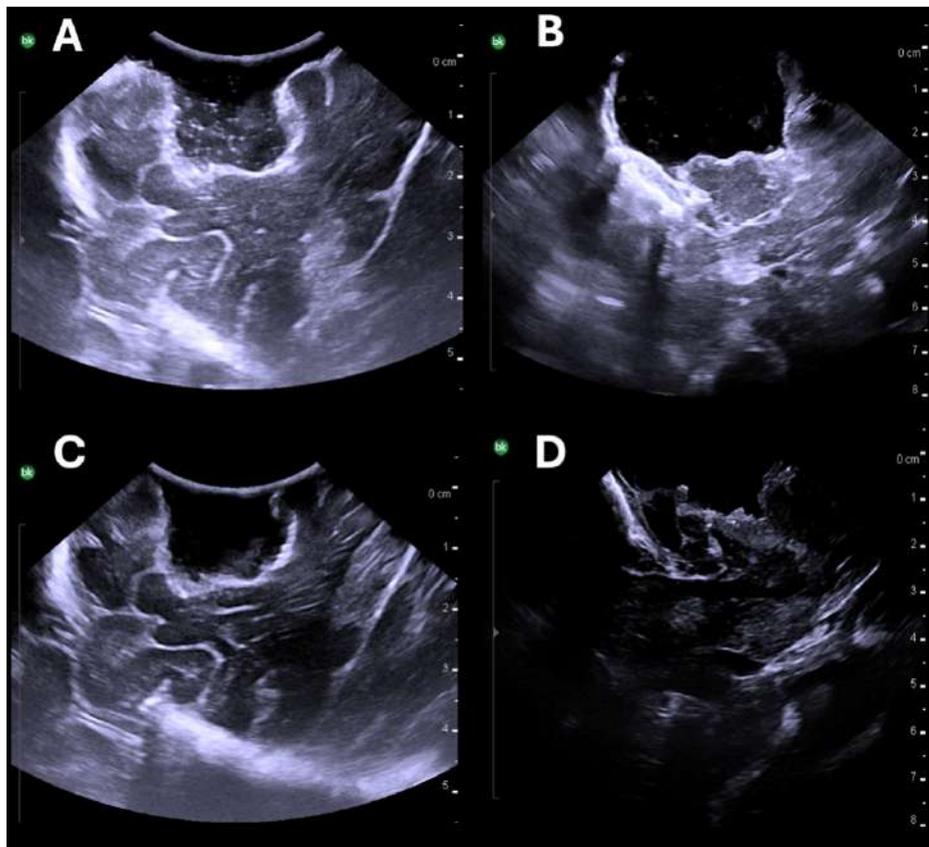


Figura 39: Imagen intraoperatoria que muestra el artefacto tipo “sombra acústica” en el fondo de la resección quirúrgica. A y B). Secuencias ecográficas de final de resección quirúrgica donde se aprecian diferentes imágenes hiperecogénicas en el lecho quirúrgica y sobre todo en los giros (imágenes blancas lineales) cercanos al lecho quirúrgico. C y D) Secuencias ecográficas donde la cavidad quirúrgica ha sido rellenada con líquido de acoplamiento acústico. Se aprecia la misma imagen que en las secuencias superiores, pero existe mucho menos artefacto de hiperecogenicidad: se aprecian los surcos ligeramente hiperecogénicos, pero el tejido cerebral entre ellos es hipocogénico, sin signos de restos tumorales. Fuente: Imágenes cedidas por el Dr. Unsgård y su equipo.

especificidad con el ajuste de la sensibilidad (disminución) es el comportamiento habitual de la experiencia en las pruebas diagnósticas sometidas a subjetividad. Otros ejemplos lo constituyen.

En esta técnica la sensibilidad está limitada por el artefacto ecográfico de la cavidad quirúrgica (figura 39) que afecta a todas las cirugías, pero sobre todo está presente en casos de lechos quirúrgicos profundos o muy amplios.¹¹⁶ Este artefacto ocurre dado que la cavidad quirúrgica (rellenado con suero fisiológico o Ringer Lactato) presenta un índice de refracción diferente al cerebro, con lo cual en la intersección suero-cerebro se produce un cambio de ángulo de las ondas sónicas, lo que genera una sombra acústica hiperecogénica de la cavidad.⁸⁴ Esta imagen se interpreta como artefacto y dado que se encuentra alrededor de la cavidad quirúrgica impide en muchas ocasiones la correcta interpretación de los restos tumorales, que también se encuentran en los límites de la cavidad quirúrgica.

En la práctica diaria de esta tecnología existen diferentes trucos para disminuir este artefacto, o (en caso de no poder disminuirlo) formas de tenerlo en cuenta e interpretar la imagen a pesar de su presencia.⁸⁴ Entre estas técnicas destaca limpiar el lecho quirúrgico de sangre y cualquier material quirúrgico que genera artefacto acústico (lentinas quirúrgicas, Floseal® u otros hemostáticos), mantener la cavidad siempre llena de suero dado que las burbujas de aire pueden generar aún más artefacto o mantener la sonda lo más ortogonal posible al fondo del lecho quirúrgico. Todas estas técnicas son útiles, pero desde luego la de mayor utilidad es disminuir la distancia entre la sonda y el fondo de la cavidad quirúrgica, por este motivo existen las ondas lineales (como la utilizada en este trabajo) que son de menor tamaño y pueden caber dentro de la cavidad quirúrgica. Estas sondas tienen mucha precisión espacial, pero baja penetrancia del ultrasonido (ver Introducción), y a su vez, disminuyen mucho el artefacto por presentar un contacto casi directo con los bordes de la cavidad quirúrgica.⁷⁶ Es por eso, que siempre al final de la resección esta sonda es utilizada con la intención de finalizar el estudio ecográfico antes de dar por terminada la cirugía oncológica.

Finalmente, el Dr. Unsgård y su grupo de trabajo en Trondheim (Noruega) están actualmente trabajando para la aprobación por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) de una solución de acoplamiento acústico cuyo índice de refracción es muy parecido al del propio cerebro sano, lo que evitaría en gran medida este artefacto.^{121,122} Existen estudios preliminares sobre seguridad de esta solución (al ser tratado como un fármaco la regulatoria al respecto es realmente complicada)¹²² y recientemente el autor de esta tesis doctoral ha colaborado en la segunda fase de este proyecto europeo en el que participan diferentes centros internacionales, y donde se pretende demostrar (mediante una evaluación ciega de imágenes de ECOin) el beneficio de esta solución al reducir dicho artefacto y permitir una mejor valoración de restos tumorales. Los resultados completos aún no están publicados, pero las interpretaciones preliminares¹²¹ sugieren unos resultados muy prometedores, cuyo concepto podría incluso ser extrapolado a otros campos de la medicina. Probablemente esta solución mejorará enormemente la sensibilidad de la ECOin, sin perjudicar su especificidad.

El comportamiento de la ECOin durante el proceso quirúrgico solamente ha sido reportado por el grupo de Trondheim,¹²³ un trabajo muy interesante que demuestra que la sensibilidad y la especificidad de la técnica varía según el momento de la resección en la que se mide (de forma lógica), y es interesante cómo estos dos parámetros varían de forma tan significativa: antes de la resección tumoral ambos parámetros son del 95 %, en mitad de la resección la sensibilidad es del 88 % y la especificidad del 42 %, y al final de la resección (como en el caso de la presente tesis doctoral) la sensibilidad fue del 26 % y la especificidad del 88 %. En este trabajo se incluyeron 19 pacientes y 301 biopsias, todos con glioblastoma y utilizándose la

histología como patrón oro, en definitiva, un estudio muy similar a la presente tesis doctoral, pero estudiando las tres etapas del proceso quirúrgico (también descritas en Introducción). Aunque nuestros resultados muestran una mayor sensibilidad, el comportamiento de esta herramienta es similar: mayor especificidad que sensibilidad al final de la resección. Hay que decir que en aquella época (2007), y a pesar de la experiencia del equipo (uno de los más experimentados a nivel mundial), las máquinas ecográficas no eran de excelente calidad, lo que seguro perjudicó la sensibilidad.

Por tanto, en el momento actual y hasta la aprobación de este tipo de tecnología, la única manera de mejorar los resultados de la ECOin es utilizando otra técnica intraoperatoria compatible con la misma, es decir, que sea rápida, ágil y que no perjudique o interfiera directamente en la interpretación de los resultados ecográficos. En este sentido, la combinación de 5-ALA y ECOin es ideal por ser ambas técnicas rápidas, en tiempo real (no necesidad de detener la resección quirúrgica) y por ser complementarias diagnósticamente hablando: simplificando, 5-ALA sensible y ECOin específica. Los resultados de la presente tesis doctoral confirman que la capacidad diagnóstica de ambas técnicas combinadas es mayor que la de cada una de ellas por separado. Al añadir el uso de la ECOin al 5-ALA, el conjunto mejora en especificidad y mantiene una más que óptima sensibilidad. Cuando analizamos detalladamente los resultados, la combinación de ambas técnicas tiene su máximo valor cuando los resultados de estas son negativos. Esto se deduce de la alta especificidad y el alto, valor predictivo negativo de prácticamente todas las combinaciones. Por el contrario, las combinaciones positivas con mayor valor son “positivo y positivo” y “positivo y dudoso”, por su alta/moderada sensibilidad y su alto valor predictivo positivo. Por último, cuando en el conjunto, la fluorescencia es interpretada como “débil”, el beneficio de la combinación con la ECOin no está tan claro, debiendo de interpretarse cada situación de forma individual, y teniendo, en esta particular situación, mucha relevancia la experiencia personal del/la cirujano/a con la ecografía.

6.6. Discusión de la capacidad diagnóstica de la combinación 5-ALA-ECOin

En la tabla 26 se puede observar el conjunto de valores de sensibilidad, especificidad y valores predictivos de ambas técnicas y su combinación. El equilibrio entre sensibilidad y especificidad es muy importante: valores altos de sensibilidad y especificidad significan tasas más bajas de valores falsos positivos y negativos, respectivamente. Se debe tener en cuenta que, al combinar ambas técnicas, el máximo beneficio para la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos viene con el resultado “positivo + positivo”. El resultado “positivo + dudo-

so” también proporciona buenos resultados ya que la especificidad y los valores predictivos siguen siendo bastante altos (aunque existe un aumento de los falsos positivos debido a la disminución de la sensibilidad). El beneficio de ambas técnicas no está tan claro cuando hay fluorescencia “débil”: la especificidad y el VPN son altos, sin embargo, la sensibilidad y el PPV disminuyen drásticamente. En estos escenarios todavía hay alguna interpretación valiosa: los valores negativos son muy útiles dada la baja tasa de resultados falsos negativos.

Tabla 26: Valores diagnósticos de sensibilidad, especificidad y valores predictivos de 5-ALA, ioUS y su combinación. La comparación de estos resultados (valor negativo en la tabla de contingencia) es la ausencia total de tumor histológico. Por otro lado, el valor positivo es la presencia de cualquier tipo de tumor: tumor sólido e infiltración combinados. *Los resultados globales se refieren a todas las posibilidades antes mencionadas juntas. Fuente: y Microsoft® Power Point (versión 16.82).

Modalidad de imagen	Imaging values	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
5-ALA	Positivo	86,5 %	73 %	82 %	79 %
	Positivo & Débil	84,9 %	57,8 %	71,2 %	75,7 %
ECOin	Positivo	80,1 %	71,9 %	77,8 %	74,6 %
	Positivo & Dudoso	76 %	84,5 %	85,8 %	74,6 %
5-ALA + ECOin	Positivo + Positivo	91 %	86 %	82 %	87,1 %
	Positivo + Dudoso	67,9 %	95,2 %	86,6 %	87 %
	Débil + Positivo	40 %	95,2 %	66,7 %	87 %
	Débil + Dudoso	37,5 %	91 %	45,5 %	87 %
	Resultados globales*	71,7 %	81,5 %	82,6 %	70 %

Los resultados de la fila “resultados globales” no son representativos de ningún resultado real, pero al interpretarla se puede obtener información sobre cómo se “comporta” el 5-ALA con la combinación de ECOin. Tenga en cuenta que, en general, la sensibilidad del 5-ALA tiende a disminuir (84-86 % a 71,7 %), mientras que su especificidad aumenta (57-73 % a 81,5 %). Esto es claramente obra de la ECOin.

De un punto de vista práctico una alta especificidad es importante cuando la resección tumoral está cerca de un región cerebral elocuente (el 50 % de las veces), es en estas situaciones cuando la combinación de ambas técnicas es más útil. Allí donde los márgenes tumorales no contactan con regiones delicadas, una alta sensibilidad y baja especificidad conllevaría probablemente una resección más allá de los límites radiológicos del tumor (resección supramarginal). En estos casos, sin embargo, ¿para qué usar si quiera ninguna técnica intraoperatoria?

En base al conjunto de los resultados presentados aquí se puede construir el primer algoritmo basado en la interpretación de los hallazgos intraoperatorios de 5-ALA y de ECOin, que ayude a guiar la resección quirúrgica. Las figuras 39 muestra los diferentes escenarios de interpretación de los resultados de 5-ALA y de ECOin. Se ha colocado primero la interpretación del 5-ALA dado que éste es una herramienta que se utiliza para guiar la resección del GAG, mientras que la ECOin se utiliza sobre todo al final de la resección. De esta manera este orden es lógico y se utiliza en la práctica clínica. Los algoritmos de esta figura han sido inferido de los resultados conjuntos de sensibilidad, especificidad y valores predictivos, sin embargo siempre debe tenerse en cuenta los dos siguientes puntos: el 5-ALA es una técnica de superficie, es decir solamente existirá fluorescencia si no existe nada entre el observador y el tumor, p.ej. sangre o suero fisiológico, mientras que la ECOin es una técnica de profundidad, es decir nos permite interpretar más allá de la cavidad quirúrgica y a pesar de la sangre en el lecho quirúrgico. Con esto decir, que sí existe sangre en la cavidad quirúrgica el 5-ALA puede ser negativo, mientras que la ECOin será muy claramente positiva. Esto ya no puede ser predicho por ningún algoritmo, y depende de la pericia del/la operador/a. Un posible algoritmo de acción durante el proceso operatorio, y basado en los resultados de la presente tesis doctoral, se detalla en la figura 40.

Muchos son los trabajos que estudian la combinación del 5-ALA con la RMI y sus ventajas. Entre estos trabajos destacan el de Gessler y colaboradores¹²⁴ que demuestran en una cohorte de 32 pacientes con GAG cómo la combinación de estas dos técnicas aporta ventajas al ser técnicas complementarias: en el 59,4 % de los casos la resección quirúrgica continuó debido a los resultados encontrados con el 5-ALA o con la RMI (y a veces a resultados coincidentes por las dos técnicas). La sensibilidad y especificidad de ambas técnicas fue muy similar (utilizando como patron oro la histología): para el 5-ALA sensibilidad y especificidad del 70 % y especificidad del 100 %, y para la RMI del 75 % y del 100 %, respectivamente. En esta misma línea, una famosa revisión sistemática del grupo de Stummer¹²⁵ también resalta las ventajas del uso combinado de ambas tecnologías, y reafirman claramente que la fluorescencia del 5-ALA va más allá de los límites del tumor captante de gadolinio. Esto, puede compensarse con el uso de una técnica de imagen como la RMI, aunque los propios autores reconocen que esta tecnología es cara y poco disponible en la mayoría de los centros. Como reflexión final, los autores sugieren el interés de estudiar el uso combinado de la ECOin y el 5-ALA.

Paralelamente, y también muy interesante, es el trabajo de Coburguer y colabores¹²⁶ publicado en 2016 en la revista *Neurosurgery*, que sirvió como idea piloto para la construcción de la presente tesis doctoral. En este trabajo el grupo alemán (conocido por tener una potente

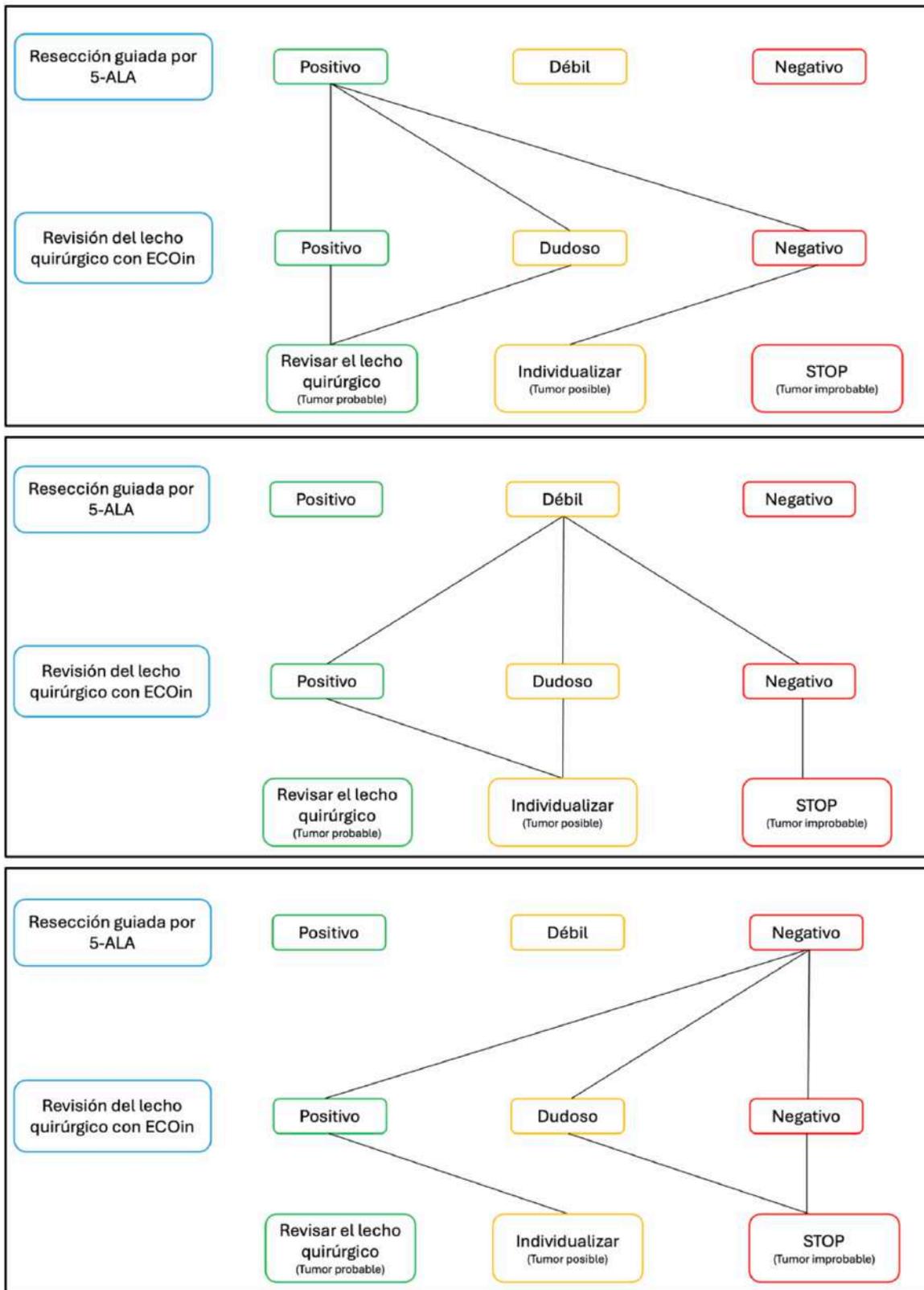


Figura 40: Se aprecia como los resultados del 5-ALA son modulados por los resultados de la ECOin, y es la interpretación conjunta e individual de los mismos lo que da valor al conjunto. Este tipo de algoritmos, aunque simplista, puede ayudar enormemente durante la cirugía de estos tumores. Fuente: Microsoft® Power Point (versión 16.82).

línea de investigación en ECOin) quiere comparar los resultados diagnósticos de las tres modalidades tecnológicas: 5-ALA, RMi y ECOin. Para ello utilizan la histología como patrón de oro y dividen también la cantidad de tumor de la muestra en “no tumor” (0 % células tumorales), “infiltración” (< 20 % células tumorales), o “tumor sólido” (\geq 20 % células tumorales). Aquí los autores estudiaron 33 pacientes y 99 biopsias cerebrales del lecho tumoral y compararon los resultados de las tres pruebas de imagen. De forma muy interesante el 99 % de las biopsias fueron positivas para tumor (57 % tumor sólido y 42 % infiltración), mientras que para esos hallazgos histológicos los resultados de resección completa fueron del 49 % para para la RMi, del 17 % para el 5-ALA y del 21 % para la ECOin. Estos resultados indicaron que la RMi fue la prueba con menor sensibilidad para la detección histológica de tumor, mientras que el 5-ALA y la ECOin podrían ser similares. Por tanto, debido a estos resultados y al hecho de que la realización de la RMi es costosa en dinero y tiempo, es más que lógico que la combinación del 5-ALA y la ECOin podría suponer ventajas evidentes en el campo de la neurooncología. Este análisis de la literatura y bajo la experiencia clínica fue lo que suscitó el razonamiento para realizar la presente tesis doctoral.

Al mejor conocimiento del autor del presente proyecto, solamente existen tres trabajos que de una forma más o menos directa han estudiado los beneficios de combinar el 5-ALA y la ECOin. Por ser objeto de comparación con los resultados de la presente tesis doctoral, el análisis de estos trabajos se detalla en la tabla 26.

Todos estos trabajos tienen en común la falta del estudio histológico como patrón de oro. La alternativa es el uso de la RM postoperatoria, lo que tiene claras limitaciones, entre ellas la subjetividad de su interpretación o la propia calidad de la imagen, que puede llevar a errores diagnósticos en caso de no ser óptima. Y, en general, son trabajos descriptivos sin un objetivo primario claro salvo la descripción de la experiencia propia en el uso combinado de ambas tecnologías. Se describen el grado de resección tumoral (medido en esa RM postoperatorio), así como las complicaciones quirúrgicas o el estado funcional de los pacientes al final del seguimiento, siendo todas éstas, variables indirectas sobre la validez diagnósticas del 5-ALA y de la ECOin.

En contraposición, la presente tesis consta de un objetivo primario muy claro: demostrar que la combinación de ambas técnicas es mejor que cada una de ellas independientemente. Y para hacer esto, no hay otra manera mejor que analizando los resultados objetivos de un test diagnóstico, es decir comparar la sensibilidad, la especificidad, los valores predictivos y las áreas bajo la curva, en las diferentes situaciones que se consideren clínicamente relevantes. Una vez realizado esto, y demostrado fehacientemente que la combinación es útil (al menos en teoría) será necesario validar esos resultados de forma externa en otra cohorte del mis-

mo hospital, o aún mejor, de otro hospital y otro equipo quirúrgico (ver apartado Proyectos futuros). De hecho, de los resultados obtenidos aquí se puede concluir que el uso combinado de ambas tecnologías constituiría uno de los patrones de oro para la resección de GAG. En espero de que otros autores confirmen estos resultados.

El último punto fuerte del presente trabajo es la construcción, por primera vez, de un algoritmo automatizado para la predicción de tumor histológico, dados unos datos de 5-ALA y ECOin. Dado que este algoritmo no ha sido testado prospectivamente en el mundo real, su validez es actualmente desconocida (más allá del error reportado aquí). Es por eso por lo que no se pueden comparar sus resultados con ningún otro de la literatura. Creemos que, aunque prometedor, la interpretación de dicha herramienta debe ser cuidadosa y siempre adaptada a la experiencia del equipo quirúrgico. Tal y como se muestra en la interfaz de la herramienta, se recomienda su uso con cautela y se hace completamente responsable al usuario de las consecuencias seguidas de su uso (hggpredictor.com).

6.7. Proyectos futuros

Durante la realización y escritura de la presente tesis doctoral se han ido gestando otros proyectos interesantes que podrían ser trabajos independientes o continuación del presente. Entre ellos se encuentran:

1. Estudio prospectivo tipo ensayo clínico o cohorte prospectiva sobre el beneficio en neurooncología de la pre-rehabilitación prequirúrgica. Como se ha podido observar, la mayoría de los pacientes tratados en neurooncología son añosos y frágiles, sin embargo, no se ha estudiado el beneficio del cuidado geriátrico de estos pacientes antes de la cirugía de resección tumorales. ¿Se podrían reducir complicaciones? ¿Existiría mayor tolerancia a la quimioterapia? Estas preguntas, respondidas para otros ámbitos de la oncología, están sin respuesta en este campo.
2. Aumento de la muestra de biopsias cerebrales del presente trabajo con la intención de mejorar el algoritmo predictivo propuesto. Esta sería la continuación más obvia del presente proyecto. Para que un algoritmo de este estilo comience a tener un error "aceptable" (alrededor o menor del 10 % podría ser un buen valor) se necesitarían cerca de 1000 biopsias cerebrales. Esto situaría la precisión de la herramienta en un punto en el que la cirugía sería guiada por un algoritmo diagnóstico y la toma de decisiones sería casi semiautomática.

Tabla 27: Revisión de los artículos publicados sobre los beneficios del uso conjunto de 5-ALA y ECOin Fuente: y Microsoft® Power Point (versión 16.82).

Autor	Tipo de estudio	Cohorte	Objetivo	Patrón oro usado	Tipo de tumor	Resultados y conclusiones	Limitaciones
Moyadi y col, 2014	Observacional, serie de casos	n = 8	Describir experiencia	Ninguno	5 GB, 1 ependimoma, 1 astrocitoma II, 1 oligodendroglioma II	En casos de baja fluorescencia (bajo grado tumoral) la ECOin es altamente útil para planificar y guiar la cirugía	Estudio sin propósito específico salvo describir experiencia, serie de casos descriptivo
Altieri y col, 2019	Cohorte retrospectivo: grupo control y grupo caso	n = 15 grupo control (uso de 5-ALA); n = 15 grupo caso (uso 5-ALA + ECOin)	Testear el beneficio de añadir la ECOin	RM (para definir el grado de resección)	30 GB	5-ALA: adecuado para localizar restos tumorales; ECOin: adecuada para planificar la cirugía. En un solo con fluorescencia fue negativa y la ECOin detectó tumor. Los autores concluyen que no existen beneficios claros cuando se añade la ECOin al 5-ALA, pero reconocen que, dada su naturaleza, pueden ser usados en diferentes estadios de la cirugía.	Análisis precario de la sensibilidad y especificidad de ambas técnicas, dada la ausencia de patrón oro. Conclusiones sujetas a experiencia clínica no basada en los resultados del trabajo
Barbagallo y col, 2024	Observacional, serie de casos	n = 52	Describir ventajas y limitaciones de la combinación	RM (para definir el grado de resección)	34 GB, 10 astrocitoma II, 8 metástasis	La ECOin detectó tumor en el 12,3 % de los casos en los que ya se había resecado el tejido captante de 5-ALA o visualmente patológico. Los autores concluyen que la ECOin es sensible para detectar restos tumorales, pero que está limitado por los artefactos de la cavidad quirúrgica	Muestra heterogénea y falta de un patrón de oro

3. Colaboración internacional con otros centros expertos en ECOin para la validación externa del algoritmo propuesto aquí. Se han iniciado discusiones para la constitución de esta colaboración donde participarían centros con gran experiencia en ECOin (Italia, India, Sudáfrica y Noruega). Este grupo de expertos en ECOin realiza actualmente cursos de ECOin para neurocirujanos de todo el mundo. El autor de la presente tesis participa anualmente en la organización del curso con sede en Barcelona.

6.8. Limitaciones

La primera limitación de la presente tesis doctoral es obvia, y está ligada a la naturaleza subjetiva de la interpretación de los resultados del 5-ALA y de la ECOin. Se puede decir, por tanto, que los análisis y resultados obtenidos aquí solo sirven para la población descrita, y en las condiciones de investigación dadas aquí. La generalización de estos resultados pasa por el uso de esta tecnología combinada en otros centros (idealmente centros con experiencia previa en ECOin), bajo condiciones experimentales detalladas, y finalmente su validación externa en otras cohortes externas.

La segunda limitación es debida a la metodología propia de la recogida de muestras al final de la resección quirúrgica: aunque se intentó en todo momento hacer coincidir la lectura del 5-ALA con la lectura de la ECOin y la recogida de la biopsia cerebral en el mismo punto (usando también la neuronavegación), es posible que exista una diferencia espacial entre el tejido interpretado con 5-ALA o con ECOin, y el tejido que finalmente se interpretó al microscopio. Conocer este error no es posible en el presente trabajo (porque se asumió que no había dicho error), pero en caso de existir no debe ser significativo dada la coherencia de los resultados, es decir, la mayoría de los resultados “positivo” / “positivo” contaban con tumor histológico (“tumor sólido” o “infiltración”), mientras que la mayoría de los resultados “negativo” / “negativo” contaban con resultado histológico negativo (“no tumor”). Esto se puede ver fácilmente en las tablas de contingencia del capítulo Resultados. Esta congruencia entre las pruebas intraoperatorias y el resultado histológico es en sí una confirmación de la buena correlación espacial entre las primeras y la interpretación microscópica de la biopsia.

La última limitaciones es solo para la construcción del algoritmo predictivo, y es que, si bien la cantidad de casos incluidos y biopsias recogida es suficiente para el análisis de sensibilidad y especificidad de ambas tecnología, no lo es tanto para la construcción de un algoritmo de machine learning con alta capacidad predictiva. Para ello se necesitará la inclusión de más pacientes, aunque los resultados aquí presentados pueden servir como estrategia piloto para la mejora de estos.



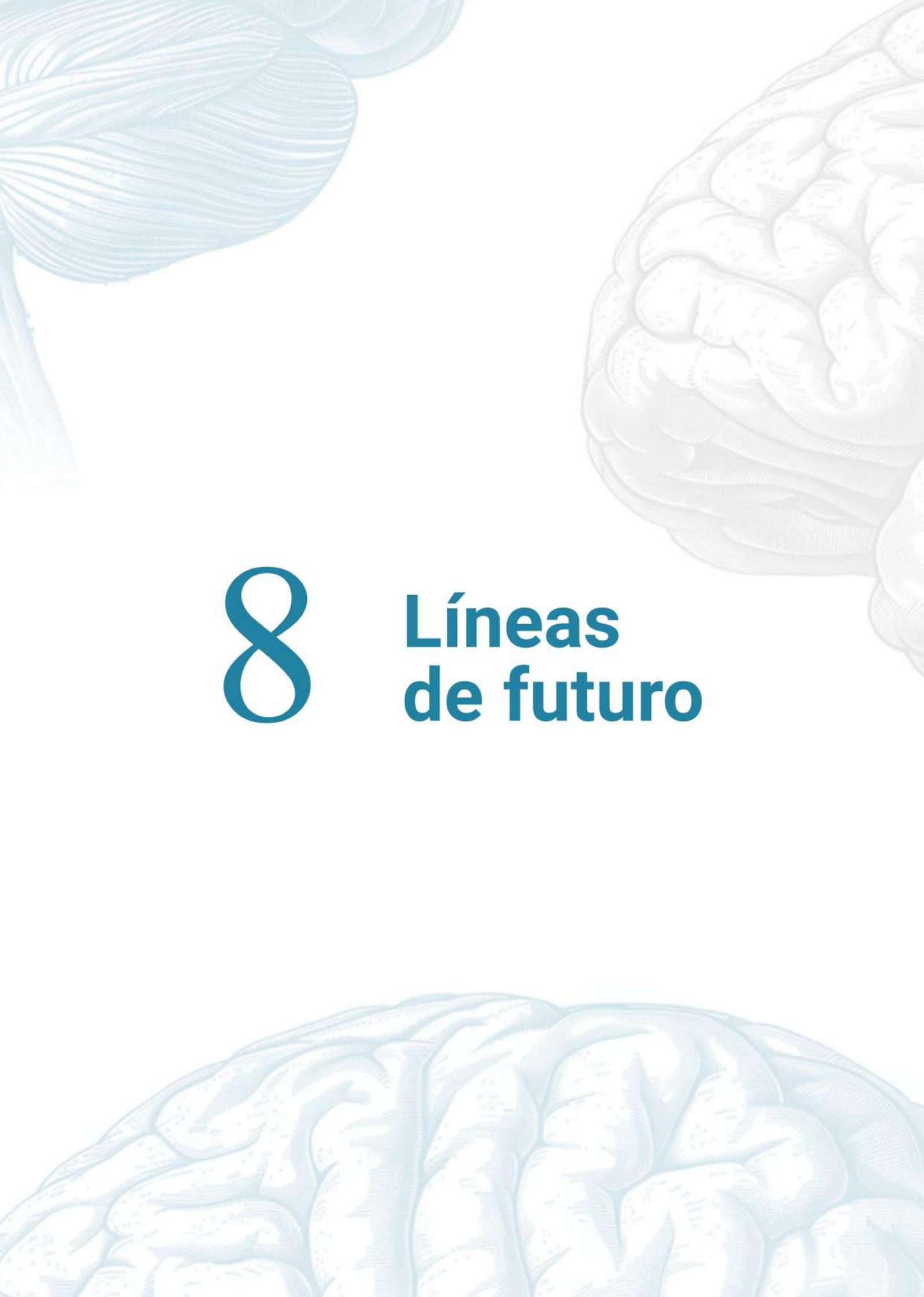
7 Conclusiones

7. Conclusiones

Las conclusiones del presente trabajo son:

1. La principal conclusión del presente trabajo es que la combinación de la ECOin y el 5-ALA al final de la resección quirúrgica mejora la capacidad para diagnosticar la presencia de tumor histológico en los márgenes de la cavidad de resección utilizando la histología como patrón oro. Estos resultados son superiores que los aportados por cada una de las técnicas separado. Al añadir la ECOin al uso del 5-ALA se aumenta sobre todo la especificidad diagnóstica, estrategia útil especialmente cerca de regiones cerebrales con función importante.
2. La ECOin presenta una sensibilidad de 80,1 % y una especificidad de 71,9 % para la detección de celularidad de glioma de alto grado en los márgenes de resección. Cuenta con un área bajo la curva de 0,77 para la detección de infiltración tumoral y de 0,79 para la detección de tumor sólido.
3. El 5-ALA presenta una sensibilidad de 84,9 % y una especificidad de 57,8 % para la detección de celularidad de glioma de alto grado en los márgenes de resección. Cuenta con un área bajo la curva de 0,67 para la detección de infiltración tumoral y de 0,79 para la detección de tumor sólido.
4. El algoritmo aportado en esta tesis doctoral es capaz de detectar de forma rápida y en tiempo real el porcentaje probable de celularidad tumoral en una determinada biopsia del margen de resección. Esto lo hace con un error medio del 26 %.
5. Se ha generado una herramienta de acceso libre online de fácil utilización durante una cirugía de resección de glioma cerebral. Esta herramienta permitirá incorporar más datos del mismo centro o de distintos centros, con objetivo de realizar una validación externa de los resultados aquí presentados.

Estos resultados confirman la hipótesis principal y las secundarias de esta tesis doctoral.

A stylized, light blue illustration of a human brain, showing the cerebral cortex with its characteristic folds and grooves. The brain is positioned in the upper right and lower right corners of the page, with a smaller, more abstract version in the upper left corner. The overall style is clean and modern, using a monochromatic blue color palette.

8

**Líneas
de futuro**

8. Líneas de futuro

La principal línea de futuro derivada del presente proyecto consiste en acotar la fiabilidad de los resultados presentados, así como el margen del error del algoritmo. Esto se consigue mediante el aumento de la muestra de biopsias recogidas.

En un segundo paso, y más interesante, es prometedor utilizar dicho algoritmo de forma prospectiva en datos de otros centros. Esto tiene la intención de validación del mismo, pudiendo contribuir a la creación de una herramienta verificada online y con validez externa.



9 Referencias bibliográficas

9. Referencias bibliográficas

1. Giese A, Bjerkvig R, Berens ME, Westphal M. Cost of migration: Invasion of malignant gliomas and implications for treatment. *Journal of Clinical Oncology*. 2003;21(8):1624-1636. doi:10.1200/JCO.2003.05.063
2. Eric C. Holland. GLIOMAGENESIS: GENETIC ALTERATIONS AND MOUSE MODELS. *Nature*. Published online 2001.
3. Ostrom QT, Price M, Neff C, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2015-2019. *Neuro Oncol*. 2022;24(5 S):V1-V95. doi:10.1093/neuonc/noac202
4. Asociación Española contra el Cáncer. Evolución de los tumores del sistema nervioso central | Asociación Española Contra el Cáncer. Accessed January 20, 2024. <https://www.contraelcancer.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/sistema-nervioso-central/evolucion>
5. Ostrom QT, Bauchet L, Davis FG, et al. The epidemiology of glioma in adults: A state of the science review. *Neuro Oncol*. 2014;16(7):896-913. doi:10.1093/neuonc/nou087
6. Red Española de Registros de Cáncer. Tendencias de la incidencia de los cánceres del encéfalo en España entre 1985 y 2015 y su posible relación con el uso de teléfonos móviles. Published online 2022. Accessed January 20, 2024. <https://redecancer.org/storage/documents/9fd76bac-6f06-400a-a0d3-27f655f3ffa6.pdf>
7. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol*. 2016;131(6):803-820. doi:10.1007/s00401-016-1545-1
8. Krishna S, Choudhury A, Keough MB, et al. Glioblastoma remodelling of human neural circuits decreases survival. *Nature*. 2023;617(7961):599-607. doi:10.1038/s41586-023-06036-1
9. Scherer HJ. *Continuation of The Journal of Cancer Research*.; 1938. <http://aacrjournals.org/amjcancer/article-pdf/34/3/333/3038943/333.pdf>
10. Cuddapah VA, Robel S, Watkins S, Sontheimer H. A neurocentric perspective on glioma invasion. *Nat Rev Neurosci*. 2014;15(7):455-465. doi:10.1038/nrn3765

11. William F. Hillier Jr, MD. Total Left Cerebral Hemispherectomy for Malignant Glioma. *Neurology*. 1954;4(9):718.
12. Bauchet L, Mathieu-Daudé H, Fabbro-Peray P, et al. Oncological patterns of care and outcome for 952 patients with newly diagnosed glioblastoma in 2004. *Neuro Oncol*. 2010;12(7):725-735. doi:10.1093/neuonc/noq030
13. Verhaak RGW, Hoadley KA, Purdom E, et al. Integrated Genomic Analysis Identifies Clinically Relevant Subtypes of Glioblastoma Characterized by Abnormalities in PDGFRA, IDH1, EGFR, and NF1. *Cancer Cell*. 2010;17(1):98-110. doi:10.1016/j.ccr.2009.12.020
14. Dewitt JC, Mock A, Louis DN. The 2016 WHO classification of central nervous system tumors: What neurologists need to know. *Curr Opin Neurol*. 2017;30(6):643-649. doi:10.1097/WCO.0000000000000490
15. Deng L, Xiong P, Luo Y, et al. Association between IDH1/2 mutations and brain glioma grade. *Oncol Lett*. 2018;16(4):5405-5409. doi:10.3892/ol.2018.9317
16. Carrillo JA, Lai A, Nghiemphu PL, et al. Relationship between tumor enhancement, edema, IDH1 mutational status, MGMT promoter methylation, and survival in glioblastoma. *American Journal of Neuroradiology*. 2012;33(7):1349-1355. doi:10.3174/ajnr.A2950
17. Combs SE, Rieken S, Wick W, et al. Prognostic significance of IDH-1 and MGMT in patients with glioblastoma: One step forward, and one step back? *Radiation Oncology*. 2011;6(1). doi:10.1186/1748-717x-6-115
18. Pandith AA, Qasim I, Baba SM, et al. Favorable role of IDH1/2 mutations aided with MGMT promoter gene methylation in the outcome of patients with malignant glioma. *Future Sci OA*. 2021;7(3). doi:10.2144/FSOA-2020-0057
19. Weller M, Pfister SM, Wick W, Hegi ME, Reifenberger G, Stupp R. Molecular neuro-oncology in clinical practice: A new horizon. *Lancet Oncol*. 2013;14(9). doi:10.1016/S1470-2045(13)70168-2
20. Olympios N, Gilard V, Marguet F, Clatot F, Fiore F Di, Fontanilles M. Tert promoter alterations in glioblastoma: A systematic review. *Cancers (Basel)*. 2021;13(5):1-19. doi:10.3390/cancers13051147
21. Ceccarelli M, Barthel FP, Malta TM, et al. Molecular Profiling Reveals Biologically Discrete Subsets and Pathways of Progression in Diffuse Glioma. *Cell*. 2016;164(3):550-563. doi:10.1016/j.cell.2015.12.028

-
22. Fujimoto K, Arita H, Satomi K, et al. TERT promoter mutation status is necessary and sufficient to diagnose IDH-wildtype diffuse astrocytic glioma with molecular features of glioblastoma. *Acta Neuropathol.* 2021;142(2):323-338. doi:10.1007/s00401-021-02337-9
 23. Arita H, Matsushita Y, Machida R, et al. TERT promoter mutation confers favorable prognosis regardless of 1p/19q status in adult diffuse gliomas with IDH1/2 mutations. *Acta Neuropathol Commun.* 2020;8(1). doi:10.1186/s40478-020-01078-2
 24. Koschmann C, Lowenstein PR, Castro MG. ATRX mutations and glioblastoma: Impaired DNA damage repair, alternative lengthening of telomeres, and genetic instability. *World Neurosurg.* 2016;3(3). doi:10.1080/23723556.2016.1167158
 25. Zhang Y, Dube C, Gibert M, et al. The p53 pathway in glioblastoma. *Cancers (Basel).* 2018;10(9). doi:10.3390/cancers10090297
 26. Saadeh FS, Mahfouz R, Assi HI. Egfr as a clinical marker in glioblastomas and other gliomas. *International Journal of Biological Markers.* 2018;33(1):22-32. doi:10.5301/ijbm.5000301
 27. Hao Z, Guo D. EGFR mutation: Novel prognostic factor associated with immune infiltration in lower-grade glioma; An exploratory study. *BMC Cancer.* 2019;19(1). doi:10.1186/s12885-019-6384-8
 28. Di Nunno V, Gatto L, Tosoni A, Bartolini S, Franceschi E. Implications of BRAF V600E mutation in gliomas: Molecular considerations, prognostic value and treatment evolution. *Front Oncol.* 2023;12. doi:10.3389/fonc.2022.1067252
 29. Weller M, van den Bent M, Preusser M, et al. EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. *Nat Rev Clin Oncol.* 2021;18(3):170-186. doi:10.1038/s41571-020-00447-z
 30. Reifenberger G, Wirsching HG, Knobbe-Thomsen CB, Weller M. Advances in the molecular genetics of gliomas-implications for classification and therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2017;14(7):434-452. doi:10.1038/nrclinonc.2016.204
 31. Whitfield BT, Huse JT. Classification of adult-type diffuse gliomas: Impact of the World Health Organization 2021 update. *Brain Pathology.* 2022;32(4). doi:10.1111/bpa.13062
 32. Ortega A, Nuño M, Walia S, Mukherjee D, Black KL, Patil CG. Treatment and survival of patients harboring histological variants of glioblastoma. *Journal of Clinical Neuroscience.* 2014;21(10):1709-1713. doi:10.1016/j.jocn.2014.05.003

33. Kozak KR, Moody JS. Giant cell glioblastoma: A glioblastoma subtype with distinct epidemiology and superior prognosis. *Neuro Oncol.* 2009;11(6):833-841. doi:10.1215/15228517-2008-123
34. Galanis E, Buckner JC, Dinapoli RP, et al. *Clinical Outcome of Gliosarcoma Compared with Glioblastoma Multiforme: North Central Cancer Treatment Group Results.* Vol 89.; 1998.
35. Korshunov A, Chavez L, Sharma T, et al. Epithelioid glioblastomas stratify into established diagnostic subsets upon integrated molecular analysis. *Brain Pathology.* 2018;28(5):656-662. doi:10.1111/bpa.12566
36. Omuro A, DeAngelis LM. Glioblastoma and other malignant gliomas: A clinical review. *JAMA.* 2013;310(17):1842-1850. doi:10.1001/jama.2013.280319
37. Hanif F, Muzaffar K, Perveen K, Malhi SM, Simjee SU. Glioblastoma multiforme: A review of its epidemiology and pathogenesis through clinical presentation and treatment. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention.* 2017;18(1):3-9. doi:10.22034/APJCP.2017.18.1.3
38. Nayak L, Deangelis LM, Brandes AA, et al. The Neurologic Assessment in Neuro-Oncology (NANO) scale: A tool to assess neurologic function for integration into the Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) criteria. *Neuro Oncol.* 2017;19(5):625-635. doi:10.1093/neuonc/nox029
39. De Groot JF. *High-Grade Gliomas.* www.ContinuumJournal.com
40. Klein JP, Dietrich J. *Neuroradiologic Pearls for Neuro-Oncology.*
41. Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: Response assessment in neuro-oncology working group. *Journal of Clinical Oncology.* 2010;28(11):1963-1972. doi:10.1200/JCO.2009.26.3541
42. Aibar-Durán JÁ, de Quintana-Schmidt C, Álvarez Holzapfel MJ, et al. Intraoperative Use and Benefits of Tractography in Awake Surgery Patients. *World Neurosurg.* 2020;137:e347-e353. doi:10.1016/j.wneu.2020.01.210
43. Stupp R, Mason WP, Van Den Bent MJ, et al. *Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma.* www.nejm.org

-
44. Sanai N, Polley MY, McDermott MW, Parsa AT, Berger MS. An extent of resection threshold for newly diagnosed glioblastomas: Clinical article. *J Neurosurg.* 2011;115(1):3-8. doi:10.3171/2011.2.JNS10998
 45. Oszvald Á, Güresir E, Setzer M, et al. Glioblastoma therapy in the elderly and the importance of the extent of resection regardless of age: Clinical article. *J Neurosurg.* 2012;116(2):357-364. doi:10.3171/2011.8.JNS102114
 46. Hervey-Jumper SL, Berger MS. Role of surgical resection in low- and high-grade gliomas. *Curr Treat Options Neurol.* 2014;16(4). doi:10.1007/s11940-014-0284-7
 47. Grabowski MM, Recinos PF, Nowacki AS, et al. Residual tumor volume versus extent of resection: Predictors of survival after surgery for glioblastoma. *J Neurosurg.* 2014;121(5):1115-1123. doi:10.3171/2014.7.JNS132449
 48. Shin DW, Lee S, Song SW, et al. Survival outcome and prognostic factors in anaplastic oligodendroglioma: a single-institution study of 95 cases. *Sci Rep.* 2020;10(1). doi:10.1038/s41598-020-77228-2
 49. Vargas López AJ, Fernández Carballal C, Valera Melé M, Rodríguez-Boto G. Survival analysis in high-grade glioma: the role of salvage surgery. *Neurologia.* 2023;38(1):22-29. doi:10.1016/j.nrl.2020.04.018
 50. Riechelmann H, Muehlfay ; G, Keck ; T, Mattfeldt ; T, Rettinger ; G. *Total, Subtotal, and Partial Surgical Removal of Cervicofacial Lymphangiomas.* Vol 125.; 1999. <http://archotol.jamanetwork.com/>
 51. Almenawer SA, Badhiwala JH, Alhazzani W, et al. Biopsy versus partial versus gross total resection in older patients with high-grade glioma: A systematic review and meta-analysis. *Neuro Oncol.* 2015;17(6):868-881. doi:10.1093/neuonc/nou349
 52. Bloch O, Han SJ, Cha S, et al. Impact of extent of resection for recurrent glioblastoma on overall survival: Clinical article. *J Neurosurg.* 2012;117(6):1032-1038. doi:10.3171/2012.9.JNS12504
 53. de Quintana-Schmidt C, Lladó-Carbo E, Cortés-Doñate VE. Neurophysiological monitoring options in brain tumour resections. Consensus statement from the Spanish Society of Neurosurgery's (SENEC) Neuro-oncology Working Group and the Spanish Society of Clinical Neurophysiology (SENEFC). *Neurocirugia.* 2018;29(1):25-38. doi:10.1016/j.neucir.2017.07.004

54. Aibar-Duran JA, Salgado-López L, Anka-Tugbiyele MO, et al. Navigated intraoperative ultrasound in neuro-oncology: volumetric accuracy and correlation with high-field MRI. *J Neurosurg*. Published online January 1, 2024:1-10. doi:10.3171/2023.10.JNS231244
55. Mair R, Heald J, Poeta I, Ivanov M. A practical grading system of ultrasonographic visibility for intracerebral lesions. *Acta Neurochir (Wien)*. 2013;155(12):2293-2298. doi:10.1007/s00701-013-1868-9
56. Traylor JI, Pernik MN, Sternisha AC, Mcbrayer SK, Abdullah KG. cancers Molecular and Metabolic Mechanisms Underlying Selective 5-Aminolevulinic Acid-Induced Fluorescence in Gliomas. Published online 2021. doi:10.3390/cancers
57. Potapov A, Goryaynov S, Okhlopkov V, et al. Clinical Guidelines for Application of Intraoperative Fluorescence Diagnosis in Brain Tumor Surgery. *PROBLEMS OF NEUROSURGERY NAMED AFTER NN BURDENKO*. 2015;5. doi:10.17116/engneiro201579579-88
58. Picart T, Berhouma M, Dumot C, et al. Optimization of high-grade glioma resection using 5-ALA fluorescence-guided surgery: A literature review and practical recommendations from the neuro-oncology club of the French society of neurosurgery. *Neurochirurgie*. 2019;65(4):164-177. doi:10.1016/j.neuchi.2019.04.005i
59. Stummer W, Novotny A, Med C, et al. *Fluorescence-Guided Resection of Glioblastoma Multiforme by Using 5-Aminolevulinic Acid-Induced Porphyrins: A Prospective Study in 52 Consecutive Patients.*; 2000.
60. Klinik N, Stummer W, Pichlmeier U, et al. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol*. 2006;7:392-401. doi:10.1016/S1470-2045(06)
61. Viken HH, Iversen IA, Jakola A, Sagberg LM, Solheim O. When Are Complications After Brain Tumor Surgery Detected? *World Neurosurg*. 2018;112:e702-e710. doi:10.1016/j.wneu.2018.01.137
62. Ibaez FAL, Hem S, Ajler P, et al. A new classification of complications in neurosurgery. *World Neurosurg*. 2011;75(5-6):709-715. doi:10.1016/j.wneu.2010.11.010
63. Lee JH, Wee CW. Treatment of Adult Gliomas: A Current Update. *Brain & Neurorehabilitation*. 2022;15(3). doi:10.12786/bn.2022.15.e24

-
64. Geurts M, Van Den Bent MJ. Timing of radiotherapy in newly diagnosed glioblastoma: No need to rush? *Neuro Oncol.* 2018;20(7):868-869. doi:10.1093/neuonc/noy065
 65. Segura PP, Quintela NV, García MM, et al. SEOM-GEINO clinical guidelines for high-grade gliomas of adulthood (2022). *Clinical and Translational Oncology.* 2023;25(9):2634-2646. doi:10.1007/s12094-023-03245-y
 66. Ohno M, Miyakita Y, Takahashi M, et al. Survival benefits of hypofractionated radiotherapy combined with temozolomide or temozolomide plus bevacizumab in elderly patients with glioblastoma aged ≥ 75 years. *Radiation Oncology.* 2019;14(1). doi:10.1186/s13014-019-1389-7
 67. Hingorani M, Colley WP, Dixit S, Beavis AM. Hypofractionated radiotherapy for glioblastoma: Strategy for poor-risk patients or hope for the future? *British Journal of Radiology.* 2012;85(1017). doi:10.1259/bjr/83827377
 68. Reardon DA, Nayak L. *High-Grade Gliomas.*
 69. Zikou A, Sioka C, Alexiou GA, Fotopoulos A, Voulgaris S, Argyropoulou MI. Radiation necrosis, pseudoprogression, pseudoresponse, and tumor recurrence: Imaging challenges for the evaluation of treated gliomas. *Contrast Media Mol Imaging.* 2018;2018. doi:10.1155/2018/6828396
 70. Tejada Solís S, de Quintana Schmidt C, Gonzalez Sánchez J, et al. Intraoperative imaging in the neurosurgery operating theatre: A review of the most commonly used techniques for brain tumour surgery. *Neurocirugia.* 2020;31(4):184-194. doi:10.1016/j.neucir.2019.08.007
 71. Gandhi S, Meybodi AT, Belykh E, et al. Survival outcomes among patients with high-grade glioma treated with 5-aminolevulinic acid-guided surgery: A systematic review and meta-analysis. *Front Oncol.* 2019;9. doi:10.3389/fonc.2019.00620
 72. Daya S. Study Design for the Evaluation of Diagnostic Tests.
 73. Della Puppa A, De Pellegrin S, D'Avella E, et al. 5-aminolevulinic acid (5-ALA) fluorescence guided surgery of high-grade gliomas in eloquent areas assisted by functional mapping. Our experience and review of the literature. *Acta Neurochir (Wien).* 2013;155(6):965-972. doi:10.1007/s00701-013-1660-x
 74. Jenkinson MD, Barone DG, Bryant A, et al. Intraoperative imaging technology to maximise extent of resection for glioma. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2018;2018(1). doi:10.1002/14651858.CD012788.pub2

75. Mansouri A, Mansouri S, Hachem LD, et al. The role of 5-aminolevulinic acid in enhancing surgery for high-grade glioma, its current boundaries, and future perspectives: A systematic review. *Cancer*. 2016;122(16):2469-2478. doi:10.1002/cncr.30088
76. Coburger J, Scheuerle A, Kapapa T, et al. Sensitivity and specificity of linear array intraoperative ultrasound in glioblastoma surgery: a comparative study with high field intraoperative MRI and conventional sector array ultrasound. *Neurosurg Rev*. 2015;38(3):499-509. doi:10.1007/s10143-015-0627-1
77. Klinik N, Stummer W, Pichlmeier U, et al. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol*. 2006;7:392-401. doi:10.1016/S1470-2045(06)
78. Simon G. *Health Informatics Artificial Intelligence and Machine Learning in Health Care and Medical Sciences Best Practices and Pitfalls*.
79. Moiyadi A, Shetty P. Navigable Intraoperative Ultrasound and Fluorescence-Guided Resections Are Complementary in Resection Control of Malignant Gliomas: One Size Does Not Fit All. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*. 2014;75(6):434-441. doi:10.1055/s-0034-1372436
80. Coburger J, Engelke J, Scheuerle A, et al. Tumor detection with 5-aminolevulinic acid fluorescence and Gd-DTPA-enhanced intraoperative MRI at the border of contrast-enhancing lesions: A prospective study based on histopathological assessment. *Neurosurg Focus*. 2014;36(2). doi:10.3171/2013.11.FOCUS13463
81. Coburger J, Scheuerle A, Pala A, Thal D, Wirtz CR, König R. Histopathological Insights on Imaging Results of Intraoperative Magnetic Resonance Imaging, 5-Aminolevulinic Acid, and Intraoperative Ultrasound in Glioblastoma Surgery. *Neurosurgery*. 2017;81(1):165-174. doi:10.1093/neuros/nyw143
82. Rygh OM, Selbekk T, Torp SH, Lydersen S, Hernes TAN, Unsgaard G. Comparison of navigated 3D ultrasound findings with histopathology in subsequent phases of glioblastoma resection. *Acta Neurochir (Wien)*. 2008;150(10):1033-1041. doi:10.1007/s00701-008-0017-3
83. Rygh OM, Selbekk T, Torp SH, Lydersen S, Hernes TAN, Unsgaard G. Comparison of navigated 3D ultrasound findings with histopathology in subsequent phases of glioblastoma resection. *Acta Neurochir (Wien)*. 2008;150(10):1033-1041. doi:10.1007/s00701-008-0017-3

-
84. Selbekk T, Jakola AS, Solheim O, et al. Ultrasound imaging in neurosurgery: Approaches to minimize surgically induced image artefacts for improved resection control. *Acta Neurochir (Wien)*. 2013;155(6):973-980. doi:10.1007/s00701-013-1647-7
 85. Rockwood K, Song X, MacKnight C, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ Canadian Medical Association Journal*. 2005;173(5):489-495. doi:10.1503/cmaj.050051
 86. Akaike H. *A New Look at the Statistical Model Identification.*; 1974.
 87. De La Garza-Ramos R, Kerezoudis P, Tamargo RJ, Brem H, Huang J, Bydon M. Surgical complications following malignant brain tumor surgery: An analysis of 2002-2011 data. *Clin Neurol Neurosurg*. 2016;140:6-10. doi:10.1016/j.clineuro.2015.11.005
 88. Sporikova Z, Slavkovsky R, Tuckova L, et al. *IDH1/2 Mutations in Patients With Diffuse Gliomas: A Single Centre Retrospective Massively Parallel Sequencing Analysis.*; 2021. www.appliedimmunohist.com
 89. Cristina Rubio. ¿Cuál es el barrio más envejecido de Barcelona? ¿Y el de la población más joven? 10 años los separan. <https://www.mendeley.com/reference-manager/library/collections/4598546f-4174-4b67-89dc-7959e74469de/all-references/>.
 90. Karschnia P, Vogelbaum MA, van den Bent M, et al. Evidence-based recommendations on categories for extent of resection in diffuse glioma. *Eur J Cancer*. 2021;149:23-33. doi:10.1016/j.ejca.2021.03.002
 91. Sanai N, Berger MS. GLIOMA EXTENT OF RESECTION AND ITS IMPACT ON PATIENT OUTCOME REVIEW. 62. doi:10.1227/01.NEU.0000310769.20996.BD
 92. Qureshi HM, Tabor JK, Pickens K, et al. Frailty and postoperative outcomes in brain tumor patients: a systematic review subdivided by tumor etiology. *J Neurooncol*. 2023;164(2):299-308. doi:10.1007/s11060-023-04416-1
 93. Wann A, Tully PA, Barnes EH, et al. Outcomes after second surgery for recurrent glioblastoma: a retrospective case-control study. *J Neurooncol*. 2018;137(2):409-415. doi:10.1007/s11060-017-2731-2
 94. Djamel-Eddine YC, De Witte O, Mélot C, Lefranc F. Recurrent glioblastomas: Should we operate a second and even a third time? *Interdiscip Neurosurg*. 2019;18. doi:10.1016/j.inat.2019.100551

95. Jiang H, Zeng W, Ren X, et al. Super-early initiation of temozolomide prolongs the survival of glioblastoma patients without gross-total resection: a retrospective cohort study. *J Neurooncol.* 2019;144(1):127-135. doi:10.1007/s11060-019-03211-1
96. Zhang M, Xu F, Ni W, et al. Survival impact of delaying postoperative chemoradiotherapy in newly-diagnosed glioblastoma patients. *Transl Cancer Res.* 2020;9(9):5450-5458. doi:10.21037/tcr-20-1718
97. Cohen HJ, Smith D, Sun CL, et al. Frailty as determined by a comprehensive geriatric assessment-derived deficit-accumulation index in older patients with cancer who receive chemotherapy. *Cancer.* 2016;122(24):3865-3872. doi:10.1002/cncr.30269
98. Zhu J, Qiu X, Ji C, Wang F, Tao A, Chen L. Frailty as a predictor of neurosurgical outcomes in brain tumor patients: A systematic review and meta-analysis. *Front Psychiatry.* 2023;14. doi:10.3389/fpsy.2023.1126123
99. Lund CM, Vistisen KK, Olsen AP, et al. The effect of geriatric intervention in frail older patients receiving chemotherapy for colorectal cancer: a randomised trial (GERICO). *Br J Cancer.* 2021;124(12):1949-1958. doi:10.1038/s41416-021-01367-0
100. Soo WK, King MT, Pope A, Parente P, Dārziņš P, Davis ID. Integrated Geriatric Assessment and Treatment Effectiveness (INTEGERATE) in older people with cancer starting systemic anticancer treatment in Australia: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Healthy Longev.* 2022;3(9):e617-e627. doi:10.1016/S2666-7568(22)00169-6
101. Osawa T, Tosaka M, Horiguchi K, Sugawara K, Yokoo H, Yoshimoto Y. Elderly patients aged over 75 years with glioblastoma: Preoperative status and surgical strategies. *Interdiscip Neurosurg.* 2021;25. doi:10.1016/j.inat.2021.101127
102. Kelly C, Majewska P, Ioannidis S, Raza MH, Williams M. Estimating progression-free survival in patients with glioblastoma using routinely collected data. *J Neurooncol.* 2017;135(3):621-627. doi:10.1007/s11060-017-2619-1
103. Baumgarten P, Prange G, Kamp MA, et al. Treatment of very elderly glioblastoma patients ≥ 75 years of age: whom to treat. *J Neurooncol.* 2023;165(3):509-515. doi:10.1007/s11060-023-04518-w
104. Golub D, Hyde J, Dogra S, et al. Intraoperative MRI versus 5-ALA in high-grade glioma resection: a network meta-analysis. *J Neurosurg.* 2021;134(2):484-498. doi:10.3171/2019.12.JNS191203

-
105. Kaneko S, Kaneko S. Fluorescence-guided resection of malignant glioma with 5-ALA. *Int J Biomed Imaging*. 2016;2016. doi:10.1155/2016/6135293
106. Roberts DW, Valdés PA, Harris BT, et al. Coregistered fluorescence-enhanced tumor resection of malignant glioma: Relationships between δ -aminolevulinic acid-induced protoporphyrin IX fluorescence, magnetic resonance imaging enhancement, and neuropathological parameters: Clinical article. *J Neurosurg*. 2011;114(3):595-603. doi:10.3171/2010.2.JNS091322
107. La Rocca G, Sabatino G, Menna G, et al. 5-Aminolevulinic Acid False Positives in Cerebral Neuro-Oncology: Not All That Fluorescent Is Tumor. A Case-Based Update and Literature Review. *World Neurosurg*. 2020;137:187-193. doi:10.1016/j.wneu.2020.01.238
108. Schupper AJ, Baron RB, Cheung W, et al. 5-Aminolevulinic acid for enhanced surgical visualization of high-grade gliomas: a prospective, multicenter study. In: *Journal of Neurosurgery*. Vol 136. American Association of Neurological Surgeons; 2022:1525-1534. doi:10.3171/2021.5.JNS21310
109. Shiguang Zhao, Jianing Wu, Chunlei Wang, et al. Intraoperative Fluorescence-Guided Resection of High-Grade Malignant Gliomas Using 5-Aminolevulinic Acid-Induced Porphyrins: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies. *PLoS One*. 2013;8(5). doi:10.1371/journal
110. Stummer W, Novotny A, Med C, et al. *Fluorescence-Guided Resection of Glioblastoma Multiforme by Using 5-Aminolevulinic Acid-Induced Porphyrins: A Prospective Study in 52 Consecutive Patients.*; 2000.
111. Stummer W, Tonn JC, Goetz C, et al. 5-Aminolevulinic acid-derived tumor fluorescence: The diagnostic accuracy of visible fluorescence qualities as corroborated by spectrometry and histology and postoperative imaging. *Neurosurgery*. 2014;74(3):310-319. doi:10.1227/NEU.0000000000000267
112. Mazurek M, Szczepanek D, Orzyłowska A, Rola R. Analysis of Factors Affecting 5-ALA Fluorescence Intensity in Visualizing Glial Tumor Cells—Literature Review. *Int J Mol Sci*. 2022;23(2). doi:10.3390/ijms23020926
113. Kamp MA, Knipps J, Neumann LM, et al. Is the Intensity of 5-Aminolevulinic Acid-Derived Fluorescence Related to the Light Source? *World Neurosurg*. 2019;131:e271-e276. doi:10.1016/j.wneu.2019.07.136

114. Unsgaard G, Gronningsaeter A, Ommedal S, Nagelhus Hernes TA. BRAIN OPERATIONS GUIDED BY REAL-TIME TWO-DIMENSIONAL ULTRASOUND: NEW POSSIBILITIES AS A RESULT OF IMPROVED IMAGE QUALITY. doi:10.1227/01.NEU.0000019873.66709.0D
115. Solheim O, Selbekk T, Jakola AS, Unsgård G. Ultrasound-guided operations in unselected high-grade gliomas-overall results, impact of image quality and patient selection. *Acta Neurochir (Wien)*. 2010;152(11):1873-1886. doi:10.1007/s00701-010-0731-5
116. Selbekk T, Jakola AS, Solheim O, et al. Ultrasound imaging in neurosurgery: Approaches to minimize surgically induced image artefacts for improved resection control. *Acta Neurochir (Wien)*. 2013;155(6):973-980. doi:10.1007/s00701-013-1647-7
117. Neidert MC, Hostettler IC, Burkhardt JK, et al. The influence of intraoperative resection control modalities on survival following gross total resection of glioblastoma. *Neurosurg Rev*. 2016;39(3):401-409. doi:10.1007/s10143-015-0698-z
118. Mirza AB, Christodoulides I, Lavrador JP, et al. 5-Aminolevulinic acid-guided resection improves the overall survival of patients with glioblastoma - A comparative cohort study of 343 patients. *Neurooncol Adv*. 2021;3(1). doi:10.1093/noajnl/vdab047
119. Zhang G, Li Z, Si D, Shen L. Diagnostic Ability of Intraoperative Ultrasound for Identifying Tumor Residual in Glioma Surgery Operation. *Oncotarget* 73105 Vol 8.; 2017. www.impactjournals.com/oncotarget/
120. Petridis AK, Anokhin M, Vavruska J, Mahvash M, Scholz M. The value of intraoperative sonography in low grade glioma surgery. *Clin Neurol Neurosurg*. 2015;131:64-68. doi:10.1016/j.clineuro.2015.02.004
121. Unsgård G, Sagberg LM, Müller S, Selbekk T. A new acoustic coupling fluid with ability to reduce ultrasound imaging artefacts in brain tumour surgery-a phase I study. *Acta Neurochir (Wien)*. 2019;161(7):1475-1486. doi:10.1007/s00701-019-03945-x
122. Jakola AS, Jørgensen A, Selbekk T, et al. Animal study assessing safety of an acoustic coupling fluid that holds the potential to avoid surgically induced artifacts in 3D ultrasound guided operations. *BMC Med Imaging*. 2014;14(1). doi:10.1186/1471-2342-14-11
123. Rygh OM, Selbekk T, Torp SH, Lydersen S, Hernes TAN, Unsgaard G. Comparison of navigated 3D ultrasound findings with histopathology in subsequent pha-

-
- ses of glioblastoma resection. *Acta Neurochir (Wien)*. 2008;150(10):1033-1041. doi:10.1007/s00701-008-0017-3
124. Gessler F, Forster MT, Duetzmann S, et al. Combination of Intraoperative Magnetic Resonance Imaging and Intraoperative Fluorescence to Enhance the Resection of Contrast Enhancing Gliomas. *Neurosurgery*. 2015;77(1):16-22. doi:10.1227/NEU.0000000000000729
125. Suero Molina E, Schipmann S, Stummer W. Maximizing safe resections: the roles of 5-aminolevulinic acid and intraoperative MR imaging in glioma surgery—review of the literature. *Neurosurg Rev*. 2019;42(2):197-208. doi:10.1007/s10143-017-0907-z
126. Coburger J, Scheuerle A, Pala A, Thal D, Wirtz CR, König R. Histopathological Insights on Imaging Results of Intraoperative Magnetic Resonance Imaging, 5-Aminolevulinic Acid, and Intraoperative Ultrasound in Glioblastoma Surgery. *Neurosurgery*. 2017;81(1):165-174. doi:10.1093/neuros/nyw143
127. Schupper AJ, Rao M, Mohammadi N, et al. Fluorescence-Guided Surgery: A Review on Timing and Use in Brain Tumor Surgery. *Front Neurol*. 2021;12. doi:10.3389/fneur.2021.682151
128. Specchia FMC, Monticelli M, Zeppa P, et al. Let me see: Correlation between 5-ala fluorescence and molecular pathways in glioblastoma: A single center experience. *Brain Sci*. 2021;11(6). doi:10.3390/brainsci11060795

The background features several anatomical illustrations. In the top left, there is a blue-tinted illustration of a muscle bundle with a tendon. To its right is a grey-tinted illustration of the cerebral cortex, showing the characteristic gyri and sulci. In the bottom left, another grey-tinted illustration of the cerebral cortex is visible. At the bottom center, there is a blue-tinted illustration of the cerebellum, showing its highly folded surface.

10

Anexos

10. Anexos

10.1. Anexo I (Protocolo NANO)

Scoring assessment is based on direct observation and testing performed during clinical evaluation and is not based on historical information or reported symptoms. Please check 1 answer per domain. Please check "Not assessed" if testing for that domain is not done. Please check "Not evaluable" if a given domain cannot be scored accurately due to pre-existing conditions, co-morbid events and/or concurrent medications.

<p>Visual Fields</p> <p>0 <input type="checkbox"/> Normal</p> <p>1 <input type="checkbox"/> Inconsistent or equivocal partial hemianopsia (≥quadrantanopsia)</p> <p>2 <input type="checkbox"/> Consistent or unequivocal partial hemianopsia (≥quadrantanopsia)</p> <p>3 <input type="checkbox"/> Complete hemianopsia</p> <p><input type="checkbox"/> Not assessed</p> <p><input type="checkbox"/> Not evaluable</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Patients who require corrective lenses should be evaluated while wearing corrective lenses • Each eye should be evaluated and score should reflect the worst performing eye
<p>Facial Strength</p> <p>0 <input type="checkbox"/> Normal</p> <p>1 <input type="checkbox"/> Mild/moderate weakness</p> <p>2 <input type="checkbox"/> Severe facial weakness</p> <p><input type="checkbox"/> Not assessed</p> <p><input type="checkbox"/> Not evaluable</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Particularly important for brainstem tumors • Weakness includes nasolabial fold flattening, asymmetric smile and difficulty elevating eyebrows
<p>Language</p> <p>0 <input type="checkbox"/> Normal</p> <p>1 <input type="checkbox"/> Abnormal but easily conveys meaning to examiner</p> <p>2 <input type="checkbox"/> Abnormal and difficulty conveying meaning to examiner</p> <p>3 <input type="checkbox"/> Abnormal. If verbal, unable to convey meaning to examiner. OR non-verbal (mute/global aphasia)</p> <p><input type="checkbox"/> Not assessed</p> <p><input type="checkbox"/> Not evaluable</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Assess based on spoken speech. Non-verbal cues or writing should not be included. • Level 1: Includes word finding difficulty; few paraphasic errors/neologisms/word substitutions; but able to form sentences (full/broken) • Level 2: Includes inability to form sentences (<4 words per phrase/sentence); limited word output; fluent but "empty" speech.
<p>Level of Consciousness</p> <p>0 <input type="checkbox"/> Normal</p> <p>1 <input type="checkbox"/> Drowsy (easily arousable)</p> <p>2 <input type="checkbox"/> Somnolent (difficult to arouse)</p> <p>3 <input type="checkbox"/> Unarousable/coma</p> <p><input type="checkbox"/> Not assessed</p> <p><input type="checkbox"/> Not evaluable</p>	<ul style="list-style-type: none"> • None
<p>Behavior</p> <p>0 <input type="checkbox"/> Normal</p> <p>1 <input type="checkbox"/> Mild/moderate alteration</p> <p>2 <input type="checkbox"/> Severe alteration</p> <p><input type="checkbox"/> Not assessed</p> <p><input type="checkbox"/> Not evaluable</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Particularly important for frontal lobe tumors • Alteration includes but is not limited to apathy, disinhibition and confusion • Consider subclinical seizures for significant alteration

Fig.1 *Continued*

Figura 41: Se muestra la escala NANO (Neurologic Assessment in Neuro-Oncology) utilizada para la estandarización de la cantidad de síntomas neurológicos en pacientes neuro-oncológicos. Imagen extraída de Nayak L, Deangelis LM, Brandes AA, et al. The Neurologic Assessment in Neuro-Oncology (NANO) scale: A tool to assess neurologic function for integration into the Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) criteria. Neuro Oncol. 2017;19(5):625-635.

10.2. Anexo II (Consentimiento informado escrito para la participación en el presente estudio)

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE / POSIBLE PARTICIPANTE

TÍTULO DEL ESTUDIO: Aplicación de nuevas tecnologías en la resección de tumores intracraniales

CÓDIGO DEL ESTUDIO: IIBSP-TIC-2018-53

PROMOTOR: Institut de Recerca de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau – IIB Sant Pau

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Cristian de Quintana Schmidt. Departamento de Neurocirugía.
Teléfono: 93 556 56 98

CENTRO: Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

INTRODUCCION

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente.

Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

El objetivo del presente estudio es realizar un estudio observacional prospectivo en el que se valorarán las técnicas neuroquirúrgicas que nos permiten realizar mayores resecciones tumorales con menor probabilidad de déficits neurológicos permanentes.

Las técnicas a evaluar son las siguientes:

- Ecografía intraoperatoria.
- Tractografía intraoperatoria.
- Neurofisiología intraoperatoria (Mapeo de áreas corticales elocuentes, cirugías con el paciente despierto y dormido).
- Fluorescencia intraoperatoria.
- Neuronavegación avanzada (con la ayuda de la estación de planificación, realizando un estudio prequirúrgico específico para cada paciente)

Se trata de un estudio observacional prospectivo, que consistirá en la recogida de datos de los pacientes intervenidos quirúrgicamente de tumoraciones intracraneales en nuestro centro. El objetivo principal es evaluar la efectividad de las técnicas empleadas en la práctica clínica habitual en la resección de tumores intracraneales. La participación en este estudio no implica ninguna prueba complementaria, estudio de imagen ni visita adicional. Por el hecho de participar en el presente estudio, no se modificará la práctica clínica rutinaria, ni se añadirán riesgos adicionales. El paciente no se verá sujeto a ningún tipo de responsabilidad adicional.

Si usted acepta participar en este estudio sus datos serán recogidos y analizados de manera anónima, sin que esto suponga ningún tipo de modificación de la práctica clínica habitual. La duración de su participación en este estudio será de tres años aproximadamente.

BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

Es posible que el paciente no obtenga ningún beneficio para su salud por participar en este estudio. No obstante, los resultados del mismo nos podrán ayudar a determinar cuáles son las técnicas que se asocian a mejores resultados en los pacientes que requieren de una resección de tumor intracraneal, y con ello mejorar el manejo de futuros pacientes.

No existen riesgos adicionales asociados a la participación en este estudio. No se realizarán pruebas de imagen ni de laboratorio adicionales por el hecho de participar en el presente estudio. Las mujeres en edad fértil con tumoraciones intracraneales que participen en el estudio, serán tratadas de la misma manera que si no participasen en el mismo, sin que dicha participación incluya ningún inconveniente adicional.

CONFIDENCIALIDAD El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en el Reglamento (UE) nº 2016/679 y a la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal vigente, con el Real Decreto por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica y la demás normativa vigente.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y sólo su médico del estudio/colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones, en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, autoridades sanitarias, al Comité de Ética de la Investigación y personal autorizado por el promotor (monitores del estudio, auditores), cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

De acuerdo a lo que establece la legislación de protección de datos, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos. Además puede limitar el tratamiento de datos que sean incorrectos, solicitar una copia o que se trasladen a un tercero (portabilidad) los datos que usted ha facilitado para el estudio. Para ejercitar sus derechos puede dirigirse al investigador principal del estudio. Así mismo tiene derecho a dirigirse a la Agencia de Protección de Datos si no quedara satisfecho/a.

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos. Sin embargo, debe tener en cuenta que los datos no se pueden eliminar aunque deje de participar en el estudio, para garantizar la validez de la investigación y cumplir con los deberes legales.

El investigador y el promotor están obligados a conservar los datos recogidos para el estudio al menos hasta 5 años tras su finalización. Posteriormente, su información personal sólo se conservará por el centro para el cuidado de su salud y por el promotor para otros fines de investigación científica si usted hubiera otorgado su consentimiento para ello, o si así lo permite la ley y los requisitos éticos aplicables.

Si realizáramos transferencia de sus datos codificados fuera de la UE a las entidades de nuestro grupo, a prestadores de servicios o a investigadores científicos que colaboren con nosotros, los datos del participante quedarán protegidos con salvaguardas tales como con-

tratos u otros mecanismos por las autoridades de protección de datos. Si el participante quiere saber más al respecto, puede contactar con el Investigador Principal del estudio.

COMPENSACIÓN ECONÓMICA

Su participación en el estudio no le supondrá ningún gasto, ni compensación económica. Usted no tendrá que pagar por los procedimientos del estudio.

OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos y, puede exigir la destrucción de todas las muestras identificables previamente retenidas para evitar la realización de nuevos análisis.

Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto.

Si tiene alguna duda o desea mayor información puede contactar con el investigador principal del estudio.

Muchas gracias por su colaboración.

10.3. Anexo III (Plantilla de quirófano para el registro de biopsias cerebrales)

Etiqueta identificativa

Datos de la cirugía:

Duración de la cirugía (apertura dural – cierre dural):

Sondas de ecografía utilizadas:

Nº de muestras recogida:

Uso de neuronavegación:

Uso de tractografía intraoperatoria:

Resección macroscópica (supramarginal, completa o incompleta):

Motivo de resección incompleta:

Modalidad de cirugía (despierta o dormida):

Cirugía primaria o recidiva:

Incidencias durante la cirugía:

Datos de las muestras recogidas

BIOPSIA	ECOGRAFIA INTRAOPERATORIA (redondear)	ACIDO 5-AMINOLEVULÍNICO (redondear)
1º	Positivo/Dudoso/Negativo	Positivo/Débil/Negativo
2º	Positivo/Dudoso/Negativo	Positivo/Débil/Negativo
3º	Positivo/Dudoso/Negativo	Positivo/Débil/Negativo
4º	Positivo/Dudoso/Negativo	Positivo/Débil/Negativo
5º	Positivo/Dudoso/Negativo	Positivo/Débil/Negativo
6º	Positivo/Dudoso/Negativo	Positivo/Débil/Negativo
7º	Positivo/Dudoso/Negativo	Positivo/Débil/Negativo

10.4. Anexo IV (Escala de Fragilidad de Rockwood)

CLINICAL FRAILTY SCALE-ESPAÑA		
	1 Muy en forma	Personas que están fuertes, activas, enérgicas y motivadas. Son personas que suelen practicar ejercicio con regularidad. Son los que más en forma están para su edad.
	2 En forma	Personas que no tienen síntomas de enfermedad activa, pero están menos en forma que las de la categoría 1. Suelen practicar ejercicio o son muy activas de forma esporádica. Por ejemplo, según la estación del año.
	3 En buen estado	Personas cuyos problemas médicos están bien controlados, pero que no practican actividad física de forma regular más allá de los paseos habituales.
	4 Vulnerable	Personas no dependientes para actividades de la vida diaria, pero a menudo los síntomas limitan algunas actividades. Suelen quejarse de "ser lento" y/o estar cansado durante el día.
	5 Fragilidad leve	Personas que a menudo tienen un enlentecimiento más evidente y necesitan ayuda en actividades instrumentales de la vida diaria (economía, transporte, labores domésticas que requieren esfuerzo, medicación). Por lo general, la fragilidad leve incapacita progresivamente para salir solos de compras o a pasear, hacer la comida y las tareas domésticas.
	6 Fragilidad moderada	Personas que necesitan ayuda en todas las actividades realizadas fuera de casa y las tareas domésticas. En casa, a menudo tienen dificultad con las escaleras, necesitan ayuda para bañarse y podrían necesitar asistencia mínima (estimulación, acompañamiento) para vestirse.
	7 Fragilidad grave	Personas completamente dependientes para el cuidado personal, por cualquier causa (física o cognitiva). Aun así, parecen estables y sin gran riesgo de fallecer en los siguientes 6 meses.
	8 Fragilidad muy grave	Personas totalmente dependientes y acercándose al final de la vida. En general, no podrían recuperarse ni de una enfermedad leve.
	9 Enfermo terminal	Llegando al final de la vida. Esta categoría es para personas con esperanza de vida menor de 6 meses, tengan o no tengan signos evidentes de fragilidad.

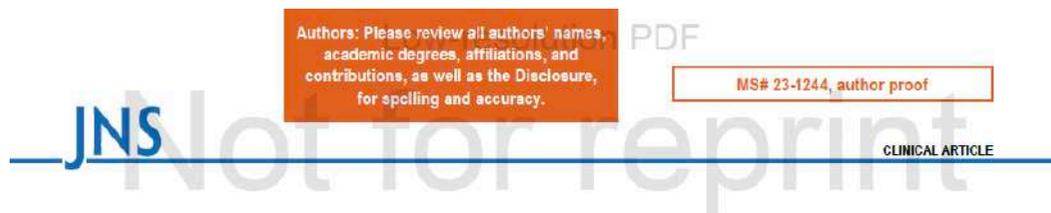
Puntuación de fragilidad en personas con demencia.

Todo paciente con demencia se considera un paciente frágil y el grado de fragilidad se corresponde con el grado de demencia.

- Demencia leve (5. fragilidad leve): síntomas comunes en demencia leve incluyen olvidar detalles de acontecimientos recientes, aunque recuerden el acontecimiento en sí, repetir la misma pregunta/historia y aislamiento social.
- Demencia moderada (6. fragilidad moderada): la memoria reciente está muy deteriorada, aunque parezca que recuerdan bien los acontecimientos del pasado. Con indicaciones, pueden realizar solos sus cuidados personales.
- Demencia grave (7. fragilidad grave): los cuidados personales no son posibles sin ayuda.

10.5. Anexo V (Artículo derivado de la tesis)

Aibar-Durán JA, Sálgado-López L, Anka-Tugbiyele OM, Mirapeix R, Gallardo AA, Patino AJD, et al. Navigated intraoperative ultrasound in neuro-oncology: volumetric accuracy and correlation with high-field MRI. *JNS*, 2024; 141(1): 79-88.



Navigated intraoperative ultrasound in neuro-oncology: volumetric accuracy and correlation with high-field MRI

Juan Angel Aibar-Duran, MD,^{1,4,5} Laura Salgado-López, MD, PhD,²
Micheal Oladotun Anka-Tugbiyele, MD,¹ Rosa M. Mirapeix, MD, PhD,³
Alberto Gallardo Alcañiz, MD, PhD,³ Juan Diego Patino Alvarado, MD,¹ Marta Rico Pereira, MD,¹
Rodrigo Rodríguez Rodríguez, MD,¹ Fernando Muñoz-Hernández, MD, PhD,^{1,4}
and Cristian de Quintana-Schmidt, MD, PhD^{1,4}

¹Department of Neurosurgery, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Catalonia, Spain; ²Department of Neurosurgery, Mount Sinai Hospital, New York, New York; ³Department of Anatomical Pathology, Neuropathology section, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Catalonia, Spain; ⁴Research Institute of Sant Pau (IIB), Barcelona, Spain; and ⁵The Doctorate School, Autonomous University of Barcelona, Spain

OBJECTIVE The use of intraoperative techniques to detect residual tumors has recently become increasingly important. Intraoperative MRI has long been considered the gold standard; however, it is not widely used because of high equipment costs and long acquisition times. Consequently, real-time intraoperative ultrasound (ioUS), which is much less expensive than MRI, has gained popularity. The aim of the present study was to evaluate the capacity of ioUS to accurately determine the primary tumor volume and detect residual tumors.

METHODS A prospective study of adult patients who underwent surgery for intra-axial brain tumors between November 2017 and October 2020 was performed. Navigated intraoperative ultrasound (nioUS) of the brain was used to guide tumor resection and to detect the presence of residual disease. Both convex (5–8 MHz) and linear array (6–13 MHz) probes were used. Tumor volume and residual disease were measured with nioUS and compared with MR images. A linear regression model based on a machine learning pipeline and a Bland-Altman analysis were used to assess the accuracy of nioUS versus MRI.

RESULTS Eighty patients (35 females and 45 males) were included. The mean age was 58 years (range 25–80 years). A total of 88 lesions were evaluated; there were 64 (73%) gliomas, 19 (21.6%) metastases, and 5 (5.7%) other tumors, mostly located in the frontal (41%) and temporal (27%) lobes. Most of the tumors (75%) were perfectly visible on ioUS (grade 3, Mair grading system), except for those located in the insular lobe (grade 2). The regression model showed a nearly perfect correlation ($R^2 = 0.97$, $p < 0.001$) between preoperative tumor volumes from both MRI and nioUS. Ultrasonographic visibility significantly influenced this correlation, which was stronger for highly visible (grade 3) tumors ($p = 0.01$). For residual tumors, the correlation between postoperative MRI and nioUS was weaker ($R^2 = 0.78$, $p < 0.001$) but statistically significant. The Bland-Altman analysis showed minimal bias between the two techniques for pre- and postoperative scenarios, with statistically significant results for the preoperative concordance.

CONCLUSIONS The authors' findings show that most brain tumors are well delineated by nioUS and almost perfectly correlated with MRI-based measurements both pre- and postoperatively. These data support the hypothesis that nioUS is a reliable intraoperative technique that can be used for real-time monitoring of brain tumor resections and to perform volumetric analysis of residual disease.

<https://thejns.org/doi/abs/10.3171/2023.10.JNS231244>

KEYWORDS intraoperative ultrasound; neuro-oncology; brain tumor; high-field MRI; volume; accuracy; correlation; oncology

In the field of neuro-oncology, the ability to intraoperatively detect the presence of residual disease immediately after a successful brain tumor resection is essential. There is a large and robust body of evidence show-

ing a clear association between higher extent of resection (EOR) rates and both overall survival and recurrence-free survival.¹ This is especially important for low-grade gliomas (LGGs), where the correlation between EOR and OS

ABBREVIATIONS EOR = extent of resection; HGG = high-grade glioma; iMRI = intraoperative MRI; ioUS = intraoperative ultrasound; LGG = low-grade glioma; nioUS = navigated intraoperative ultrasound; 5-ALA = 5-aminolevulinic acid
SUBMITTED May 29, 2023. **ACCEPTED** October 16, 2023.
INCLUDE WHEN CITING Published online Month day, 2024; DOI: 10.3171/2023.10.JNS231244.

©AANS 2024, except where prohibited by US copyright law

J Neurosurg Month Day, 2024 1

Low-resolution PDF

Aibar-Duran et al.

is even stronger,¹ and for tumors located near eloquent or cortical areas where any additional resection could cause neurological deficits.²

Several different techniques have been developed to overcome the challenge of accurately identifying involved areas intraoperatively, including 5-aminolevulinic acid (5-ALA), intraoperative ultrasound (ioUS), and intraoperative MRI (iMRI).³ Although iMRI has long been considered the gold standard, this technique is not widely used, mainly because of the high costs (particularly equipment costs) and long acquisition times.⁴ For this reason, ioUS, which is substantially less expensive, has been gaining ground as a true real-time intraoperative technique.⁵⁻⁷

Intraoperative ultrasound has been used in neurosurgery since the early 1980s.⁸ However, the technique has been greatly improved in recent years due to major technological advances, including the ability to fuse ultrasound images with the images displayed on the navigation system (known as navigated intraoperative ultrasound [nioUS]), and the development of linear array, high-frequency probes.⁹ The capacity to fuse preoperative MR images with ioUS, which provides a reliable estimate of tumor size, has generated much interest in recent years, especially in countries where iMRI is not available. However, the only data available at present come from small case series. Consequently, prospective comparisons between ioUS and MRI are needed to determine whether ioUS is comparable in terms of its capacity to detect primary and residual tumors.

In this context, the main aim of the present study was to determine whether ioUS is an acceptable equivalent to MR images as a diagnostic tool to determine the volume of primary and residual tumors, and to detect the presence of residual disease in the surgical cavity after resection.

Methods

Study Sample

This was a prospective study of adult patients (aged 18–80 years) diagnosed with and surgically treated for intraparenchymal brain tumors (metastatic and glial tumors). All cases were treated at our tertiary cancer care center between November 2017 and October 2020. Intraparenchymal cases that were deemed preoperatively to not be suitable for complete resection and extraparenchymal tumors were excluded. In all cases, the surgery was performed by the senior oncological neurosurgeon (C.Q.S.), who has more than 12 years of experience using nioUS.

Patients requiring additional surgical intervention for a recurrence could participate after the presence of pseudoprogression or radiation-induced necrosis had been reasonably ruled out by perfusion MRI or PET.¹⁰ Patients who underwent emergency craniotomies and those with incomplete tumor resection were excluded.

All procedures were performed in accordance with the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments. The study was approved by the institutional review board at our institution. All patients were fully informed about the study procedures and data collection process. Informed written consent was required for study enrollment. The EQUATOR standards for reporting qualitative research were followed.¹¹

Imaging Assessment and Technical Equipment

All patients underwent preoperative 1.5T MRI (Diamond Select Achieva, Koninklijke Philips N.V.) and the following sequences were obtained: T1-weighted gadolinium-enhanced MRI (TR 25 msec, TE 3.709 msec, FA 30°, FOV 25, 1-mm slice thickness), FLAIR (TR 4800 msec, TE 331.7 msec, FA 90°, FOV 25, 0.6-mm slice thickness), and diffusion tensor imaging (TR 7842 msec, TE 81.37 msec, FA 90°, FOV 22.4, 2-mm slice thickness). The MRI sequences were downloaded into the StealthStation S7 Planning Station (Medtronic), and StealthViz (version 1.3) DTI software was used to compute patient-specific tractography and to plan the surgical approach. At 24 hours after surgery, T1-weighted gadolinium-enhanced MRI was performed to check for the presence of residual tumors in patients with high-grade gliomas (HGGs) and metastasis; FLAIR was performed to check for residual tumors in patients with LGGs.

Navigated ioUS was performed using the Sonosite M-Turbo portable Ultrasound (Fujifilm) device at the following stages of surgery: 1) immediately after opening the dura mater to assess the extent of invasion into the surrounding brain structures in order to design the cortical approach, measure the tumor volume, and assess ultrasonographic visibility; 2) during tumor resection to ensure that the surgical trajectory led to the tumor location; and (most importantly) 3) after tumor removal to detect and measure any residual disease.

Two different probes were used: a linear array hockey-stick 6- to 13-MHz device (HSL25, Sonosite, Fujifilm) and a convex array 5- to 8-MHz device (C11, Sonosite, Fujifilm). The convex array probe was used to explore large and/or deep lesions since this probe allows for deeper penetration (at the cost of losing detail). The linear array probe, which offers millimetric spatial resolution,⁹ was used to assess cortical lesions and to detect residual tumor within large resection cavities. For frontal tumors, coronal and sagittal views were used, while temporal tumors required axial and coronal projections. Basic ultrasound orientations are shown in Fig. 1.

Intraoperatively, the Synergy Cranial S7 (version 2.2.7, Medtronic) surgical neuronavigation station was used. The images obtained by ioUS were fused with the preoperative T1-weighted gadolinium-enhanced MRI sequence for navigation (nioUS) using the SonoNav S7 software (version 1.0, Medtronic). Tractography and tumor segmentation were imported into the station and, together with the ioUS (Fig. 2), served as a real-time technique to guide resection.

Tumor Volume Characterization

Prior to commencing resection, we calculated tumor volumes with both MRI and nioUS. The T1-weighted gadolinium-enhanced MRI sequence was used to calculate volumes for HGGs and metastatic lesions, while the FLAIR sequence was used for LGGs. Two methods were used to calculate the tumor volume: 1) the ellipsoid formula $(4/3) \times \pi \times A \times B \times C$; and 2) the 3D rendering tool from Osirix Software (version 2.16 for Mac).

We used nioUS (ellipsoid formula) to calculate the volume immediately after opening the dura. Given that the diagnostic capacity of ultrasound can be influenced by the

Low-resolution PDF

Aibar-Duran et al.

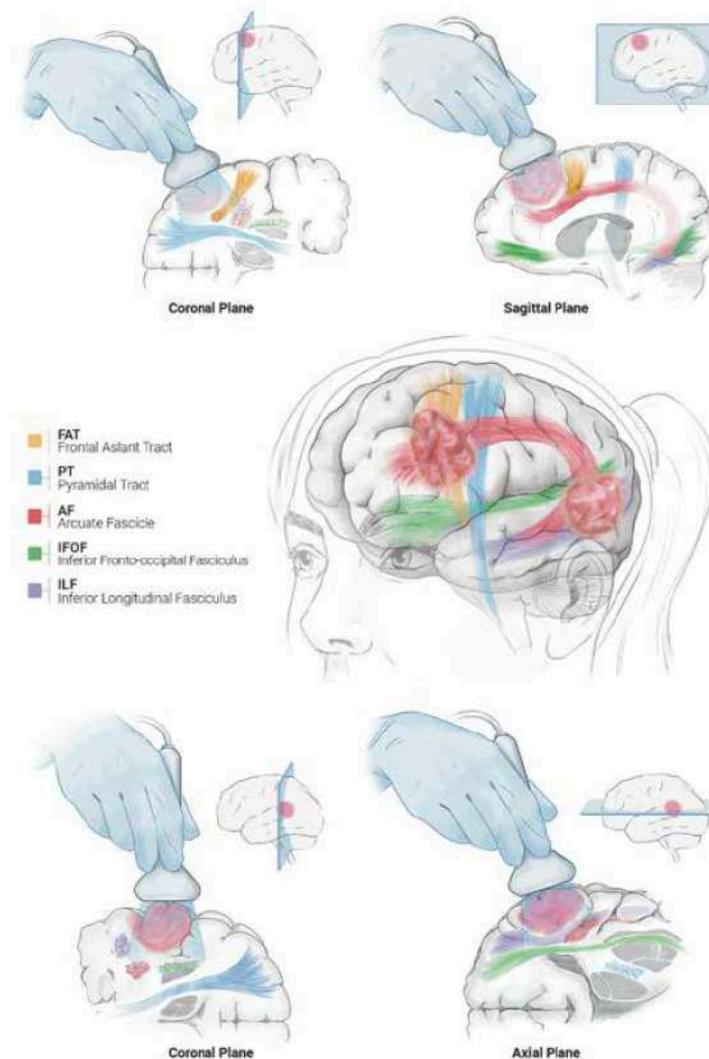


FIG. 1. Artistic drawing showing two frequent locations of brain tumors. The most commonly encountered interesting tracts and their relationship with each tumor are depicted. To strengthen the learning curve (especially at the beginning), it is important to be methodic when using ultrasound images. Furthermore, when using ioUS in oncology, it should be kept in mind that at the end of the surgery the surgical cavity will have to be filled with saline, so the surgeon should position the patient's head accordingly. For these reasons, it is important to use standard ultrasound orientations as shown here. For frontal craniotomies coronal and sagittal planes are used (*upper*), while coronal and axial planes are useful for temporal craniotomies (*lower*). Usually, curved probes (5–8 MHz) are used for large and deep lesions, although they might lack resolution. On the other hand, linear probes (6–13 MHz) have higher spatial resolution and are used for small and superficial tumors. © Laura Salgado-López, published with permission. Figure is available in color online only.

Not for reprint

J Neurosurg Month Day, 2024

3

Low-resolution PDF

Aibar-Duran et al.

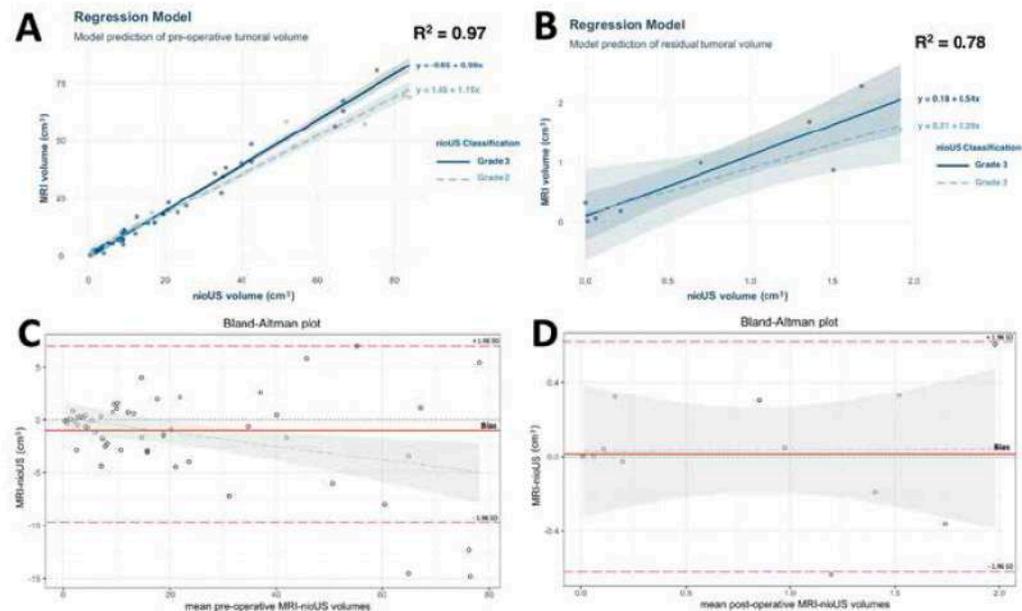


FIG. 2. A and B: Regression models showing the correlation between ioUS and the MRI (gold standard) presurgery (A) and postsurgery (B). The ultrasonographic visibility (Mair grading system) is represented as a true moderator of the correlation. Note the strong correlation between the two techniques, and how ultrasonographic visibility influences this correlation. In the preoperative setting, the correlation for grade 3 tumors was significantly better ($p < 0.05$). By contrast, in the postoperative scenario, no significant difference was observed between the two slopes ($p = 0.4$). Shaded areas indicate 95% CI. C and D: Bland-Altman plots showing the preoperative (C) and postoperative (D) mean differences between the measurements of both techniques. Note that for preoperative and postoperative situations, the mean bias (solid red lines) was near to zero (-1.29 and 0.04 , respectively), being statistically significant for the preoperative scenario, but not for the postoperative (probably due to the small number of observations in this analysis). Dashed red lines indicate the 95% CI. Figure is available in color online only.

ultrasonographic visibility of the tumor and brain tissue, we applied the ultrasound grading system developed by Mair et al.¹² to assess visibility (Table 1).

Residual Tumor Characterization

After surgery, we calculated the residual tumor volumes using the same imaging protocol (MRI) described above. Both methods, the ellipsoid formula and the 3D Osirix rendering tool, were used. Residual tumors were assessed using mioUS at the end of the operation.

To ensure reliability and consistency, all mioUS tumor volume and residual measurements were performed and interpreted by the same surgeon (the senior neurosurgeon, C.Q.S.). All MRI measurements were performed and interpreted by another neurosurgeon (L.S.L.). Each measurement was made twice and reported as the arithmetic mean of the two measurements. Both operators were blinded to each other's findings.

Clinical Assessment and Outcome Evaluation

The following characteristics were collected at base-

line: sex; age; tumor location and laterality; type of surgery (first vs second surgery/tumor recurrence); and histopathology (including genetic and molecular assessment). The EOR was expressed quantitatively as a percentage and grouped into three categories: total (100%), subtotal (90%–100%), or partial (< 90%) resection.

The primary outcome measure was the capacity of mioUS (vs the gold-standard reference measure, MRI) to accurately measure primary and residual tumors. We determined the sensitivity, specificity, and positive and negative predictive values of mioUS to detect residual tumors.

Statistical Analysis

IBM SPSS software (version 25.0, IBM Corp.) and Stata (version 15.1, StataCorp) were used to perform the statistical analysis. RStudio (version 2022.02.03+492, posit.co) was used for imaging design. Categorical variables are expressed as percentages. Distribution normality was assessed with the Shapiro-Wilk test. Parametric tests (t-test and ANOVA) were used to correlate numerical variables. Regression models and Bland-Altman plots were used to

TABLE 1. Visibility grading system

Grade	Visibility	Borders	Description
0	None	None	Lesion not visible
1	Poor	Poor	Lesion difficult to visualize and no clear border with normal tissue
2	Good	Poor	Lesion clearly identifiable but no clear border with normal tissue
3	Good	Good	Lesion clearly identifiable and clear border with normal tissue

Reproduced from Mair R, Heald J, Poeta I, Ivanov M. A practical grading system of ultrasonographic visibility for intracerebral lesions. *Acta Neurochir (Wien)*. 155(12):2293-2298, 2013, Springer Nature (<https://www.springer.com/journal/701>).

test associations between numerical variables. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results

A total of 145 patients with brain tumors were evaluated, and 65 (convexity meningiomas [$n = 36$], skull base meningiomas [$n = 16$], thalamic and midline gliomas [$n = 5$], and butterfly gliomas [$n = 8$]) were excluded. A total of 80 patients (88 intraparenchymal tumors) met all inclusion criteria and were included in the study. Most patients had only a single lesion. However, 4 patients had two independent lesions, and 4 other patients underwent surgery twice during the follow-up period. The baseline characteristics of the study population are summarized in Table 2.

Tumor Volumes (MRI vs nioUS)

The mean tumor volumes based on preoperative MRI were 24.9 (range 0.3–201.4) cm^3 for 3D segmentation and 24.6 (range 0.4–206.5) cm^3 for the ellipsoid formula. The mean tumor volume as measured by nioUS was 26.3 (range 0.4–211.5) cm^3 . When we compared the nioUS (ellipsoid formula) and MRI (3D segmentation) volumes, an almost perfect correlation was observed: Cronbach's alpha 0.99, intraclass correlation coefficient 0.98 ($p < 0.001$), and Pearson's correlation coefficient 0.97 ($R^2 = 0.97$; $RSE = 4.3$; $F(5,33) = 213.7$; $p < 0.001$) (Fig. 2). Stratification of the results by tumor visibility (i.e., ultrasound grades) showed that nioUS was most accurate when measuring highly visible (Mair grade 3) tumors (Fig. 2A). The adjusted R indicates the strength of the correlation, while the slope of each curve (mx) shows the accuracy of the correlation. For example, in grade 3 tumors, 1 cm^3 measured by nioUS translates to 0.99 cm^3 measured on MRI. The correlation accuracy for grade 2 tumors was not as high, indicating that the ultrasonographic grade is a moderator of this correlation. The congruence of both techniques at the preoperative scenario were also tested using the Bland-Altman plot (Fig. 2C), showing a very small bias between them, with statistically significant difference (mean bias -1.29 , 95% CI -2.43 to -0.15). Notably, the agreement was higher for smaller tumor volumes, probably because they had less peritumoral edema. The measurement correlations were also compared by tumor histology (glioma vs metastasis), which had no significant impact on accuracy ($p = 0.4$) (Fig. 3).

TABLE 2. Baseline characteristics of the study population

Parameter	Value
No. of patients	80
Sex	
Female	35 (43.8)
Male	45 (56.2)
Mean age, yrs (range)	58.3 (25–80)
No. of lesions	88
Tumor location	
Frontal	36 (40.9)
Temporal	24 (27.3)
Insula	5 (5.7)
Parietal	13 (14.8)
Occipital	4 (4.5)
Cerebellum	6 (6.8)
Tumor side	
Lt	48 (54.5)
Rt	40 (45.5)
Eloquent area	
Noneloquent	42 (47.7)
Eloquent	46 (52.3)
Pathology	
Grade II glioma	7 (8)
Grade III glioma	4 (4.5)
Grade IV glioma	53 (60.2)
Metastasis	19 (21.6)
Other*	5 (5.7)
Glioma immunology (n = 64)	
IDH-1/IDH-2 mutated	11 (17.2)
MGMT methylation	28 (43.8)
p53 mutation	21 (32.8)
1p/19q codeletion	5 (7.8)
Ki-67 proliferation index	
<15%	20 (31.2)
$\geq 15\%$	44 (68.8)
Surgery	
1st	73 (83)
2nd	15 (17)

Values are presented as number (%) unless stated otherwise.

* Two anaplastic ependymomas, 1 anaplastic oligodendroglioma, 1 extragonadal germ cell tumor, and 1 dysembryoplastic neuroepithelial tumor.

Residual Volumes (MRI vs nioUS)

Based on postoperative MRI, the mean residual volumes were 4.3 (range 0.1–71.4) cm^3 using 3D segmentation and 4.3 (range 0.1–70.1) cm^3 with the ellipsoid formula ($p = 0.36$). The mean residual volume assessed using nioUS was 4.4 (range 0.01–63.6) cm^3 . When comparing the nioUS (ellipsoid formula) and MRI (3D segmentation) results, the correlation was quite strong: Cronbach's alpha 0.99, intraclass correlation coefficient 0.99 ($p < 0.001$) and Pearson's correlation coefficient 0.99 ($R^2 = 0.78$; $RSE = 0.34$; $F(1,10) = 42.53$; $p < 0.001$) (Fig. 2). Stratification by tumor visibility (Mair grades) showed that nioUS was most closely correlated with MRI for grade 3 tumors (Fig. 2B). Although the correlation between postoperative nioUS and MRI was still strong ($R^2 = 0.78$), it was

Low-resolution PDF

Aibar-Duran et al.

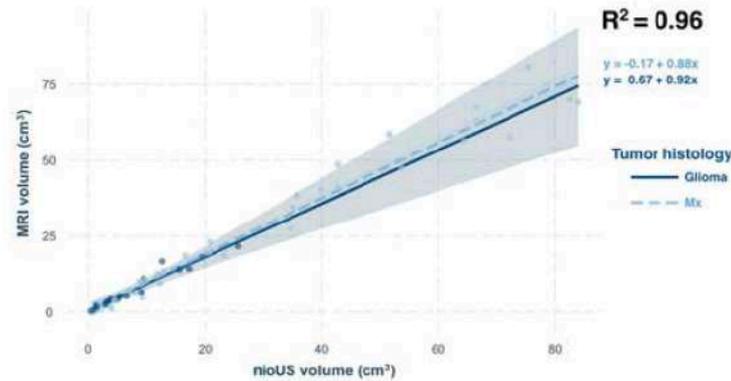


FIG. 3. Regression model of preoperative tumor volume using tumor type (glioma vs metastasis) as the moderator. No significant differences were observed between the two slopes ($p = 0.7$). The shaded area indicates the 95% CI. Figure is available in color online only.

TABLE 3. Ultrasonographic tumor visibility grade stratified by clinical and surgical variables

Variable	Tumor Visibility Grade		p Value
	Grade 2	Grade 3	
Tumor location			0.38
Frontal	17.1%	82.9%	
Temporal	28%	72%	
Insula	60%	40%	
Parietal	23.1%	76.9%	
Occipital	25%	75%	
Cerebellum	0%	100%	
Pathology			0.33
Grade II glioma	14.3%	85.7%	
Grade III glioma	25%	75%	
Grade IV glioma	26.9%	73.1%	
Metastasis	15.8%	84.2%	
Surgery			0.29
1st	16.9%	83.1%	
2nd	47.1%	52.9%	
IDH-1/IDH-2 mutated			>0.99
No	27.5%	72.5%	
Yes	22.2%	77.8%	
MGMT methylation			>0.99
No	27.3%	72.7%	
Yes	23.8%	76.2%	
p53 mutation			0.52
No	24.3%	75.7%	
Yes	28.6%	71.4%	
1p/19q codeletion			0.65
No	32.3%	67.7%	
Yes	16.7%	83.3%	
Ki-67 proliferation index			>0.99
<15%	21.4%	78.6%	
≥15%	25.7%	74.3%	

weaker than in the preoperative comparison ($R^2 = 0.97$). This result is congruent with the clinical experience and explained by the tissue distortion (shifting phenomenon) that takes place during the final stages of surgery. In the Bland-Altman plot (Fig. 2D), the measurement of residuals also showed a small bias between techniques, although not statistically significant (mean bias 0.04, 95% CI -0.17 to 0.25), probably due to the small number of cases included in this study.

Overall Visibility of the nioUS

Table 3 shows the univariate analysis for both ultrasound grades. Although not statistically significant, insular tumor tended to be poorly visualized with respect to other locations (grade 2 [poor visualization]: 60% vs 17%–28%) probably because of the artifact caused by the sylvian fissure; LGG and metastasis tended to be better visualized than HGG (grade 3 [good visualization]: 84%–85% vs 73%–75%), probably given the less infiltrative nature of these lesions; and nioUS results from second surgeries were harder to interpret with respect to first surgery (grade 2: 47.1% vs 16.9%), probably because of the surrounding brain being affected by radiotherapy. The multivariate analysis included variables with $p < 0.4$, none of which was statistically significant.

Intraoperative Detection of Residual Tumors

The sensitivity of visual inspection (naked eye) of the surgical field to detect residual tumors was 65.5% versus 93.1% for nioUS, a difference of 27.6 percentage points (McNemar test, $p = 0.008$). In the entire cohort, the use of nioUS reduced the number of false negatives (false complete resection) from 11.4% (10 cases) to 2.3% (2 cases).

Detection of Residual Tumors (nioUS vs MRI)

Despite the use of nioUS, complete tumor resection was not possible in 19 cases (21.6%) due to infiltration in

eloquent areas. On postoperative MRI, residual tumor was detected in 21 cases (23.9%). Based on postoperative MRI as the reference standard, the sensitivity and specificity of ioUS to detect residual tumor were 90.5% and 100%, respectively (Fisher's exact test, $p < 0.001$), with positive and negative predictive values of 100% and 97.1%, respectively. The true-positive and true-negative rates were 21.6% and 76.1%, respectively, indicating an overall accuracy rate to detect residual tumor of 97.7%.

EOR Analysis (MRI vs ioUS)

The mean EOR calculated with MRI (3D segmentation) was 97.6% (range 58%–100%) versus 98.3% for ioUS (ellipsoid formula) (Pearson's correlation coefficient, 0.723; $p < 0.001$), indicating a good correlation. Table 4 shows the detailed EOR analysis and comparison of the two techniques.

Complications

There were reported 2 cases of wound infection (2.3%) in this series, 1 case of nosocomial pneumonia (1.1%), and 1 postoperative death (1.1%) due to hemorrhage. No complications were reported due to further resection because of ioUS information.

Discussion

To our knowledge, the present study is the largest prospective series to date to evaluate the capacity of ioUS to detect residual tumors and assess intra-axial tumor volumes. All data obtained with ioUS were compared with MRI data, the gold standard. Our main finding was that ioUS was almost perfectly correlated ($R^2 = 0.97$) with conventional MRI, thus confirming the value of ioUS to accurately measure both primary and residual tumors. Navigated intraoperative US also showed a high sensitivity to detect residual tumors compared with visual inspection (93.1% vs 65.5%). Bland-Altman plots, which strongly assess the agreement between quantitative imaging techniques,¹³ showed a minimal bias between MRI and ioUS, with statistically significant results for the preoperative situation. The results of this study suggest that images obtained by ioUS are not significantly distorted when compared with MRI and could be comparable in terms of accuracy. This finding, together with the minimal intraoperative time required for ioUS,⁷ supports the use of ioUS as a real-time intraoperative technique. Given that the study was conducted at a single institution in the setting of a country with a public healthcare system and the lack of racial and ethnic diversity of our study population, further analysis of the association between healthcare disparities and the study outcomes could not be performed.

Although several intraoperative approaches to monitoring brain tumor resection are available, including 5-ALA, ioUS, and iMRI, it is not clear which of these is the best technique, in part due to the low level of evidence supporting these techniques.^{14,15} Nevertheless, many authors agree that the application of any of these techniques could be helpful, especially when compared with unassisted surgery.^{16–18} An objective way to assess these techniques is to evaluate their capacity to detect and measure tumors and/

TABLE 4. EOR calculated using MRI and ioUS

EOR	MRI	ioUS	χ^2
Complete (100%)	67 (76.1%)	69 (78.4%)	0.46
Subtotal (90–100%)	17 (19.3%)	17 (19.3%)	0.53
Partial (<90%)	4 (4.5%)	2 (2.3%)	0.48

Note the similar results between both measurements, with a strong concordance (kappa 0.913, $p < 0.001$).

or residual disease, which is why we performed the present study. Importantly, these intraoperative techniques could improve EOR and thus also influence overall survival and/or recurrence-free survival.

Della Pepa et al.¹⁶ reported a 12.7% near-total or total resection for nonassisted glioma surgery versus 40.2% with contrast-enhanced ioUS. In our study, subtotal or total resection was achieved in 95% of cases, and no significant differences between ioUS and postoperative MRI were observed in terms of EOR rates (Table 4). Other authors, including Bastos et al.¹⁹ and Hammoud et al.,²⁰ have reported similarly high correlation rates. The high complete EOR rate in our study (76.1% by MRI; Table 4) could be partially explained by the fact that nearly 22% of the surgeries were performed to remove metastatic lesions, which are usually completely resected. These data show that the application of any form of ioUS could improve tumor resection. Moreover, it seems likely that these results might change as the surgeon gains experience.⁷

Several studies have compared ioUS with intraoperative or postoperative MRI²¹ or histological evaluation²² in terms of its capacity to detect brain tumors. In a pediatric population, Smith et al.²¹ found that ioUS had a sensitivity of 61% and specificity of 100% to detect the presence of residual tumor compared with postoperative MRI. A meta-analysis conducted by Zhang et al.²³ showed that the mean sensitivity of ioUS to detect residual tumor was 0.75 (range 0.62–0.84), with a slightly higher specificity of 0.88 (range 0.79–0.94). Although these figures are in line with those of other published reports,^{17,24,25} it is worth noting that most of the available evidence is highly heterogeneous and generally of poor quality. This is especially important considering that the quality of ioUS assessment likely depends on operator experience, the stage of the surgery, and the management of artifacts. In addition, some studies have shown that linear arrays appear to yield more accurate results than curved arrays.^{26,27} In the present study, the sensitivity and specificity to detect residual tumor (vs postoperative MRI) were 90.5% and 100%, respectively; the false complete resection rate decreased from 11.4% with the naked eye to only 2.3%.

In neurosurgery, the most widely accepted method to measure tumor volume is through imaging software that can process 3D simulations from MRI sequences.^{28–30} When this software is not available, an alternative approach is to use the ellipsoid formula.^{20,31,32} Given the lack of consensus in the literature regarding the optimal approach to volume measurement, we applied both methods in this study and compared the results. LeRoux and colleagues^{31,33} compared preoperative tumor volumes measured by MRI and ioUS (ellipsoid formula), finding an

Low-resolution PDF

Aibar-Duran et al.

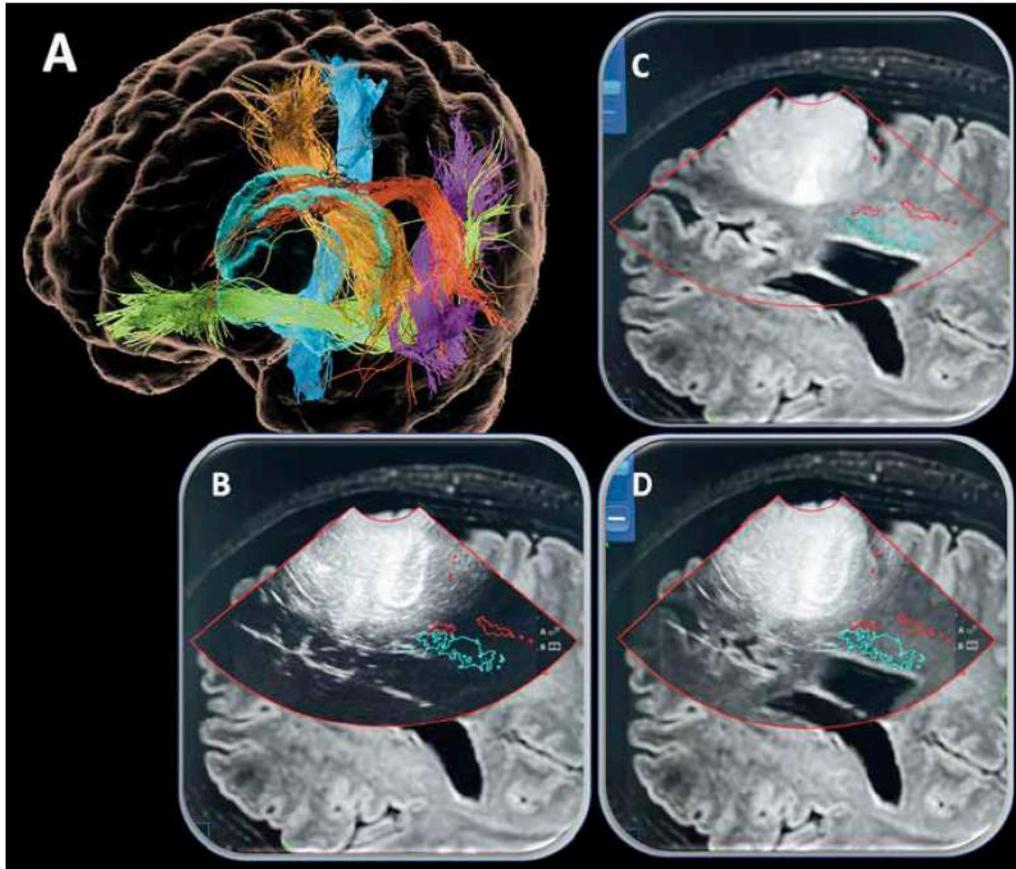


FIG. 4. Patient native 3D computational model of an LGG located in the middle frontal gyrus. **A:** Probabilistic (constrained spherical deconvolution algorithm, Medtronic S8 StealthStation) tractography shows the relationship between the tumor and the most relevant tracts. **B–D:** Axial ultrasound images showing the ioUS setting before opening the dura. Note that both modalities (ioUS and MRI) can be easily changed during the surgery to show predominant ultrasound image (B), predominant MR image (C), or a combination of both (D). Note that coregistration between both images is very good (note the image alignment over the falx). The pyramidal tract and arcuate fasciculus are also coregistered to check their location during the surgery. Figure is available in color online only.

almost perfect correlation in patients undergoing the first surgery. Compared with MRI, the volume overestimation for ioUS was only 1.7%; however, the volume overestimation in patients undergoing a second surgery plus radiation was 41.4%. Those findings are consistent with our clinical experience: it is usually much more difficult to interpret volumes with ioUS in second surgeries and brains that have undergone radiotherapy given that the surrounding gliosis might be misread as infiltrating tumor. Munkvold et al.²⁹ found that ioUS underestimated volumes of LGGs by 26% compared with preoperative FLAIR MRI. By comparison, we found only a 7% overestimation for mean

tumor volumes assessed preoperatively by ioUS versus 3D MRI (26.3 vs 24.6 cm³). The correlation between these two techniques was further decreased when ultrasound visibility (Mair grading) was poor (Fig. 2A).

Perhaps the most important finding of this study is the close correlation between MRI and ioUS in assessing residual tumors. The mean postoperative volume measured by 3D MRI was 4.3 cm³ versus 4.4 cm³, with ioUS, a volume overestimation of only 2.3%. However, this correlation was also affected by the ultrasound grade (Fig. 2B). To our knowledge, this is the first study to evaluate this correlation. Using ioUS, complete resections were

Low-resolution PDF

Aibar-Duran et al.

- navigated 3D ultrasound to delineate gliomas and metastases—comparison of image interpretations with histopathology. *Acta Neurochir (Wien)*. 2005;147(12):1259-1269.
23. Zhang G, Li Z, Si D, Shen L. Diagnostic ability of intraoperative ultrasound for identifying tumor residual in glioma surgery operation. *Oncotarget*. 2017;8(42):73105-73114.
 24. Rygh OM, Selbekk T, Torp SH, Lydersen S, Hernes TAN, Unsgaard G. Comparison of navigated 3D ultrasound findings with histopathology in subsequent phases of glioblastoma resection. *Acta Neurochir (Wien)*. 2008;150(10):1033-1042.
 25. Selbekk T, Jakola AS, Solheim O, et al. Ultrasound imaging in neurosurgery: approaches to minimize surgically induced image artefacts for improved resection control. *Acta Neurochir (Wien)*. 2013;155(6):973-980.
 26. Coburger J, König RW, Scheuerle A, et al. Navigated high frequency ultrasound: description of technique and clinical comparison with conventional intracranial ultrasound. *World Neurosurg*. 2014;82(3-4):366-375.
 27. Dixon L, Lim A, Grech-Sollars M, Nandi D, Camp S. Intraoperative ultrasound in brain tumor surgery: a review and implementation guide. *Neurosurg Rev*. 2022;45(4):2503-2515.
 28. Fedorov A, Beichel R, Kalpathy-Cramer J, et al. 3D Slicer as an image computing platform for the Quantitative Imaging Network. *Magn Reson Imaging*. 2012;30(9):1323-1341.
 29. Munkvold BKR, Bo HK, Jakola AS, et al. Tumor volume assessment in low-grade gliomas: a comparison of preoperative magnetic resonance imaging to coregistered intraoperative 3-dimensional ultrasound recordings. *Neurosurgery*. 2018; 83(2):288-296.
 30. Renner C, Lindner D, Schneider JP, Meixensberger J. Evaluation of intra-operative ultrasound imaging in brain tumor resection: a prospective study. *Neuro Res*. 2005;27(4):351-357.
 31. LeRoux PD, Winter TC, Berger MS, Mack LA, Wang K, Elliott JP. A comparison between preoperative magnetic resonance and intraoperative ultrasound tumor volumes and margins. *J Clin Ultrasound*. 1994;22(1):29-36.
 32. Geirsson RT, Christie AD, Patel N. Ultrasound volume measurements comparing a prolate ellipsoid method with a parallel planimetric area method against a known volume. *J Clin Ultrasound*. 1982;10(7):329-332.
 33. LeRoux PD, Berger MS, Ojemann GA, Wang K, Mack LA. Correlation of intraoperative ultrasound tumor volumes and margins with preoperative computerized tomography scans. An intraoperative method to enhance tumor resection. *J Neurosurg*. 1989;71(5 Pt 1):691-698.

Disclosures

The authors report no conflict of interest concerning the materials or methods used in this study or the findings specified in this paper.

Author Contributions

Conception and design: Salgado-López, Patino Alvarado, Rico Pereira, de Quintana-Schmidt. Acquisition of data: Salgado-López, Anka Oladotun, Rico Pereira, Rodríguez Rodríguez, de Quintana-Schmidt. Analysis and interpretation of data: Salgado-López, Aibar-Duran, Gallardo Alcañiz, Rico Pereira, Rodríguez Rodríguez, de Quintana-Schmidt. Drafting the article: Salgado-López, Aibar-Duran, de Quintana-Schmidt. Critically revising the article: Salgado-López, Aibar-Duran, Anka-Tugbiyele, Mirapeix, Rodríguez Rodríguez, Muñoz-Hernandez, de Quintana-Schmidt. Reviewed submitted version of manuscript: Salgado-López, Anka-Tugbiyele, Mirapeix, Rodríguez Rodríguez, de Quintana-Schmidt. Approved the final version of the manuscript on behalf of all authors: Salgado-López. Statistical analysis: Salgado-López. Administrative/technical/material support: Salgado-López, Anka-Tugbiyele, de Quintana-Schmidt. Study supervision: Salgado-López, Mirapeix, Rodríguez Rodríguez, de Quintana-Schmidt.

Correspondence

Laura Salgado-López: Mount Sinai Hospital, New York, NY. laura.salgado-lopez@m Mountsinai.org.

performed in 69 cases and subtotal or partial resections in the remaining 19 cases. For cases of complete resection, iUS was able to detect suspicious residual disease in 8 cases (11.6%) in which no evidence of tumor remnants was observed on postoperative MRI. The confirmation that this tissue was tumoral was indirectly inferred from anatomopathological analysis of the adjacent tissue and its intense luminescence using 5-ALA contrast; however, no conclusions can be drawn about these cases.

Accurate determination of tumor volumes both pre- and postoperatively is essential for surgical planning and to assess the EOR and may even help guide adjuvant treatment in some patients. Before opening the dura, iUS provides the surgeon with a real-time visualization of the tumor and the surrounding structure and fibers (Fig. 4), which might help in ultimately optimized the surgical approach. Figure 4 shows the clear correlation of the tumor's boundaries between MRI and iUS. If, as our data suggest, the accuracy of iUS to determine tumor volumes is comparable to MRI, then wider use of this imaging technique could substantially improve intraoperative decision-making. This would allow the surgeon to better estimate the EOR achieved at a given point during the intervention and thus the neurological and/or vascular risks of further resection. The risk-to-reward ratio could potentially be further improved by combining iUS with other intraoperative techniques such as 5-ALA.¹⁶

Strengths and Limitations

The main limitation of the present study is the heterogeneous subtype of brain tumors included, although this heterogeneity could also be considered a strength, giving the results greater external validity. Another limitation is the operator-dependent nature of iUS, which means that the excellent results achieved in this study might only be replicable by highly experienced surgeons; however, the Mair classification is a very simple and practical tool given its small number of categories (4) and their simple definitions, which might increase the interrater congruence. In addition, more than 90% of the tumors could be classified as grade 2 or grade 3,¹² narrowing the chances of misinterpretation. By contrast, the main strengths of this study are its prospective design and the practical application of the results, which are easily transferrable to clinical practice.

Conclusions

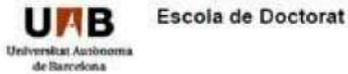
The findings of this study suggest that iUS is almost perfectly correlated with MRI in measuring tumor volumes pre- and postoperatively. However, it is important to keep in mind that the accuracy of iUS depends, in part, on the ultrasonic visibility of the tumor (Mair grade). These data provide further evidence to support iUS as an intraoperative technique for real-time monitoring of the resection of brain tumors and to determine the volume of residuals.

References

1. Hervey-Jumper SL, Berger MS. Maximizing safe resection of low- and high-grade glioma. *J Neurooncol.* 2016;130(2): 269-282.

2. Orringer D, Lau D, Khatri S, et al. Extent of resection in patients with glioblastoma: limiting factors, perception of resectability, and effect on survival. *J Neurosurg.* 2012;117(5): 851-859.
3. Orillac C, Stummer W, Orringer DA. Fluorescence guidance and intraoperative adjuvants to maximize extent of resection. *Neurosurgery.* 2021;89(5):727-736.
4. Golub D, Hyde J, Dogra S, et al. Intraoperative MRI versus 5-ALA in high-grade glioma resection: a network meta-analysis. *J Neurosurg.* 2020;134(2):484-498.
5. Shi J, Zhang Y, Yao B, et al. Application of multiparametric intraoperative ultrasound in glioma surgery. *Biomed Res Int.* 2021;2021:6651726.
6. Keles GE, Lamborn KR, Berger MS. Coregistration accuracy and detection of brain shift using intraoperative sononavigation during resection of hemispheric tumors. *Neurosurgery.* 2003;53(3):556-564.
7. de Quintana-Schmidt C, Salgado-Lopez L, Aibar-Duran JA, et al. Neuronavigated ultrasound in neuro-oncology: a true real-time intraoperative image. *World Neurosurg.* 2022;157: e316-e326.
8. Makuuchi M, Torzilli G, Machi J. History of intraoperative ultrasound. *Ultrasound Med Biol.* 1998;24(9):1229-1242.
9. Lothes TE, Siekmann M, König RW, Wirtz CR, Coburger J. Surgical workflow analysis: ideal application of navigated linear array ultrasound in low-grade glioma surgery. *J Neuro Surg A Cent Eur Neurosurg.* 2016;77(6):466-473.
10. Galdiks N, Kocher M, Langen KJ. Pseudoprogression after glioma therapy: an update. *Expert Rev Neurother.* 2017; 17(11):1109-1115.
11. O'Brien BC, Harris IB, Beckman TJ, Reed DA, Cook DA. Standards for reporting qualitative research: a synthesis of recommendations. *Acad Med.* 2014;89(9):1245-1251.
12. Mair R, Heald J, Poeata I, Ivanov M. A practical grading system of ultrasonographic visibility for intracerebral lesions. *Acta Neurochir (Wien).* 2013;155(12):2293-2298.
13. Anvari A, Halpern EF, Samir AE. Essentials of statistical methods for assessing reliability and agreement in quantitative imaging. *Acad Radiol.* 2018;25(3):391-396.
14. Barone DG, Lawrie TA, Hart MG. Image guided surgery for the resection of brain tumours. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(1):CD009685.
15. Jenkinson MD, Barone DG, Hart MG, Bryant A, Lawrie TA, Watts C. Intraoperative imaging technology to maximise extent of resection for glioma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;1(1):CD012788.
16. Della Pepa GM, Ius T, La Rocca G, et al. 5-Aminolevulinic acid and contrast-enhanced ultrasound: the combination of the two techniques to optimize the extent of resection in glioblastoma surgery. *Neurosurgery.* 2020;86(6):E529-E540.
17. Del Bene M, Perin A, Casali C, et al. Advanced ultrasound imaging in glioma surgery: beyond gray-scale B-mode. *Front Oncol.* 2018;8:576.
18. Mahboob S, McPhillips R, Qiu Z, et al. Intraoperative ultrasound-guided resection of gliomas: a meta-analysis and review of the literature. *World Neurosurg.* 2016;92:255-263.
19. Bastos DCA, Juvekar P, Tie Y, et al. Challenges and opportunities of intraoperative 3D ultrasound with neuronavigation in relation to intraoperative MRI. *Front Oncol.* 2021;11: 656519.
20. Hammoud MA, Ligon BL, elSouki R, Shi WM, Schomer DF, Sawaya R. Use of intraoperative ultrasound for localizing tumors and determining the extent of resection: a comparative study with magnetic resonance imaging. *J Neurosurg.* 1996; 84(5):737-741.
21. Smith H, Taplin A, Syed S, Adamo MA. Correlation between intraoperative ultrasound and postoperative MRI in pediatric tumor surgery. *J Neurosurg Pediatr.* 2016;18(5):578-584.
22. Unsgaard G, Selbekk T, Brostrup Müller T, et al. Ability of

10.6. Anexo VI (Premio “4 minuts”)



Trav. de Can Miró s/n - Edifici U -
Campus de la UAB - 08193 Bellaterra
(Cerdanyola del Vallès) - Barcelona - Spain
www.uab.cat

Inmaculada Ponte Marull, en qualitat de Directora de l'Escola de Doctorat de la Universitat Autònoma de Barcelona

Certifico:

Que Juan Angel Aibar Duran ha participat en el concurs TESI EN 4 MINUTS, organitzat per l'Escola de Doctorat, i que ha quedat finalista per a la fase 2 del concurs que ha consistit en realitzar una presentació oral de la seva tesis durant 4 minuts el dia 18 de maig de 2021, a la sala d'actes de l'edifici del Rectorat de la Universitat Autònoma de Barcelona, i que aquest acte s'ha retransmès en directe pel canal youtube de la UAB.

I, perquè consti, signo aquest certificat.

Inmaculada
Ponte Marull -
DNI 37744430G
(TCAT)

Firmado digitalmente
por Inmaculada Ponte
Marull - DNI
37744430G (TCAT)
Fecha: 2021.05.28
09:28:37 +02'00'

Bellaterra (Cerdanyola del Vallès), 28 de maig de 2021

10.7. Anexo VII (Código en RStudio para la generación del modelo de machine learning)

```

---
title: "tesis"
output: html_document
date: "2024-03-23"
---

```{r setup, echo=TRUE, warning=FALSE}
rm(list = ls()) #Borra la memoria cada vez que lo ejecutas.
knitr::opts_chunk$set(echo = TRUE, warning = TRUE)
setwd("~/Library/Mobile Documents/com~apple~CloudDocs/DOCUMENTOS IMPORTANTES/TESIS DOCTORAL/Manuscrito")
```

#LIBRERIAS
```{r echo=TRUE, warning=FALSE}

#Cargamos las librerias
library(readxl)
library(readr)
library(ggplot2)
library(ggstatsplot)
library(gapminder)
library(dplyr)
library(tidyverse) #Si cargamos el paquete tidyverse, en teoría debería cargarse tanto ggplot2 como dplyr porque forman parte del mismo paquete.
library(caret)
#library(gridExtra)
#library(ppcor)
#library(pwr)
#library(ROCR)
#library(pROC)#librerias para la construcción de las curvas de ROC
#library(rpart)
#library(rpart.plot)#librerias para hacer árboles de decisión
#library(e1071)
#library(ipred)#permite utilizar métodos de ensemble (bagging y random forest) para árboles de decisión
#library(randomForest)#permite utilizar métodos de ensemble (bagging y random forest) para árboles de decisión
#library(MASS)#para RandomForest de regresión
#library(gbm)#carga métodos de boosting
#library(xgboost)#carga el método xgboosting
#library(neuralnet)
#library(NeuralNetTools)
#library(Metrics)
#library(keras)#para uso de Python pero con interfaz de R
```

#PARTICIÓN DE LOS DATOS Y CONSTRUCCIÓN DE MODELO DE REGRESION LINEAL MULTIPLES
```{r message=FALSE, warning=FALSE}

data <- datos

Dividimos los datos en entrenamiento y en prueba:
set.seed(84)

particion <- createDataPartition (y=data$tumor, p= 0.80, list=FALSE)#aquí creamos un conjunto de datos que es el 80% del original y creamos un objeto llamado "particion" que lo incluye.

train <- data[particion,] #conjunto de entrenamiento
test <- data[-particion,]#conjunto de validación

model_multiple <- lm(tumor ~
 ALA +
 US,
 data =train)

predictions <- predict(model_multiple, newdata = test)

mae <- mean(abs(predictions - test$tumor))

print(paste("MAE of the regression model:", mae))

```

## 10.8. Anexo VIII (Certificado de uso de la tecnología 5-ALA)



# Certificate

**Dr. Juan Angel Aibar Durán**

from

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau  
Carrer de Sant Quintí, 89  
08041 Barcelona

has successfully participated in a one day training course covering

**Fluorescence-guided resection using gliolan®  
on 17<sup>th</sup> March 2021**

The contents of the training course follow the conditions required by the EMA (European Medicines Agency) to ensure the safe and effective use of gliolan® as defined by market authorisation on September 9<sup>th</sup>, 2007.

The training course was organised and performed by medac GmbH and fulfils the additional risk minimisation measure, aimed at reducing neurological adverse effects by the use of gliolan®

The trainee has received the training manual and is in possession of this certificate authorised to use gliolan®

**22<sup>th</sup> March 2021**

Rumm  
Andreas

Digital unterschrieben von  
Rumm Andreas  
Datum: 2021.03.22  
09:51:11 +01'00'

Dr. Andreas Rumm  
Global Medical Manager

medac Gesellschaft für klinische  
Spezialpräparate mbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel, Germany

## 10.9. Anexo IX (Probabilidad de encontrar tumor sólido e infiltración)

		ECOin		
		POSITIVO	DUDOSO	NEGATIVO
5-ALA	POSITIVO	52%	32,4%	21%
	DEBIL	24%	12,2%	7,5%
	NEGATIVO	0%	0%	0%

		ECOin		
		POSITIVO	DUDOSO	NEGATIVO
5-ALA	POSITIVO	88%	79,5%	53,8%
	DEBIL	55%	38,5%	15,7%
	NEGATIVO	49,8%	33,90%	13%

**Figura 42:** Tablas que muestran los resultados del análisis de regresión logística incluidos en el algoritmo HGG-Predictor. La tabla superior muestra la probabilidad de que se presenta la variable "tumor sólido" definida como la presencia de > 20 % de células tumorales en campo de 10 aumentos. La tabla inferior muestra la probabilidad de que se presente la variable "infiltración" definida como la presencia de < 20 % de células tumorales en campo de 10 aumentos. Fuente: RStudio (version 2022.02.03 + 492, posit.co) y Microsoft® Power Point (versión 16.82).

## 10.10. Anexo X (interfaz de la herramienta online HGGPredictor)

### Predictor Model for the Presence of High Grade Glioma Cells

Based of prospective intraoperative data, the investigators developed the present model for predicting the possibility of encountering high grade glioma cells in a certain region of the surgical cavity given two variables: 5-aminolevulinic acid (5-ALA) and intraoperative ultrasound (ioUS).

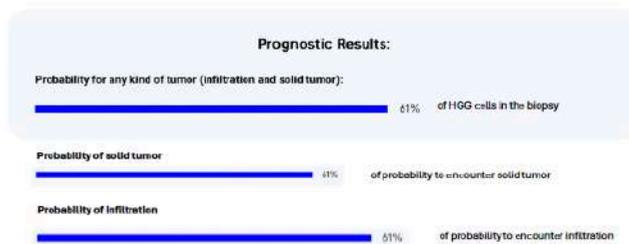
**Solid tumor** ( $\geq 20\%$  of cells in 10X microscope, H&E stain) and **infiltration** ( $< 20\%$  of cells in 10X microscope, H&E stain) were defined. The presence of **any kind of tumor** referred to the combination of both.

The model is significantly suited for predicting the probability of encounter the presence of solid tumor, and infiltration (logistic regression models,  $p < 0,0001$  in both cases). The measure of the effect was different, however, for each outcome. Here are presently those statistically significant:

- For the presence of solid tumor, the “positive” 5-ALA result showed an OR of 4.05 [1.6 – 10.3,  $p=0.002$ ], the “positive” ioUS result showed and OR of 3 [1.2 – 7.4,  $p=0.02$ ], and the “negative” ioUS result showed an OR of 0.41 [0.18 – 0.93,  $p=0.03$ ]. This data was based on a logistic regression model.
- For the presence of infiltration, only the “positive” 5-ALA result showed an OR of 5 [1.1 – 20] ( $p=0.05$ ). This data was based on a logistic regression model.

Finally, the model would predict the percentage of tumor cells in a certain biopsy of the surgical cavity using a lineal regression model. The mean absolute error of this model is reported to by 25%.

This model predicts the probability of encounter high grade glioma cells in the surgical cavity. The results are expressed in three ways:



2024

### Legal Statement

The HGGPredictor can be used to predict, in real time during HGG surgery, the probability of encountering tumor cells in the surgical cavity. The results from the present algorithm may contribute as complementary data during the surgery, but they should be interpreted cautiously (since the tool is still under investigation), and they should never replace clinical judgement and surgical experience.

Given the infiltrative nature of high grade gliomas, the prediction of the presence of infiltration can be very challenging, justifying some of the contradictory results evoked by the present model (i.e. 0% probability of infiltration and 45.8% probability of solid tumor). For that reason, the authors also provided the different OR for each input variable.

The investigators or the creators of this site do not take any kind of responsibility derived from the clinical or other use of these results. You assume full responsibility for using the information on this site. The investigators or the creators of this site disclaim any warranty concerning the site's accuracy, timeliness and completeness. We also do not warrant that access to the site will be *safe or virus-free*.

## 10.11. Anexo XI (Comunicaciones oral derivadas de la tesis)

### 10.11.1. Comunicación 1

Anka Tugbiyele MO, Aibar-Duran JA, Freixer Palau B, Sánchez Nevado R, Borrás Pino X, Roig Arsequell C, et al. Predicción de tumor glial histológico dentro de quirófano: modelo de aprendizaje automático. *Neurocirugía*. 2023;34(Supl 1):SS278



#### OC-046 - PREDICCIÓN DE TUMOR GLIAL HISTOLÓGICO DENTRO DE QUIRÓFANO: MODELO DE APRENDIZAJE AUTOMÁTICO

M.O. Anka Tugbiyele, J.A. Aibar Duran, B. Freixer Palau, R. Sánchez Nevado, X. Borrás Pino, C. Roig Arsequell, M. Rico Pereira, J.D. Patino Alvarado, A. Leidinger, R. Rodríguez Rodríguez, F. Muñoz Hernández y C.J. de Quintana Schmidt

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España.

#### Resumen

**Introducción:** El grado de resección (GR) de los gliomas cerebrales impacta de forma significativa en la supervivencia global. Las técnicas intraoperatorias que permiten diferenciar tejido cerebral sano de tejido tumoral son útiles para maximizar el GR.

**Objetivos:** Demostrar que un modelo de aprendizaje automático (AA) basado en el uso combinado del ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) y la ecografía intraoperatoria (iUS) predice la presencia de tumor histológico intraoperatoriamente.

**Métodos:** Se incluyen prospectivamente pacientes con glioma de alto grado (GAG) intervenidos con intención curativa desde enero de 2019 hasta octubre de 2022. Se utilizan 5-ALA e iUS para guiar la resección y se recogen biopsias aleatorias del lecho quirúrgico. Se construye un algoritmo predictivo de AA con resultados de 5-ALA (positivo, débil y negativo) e iUS (positivo, dudoso y negativo). El estándar de oro fue la presencia o ausencia de tumor histológico. Se utilizó RStudio (v2022.02.03+492).

**Resultados:** Se incluyeron 60 pacientes adultos (36 hombres, 24 mujeres). La mayoría de estas cirugías correspondieron a primeras cirugías (93%), mientras que una minoría (7%) se trataron de segundas cirugías en paciente que ya se habían operado, pero que el tumor había recidivado. Tanto el 5-ALA como la iUS mostraron, de forma independiente, ser variables explicativas de la presencia histológica de tumor. El uso combinado de ambas técnicas mostró un área bajo la curva de 0,81 (sensibilidad = 76%, especificidad = 86%), resultados superiores a la predicción individual por 5-ALA (0,75,  $p = 0,22$ ) y por iUS (0,72,  $p = 0,015$ ). Un correlograma de predicción individual volcó un riesgo gradual para la presencia de tumor cerebral, desde un 91% si ambas técnicas eran positivas, a un 22% si su resultado era negativo, pasando por probabilidades intermedias.

**Conclusiones:** Un algoritmo de aprendizaje automático usando el 5-ALA y la ecografía intraoperatoria es útil para predecir la presencia histológica de tumor en quirófano.

1130-1473/© 2023 Sociedad Española de Neurocirugía. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## 10.11.2. Comunicación 2

Aibar Durán JA, Sánchez Casas M, Freixer Palau B, Rico Pereira M, Patino Alvarado JD, R. Rodríguez Rodríguez R, et al. Validez de la ecografía intraoperatorio para detectar tumor histológico: estudio de test diagnóstico. Neurocirugía. 2022;33(Espec Congr):292



### O-133 - VALIDEZ DE LA ECOGRAFÍA INTRAOPERATORIA PARA DETECTAR TUMOR HISTOLÓGICO: ESTUDIO DE TEST DIAGNÓSTICO

J.Á. Aibar Durán, M. Sánchez Casas, B. Freixer Palau, M. Rico Pereira, J.D. Patino Alvarado, R. Rodríguez Rodríguez, F. Muñoz Hernández y C. de Quitana Schmidt

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España.

#### Resumen

**Objetivos:** El valor de la ecografía cerebral intraoperatoria (iUS) no puede ser entendido de forma aislada, sino en combinación con otras técnicas intraoperatorias como el ácido 5-aminolevulínico (5-ALA). El presente estudio testa la eficacia combinada de ambas técnicas, así como su capacidad para detectar presencia histológica de tumor.

**Métodos:** Inclusión prospectiva de pacientes intervenidos de glioma de alto grado (GAG) entre 2019 y 2021. Para la resección tumoral se utilizó luz natural; al final del procedimiento se revisaron los márgenes quirúrgicos utilizando luz de 400 nm (5-ALA) y ambas sondas de iUS (recta y curva). Se recogieron de forma aleatoria biopsias que fueron clasificadas según el 5-ALA en "intenso", "débil" o "ausente" y según la iUS en "positivo", "dudoso" o "negativo". Un neuropatólogo interpretó las muestras de forma ciega para la presencia de "tumor sólido" ( $\geq 20\%$  de células tumorales en campo de bajo aumento), "infiltración" ( $< 20\%$ ) o "gliosis". Se analizaron la sensibilidad, especificidad y área bajo la curva (AUC) del 5-ALA y la iUS por separado y de forma combinada.

**Resultados:** Se incluyeron 56 pacientes (35 varones y 21 mujeres) con edad media de 64 años ( $\pm 12$ ). Un 84% de los tumores fueron glioblastomas. Se analizaron 228 biopsias. Previo al uso de la iUS o el 5-ALA, un 16% de las biopsias mostraron tumor sólido y un 47% infiltración por GAG. El AUC del 5-ALA y la iUS para la detección de GAG fue de 0,80 y 0,78, respectivamente. El AUC combinada fue de 0,85, siendo significativamente mayor que ambas técnicas por separado ( $p = 0,0019$  y  $p = 0,027$ , respectivamente).

**Conclusiones:** El uso combinado de la iUS y el 5-ALA mejoró notablemente la capacidad de detectar GAG en el lecho quirúrgico, y de forma significativa comparado con ambas técnicas por separado.

### 10.11.3. Comunicación 3

Freixer Palau B, Aibar-Duran JA, Sánchez Casas MD, Anka Tugbiyele MO, Muñoz Hernández F, y de Quintana Schmidt CJ. Visibilidad ecográfica intraoperatoria en gliomas de alto grado: en busca de factores predictores. Neurocirugía. 2022;33(Espec Congr):294



#### O-135 - VISIBILIDAD ECOGRÁFICA INTRAOPERATORIA EN GLIOMAS DE ALTO GRADO: EN BUSCA DE FACTORES PREDICTORES

B. Freixer Palau, J.Á. Aibar Duran, M.D. Sánchez Casas, M.O. Anka Tugbiyele, F. Muñoz Hernández y C.J. de Quintana Schmidt

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España.

#### Resumen

**Introducción:** La ecografía intraoperatoria (EIO) monitoriza en tiempo real la resección de los tumores cerebrales. La correcta visibilidad de la lesión y sus márgenes es de extrema importancia para la correcta interpretación de la imagen y la obtención de resultados óptimos. Los gliomas de alto grado (GAG), debido a su naturaleza infiltrativa, suponen un reto a la hora de aplicar esta técnica.

**Objetivos:** Estudiar los factores predictivos de una mala visibilidad ecográfica de los márgenes de resección en GAG.

**Métodos:** Se incluyeron prospectivamente los pacientes con GAG intervenidos entre 2017 y 2021. Se registraron datos demográficos, clínicos, radiológicos y anatomopatológicos. Los tumores fueron clasificados según la escala internacional de visibilidad para la EIO en: mala visibilidad de los márgenes de resección (grado 2) y buena visibilidad de dichos márgenes (grado 3). Se realizó un análisis de región logística multivariante para encontrar factores correlacionados con un grado ecográfico 2.

**Resultados:** Se incluyeron 79 pacientes con una edad media de 61,5 años ( $\pm$  13,3). De ellos, 69 fueron glioblastomas multiformes, 4 astrocitomas anaplásicos y 6 oligodendrogliomas anaplásicos. El 31,65% presentaron una visibilidad ecográfica grado 2 y el 68,35% grado 3. En el análisis multivariante la metilación del promotor del gen MGMT mostró una fuerte correlación con la mala visibilidad ecográfica del tumor (odds ratio = 5,83,  $p$  = 0,012). El edema tumoral ( $\text{cm}^3$ ) no justificó dicha variabilidad (odds ratio = 1,01,  $p$  = 0,09). El índice ki6 ( $p$  = 0,43), el tamaño tumoral ( $p$  = 0,38), la histología ( $p$  = 0,27) o la cirugía de recidiva ( $p$  = 0,48) tampoco parecen influir en la visibilidad ecográfica.

**Conclusiones:** La metilación del promotor del gen MGMT está fuertemente correlacionada con la visibilidad ecográfica de los gliomas de alto grado. Estos datos concuerdan con estudios de RMN recientes sobre la naturaleza infiltrativa de los tumores MGMT metilados, aunque su pronóstico sea mejor.

1130-1473/© 2022 Sociedad Española de Neurocirugía. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.





