

**Programa de Doctorado  
Departament de Cirurgia  
Universitat Autònoma de Barcelona**

**Trabajo de investigación**

**Estudio prospectivo, longitudinal y observacional, sobre el  
grado de resección quirúrgica y la calidad de vida en  
pacientes con gliomas. Resultados de un estudio piloto.**

**Dr. Miguel Ángel Esquivel Miranda**

Médico Adjunto

Servicio de Neurocirugía

Hospital México

San José, Costa Rica

Estudiante de II año de Doctorado en Cirugía

*Universitat Autònoma de Barcelona*

**Director del proyecto**

Prof. Dr. Juan Sahuquillo Barris

Servicio de Neurocirugía

Profesor Titular del Departamento de Cirugía

Unidad Docente Vall d'Hebron

*Universitat Autònoma de Barcelona*

Año 2012

Convocatoria Junio

# Índice

<b>PORTADA.....</b>	<b>1</b>
<b>AGRADECIMIENTOS.....</b>	<b>4</b>
<b>DEFINICIONES Y ACRÓNIMOS .....</b>	<b>5</b>
<b>INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>6</b>
<b>REVISIÓN Y ACTUALIZACIÓN BIBLIOGRÁFICA .....</b>	<b>7</b>
<b>MODELOS PREDICTIVOS DEL PRONÓSTICO EN GLIOMAS DE ALTO GRADO.....</b>	<b>8</b>
Grado de resección y pronóstico.....	9
Calidad de vida y gliomas de alto grado .....	10
<b>CALIDAD DE VIDA. UN CONCEPTO DIFÍCIL DE DEFINIR Y EVALUAR .....</b>	<b>11</b>
El Sickness Impact Profile (SIP).....	12
<b>HIPÓTESIS DEL ESTUDIO .....</b>	<b>14</b>
<b>OBJETIVOS DEL ESTUDIO .....</b>	<b>14</b>
<b>PACIENTES Y MÉTODOS.....</b>	<b>14</b>
Metodología del estudio .....	16
Variables clínicas, de neuroimagen y anatomopatológicas.....	16
Valoración cognitiva y de la calidad de vida.....	17
Análisis estadístico .....	18
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>19</b>
Variables demográficas .....	19

Clínica de presentación y localización del tumor.....	19
Diagnóstico anatomopatológico .....	20
Estimación del volumen lesional.....	21
Grado de resección tumoral.....	21
<b>PUNTUACIÓN BASAL EN LA ESCALA DE KARNOFSKY, MMSE, SIP Y EORTC.....</b>	<b>23</b>
Escala de Karnofsky .....	23
MMSE .....	24
SIP .....	24
Escala EORTC QLQ C-30 .....	25
Subescala BCM 20 EORTC QLQ C-30.....	26
<b>DIFERENCIAS ENTRE LA SITUACIÓN BASAL Y POSTCIRUGÍA EORTC QLQ C-30 BCM 20 .....</b>	<b>28</b>
Resultados en la escala SIP, correlaciones con el grado de resección .....	32
Resultados en la escala EORTC, correlaciones con grado de resección .....	33
<b>DISCUSIÓN .....</b>	<b>34</b>
<b>LIMITACIONES DEL ESTUDIO .....</b>	<b>43</b>
<b>EXPECTATIVAS DE FUTURO .....</b>	<b>45</b>
<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>46</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>47</b>

## **Agradecimientos**

Agradezco a los pacientes que a pesar de su difícil situación clínica, aceptaron colaborar en este proyecto de investigación, aportando su esfuerzo y su ilusión en la construcción de mejores posibilidades para personas que sufrirán algún día de esta enfermedad que afecta tanto su calidad de vida.

A mi director del proyecto, Dr. Juan Sahuquillo, que ha dedicado su tiempo y conocimiento para guiarme en este trabajo, procurando como es habitual en él, la excelencia y la calidad científica y humana.

A mi familia, María Consuelo, Andrea y Miguel Ángel, por su alegría constante y por su paciencia y apoyo en la construcción de este trabajo.

A los estudiantes de la Escuela de Medicina de la Universidad de Costa Rica, José Carlos Alonso, Eunice Vargas, Fernando Herrera que con gran esfuerzo recopilaron la información de los cuestionarios de los pacientes.

## **Definiciones y acrónimos**

Para no introducir nuevos acrónimos, en esta memoria utilizamos en muchos casos, las formas anglosajonas no traducidas y sus correspondientes acrónimos. *Sickness Impact Profile (SIP)*, *The European Organization for Research and Treatment of Cancer - EORTC Core QOL Questionnaire (EORTC QLQ C-30 y BCM 20 )*, Test de *mini mental status examination (MMSE)*, la escala de Karnofsky (EK), Tomografía Computarizada (CT), Resonancia Magnética (RM), Glioblastoma Multiforme (GBM), Quality of Life (QoL).

## **Introducción**

Con una incidencia aproximada de 5 nuevos casos por 100.000 habitantes/año, los gliomas de alto grado representan aproximadamente el 70% de los tumores primarios del sistema nervioso central (SNC) diagnosticados cada año en la población adulta. La mediana de edad en el momento del diagnóstico es de 64 años para los GBM y de 45 en los gliomas anaplásicos (Louis et al., 2007).

Los pacientes con gliomas cerebrales de alto grado de malignidad tienen una supervivencia limitada (Louis et al., 2007). A pesar de los avances en la biología molecular de estos tumores y la mayor disponibilidad de tratamientos efectivos, la mediana de supervivencia después del diagnóstico oscila en las diferentes series entre 12 y 15 meses en los GBM y de 2-5 años en los pacientes con gliomas anaplásicos (Wen y Kesari, 2008).

Por las condiciones propias de los tumores del SNC la afectación de la calidad de vida está condicionada a la evolución agresiva de la enfermedad. Esta suele provocar deterioro neurológico progresivo, afectación de la esfera cognitiva, trastornos del carácter y de la personalidad e importantes repercusiones tanto en la vida familiar como en las relaciones sociales y laborales (Brown et al., 2005).

La finalidad del tratamiento integral de estos pacientes debe fundamentarse en buscar opciones terapéuticas que mejoren no sólo la supervivencia, sino también, la QoL. A pesar de los grandes avances en áreas como la cirugía y el tratamiento oncológico —radioterapia y quimioterapia—, el tratamiento de los tumores de alto grado ha logrado mejorar la supervivencia (Mirimanoff et al., 2006), aunque no existe información robusta sobre la QoL de los pacientes sometidos a las diversas opciones terapéuticas.

En análisis multivariantes el grado de resección quirúrgica es uno de los factores independientes con mayor valor pronóstico (Albert et al., 1994; Nitta y Sato, 1995; Lacroix et al., 2001; Hentschel y Sawaya, 2003; Brown et al., 2005). Recientemente, algunos trabajos han intentado estudiar si existe o no relación entre el volumen de resección y la mejoría en la QoL (Brown et al., 2005).

A pesar de ser un tema controvertido, existen trabajos que sugieren una clara correlación entre el grado de resección con la supervivencia y QoL de los pacientes con gliomas de alto grado. La verificación de esta hipótesis permitiría estimular un tratamiento más agresivo por parte de los neurocirujanos y ofrecer a estos pacientes, no sólo una mayor supervivencia sino también una mejor QoL.

## Revisión y actualización bibliográfica

La Organización Mundial de la Salud (Toms et al., 1999) clasifica a los astrocitomas —con base a sus características histológicas— en cuatro grados: **grado I** (astrocitoma pilocítico), **grado II** (astrocitoma difuso), **grado III** (astrocitoma anaplásico) y **grado IV** (glioblastoma). Los grados III y IV se incluyen en la categoría de gliomas de alto grado o “malignos”. El glioblastoma o glioblastoma multiforme (GBM) es el tumor primario cerebral maligno más frecuente que afecta al SNC. El GBM corresponde a un tumor grado IV en la clasificación de la OMS 2007 y representa del 12 al 15% de todas las neoplasias intracraneales y del 60 al 75 % de todos los tumores astrocitarios (Louis et al., 2007). Típicamente afecta a adultos y preferentemente está localizado en los hemisferios cerebrales. Desde el punto de vista de la biología molecular, la transformación maligna de un glioma ocurre por la acumulación de aberraciones genéticas y la disregulación de las vías de señalización molecular en la que están implicados, entre otros, determinados factores de crecimiento (Seoane, 2006; Wen y Kesari, 2008; Penuelas et al., 2009; Anido et al., 2010).

En Europa y EEUU, la incidencia de GBM es de 3-4 nuevos casos por 100,000 habitantes/año (Louis et al., 2007). El GBM se desarrolla rápidamente *de novo*, sin una lesión precursora (GBM primario) o puede formarse a partir de una lesión tumoral de estirpe glial menos maligna después de una evolución de varios años (GBM secundario) (Louis et al., 2007). Por su naturaleza invasiva los gliomas casi nunca pueden ser resecados quirúrgicamente de forma completa y progresan a pesar de la radioterapia y de la quimioterapia. La supervivencia media actual de los pacientes con un GBM es de 1 a 3 años y menos de la mitad de los pacientes sobreviven más de un año después del diagnóstico (Brown et al., 2005; Sanai et al., 2005; Louis et al., 2007).

El GBM se puede presentar a cualquier edad, pero preferiblemente afecta a pacientes adultos, con un pico en la incidencia entre los 45 y 75 años. Más del 80% de los pacientes supera los 50 años y sólo el 7% de los pacientes tienen menos de 20 años. La relación entre hombres y mujeres es de 1,25 a 1 (Louis et al., 2007). El GBM se localiza con mayor frecuencia en la sustancia blanca de los hemisferios cerebrales con una especial predilección por los lóbulos temporal y frontal. La combinación frontotemporal es típica. Los glioblastomas de los ganglios basales y el tálamo son poco frecuentes y son más frecuentes en la edad pediátrica, al igual que las lesiones localizadas en el tronco cerebral. Son tumores que raramente se localizan en el cerebelo y en la médula espinal (Louis et al., 2007).

Los GBM infiltran la corteza cerebral adyacente y/o a través del cuerpo calloso migran hacia el hemisferio cerebral contralateral, de igual manera que pueden diseminarse por el líquido cefalorraquídeo (LCR) cuando alcanzan el espacio subaracnoideo (Louis et al., 2007).

La evolución natural de la enfermedad es corta por el rápido crecimiento del tumor. Desde el punto de vista clínico los síntomas y signos de aumento de presión intracraneal y los cambios de carácter y personalidad son relativamente comunes. Un tercio de los pacientes experimenta crisis comiciales (Louis et al., 2007).

Los **gliomas de bajo grado**, son aquellos tumores grado I y II de la clasificación de la OMS. Entre ellos destaca el astrocitoma difuso que es un tumor con un alto grado de diferenciación celular y de crecimiento lento. Se ubican sobre todo en el compartimento supratentorial y tienen una tendencia a progresar a tumores de mayor grado de malignidad, como el astrocitoma anaplásico y el GBM. En este grupo de bajo grado también se incluyen tumores como el oligodendroglioma, el oligoastrocitoma grado II y el astrocitoma pilocítico que es un grado I (Louis et al., 2007). Este último muy rara vez progresa hacia un tumor de mayor grado.

Los tumores de bajo grado representan del 10% al 15% de todos los tumores astrocitarios y tienen una incidencia de 1,4 nuevos casos por millón de habitantes/año con un mayor pico de incidencia en la población entre los 30 y 40 años. Un 10% de los casos puede ocurrir antes de los 20 años y el 60% de los casos ocurren en menores de 45 años. Tienen una tendencia a afectar más a hombres que a mujeres (relación de 1,8:1) (Louis et al., 2007). Al igual que los gliomas de alto grado, afectan más a los lóbulos frontal y temporal, pero también son frecuentes en el tronco cerebral y la médula espinal.

Los síntomas más frecuentes son las crisis comiciales aunque tempranamente pueden presentar alteraciones del lenguaje, de la sensibilidad, en la visión o las funciones motoras. Cuando la lesión afecta el lóbulo frontal son también frecuentes las alteraciones cognitivas (Louis et al., 2007).

### **Modelos predictivos del pronóstico en gliomas de alto grado**

Análisis estadísticos multivariantes en GBM demuestran que la edad es un factor independiente de mal pronóstico (Louis et al., 2007). Scout et al. valoraron distintos factores pronósticos en un estudio mediante la herramienta estadística denominada *Recursive Partitioning Analysis* (RPA) (Scott et al., 1998). Esta herramienta es en esencia un método estadístico de análisis multivariante que crea árboles de decisión (*decision*

*trees*) e intenta clasificar a los pacientes de una determinada población basándose en diversas variables dependientes de tipo dicotómico.

En este estudio se definieron por este método seis clases o grupos de pacientes con gliomas malignos. En la **clase I**, se incluyeron pacientes menores de 50 años, con un astrocitoma anaplásico y un estado cognitivo normal. Este grupo presentaba un mejor pronóstico en su supervivencia que los pacientes pertenecientes a la **clase VI**—pacientes mayores de 50 años con puntuaciones en la escala de Karnofsky (EK) inferiores a 70 y un estado cognitivo alterado—. La supervivencia en los pacientes en el grupo I fue de 58.6 meses y sólo de 4.6 meses en el grupo VI (Scott et al., 1998).

Las clases I y VI descritas inicialmente por Curran et al en 1993, introducen también otras variables además de la histología, tales como: 1) la edad del paciente, 2) el estado cognitivo evaluado con el test *Mini Mental Status Examination* (MMSE), 3) la puntuación en la Escala de Karnofsky, 4) el tipo de radioterapia recibida, 5) el tiempo de evolución de los síntomas, 6) el grado de resección tumoral y 7) la función neurológica. El estudio de Curran et al. se ratificó por el de Scout et al., que confirmó la correlación entre la clase y el pronóstico. La inclusión del paciente en una categoría mayor implica un peor pronóstico y una menor supervivencia (Curran et al., 1993).

Desde el punto de vista pronóstico la mayoría de modelos predictivos han demostrado que los factores relacionados con la situación neurológica basal del paciente —en el momento de su diagnóstico—, son los que tienen un mayor impacto en la supervivencia de los pacientes con gliomas de alto grado (Mirimanoff et al., 2006). Cuando Mirimanoff et al., analizan las clases III, IV y V obtenidas a partir de los modelos de RPA, identificaron que la supervivencia media fue distinta en cada grupo, de 17, 15 y 10 meses respectivamente. En el mismo estudio la supervivencia a los dos años fue del 32% en el grupo III, del 19% en el grupo IV y de sólo el 11% en el grupo V (Mirimanoff et al., 2006).

### **Grado de resección y pronóstico**

El grado de resección tumoral ha demostrado en diversos análisis multivariantes ser un factor predictivo independiente de supervivencia. Así el estudio de Simpson et al. incluido dentro del *Therapy Oncology Group* (Simpson et al., 1993), describe que la supervivencia media de los pacientes a los que se realizó biopsia fue de 6.6 meses, de 10,4 meses a los que se practicó una resección parcial y de 11,3 meses a los que se practicó una resección macroscópicamente completa de la lesión. En este estudio se identificó que los pacientes

que presentaban lesiones frontales, edades menores de 40 años, una EK mayor a 70 y una resección total, presentaban una supervivencia media de 17 meses.

El grado de resección tumoral, es de suma importancia en la supervivencia del paciente y diferentes estudios coinciden en que la resección macroscópicamente completa del tumor marca una diferencia estadísticamente significativa y clínicamente relevante en su supervivencia (Albert et al., 1994; Nitta y Sato, 1995; Lacroix et al., 2001; Hentschel y Sawaya, 2003; Brown et al., 2005). Recientemente Sanai y Berger han presentado un análisis de los estudios publicados en los últimos 15 años sobre el grado de resección y el pronóstico, corroborando la relación entre un mayor grado de resección y la supervivencia (Sanai y Berger, 2008). Brown et al. demostraron una correlación significativa entre la resección completa y la mejor calidad de vida de los pacientes después de la cirugía (Brown et al., 2005).

### **Calidad de vida y gliomas de alto grado**

Debido a que las expectativas de supervivencia en los pacientes con un GBM es corta, intentar garantizar una buena QoL después del tratamiento es fundamental para su bienestar y el de las personas de su entorno familiar (Brown et al., 2005). Por ello, todos los tratamientos deben intentar aumentar la supervivencia, pero garantizando a su vez la mejor QoL posible. Este debe ser el objetivo prioritario para definir el tratamiento óptimo en estos pacientes (Toms et al., 1999). Este objetivo terapéutico en los gliomas de alto grado, está refrendado por las diferentes guías terapéuticas escritas para su manejo y coinciden en la recomendación de intentar el mayor grado de resección posible del tumor para asegurar la mayor supervivencia, pero tratando de preservar la capacidad funcional y la QoL (NHS, 2006; NCCN, 2009). Este concepto abre una amplia ventana terapéutica que hace que el tema sea controvertido y justifica en parte, la variabilidad en el tratamiento quirúrgico. Mientras que para algunos neurocirujanos determinados tumores son sólo candidatos a una biopsia, en los mismos casos, otros plantean la resección amplia o macroscópicamente completa.

Desarrollar un estudio que permita establecer una correlación entre el grado de resección y la calidad de vida de los pacientes con gliomas es esencial para establecer criterios sólidos de manejo quirúrgico orientados no sólo a aumentar la supervivencia, sino a intentar dar al paciente el mejor bienestar posible.

## **Calidad de Vida. Un concepto difícil de definir y evaluar**

El concepto calidad de vida es multifactorial, subjetivo, condicionado por el entorno social y económico y difícil de definir. Según la OMS, la calidad de vida es *"la percepción que un individuo tiene de su lugar en la vida, en el contexto de la cultura y del sistema de valores en los que vive y en relación con sus expectativas, sus normas y sus inquietudes. Se trata de un concepto muy amplio que está influido de modo complejo por la salud física del sujeto, su estado psicológico, su nivel de independencia, sus relaciones sociales, así como su relación con su entorno"* The WHOQOL Group (WHOQOL., 1998).

La importancia de desarrollar instrumentos objetivos de aplicación general que permitan establecer "medidas" que permitan evaluar los resultados de determinados tratamientos es evidente. La valoración (estimación) de la QoL se convierte en una necesidad, para identificar el beneficio, la utilidad o la relación coste-utilidad de cualquier procedimiento terapéutico en los pacientes en general y en determinadas patologías específicas, como en los pacientes con tumores malignos del SNC. Los métodos de evaluación tradicionales consideran fundamentalmente dos factores: la capacidad motora y la dependencia más o menos marcada del paciente para las actividades de la vida diaria (AVD). Estas escalas, de forma aislada dejan de lado aspectos psicosociales de igual o mayor importancia en la evolución clínica de un paciente que los déficits motores (Buck et al., 2000; Holzner et al., 2006).

En los estudios clínicos de tumores cerebrales se utilizan en general escalas de discapacidad relativamente simples como la Escala de Karnofsky. Esta escala, diseñada inicialmente para la evaluación de pacientes con cáncer, no es un instrumento suficientemente robusto para valorar la eficacia y la QoL de los tratamientos aplicados a los pacientes con tumores cerebrales malignos. Es evidente que los pacientes con un tumor cerebral tienen en la actualidad, con los avances en las técnicas quirúrgicas, la radioterapia y la quimioterapia, una mayor supervivencia que hace dos décadas (Mirimanoff et al., 2006). Sin embargo, para valorar el coste-efectividad de los tratamientos empleados y poder aconsejar a los pacientes, es fundamental disponer de criterios de QoL del paciente después de cualquier tratamiento. Esto incluye la valoración de aspectos multidimensionales de su vida diaria, personal y social, así como su estado físico y emocional. También deben incluirse en esta evaluación el dolor, las limitaciones físicas propias de la enfermedad, la aceptación por parte del paciente de su enfermedad y la toxicidad terapéutica, entre otros aspectos (Holzner et al., 2006). Para tal efecto se han

creado múltiples escalas de QoL, algunas de ellas ya utilizadas en la valoración de otros pacientes oncológicos.

### **El Sickness Impact Profile (SIP)**

El *Sickness Impact Profile* (SIP) es un instrumento genérico para evaluar la QoL. Esta herramienta, en su versión inicial, fue diseñada en 1975 por Gilson et al. como un instrumento genérico que permitiera evaluar los cambios en el comportamiento que una determinada enfermedad provoca en un paciente (Gilson et al., 1975; Bergner et al., 1981). El SIP ha demostrado ser un instrumento robusto que permite evaluar la percepción del propio paciente sobre su enfermedad a través de la observación de las actividades de la vida diaria, así como sus sentimientos y actitudes. Esta escala no está basada en la mera observación clínica médica del enfermo sino que incorpora muchos aspectos subjetivos que valora el propio paciente (Carod-Artal, 2004).

El SIP es una escala que valora el grado de afectación en doce dominios de la vida personal (sueño y descanso, actividad emocional, cuidado y movimiento corporal, tareas domésticas, movilidad, relaciones sociales, desplazamientos, actividad intelectual, comunicación, trabajo, ocio y pasatiempos, nutrición, dimensión física y dimensión psicosocial). En la forma completa, esta escala se compone de 136 ítems que describen conductas causadas por los problemas de salud en las 12 categorías mencionadas, cada ítem tiene un valor relativo distinto, que representa su mayor o menor importancia en cada categoría. El paciente contesta al ítem con un "sí", si cree que afecta a su salud. La puntuación se calcula sumando los valores de los ítems positivos marcados por el paciente, divididos por la máxima puntuación de disfunción posible en esa categoría y este valor se multiplica por 100. El paciente obtiene una puntuación en cada categoría, así como una puntuación total en el SIP. La puntuación total puede variar entre 0 (no disfunción) y 100 (máxima disfunción) (Gilson et al., 1975; Bergner et al., 1981). Este es un test que ha demostrado en los trabajos de adaptación al castellano unas características psicométricas muy satisfactorias (Badia y Alonso, 1996) y ha sido el instrumento seleccionado en nuestro estudio para estimar la QoL general del paciente con un tumor de estirpe glial.

Además, después de una revisión exhaustiva de la literatura se seleccionó una escala de QoL con apartados específicos para evaluar a pacientes con tumores del SNC. Uno de los más citados en la literatura, es el diseñado por la *European Organization for Research and Treatment of Cancer - EORTC Core QOL Questionnaire* (EORTC QLQ C-30) (Bjordal et al., 1994; Bjordal et al., 1994). Este instrumento es una escala multidimensional con una estructura específica aplicable a pacientes oncológicos. Puede ser complementada por

anexos específicos según la región anatómica afectada (mama, pulmón, cabeza y cuello, entre otros). Esta escala está traducida y validada a 81 idiomas (<http://www.eortc.be/>) y está validada para ser administrada en España y Costa Rica. Otra de las ventajas es que su uso es gratuito cuando se utiliza en estudios no comerciales. Esta escala evalúa cinco dominios de la dimensión QoL:

-Valoración de cinco **escalas funcionales**: física, rol (actividades cotidianas y trabajo), cognición, emocional y social.

-Valoración de una **escala general de calidad de vida**

-Escala de tres **síntomas comunes**: fatiga, dolor, náusea/vómitos.

-Otros **síntomas adicionales**: disnea, insomnio, anorexia, estreñimiento y diarrea.

-**Impacto financiero** de la enfermedad en el entorno familiar del paciente.

Cada ítem se valora a partir de una escala tipo Likert de cuatro categorías ("nada", "un poco", "bastante" y "mucho"). El valor de coeficiente de Cronbach es bastante elevado, así como, el coeficiente test-retest. En esta escala existe el BMC 20, un suplemento compuesto de 20 ítems para la valoración de la QoL en pacientes neuro-oncológicos, que complementa la escala general. Con este test se abordan los aspectos relevantes en pacientes con una patología oncológica cerebral tratados con quimioterapia y radioterapia, incluyendo temas de incertidumbre del futuro, trastornos visuales, disfunción motora, déficit de comunicación, otros síntomas de enfermedad (cefalea y convulsiones) y síntomas por toxicidad del tratamiento como la pérdida de cabello (estas últimas no se tomaron en cuenta en este estudio). Esta escala, también incluye la evaluación de otras áreas que no están suficientemente cubiertas en el cuestionario general QLQ-C30 (Bjordal et al., 1994).

Los ítems que se valoran se transforman a una escala lineal de 0 a 100. Las diferencias iguales o mayores a 10 puntos son consideradas como cambios significativos y cambios iguales o superiores a 20 puntos se consideran de un gran impacto en la QoL del paciente. Para su interpretación, las puntuaciones en las escalas funcionales y la escala general de calidad de vida, se identifican como positivas: a mayor puntuación "mayor calidad de vida". Sin embargo, en los síntomas comunes, adicionales, impacto financiero y el suplemento BMC 20 la puntuación mayor tiene una connotación negativa (Aaronson et al., 1993; Fayers et al., 2001).

## **Hipótesis del estudio**

El objetivo fundamental de nuestro trabajo, es el de verificar o refutar la hipótesis de que en pacientes con gliomas de cualquier grado de malignidad (I, II, III o IV de la clasificación de la OMS 2007) existe una relación positiva entre el grado de resección tumoral y la QoL.

## **Objetivos del estudio**

El **objetivo primario** de este estudio fue determinar si existía o no una correlación entre el grado de resección tumoral y la QoL de los pacientes intervenidos de un glioma.

Los **objetivos secundarios** fueron:

1. Describir las características epidemiológicas de los pacientes con un glioma.
2. Correlacionar las características de neuroimágenes de los pacientes con un glioma y la QoL basal preoperatoria.
3. Describir la QoL basal en el momento del diagnóstico y su evolución postquirúrgica en los pacientes con un glioma al segundo mes de la intervención ( $\pm$  2 semanas).
4. Identificar los aspectos más problemáticos y relevantes en la aplicación sistemática de los instrumentos de evaluación de la QoL en estos pacientes.

## **Pacientes y métodos**

Este es un estudio prospectivo, observacional llevado a cabo en el Hospital México de Costa Rica después de ser aprobado por el Comité de Ética de esta institución. Para ello se seleccionó una cohorte de pacientes que ingresaron en el servicio de Neurocirugía del Hospital México entre Septiembre de 2009 y Junio de 2011 (22 meses) que cumplieran los siguientes **criterios de inclusión** y ninguno de los de exclusión:

1. Gliomas confirmados por estudio neuropatológico —grados I, II, III y IV de la clasificación de la OMS 2007— tratados quirúrgicamente y que estuvieran en condiciones de completar las pruebas de calidad de vida antes de la cirugía y al menos una vez después de la cirugía, dentro del período de estudio.
2. Edad comprendida entre los 15 y 80 años.

3. Solicitud y aceptación de consentimiento informado del paciente, de sus familiares o representante legal para participar en el estudio.
4. Tener un examen de neuroimagen (TC y/o RM) con contraste preoperatorio y postoperatorio que permitiera la valoración del volumen tumoral residual post-cirugía.

### **Criterios de exclusión**

1. Una puntuación preoperatoria en la escala de Karnofsky inferior a 70 puntos.
2. Posibilidad de que el paciente no acudiera a los controles preestablecidos.
3. Una puntuación preoperatoria en el test *Mini Mental Status Examination* inferior o igual a 24 para personas que completaron los estudios de educación primaria y de 18 para individuos sin educación primaria.
4. Pacientes con otras enfermedades concomitantes graves y de mal pronóstico a corto plazo.
5. No aceptación del consentimiento informado para participar en el estudio por parte del paciente, de sus familiares o de su representante legal en el caso de pacientes incapacitados.

## **Metodología del estudio**

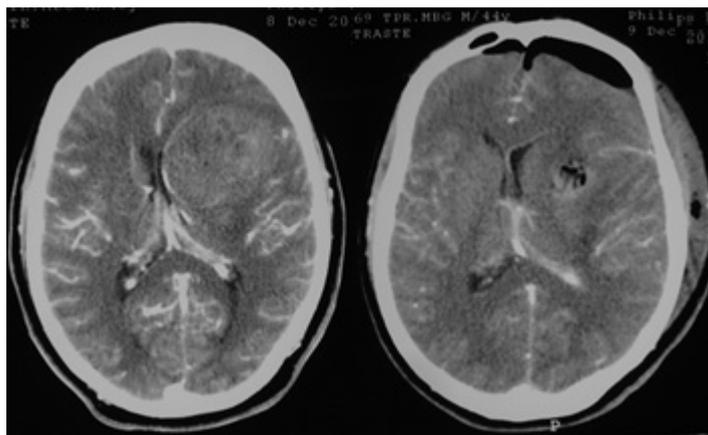
Se recogieron de forma prospectiva los datos demográficos y epidemiológicos preestablecidos de aquellos pacientes que ingresaron en el servicio de neurocirugía con los criterios anteriormente citados. A todos ellos se administró los cuestionarios de capacidad funcional, el *test Mini mental status examination* y la Escala de Karnofsky, para seleccionar a los pacientes del estudio. En todos ellos se valoró la situación basal y la evolución temporal en los tests de calidad de vida correlacionándolos con el porcentaje de resección tumoral realizada. Los instrumentos para valorar la calidad de vida fueron el *Sickness Impact Profile (SIP)*, el test de la *European Organization for Research and Treatment of Cancer BMC 20*.

## **Variables clínicas, de neuroimagen y anatomopatológicas**

En todos los pacientes se recopilaron las siguientes variables clínicas: edad, sexo, presencia o no de cefaleas, problemas motores, problemas visuales y antecedente de crisis comiciales. En todos los casos se recogió también el diagnóstico histológico del tumor de acuerdo con la última clasificación de la Organización Mundial de la Salud de 2007.

En las imágenes de resonancia magnética (RM) o tomografía computada (TC) preoperatorias con administración de contraste, se verificó la localización anatómica de la lesión, en lóbulos del cerebro, ganglios basales, tronco cerebral y/o cerebelo. También se definió la lateralidad y el tamaño de la lesión estimada en centímetros cúbicos. En la exploración de neuroimagen practicada dentro de las 48 horas post operatorias, se evaluó el volumen tumoral residual comparado con el estudio preoperatorio. El volumen lesional se calculó a partir del formato digital DICOM mediante el programa Osirix 3.3 (Osirix Imaging Software, Geneva, Suiza) sobre plataforma McIntosh. Mediante este programa se evaluó el volumen residual de la lesión y se clasificó el grado de resección en tres categorías: biopsia (0 a 9,9%), resección parcial (10 a 89,9%) y resección subtotal/completa (90 a 100%).

A continuación se muestran las imágenes de un paciente con sus estudios pre y postoperatorios, donde se explica el cálculo del grado de resección.



**Figura 1.** En esta figura se muestran las imágenes de TC de un paciente operado de un tumor cerebral, al que se le diagnóstico un GBM. En la imagen de la izquierda, se observa un tumor frontal izquierdo, heterogéneo, que captura parcialmente el medio de contraste, que se extiende en profundidad hacia la cabeza del núcleo Caudado, su volumen tumoral fue de  $46,48 \text{ cm}^3$ . En la tomografía post operatoria de la derecha, se identifica aire en la parte más anterior frontal y en el lecho quirúrgico tumoral, donde no se identifica el tumor, no hay captación del medio de contraste, la resección fue catalogada en un 100%, como Subtotal/completa (90 a 100%).

### **Valoración cognitiva y de la calidad de vida**

En el momento de su ingreso se practicó el test de MMSE, con el objetivo de establecer la capacidad para completar los tests de QoL del estudio. Para identificar la condición clínica general del paciente se administró la EK. En los pacientes en que la puntuación en el MMSE fue superior o igual a 24 para individuos con educación primaria o a 18 para pacientes sin educación primaria y en que la EK fue superior o igual a 70, se procedió a pasar los siguientes tests, todos ellos completados por el mismo paciente con o sin ayuda de sus familiares:

1. Cuestionario de calidad de vida, *Sickness Impact Profile* (SIP)
2. Escala de la *European Organization for Research and Treatment of Cancer* - EORTC Core QOL Questionnaire (EORTC QLQ C-30) con la parte específica para tumores cerebrales BMC 20. Las mismas escalas se repitieron a las 8 semanas ( $\pm 2$  semanas).

Los cuestionarios fueron entregados a los pacientes por un estudiante de medicina y completados por el propio paciente con instrucciones detalladas y específicas sobre que debía tener en cuenta su situación personal en la última semana. El porcentaje de resección tumoral extraído durante la cirugía, fue valorado por el neurocirujano responsable del paciente, tanto en la planificación preoperatoria, como, durante el procedimiento quirúrgico.

## **Análisis estadístico**

Para todas las variables se realizaron análisis estadísticos descriptivos, paramétricos o no paramétricos dependiendo de la distribución normal o no-normal de las variables estudiadas. Los análisis descriptivos incluyeron las frecuencias absolutas, los porcentajes, las medias y la desviación estándar para las variables cuantitativas que siguieron una distribución normal y la mediana y el rango en las variables con distribución no normal.

Los análisis inferenciales no paramétricos consistieron en la prueba Kolmogorov-Smirnov para determinar diferencias entre dos categorías independientes y el test de Wilcoxon Signed Rank Test, para comparar los resultados pre y post operatorios en los tests de QoL. Como estadística inferencial paramétrica se aplicó el análisis de varianza de una vía y de dos vías (ANOVA) según fuese requerido por el tipo de análisis. Todos los análisis se realizaron con el paquete estadístico SPSS versión 18.0 (IBM SPSS Statistics v 18.0, New York, EEUU). El nivel de significancia estadística aceptado para rechazar las hipótesis nulas fue de  $p < 0,05$ .

## Resultados

### Variables demográficas

Durante el período del estudio ingresaron en el Servicio de Neurocirugía del Hospital México un total de 95 pacientes con el diagnóstico de Glioma. Sin embargo, 35 pacientes a pesar de tener una lesión tumoral de estirpe glial no fueron incluidos en el estudio, por presentar uno o más criterios de exclusión, de ellos los más frecuentes fueron los tests de MMSE y EK por debajo del umbral preestablecido. En total se incluyeron 60 pacientes que representaron el 63% del total de los pacientes ingresados en el mismo periodo de tiempo.

En la **Tabla 1** se resumen los resultados demográficos de los 60 pacientes.

**Tabla 1**  
**Estadística descriptiva de los pacientes**

	<b>N</b>	<b>Mediana</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>Media</b>	<b>DE</b>
<b>Hombres</b>	36	<b>49.50</b>	15.00	79.00	48.33	15.03
<b>Mujeres</b>	24	<b>51.50</b>	20.00	80.00	49.46	17.75
<b>Total</b>	60	<b>50.00</b>	15.00	80.00	48.78	16.03

Notas: DE: desviación estándar

De los 60 casos, 36 (60%) fueron hombres y 24 (40%) mujeres, con una relación hombre/mujer de 1.5 a 1. La media de edad fue de  $48,7 \pm 16$  años. La edad mínima fue de 15 años y la máxima de 80 años. La media de edad fue similar para ambos sexos ( $48,2 \pm 14,8$  años para los hombres y  $49,5 \pm 17,7$  años para las mujeres).

### Clínica de presentación y localización del tumor

La clínica de debut se resume en la **Tabla 2**. Las cefaleas se presentaron en 42 pacientes (69%), los déficits motores en 26 casos (42,6%), las crisis comiciales en 20 (32,8%) y los trastornos visuales en 11 pacientes (18%). No hubo diferencias entre edad y sexo en la clínica de debut de los pacientes.

**Tabla 2**  
**Presentación Clínica**

	<b>Sí</b>	<b>No</b>	<b>Total</b>
<b>Cefalea</b>	44 (73,3%)	16 (26,7%)	60 (100%)
<b>Crisis comiciales</b>	21 (35%)	39 (65%)	60 (100%)
<b>Déficit motor</b>	26 (43,3%)	34 (56,7%)	60 (100%)
<b>Alteraciones visuales</b>	11 (18,3%)	49 (81,7%)	60 (100%)

### **Diagnóstico anatomopatológico**

El diagnóstico anatomopatológico evidenció un caso de glioma grado I (1,6%), 12 casos de gliomas grado II (19,7%), 9 casos grado III (14,8%) y 39 pacientes (63,9%) con gliomas grado IV. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el tipo de lesión y el sexo. Respecto a la edad y diagnóstico histológico el glioma grado I se presentó en un paciente de 15 años, la media de edad de las lesiones grado II fue de  $36,1 \pm 13$  años, de  $41,1 \pm 14,9$  años para las lesiones grado III y de  $55,1 \pm 13$  años para las lesiones grado IV.

En 32 pacientes (53%) el tumor se localizó en el hemisferio derecho, en 24 pacientes (40%) en el hemisferio izquierdo y en 4 pacientes (7%) la afectación fue bilateral. El análisis de la localización de la lesión demostró una preferencia de los tumores gliales por los lóbulos frontales (24 pacientes, 34,4%), de los cuales 15 pacientes tenían la lesión de forma exclusiva en el lóbulo frontal y en 9 se extendía a otros lóbulos. En 9 pacientes (14,6%) la lesión comprometía al lóbulo temporal, en cuatro de los cuales se extendía a otras localizaciones.

El lóbulo parietal estaba comprometido en 15 pacientes (24,6%), en 8 de estos casos se extendía a otros lóbulos. En 13 pacientes la lesión se ubicó en el lóbulo occipital (20,8%) con extensión en 6 de estos a otros lóbulos. El tumor se localizó en la región insular en 3 pacientes (6,5%). Los ganglios basales estaban comprometidos en 10 casos (16%) y en la

mitad de los mismos el tumor afectaba a otros territorios adyacentes. En nuestra serie se diagnosticó una única lesión en el cerebelo (grado I) y otra en el tronco cerebral (grado IV).

### Estimación del volumen lesional

Al analizar los volúmenes de las lesiones cerebrales, encontramos que las lesiones tenían una mediana  $40 \text{ cm}^3$  (media  $57 \pm 57 \text{ cm}^3$ ) con un volumen mínimo de  $0,6 \text{ cm}^3$  y máximo de  $261 \text{ cm}^3$ . Los pacientes con tumores con grado III o inferiores, tuvieron un mayor volumen, tal como se refleja en la **Tabla 3**.

**Tabla 3**  
**Volumen Tumoral y Grado Histológico**

Grado Histológico	N	Mediana	Mínimo	Máximo
<b>I</b>	1 (1,6%)	88,8	-----	-----
<b>II</b>	12 (20%)	37,87	8,94	261,17
<b>III</b>	8 (13,3%)	83,93	4,33	257,40
<b>IV</b>	39 (65%)	39,73	0,60	198,44
<b>Total</b>	<b>60 (100%)</b>	<b>40,00</b>	<b>0,60</b>	<b>261,17</b>

### Grado de resección tumoral

La mediana del grado de resección del tumor fue de 82,5% (min:1, max:100). No se encontró ninguna correlación significativa entre el grado de resección del tumor y la edad del paciente (Rho 0,198, p=0,129) ni entre el grado de resección y el volumen basal del tumor (Rho= -0,223, p=0,087).

En la **Tabla 4** y **Figura 2 y 3** se presenta la disminución entre el volumen preoperatorio y postoperatorio, que pasó de una mediana de  $40 \text{ cm}^3$  (min: 1, max: 100) antes de la cirugía a  $6,38 \text{ cm}^3$  (min: 0 , max: 235) en las pruebas de neuroimagen postquirúrgicas, tres cuartos de los pacientes tenían menos de  $25 \text{ cm}^3$  de lesión residual (**Figura 3**).

**Tabla 4**

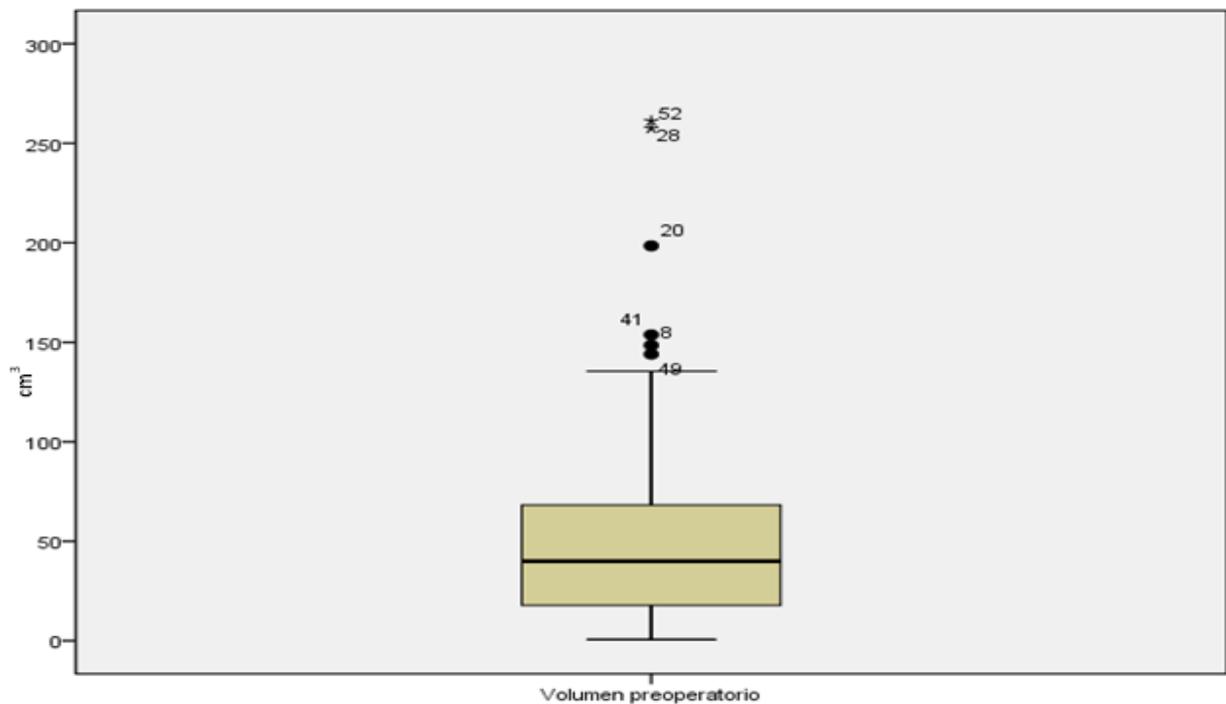
**Comparación entre volumen pre y post operatorio**

	Mediana	Mínimo	Máximo
<b>Volumen basal (cm<sup>3</sup>)</b>	40	0,60	261,17
<b>Volumen postcirugía (cm<sup>3</sup>)</b>	6,38	0,00	235,05
<b>Grado de resección (%)</b>	82,5%	1	100

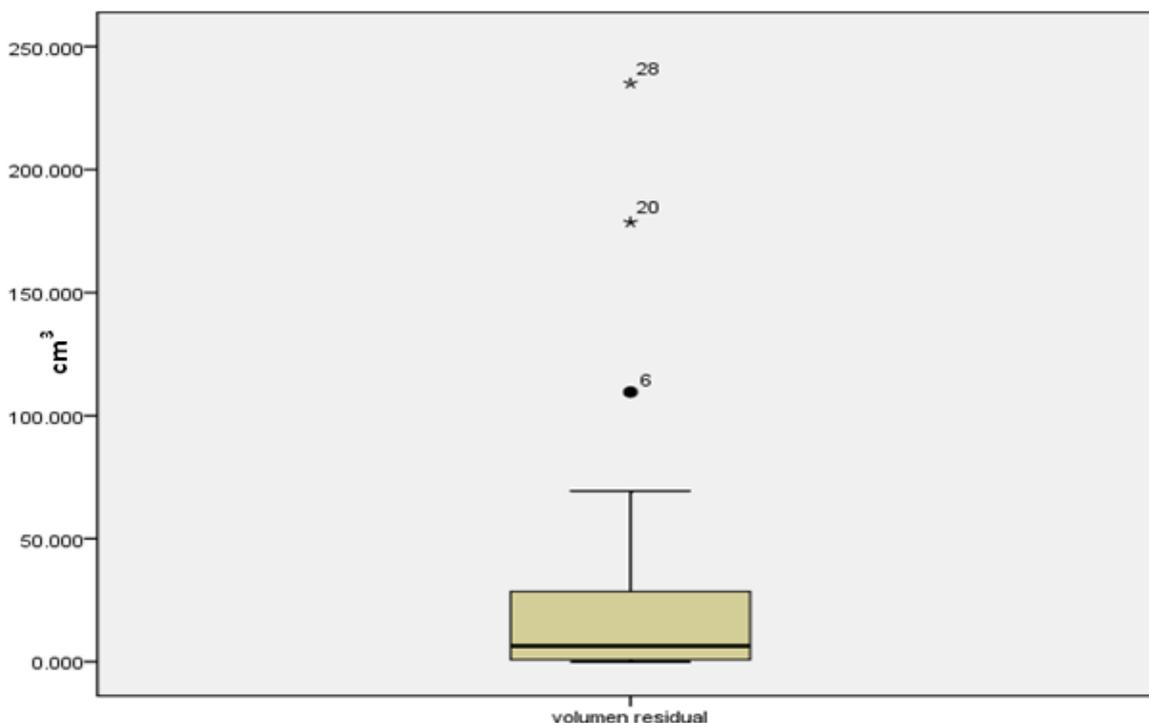
**Figura 2**

**Gráfico Box and Whiskers**

**Volumen tumoral en cm<sup>3</sup> pre operatorio**



**Figura 3**  
**Gráfico Box and Whiskers**  
**Volumen tumoral en cm<sup>3</sup> post operatorio (residual)**



### **Puntuación basal en la escala de Karnofsky, MMSE, SIP y EORTC**

#### **Escala de Karnofsky**

De la serie total, 9 pacientes (15%) tuvieron una puntuación de 100 puntos en la escala de Karnofsky, 19 pacientes (31,7%) de 90, 8 casos de 80 (13,3%) y 24 pacientes (40%) una puntuación de 70. La mediana de todos los pacientes en esta escala fue de 80 (min:70, max:100). La media fue de  $82,16 \pm 16,0$ , y no se observaron diferencias estadísticamente significativas en las puntuaciones por sexo (media de  $80 \pm 14,9$  puntos para los hombres y de  $76,3 \pm 19,2$  para las mujeres). En la **Tabla 5** se observa que las lesiones Grado II, tuvieron una puntuación mediana de 90, mientras que en las lesiones grado III y IV esta fue de 80. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

**Tabla 5**  
**Grado Histológico y Escala de Karnofsky**

Escala de Karnofsky						
Grado Histológico	N	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo
<b>I</b>	1	90,00	-----	-----	90,00	90,00
<b>II</b>	12	86,66	11,54	90,00	70,00	100,00
<b>III</b>	8	80,00	9,25	80,00	70,00	90,00
<b>IV</b>	39	81,02	11,65	80,00	70,00	100,00
<b>Total</b>	<b>60</b>	<b>82,16</b>	<b>11,36</b>	<b>80,00</b>	<b>70,00</b>	<b>100,00</b>

Se realizó un estudio de correlación entre Grado Histológico y la EK que no evidenció una relación estadísticamente significativa entre ambas variables ( $R = 0,046$ ,  $p=0,72$ ).

### **MMSE**

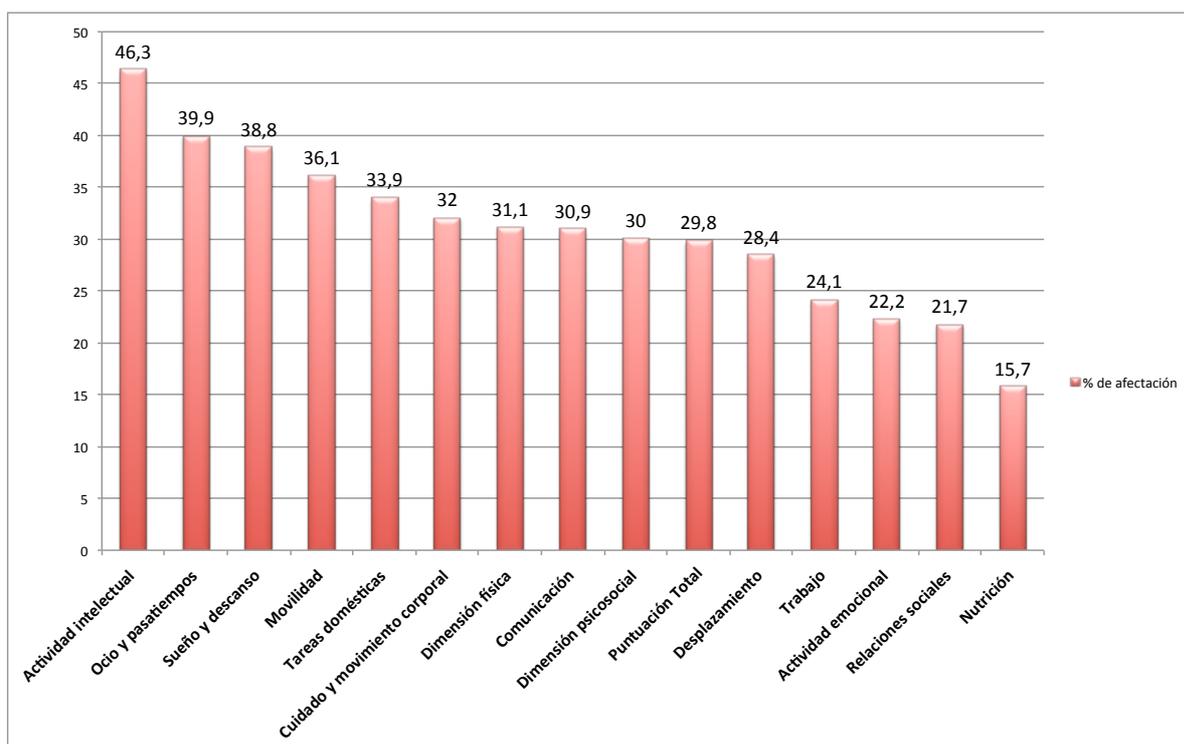
Los pacientes presentaron una media de  $25,58 \pm 3,7$  puntos en el MMSE, prácticamente igual para hombres y mujeres. La mediana fue de 26 (min:18, max:30). No se observó ninguna correlación entre el MMSE y la edad del paciente ni entre el grado histológico y el MMSE ( $R= 0,046$ ,  $p = 0,72$ ).

### **SIP**

Cuando se analizó el grado de afectación basal (media) en cada categoría y dimensión del SIP (**Figura 4**), se observó que la **categoría** más comprometida fue la Actividad Intelectual ( $46,3; \pm 33,2$ ), seguido por las categorías Ocio y Pasatiempos ( $39,9; \pm 28,7$ ), Sueño y Descanso ( $38,8; \pm 27,5$ ) y Movilidad ( $36,1; \pm 26,7$ ), ellas mostraban un mayor

grado de afectación basal comparada con las otras categorías. A su vez, el grado de afectación (media) en las **Dimensiones** fue de  $31 \pm 23,4$  en la Dimensión Física,  $30,1 \pm 19,5$  Dimensión Psicosocial. La Puntuación Total del SIP evidencio una media en el grado de afectación de  $30 \pm 16,4$ .

**Figura 4**  
**Porcentaje de afectación de cada aspecto del SIP inicial.**



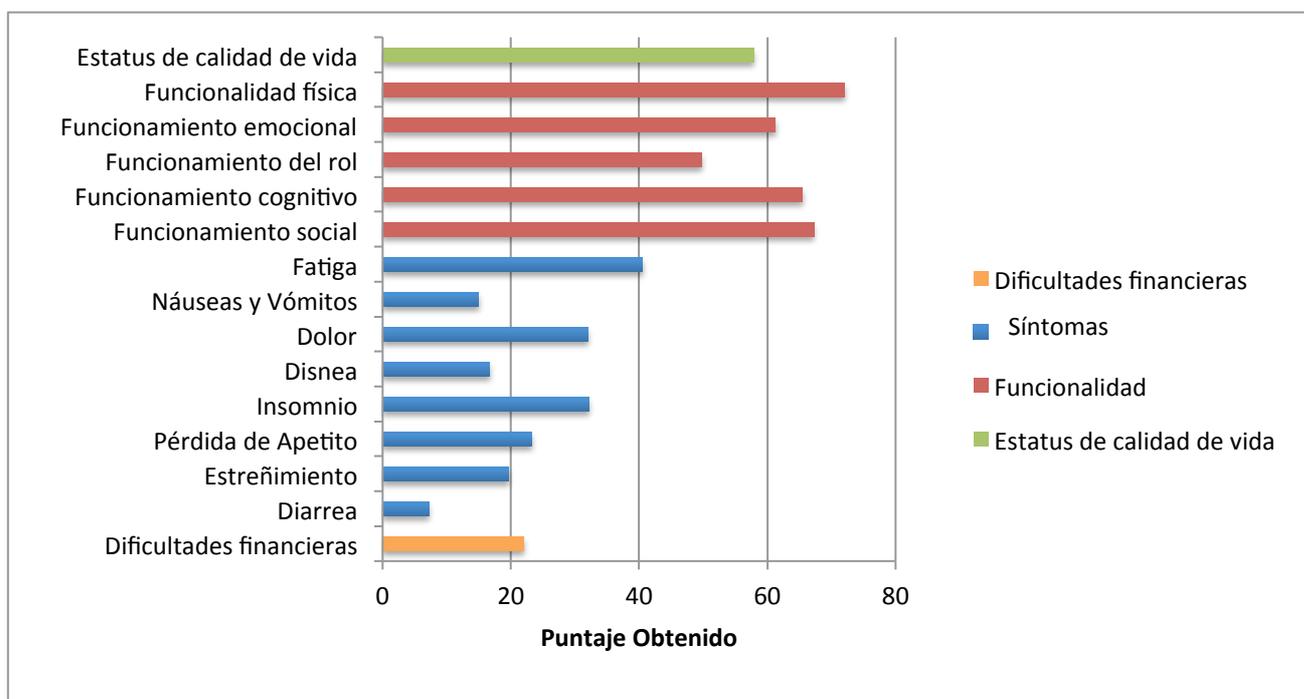
### **Escala EORTC QLQ C-30**

Cuando evaluamos el EORTC QLQ C-30 basal (**Figura 5**), el apartado de **Estatus de Calidad de Vida** de los pacientes obtuvo una puntuación media de  $57,9 \pm 27,8$ , de los 100 puntos posibles. De las **Escalas Funcionales**, el Rol (actividades cotidianas y trabajo) presentó la mayor afectación ( $49,8 \pm 37,6$ ). En general las otras Escalas Funcionales obtuvieron cifras también bajas (entre 60 y 70). Tanto en las escalas Funcionales como en la de Estatus de Calidad de Vida una menor puntuación refleja un mayor grado de deterioro.

En los items de **Síntomas Comunes**, en donde, una puntuación mayor (cercana a 100 puntos) significa una mayor afectación —al contrario de las Escalas Funcionales y Estatus de Calidad de Vida—, la Fatiga ( $40,5 \pm 31,4$ ) y el Dolor ( $32 \pm 33$ ) se presentaron como las subescalas más afectadas. De los **Síntomas Adicionales** los pacientes presentaron una

mayor afectación en el apartado Insomnio ( $32,2 \pm 38,3$ ). En el apartado **Dificultades Económicas** la puntuación media fue de  $22 \pm 33,9$  puntos. En estas últimas subescalas una mayor puntuación indica una mayor afectación.

**Figura 5**  
**Puntuación media preoperatoria en las subescalas EORTC QLQ C-30**



### Subescala BCM 20 EORTC QLQ C-30

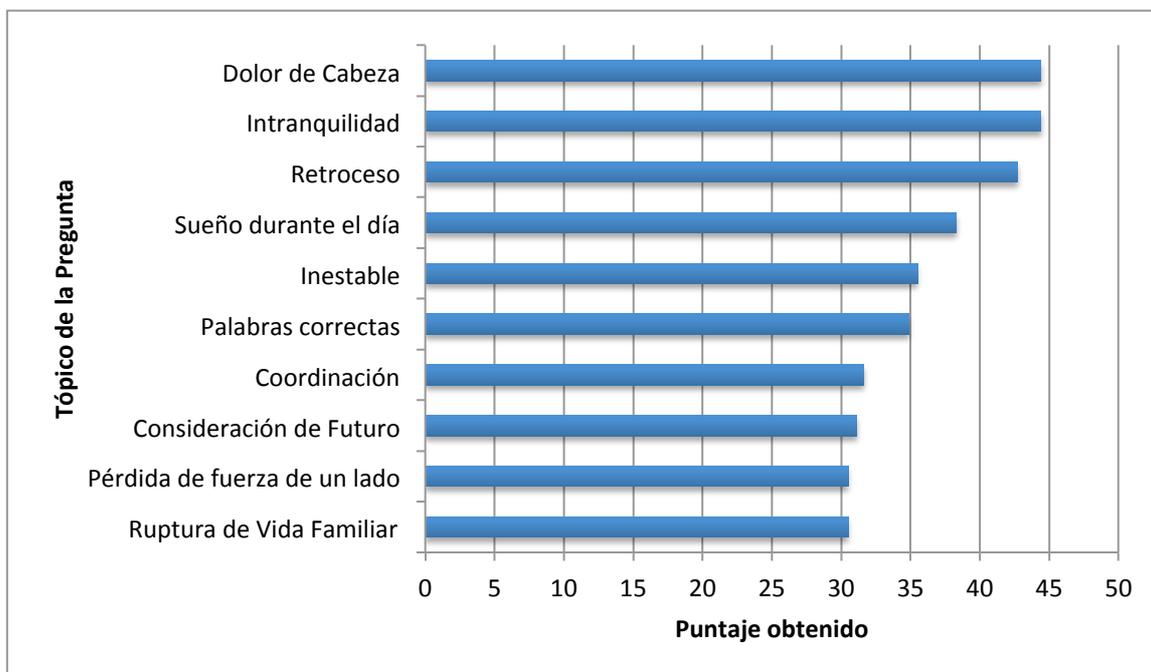
En las **Figuras 6** y **7**, se exponen los resultados (medias) de las 20 preguntas que corresponden a la parte BCM 20. En esta subescala, al igual que en los Síntomas Comunes, una mayor puntuación indica un mayor deterioro.

Tal como se muestra en la **Figura 6**, la pregunta sobre sentirse intranquilo acerca de su futuro y sentir dolor de cabeza, se reportó con una media de afectación de  $44,4 (\pm 32,8$  y  $38,1$  respectivamente), siendo el problema más relevante en estos pacientes en el apartado BCM 20. La pregunta ¿Consideró que había sufrido un retroceso en su estado? presentó también puntuaciones altas (media de  $42,7 \pm 35,8$ ).

La pregunta ¿Se sintió con sueño durante el día? Presentó un grado de afectación de  $38,3 \pm 34$ . Las otras preguntas del apartado del BCM 20, reflejaron también reportes con medias mayores a 20 en casi todas ellas, estas preguntas incluyen facetas sobre problemas motores, coordinación, problemas visuales y trastornos para la comunicación.

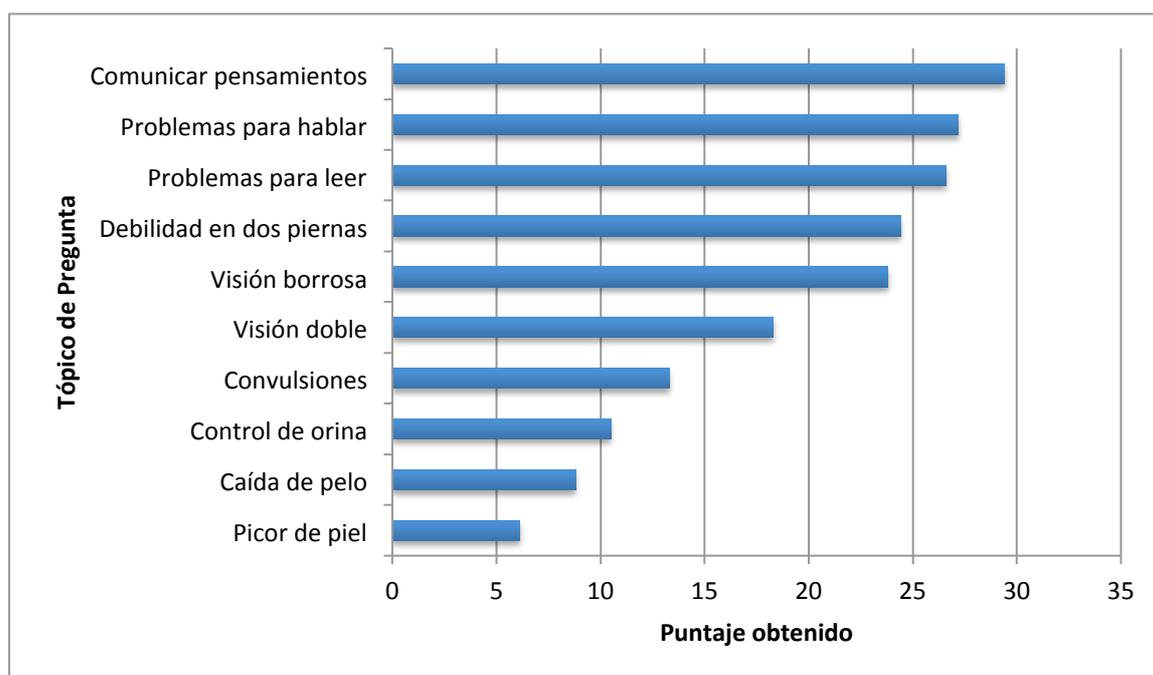
**Figura 6**

**Media del puntaje obtenido en las 10 preguntas del BMC 20 EORTC QLQ C-30 con mayor grado de afectación**



**Figura 7**

**Media del puntaje obtenido en las 10 preguntas del BMC 20 EORTC QLQ C-30 con un grado menor de afectación**



## **Diferencias entre la situación basal y postcirugía EORTC QLQ C-30 BCM 20**

Para evaluar la diferencia de los resultados de los cuestionarios antes y después de la cirugía, se dividió el grado de resección en tres subgrupos: 1) menos del 10% (**biopsia**), 2) del 10 al 89,9% (**resección parcial**) y 3) más del 90% de resección (**subtotal o completa**).

En el cuestionario del EORTC QLQ C-30, tal como apunta el manual de utilización, se considera como un **cambio significativo** una diferencia entre antes y después de la cirugía de al menos 10 puntos. Los cambios superiores o iguales a 20 puntos se consideran **cambios importantes** en la QoL del paciente. Los datos en la **Tabla 6**, cuyos ítems reflejan una mejor condición en la medida que la puntuación se aproxime a 100, identificaron un **cambio significativo** de mejoría (diferencia de al menos 10 puntos) en el ítem de Estatus de Calidad de Vida, cuando el grado de resección del tumor fue mayor a 90% (resección subtotal o completa).

En el grupo de pacientes con resección tumoral menor al 10% los resultados mostraron **cambios importantes** de deterioro, con diferencias negativas mayores a 20 puntos en todos los ítems evaluados, con excepción de Funcionamiento Emocional que mostro un **cambio significativo** de deterioro (10 puntos).

A su vez, en la **Tabla 6**, detectamos un **cambio significativo** de deterioro, en los ítems Funcionamiento Físico (-16,3) y Funcionamiento Social (-29,5), cuando la resección fue entre 10% y 90%. Cabe destacar que en la Función Física, el deterioro se observó en todos los grados de resección, pero con un menor impacto en el grupo de resección tumoral de más de 90%.

**Tabla 6**  
**Diferencias entre Items Estatus de Calidad de vida y Funcionamientos, de la escala EORTC pre y post operatorios y el grado de resección tumoral**

<i>Grado de Resección</i>			
Escala	Biopsia (N=3)	Parcial (N=9)	Subtotal/total (N=18)
<b>Estatus de calidad de vida</b>	-33	6,5	10
<b>Funcionamiento Física</b>	-57,7	-16,3	-7,4
<b>Funcionamiento Emocional</b>	-25	6,6	6,0
<b>Funcionamiento de rol</b>	-61,1	1,0	-3,7
<b>Funcionamiento Cognitivo</b>	-49,89	-9,3	3,8
<b>Funcionamiento Social</b>	-38,6	-29,5	0,0

Las diferencias positivas o negativas de 10 a 20 puntos, representan cambios significativos en la calidad de vida, mayores de 20 representan cambios importantes en la calidad de vida. Cambios con números positivos significa mejoría y con números negativos deterioro.

En la faceta de Síntomas del EORTC QLQ C-30 (**Tabla 7**), los cambios de disminución en el puntaje basal, marcan una mejoría en la variable. Se observó una disminución (mejoría) de al menos 10 puntos o más (cambio significativo) en Fatiga, Dolor, Disnea y Estreñimiento cuando la resección fue mayor al 10% y menor a 90%. En el subgrupo con resección mayor a 90%, mejoró el Insomnio (-15,7). La resección menor a 10%, mostró aumentos en la puntuación (deterioro) mayores a 20 puntos (cambios importantes) en Fatiga, Nauseas y vómitos, Dolor, Insomnio, Pérdida de apetito, Diarrea y estreñimiento. Las dificultades Financieras mostraron un deterioro significativo en todos los grados de resección.

**Tabla 7****Síntomas y dificultades Financieras (EORTC QLQ C30) y Grado de resección**

Escala Evaluada	Grado de Resección		
	Biopsia (N=3)	Parcial (N=9)	Subtotal/total (N=18)
<b>Fatiga</b>	48,2	-14,8	-9,2
<b>Nauseas y vómitos</b>	22,3	-1,9	-4,6
<b>Dolor</b>	44,6	-16,6	-5,5
<b>Dísnea</b>	0,0	-14,8	-16,7
<b>Insomnio</b>	44,4	3,7	-16,6
<b>Perdida de apetito</b>	44,4	-3,7	0,0
<b>Estreñimiento</b>	33,3	-24,1	-3,7
<b>Diarrea</b>	11,1	0,0	-3,7
<b>Dificultades Financieras</b>	77,7	-9,3	12,9

Las diferencias positivas o negativas de 10 a 20, representan cambios significativos en la calidad de vida, mayores de 20 representan cambios importantes en la calidad de vida.

Cambios con números positivos significa deterioro y con números negativos mejoría.

Las **Tablas 8 y 9**, muestran la evaluación del área BCM 20 del EORTC QLQ C-30, que al igual que en las variables de Síntomas, una disminución de puntuación basal señala mejoría en el aspecto a evaluar. Se identificó que en prácticamente todas las preguntas (excepto caída de cabello), los pacientes tratados con biopsia presentaron un cambio significativo de deterioro y en los dolores de cabeza y en el grado de intranquilidad sobre su futuro los puntos fueron mayores a 20 (cambio importante de deterioro).

En los pacientes a lo que se les practicó una resección parcial, se observaron reducciones (cambios significativos favorables) de más de 10 puntos en las siguientes preguntas 1. ¿Se sintió intranquilo/a acerca del futuro?, 2. ¿Consideró que había sufrido un retroceso en su estado?, 3. ¿Tuvo problemas para leer como consecuencia de la vista?, 4. ¿Tuvo debilidad en las dos piernas?; Y reducciones de más de 20 puntos (cambio importante favorable) en ¿Empeoró su consideración del futuro?. Sin embargo, presentó aumentos de la puntuación

basal (cambio significativos deterioro), en las preguntas de ¿Tuvo problemas para hablar? y ¿Tuvo problemas para comunicar sus pensamientos?.

Cuando se analizó el grupo de pacientes con un grado de resección subtotal o total, se detectaron cambios significativos favorables, con reducciones de 10 puntos o más, en las siguientes preguntas 1. ¿Tuvo dolores de cabeza?, 2. ¿Tuvo visión doble?, 3. ¿Tuvo problemas para leer como consecuencia de la vista?, 4. ¿Le fue difícil encontrar las palabras correctas para expresarse?, 5. ¿Tuvo problemas para comunicar sus pensamientos? y 6. ¿Se sintió con sueño durante el día?. Con reducción de más de 20 puntos, hubo cambios importantes de mejoría, en la pregunta ¿Consideró que había sufrido un retroceso en su estado? y solo en la pregunta sobre prurito se detectó una diferencia que indicó un deterioro respecto al estado preoperatorio.

**Tabla 8**  
**Items BCM 20 del EORTC QLQ C30 pre y post operatorios y**  
**Grado de resección del tumor (I de II)**

Grado de Resección			
Escala Evaluada	Biopsia (N=3)	Parcial (N=8)	Subtotal/total (N=17)
¿Se sintió intranquilo/a acerca del futuro?	11,1	-12,4	-1,9
¿Consideró que había sufrido un retroceso en su estado?	44,4	-16,7	-27,1
¿Le preocupó la rotura de la vida familiar?	22,2	4,1	-3-9
¿Tuvo dolores de cabeza?	11,3	0,0	-15,6
¿Empeoró su consideración del futuro?	44,4	-29,2	-5,8
¿Tuvo visión doble?	44,4	-8,3	-13,7
¿Tuvo visión borrosa?	44,4	-8,3	-10
¿Tuvo problemas para leer como consecuencia de la vista?	33,3	-12,5	-11,7
¿Tuvo convulsiones?	33,3	0	-1,9
¿Sintió pérdida de fuerza en un lado del cuerpo?	44,4	0	-3,9

Las diferencias positivas o negativas de 10 a 20, representan cambios significativos en la calidad de vida, mayores de 20 representan cambios importantes en la calidad de vida. Cambios con números positivos significa deterioro y con números negativos mejoría.

**Tabla 9**  
**Items BCM 20 pre- y post operatorios y grado de resección tumoral (II de II)**

Grado de Resección			
Escala Evaluada	Biopsia (N=3)	Parcial (N=8)	Subtotal/total (N=17)
¿Le fue difícil encontrar las palabras correctas para expresarse?	44,4	4,2	-13,7
¿Tuvo problemas para hablar?	44,4	12,5	-15,6
¿Tuvo problemas para comunicar sus pensamientos?	44,4	12,5	-15,6
¿Se sintió con sueño durante el día?	33,3	0,0	-15,6
¿Tuvo problemas de coordinación?	55,5	-8,3	-5,8
¿Se sintió molesto por la caída del cabello?	0	-4,2	-7,8
¿Se sintió molesto por el picor de la piel?	22,2	8,3	9,7
¿Tuvo debilidad en las dos piernas?	44,4	-12,5	3,9
¿Se sintió inestable al estar de pie?	55,5	-4,2	-9,8
¿Tuvo problemas para controlar la orina?	33,3	8,3	-3,9

Las diferencias positivas o negativas de 10 a 20, representan cambios significativos en la calidad de vida, mayores de 20 representan cambios importantes en la calidad de vida. Cambios con números positivos significa deterioro y con números negativos mejoría.

### Resultados en la escala SIP, correlaciones con el grado de resección

Con respecto a los datos de la escala de SIP, al realizar el análisis estadístico (Wilcoxon Signed Rank test) se observaron diferencias significativas entre el grado de resección tumoral y el ítem de relaciones sociales (**p = 0,019**) para el total de los pacientes y en los aspectos nutricionales para el subgrupo de resección total/subtotal (**p = 0,038**). Cabe destacar dos variables que a pesar de no alcanzar significancia estadística, muestran una tendencia positiva (tareas domésticas,  $p = 0,074$  y actividad intelectual,  $p = 0,064$ ).

## **Resultados en la escala EORTC, correlaciones con grado de resección**

En el análisis de los resultados en la escala EORTC QLQ C30 se encontraron cambios positivos y estadísticamente significativos entre el grado de resección tumoral y el Funcionamiento Físico en todo el grupo de pacientes (**p = 0,011**) y en el subgrupo específico de resección parcial (**p = 0,028**). De igual manera, en el ítem de Funcionamiento Social, observamos significación estadística en el subgrupo de resección parcial (**p = 0,005**). Otras variables con cambios estadísticamente significativos fueron los síntomas de Insomnio (**p = 0,026**) y Disnea (**p = 0,027**) para el grupo de resección total/subtotal.

Finalmente, los datos de las variables correspondientes a la escala BMC 20 del EORTC QLQ C-30 en este mismo análisis mostraron cambios significativos para la pregunta de ¿Consideró que había sufrido un retroceso en su estado? en el subgrupo de resección total/subtotal (**p = 0,017**), así como, para la pregunta ¿Tuvo problemas para leer como consecuencia de la vista? (**p = 0,014**) y ¿Se sintió molesto por el picor de la piel? para el total de pacientes (**p = 0,029**). En estos datos también se logra documentar una tendencia a la significancia estadística en las variables de sensación de retroceso y picor de piel en el subgrupo de resección parcial (ambos con  $p = 0,059$ ), así como, las preguntas ¿Tuvo visión doble? ( $p = 0,066$ ), ¿Se sintió inestable al estar de pie? ( $p = 0,071$ ) y ¿Tuvo problemas para controlar la orina? ( $p = 0,059$ ) en el subgrupo de resección total/subtotal.

## Discusión

Los tumores malignos del SNC son frecuentemente una enfermedad devastadora, no sólo por ser una entidad maligna incurable, sino por ser un problema que afecta a la función cerebral de forma directa, impactando de forma marcada y rápida la QoL de estos pacientes (Cheng et al., 2008). Este trabajo se basa en pacientes afectados de tumores primarios del Sistema Nervioso Central de estirpe glial. Los gliomas representan el 2% de todas las neoplasias y son los tumores primarios cerebrales más frecuentes, con una incidencia anual de seis a diez casos por 100,000 habitantes/año, siendo esta 10 veces menor que el cáncer de mama o pulmón. (Hutter et al., 2003; Ohgaki y Kleihues, 2005). A pesar de tener una incidencia significativamente inferior a la de estos tumores, el hecho de comprometer la QoL y su evolución rápida y agresiva, los convierten en una entidad con un gran impacto no sólo para el paciente sino también para su entorno familiar y social.

A pesar del hecho de que los gliomas de bajo grado (grado II) pueden tener una supervivencia de hasta 10 años, comparado con los gliomas de alto grado que tienen una supervivencia media entre 1 y 3 años, ninguno de los pacientes con gliomas con un grado superior al I son curados de esta enfermedad. Aquellos que presentan tumores gliales tipo I, tienen un comportamiento benigno y su resección completa se puede considerar curativa (Louis et al., 2007). Exceptuando el glioma grado I, aún con la cirugía, la quimioterapia y la radioterapia, inevitablemente el tumor recurre y los pacientes mueren por la progresión más o menos rápida de la enfermedad (Mirimanoff et al., 2006).

En estos pacientes tiene una especial importancia, no sólo prolongar la vida, sino mantener una QoL que sea aceptable. Este objetivo es todavía más importante con la introducción en la última década de la combinación de la radioterapia y la quimioterapia, que aunque aumentan de una forma clara la supervivencia agregan al paciente riesgos de toxicidad (Stupp et al., 2005).

De esta manera, los beneficios de un tratamiento agresivo para prolongar la supervivencia deben sopesarse con el impacto negativo en la función neurológica y la QoL. Este concepto obliga a incorporar la valoración de la QoL en el manejo de los pacientes portadores de gliomas y en especial de los de alto grado de malignidad (III y IV).

A pesar que el concepto de Calidad de vida surge con más fuerza en los años 1990, en la literatura neuro-oncológica no es hasta inicios del nuevo milenio en que se introduce el

tema como un requisito imprescindible en el tratamiento de los gliomas (Bottomley et al., 2005; Cheng et al., 2009).

Autores como Grant, han expresado que la evaluación del paciente con un glioma y su tratamiento debe incluir sus condiciones funcionales y su bienestar, y debe distinguir entre deterioro, discapacidad e invalidez (Grant et al., 1994).

Deterioro, según lo describe Grant, es una consecuencia directa de la enfermedad y se evalúa usando un examen neurológico y neuropsicológico. La discapacidad es el impacto del deterioro Neurológico en la habilidad del paciente de realizar sus actividades diarias y se evalúa con escalas como el Índice de Barthel—instrumento que mide la dependencia de las actividades de la vida diaria— y la misma Escala de Karnofsky, usada para medir la capacidad para ejecutar las actividades de la vida diaria y que hemos utilizado en este trabajo.

La invalidez es la consecuencia de la discapacidad en el bienestar del paciente y puede ser medida por escalas como la *Modified Rankin Handicap* y *Spitzer*, aunque estas no son específicas para pacientes portadores de tumores cerebrales (Grant et al., 1994). El deterioro neurológico es considerado una medición muy puntual, comparado con la discapacidad y la invalidez.

Este tipo de evaluaciones nos aportan información sobre la influencia del tumor en la vida diaria del paciente, pero no son un reflejo completo del efecto en la QoL del individuo. La QoL relacionada con la salud es la auto evaluación de la habilidad de la función física, psíquica, psicológica, emocional y social que repercute en las actividades de la vida diaria. Estos requisitos requieren un instrumento multidimensional que debe ser preferiblemente evaluada y contestado por el mismo paciente (Aaronson, 1988).

Los hallazgos de este estudio, mostraron una distribución por edad y diagnóstico histológico similar a las descritas en la Clasificación de tumores del Sistema Nervioso de la O.M.S. (Louis et al., 2007). El glioma grado I se presentó en sólo un paciente de 15 años, la edad media de las lesiones grado II es de  $36,1 \pm 13$  años, de  $41,1 \pm 14,9$  años para las lesiones grado III y de  $55,1 \pm 13$  años para la lesiones grado IV. La distribución por sexo en nuestro estudio (60% hombres y 40% mujeres, relación de 1,5 a 1) fue similar a la descrita por otros autores (Cheng et al., 2008). La edad media de presentación fue de  $48,7 \pm 16$  años, similar también a la de estos trabajos (Louis et al., 2007).

Aunque en este estudio se identificó que los pacientes presentaban preoperatoriamente una media en la escala de Karnofsky de  $82,16 \pm 16$  puntos y un MMSE de  $25,5 \pm 3,7$  puntos, si se hubiese aplicado los cuestionarios de calidad de vida a todos los pacientes con gliomas y no solo a los que presentaban una EK de 70 o más o un MMSE de 18/24 o más según su nivel educativo, probablemente los resultados de la QoL serían peores.

En nuestra serie, los gliomas de alto grado fueron los tumores más comunes del grupo total de pacientes (78,7%), como era de esperar según lo descrito en la literatura (Louis et al., 2007). Es importante destacar la presencia de 12 casos con gliomas grado II (19,7%), lo que responde a la selección propia de este estudio, puesto que los pacientes con lesiones de bajo grado tienen menos compromiso neurológico que las lesiones de alto grado, y prácticamente todas las lesiones de bajo grado se incluyeron en el estudio, no así, las de alto grado.

La localización del tumor fue 40% en el hemisferio dominante y 53% en el no dominante y bilaterales en 7% pacientes. Esta distribución es similar a lo que se ha descrito en la literatura. Diferentes estudios han intentado establecer diferencias entre la QoL y el hemisferio afectado, así, Cheng cita que las lesiones en el hemisferio izquierdo se asocian más a síntomas de depresión, problemas de memoria, problemas cognitivos y verbales y las lesiones en hemisferio derecho provocan más tensión afectiva y mayor afectación de múltiples dimensiones de la QoL (Klein et al., 2001; Hahn et al., 2003; Cheng et al., 2009).

Aunque tradicionalmente las lesiones se han ubicado con más frecuencia en los lóbulos frontales y temporales, en nuestro estudio el lóbulo frontal fue el más afectado (34,4%), seguido del lóbulo parietal (24%), del occipital (20,8%) y del lóbulo temporal en un 14%. El motivo por el que el lóbulo temporal está menos comprometido no es claro y básicamente se podría especular que los casos no contabilizados en el estudio presentarían lesiones de predominio temporal, situación que se debería analizar en futuros estudios.

Por otra parte, las lesiones ubicadas de forma aislada en un solo lóbulo correspondieron a sólo un 39% de los pacientes, lo que dificulta más establecer una ubicación precisa y supone una extensión mayor de la lesión. Sin embargo, los volúmenes calculados de las lesiones, no tuvieron variaciones importantes que indiquen que alguna localización en particular o algún lóbulo tuviera mayores volúmenes lesionales. El volumen de las lesiones

fue una mediana de 40 cm<sup>3</sup> con un volumen mínimo de 0,6 cm<sup>3</sup> y uno máximo en una lesión insular que fue de 261 cm<sup>3</sup>.

Diferentes estudios señalan que el tamaño del tumor y la localización influyen en la calidad de vida, así, tumores grandes localizados en el hemisferio no dominante y en la parte anterior del cerebro se asocian a una peor calidad de vida (Salo et al., 2002). Sin embargo, en nuestro trabajo no se encontraron diferencias significativa en estos aspectos, de forma similar a los resultados reportados por Cheng et al. (Cheng et al., 2008).

En estudios como el de Osoba, se ha descrito que la QoL se vio más afectada en los que presentaron como clínica de debut crisis comiciales y/o déficit motor. En nuestro caso la cefalea fue el síntoma preponderante y se observó en el 70% de los pacientes. Un tercio de los pacientes convulsionaron en el momento del diagnóstico y el compromiso motor se presentó en el 42% de los casos. Estas frecuencias están de acuerdo con la frecuencia de estos síntomas en otros estudios (Osoba et al., 1997). En diferentes estudios sobre QoL, se ha reportado que en general los individuos con gliomas de alto grado tienen un nivel de deterioro significativo en su QoL, comparados con los controles sanos y son frecuentemente portadores de los síntomas citados (Klein et al., 2001; Brown et al., 2006).

La utilización en nuestro estudio del *Sickness Impact Profile* en pacientes con gliomas de primer diagnóstico y previo a algún tratamiento quirúrgico o de otra índole es una aportación que consideramos relevante. La QoL de los pacientes con gliomas frecuentemente se valora con cuestionarios de la calidad de vida de un perfil oncológico (Giovagnoli, 1999; Klein et al., 2001). Al ser el SIP un instrumento genérico para evaluar la QoL, que enfoca los cambios en el comportamiento de una persona afectada por una determinada enfermedad (Bergner et al., 1981), puede suministrar una información global del estado basal de los pacientes con gliomas, que otros test no enfocan sustancialmente, por lo que es una herramienta útil para interpretar afectaciones y cambios en las esferas de la vida cotidiana, que a su vez se puedan complementar con otros cuestionarios específicos como el EORTC.

En nuestro trabajo, las subescalas del SIP que superaron un 35% de compromiso en los pacientes con gliomas de reciente diagnóstico fueron la **Actividad Intelectual** (46,3%), **Ocio y Pasatiempos** (40%), **Sueño** (38,75%) y **Movilidad** (36,1%). Al analizar las puntuaciones totales la **Dimensión Física** fue de 31%, en **Dimensión Psicosocial** 30,1% y en **Puntuación Total** 30%. Estos resultados reflejaron cómo los individuos

portadores de un glioma, se ven comprometidos en áreas significativas de su QoL y en un rango elevado. Como es de esperarse en aspectos como el intelecto, la movilidad y el sueño, son consecuencias esperables en los individuos cuyo órgano afectado es el cerebro. No hemos encontrado otro estudio en la literatura que aplicara el SIP a los pacientes con gliomas. Pero Brown et al., han señalado como uno de los aspectos más afectados en otros tests de QoL en los pacientes con gliomas el sueño (Brown et al., 2005).

Aunque el EORTC QLQ C-30 es específico para pacientes con cáncer, tampoco existen estudios que evalúen estas dimensiones antes de recibir tratamiento quirúrgico y menos para comparar las diferencias entre antes y después de la cirugía. Su principal aplicación ha sido para evaluar el tratamiento de la radioterapia y la quimioterapia (Osoba et al., 2000; Taphoorn et al., 2007).

En nuestro estudio, los resultados del EORTC QLQ C-30, tipificaron a los pacientes con medias en **Estatus de Calidad de Vida** de  $57,9 \pm 27,8$  puntos. En las subdivisiones el **Funcionamiento de Rol** sólo alcanza  $49,8 \pm 37,6$  puntos. Con una puntuación ligeramente mayor, pero mostrando una afectación relevante, con puntuaciones medias de alrededor de 65 puntos, observamos la escala **Funcional Emocional**, el **Funcionamiento Cognitivo** y el **Funcionamiento Social**. En esta área del EORTC QLQ C-30, como lo hemos indicado en apartados anteriores, acercarse al puntaje máximo de 100, implica una mejor QoL, así, la afectación de los pacientes con diagnóstico de gliomas de primer diagnóstico fue relevante en este estudio, corroborando que el compromiso directo del sistema nervioso ocasiona compromiso de la QoL en el individuo de una forma profunda y de acuerdo a diferentes estudios previos (Klein et al., 2001).

Por otro lado, la escala de los **Síntomas Específicos** permite mostrar que existía afectación en **Fatiga** (40,5) puntos, y **Dolor** (32 puntos). La media en la puntuación en la escala de **Insomnio** fue de 32,2 puntos, entendiendo que esta área del EORTC QLQ C-30 identifica deterioro en la medida que se aleja de la puntuación de 0. Bajo el mismo concepto, la subescala de BCM 20, identificó con medias que rondan los 40 puntos afectación en **intranquilidad por el futuro** ( $44,4 \pm 32,8$ ) y **retroceso en su estado** ( $42,7 \pm 35,8$ ) y ratificó aspectos como **dolor de cabeza** ( $44,4 \pm 38,1$ ) y **problemas de sueño** ( $38,3 \pm 34$ ).

En uno de los pocos estudios en pacientes con nuevo diagnóstico y sin tratamiento alguno, Cheng et al., identificaron hallazgos muy similares a nuestro estudio en Estatus de calidad de vida (54,3), Fatiga (43,1), dolor (28,3) e Insomnio (21), sin embargo, los resultados de

las Escalas Funcionales estuvieron en rangos superiores a 70, mejores que los resultados de este estudio (Cheng et al., 2010).

Osoba y colaboradores, analizaron el EORTC QLQ C-30 en pacientes con glioma de nuevo diagnóstico y recidivas de glioma y los comparó con pacientes portadores de otros tipos de cáncer, encontrando que los pacientes portadores de un glioma de alto grado tenían mayor severidad en los síntomas que otros tipos de cáncer (Osoba et al., 2000). Estos autores observaron los síntomas de fatiga, incertidumbre sobre el futuro, dificultades motoras, somnolencia, dificultades para la comunicación y cefalea, con más de 50 puntos de afectación en los individuos con gliomas de alto grado diagnosticados *de novo*, de forma muy similar a los hallazgos ya descritos en nuestra serie. Además Osoba, señaló problemas visuales y de dolor (con más del 50 puntos de afectación) en los individuos con lesiones recurrentes.

Los estudios exclusivos de pacientes con gliomas de bajo grado son escasos, la mayoría integrados en estudios de pacientes con gliomas de alto grado. Sin embargo, estos estudios sugieren que los pacientes con gliomas de bajo grado sufren déficits cognitivos, crisis comiciales de difícil manejo y aspectos como la depresión y fatiga (Taphoorn et al., 1992; Struik et al., 2009)

En general la depresión y la fatiga, al igual que en los pacientes con cáncer de otros sistemas, se identifican como factores que comprometen la calidad de vida en los individuos con gliomas, tanto de alto y bajo grado. El componente depresivo es más importante que en la población con cáncer de otros sistemas y se ha relacionado con una supervivencia más corta en los gliomas de bajo grado (Pelletier et al., 2002). La fatiga fue identificada en este estudio como el síntoma más frecuente, con una media de  $40,5 \pm 31,4$  puntos.

Estudios sistemáticos han demostrado que en los gliomas, la enfermedad tiene un impacto más negativo que el tratamiento. Pero, pese a que el tratamiento puede ayudar a mejorar la QoL, los efectos del mismo pueden ser también deletéreos en la función cognitiva y en la misma QoL. (Giovagnoli, 1999; Klein et al., 2001).

Entre las evaluaciones antes y después de la cirugía, se encontró una correlación positiva con las escalas del SIP y el porcentaje de resección tumoral en **relaciones sociales (p = 0,019)** y **aspectos nutricionales (p = 0,038)** en el subgrupo de resección total/subtotal. Muy cerca de alcanzar la significación estadística, se identificó las tareas

domésticas,  $p = 0,074$  y la actividad intelectual,  $p = 0,064$ , condiciones de por sí, muy importantes en la calidad de vida. Estos datos no fue posible compararlos con otros similares, pues no existen estudios en pacientes con gliomas donde además se compare el antes y después de la cirugía; sin embargo, estos hallazgos han sugerido que una resección tumoral mayor afecta positivamente estos aspectos de la calidad del vida del SIP.

Es probable que en este cuestionario, los pacientes al llenar el test, repitan las respuestas a las preguntas como afectadas, aunque hayan mejorado en algún porcentaje post cirugía, pues en este test las respuestas son de sí y no, por lo que no evidenciamos todo el impacto de la cirugía en la mejoría de la QoL. Sin embargo, en estudios futuros, este aspecto deberá evaluarse más detalladamente. Es claro para los autores de este estudio, que el SIP debe seguir utilizándose pues demostró ser un instrumento muy útil en la valoración basal de nuestros pacientes y en la correlación con el grado de resección tumoral.

En este estudio, el grado de resección del tumor se correlacionó de forma positiva —y clínicamente relevante— con varios ítems del EORTC QLQ C-30 post cirugía. A mayor porcentaje de resección observamos un mejor rendimiento en **Funcionamiento Físico** ( $p = 0,011$ ) en todo el grupo de pacientes. También se encontraron cambios estadísticamente significativos en **Funcionamiento Físico** y **Funcionamiento Social** en el subgrupo de resección parcial. **El insomnio**, en el subgrupo de resección total/subtotal, también evidenció una mejoría estadísticamente significativa ( $p = 0,026$ ). Esto de nuevo pone de manifiesto el impacto positivo de un mayor grado de resección quirúrgica en variables que influyen en la QoL de los pacientes.

De igual manera, esta mejoría se reflejó de forma estadísticamente significativa, en la escala BMC 20 del EORTC QLQ C 30. Un mayor grado de resección tumoral produjo una mejoría post operatoria en los ítems **sensación de retroceso** ( $p = 0,017$ ) y **dificultad para leer como consecuencia de la vista** ( $p = 0,014$ ) en los pacientes con una resección total/subtotal. De forma complementaria, se evidenció una tendencia a cambios significativos en diplopia, inestabilidad y control de esfínter urinario en el subgrupo de resección total/subtotal, que deberá ser validado en un estudio con un mayor número de pacientes.

Tal y como se mencionó con los cambios del SIP, no hay estudios referentes para comparar estos hallazgos, sin embargo, esta diferencia significativa de mejoría en el test post cirugía sugiere el potencial beneficio cuando es mayor el grado de resección tumoral

en estos pacientes. Estos datos obligan a ampliar los esfuerzos por verificar estos hallazgos en un estudio con un mayor volumen de pacientes. Cabe mencionar el estudio de Brown et al., en que se identificaron mejorías clínicas asociadas a un mayor volumen de resección tumoral en depresión y sueño, pero con instrumentos de medida diferentes al EORTC QLQ C-30 (Brown et al., 2005).

Como ya mencionamos en el marco teórico para el EORTC QLQ C-30, los ítems que se evalúan se transforman de la escala a un "score" y de este se extrae una puntuación que oscila entre 0 y 100. Las diferencias superiores o iguales a 10 puntos son consideradas como **cambios significativos** y los cambios superiores o iguales a 20 puntos son estimados como **cambios importantes** en la QoL del individuo (Aaronson et al., 1993; Osoba et al., 1998; Fayers et al., 2001).

Al observar las diferencias entre las puntuaciones totales de los tests antes y después de la cirugía, no se observaron diferencias superiores a 10 puntos. Sin embargo, los resultados observados cuando se evaluaron las diferencias según los subgrupos establecidos por el grado de resección tumoral, mostraron cambios. Cuando la resección del tumor fue mayor al 90%, la dimensión **Estatus de Calidad de Vida** y el **Insomnio** mostraron cambios significativos. De la misma manera, **Fatiga, Dolor y Estreñimiento** mejoraron cuando la resección fue mayor al 10% e inferior al 90%, sugiriendo también que las resecciones amplias mejoran la calidad de vida de los pacientes con gliomas. En prácticamente todos los ítems, la resección menor a un 10% mostró deterioro, con cambios significativos e importantes, lo que hace suponer un crecimiento progresivo del tumor, con el consecuente deterioro.

En las preguntas del apartado BCM 20 del EORTC QLQ C-30 se observaron cambios estadísticamente significativos y clínicamente relevantes entre la puntuación del test pre- y post-cirugía y su relación con el grado de resección, en el subgrupo de resección parcial en los ítems relacionados con **dificultades en el futuro, alteraciones en la vista y debilidad de miembros inferiores**. De la misma manera el subgrupo de resección total/subtotal mostró estos cambios de mejoría en funciones como **cefalea, visión y lenguaje**. En las tablas de la 6 a la 9, se puede observar que en general el subgrupo de resección total/subtotal tiene mayores grados de mejoría que los otros dos subgrupos. Este hallazgo da soporte a la hipótesis que a mayor grado de resección mejor QoL. Del mismo modo observamos también mejoría en el subgrupo de resección parcial, aunque en este subgrupo, se observó deterioro en el lenguaje. Estos hallazgos obligan a diseñar en un

futuro estudio, subgrupos con rangos de resección más pequeños —o al uso de escalas continuas—, pues la mayor limitación de este subgrupo es que agrupa a pacientes con un grado muy variable de resección que oscila desde más de 10% hasta el 90%. Con un mayor número de pacientes, se podrá observar si esta tendencia tiene una correlación positiva entre mejoría en estos ítems y el mayor grado de resección.

En los últimos años el debate relacionado con el grado de resección tumoral en los gliomas, en especial de los gliomas de alto grado, se ha modificado significativamente hacia la idea de intentar resecciones lo más amplias posibles (Albert et al., 1994; Nitta y Sato, 1995; Lacroix et al., 2001; Hentschel y Sawaya, 2003; Brown et al., 2005). Sin embargo, este concepto se ha popularizado con el objetivo de conseguir mayor tiempo de supervivencia (Lacroix et al., 2001). Lacroix et al., habían observado diferencias significativas a favor de una mayor supervivencia si el volumen resecado superaba el 96%. Sanai y Berger (Sanai y Berger, 2008) en un meta-análisis, identificaron que las resecciones completas del tumor se asocian a una mayor supervivencia. Brown (Brown et al., 2005), en un estudio no aleatorizado, evidenció una mejor calidad de vida postoperatoria en los individuos en los que se realizó una resección total, al comparar este grupo con los pacientes a los que se les realizó una biopsia cerebral.

Los hallazgos de la literatura coinciden con los resultados preliminares de nuestro estudio piloto y sugieren que la neurocirugía oncológica debe estar dirigida a obtener una resección lo más amplia posible para mejorar no sólo la supervivencia. Desde esta perspectiva, este estudio piloto orienta a que un mayor grado de resección tumoral influye de forma positiva en la calidad de vida, y que una resección inferior al 10% se asocia a una peor calidad de vida. Esta circunstancia debe estimular al neurocirujano oncológico a intentar realizar la mayor resección posible, lo que a su vez obliga a mejorar las técnicas y los procedimientos de planificación quirúrgicos.

## LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Una de las limitaciones inherentes a este tipo de estudios, es la exclusión de un número importante de pacientes por su deterioro cognitivo en el MMSE o baja EK antes de la cirugía, que en nuestra serie fue de un 36,8%. Esta limitación ha sido ya descrita por otros autores y no puede ser obviada en los pacientes con gliomas (Cheng et al., 2008).

Para intentar resolver este problema, se ha sugerido utilizar la información recogida entrevistando al "cuidador" (persona cercana, familiar o no, que cuida al enfermo) y que es una fuente fidedigna de la condición del paciente. Durante años se consideró esta alternativa como subóptima. Sin embargo, varios estudios han demostrado que existe una concordancia aceptable en las respuestas cuando se evalúa la calidad de vida del paciente a través del cuidador (Sneeuw et al., 2002). En análisis de EORTC QLQ C-30, se ha descrito una buena correlación entre los tests de los pacientes y los de los "cuidadores", cuando la función cognitiva de los primeros no estaba afectada de forma significativa (Sneeuw et al., 2002; Brown et al., 2008).

Bajo este mismo concepto de inclusión/exclusión de pacientes con gliomas, una de las observaciones a considerar, es que los pacientes con problemas importantes en su sintomatología neurológica y una mala función cognitiva tienen con frecuencia dificultades para rellenar los cuestionarios de QoL. Al eliminar a estos pacientes de estudios como este, los resultados de calidad de vida global de los pacientes con gliomas pueden ser sobreestimados. Diferentes estudios también han evidenciado las limitaciones que estas pérdidas de datos conllevan (Walker et al., 2003; Brown et al., 2008). Cheng et al. (Cheng et al., 2008), señala que aquellos pacientes que completaron el cuestionario de EORTC QLQ C-30 y tenían una escala de MMES alterada y Karnofsky menor de 70, presentaron resultados peores que aquellos pacientes con mejores puntuaciones en el MMSE y Karnofsky (Cheng et al., 2010).

Autores como Walker, han identificado que el cumplimiento en el llenado de los cuestionarios decrece con el tiempo, tal y como observamos en nuestro estudio, donde 60 pacientes recibieron un primer cuestionario que completaron de forma adecuada y luego sólo 30 lograron completar un segundo test. Walker describe como causas principales para la pérdida de datos, los fallos en el seguimiento, los errores administrativos –cuando por ejemplo el cuestionario no es entregado por un médico o enfermera, o es administrado en

un momento inadecuado, o el cuestionario no se entrega directamente al paciente y/o no se ofrecen las instrucciones adecuadas para su cumplimiento– (Walker et al., 2003).

Algunos de nuestros pacientes, sobre todo los de mayor edad y los que tenían más compromiso, expresaban cansancio cuando llenaban los tests, lo que motivó a llenar el SIP y el EORTC QLQ C-30 en momentos diferentes.

Estos factores ilustran muy bien parte de las dificultades encontradas en este estudio, debiendo agregar además, el deterioro cognitivo progresivo del paciente por la evolución propia del tumor y un sitio de residencia lejano al hospital. Todas ellas se suman para producir una mayor pérdida de datos en los tests subsiguientes del estudio.

Las respuestas del SIP son dicotómicas, se selecciona como un "sí", o no se marca la alternativa planteada, por lo que era de esperar que aunque hubiese mejoría en esa alternativa, aún optara por señalar nuevamente como afectada la opción, por lo que en el resultado final no se percibe ese cambio. Este es un detalle que se debe evaluar a fondo y reconocer como limitación del test en las correlaciones entre el antes y después del tratamiento.

Otra limitación importante en este estudio, fue no tener un número mayor de pacientes. Esto afecta sobre todo al subgrupo de Biopsia (resección menor al 10%) que sólo contaba con tres casos y que obliga en el futuro a ampliar este estudio con más pacientes. El Hospital México en Costa Rica, es un centro hospitalario que recibe alrededor de 40 a 45 pacientes/año con el diagnóstico de gliomas, lo que exige un estudio planificado a más largo plazo o un estudio de tipo multicéntrico que permita enrolar más pacientes en un periodo aceptable de tiempo.

## **EXPECTATIVAS DE FUTURO**

Para obviar las limitaciones en futuras investigaciones como esta, se deberían modificar los parámetros de inclusión y exclusión de los pacientes, y en aquellos que no tengan la capacidad de rellenar los cuestionarios por sí mismos, realizar la recogida de datos con su "cuidador". En general se ha observado que los "cuidadores" tienden a reportar de forma fiable la QoL del paciente y que con frecuencia detectan más problemas que los mismos pacientes. En los dominios físicos de las evaluaciones tiende a existir una mejor concordancia entre el paciente y los "cuidadores", que en el dominio psicológico (Sneeuw et al., 2002; Brown et al., 2008).

Nuestra idea es integrar a otros hospitales de Costa Rica con características similares al Hospital México que apliquen con el mismo rigor la recogida de datos. De igual manera, está previsto una integración de nuestra serie con los pacientes del Hospital Vall d'Hebron, lo que aumentará no solo el tamaño muestral, sino que permitirá comparar poblaciones latinoamericanas y europeas.

## CONCLUSIONES

1. La Calidad de Vida Basal de los pacientes con un diagnóstico *de novo* de glioma se caracteriza en el cuestionario del SIP, EORTC QLQ C-30 y la subescala BCM 20, por mostrar compromisos en aspectos específicos como el insomnio, la fatiga, el funcionamiento cognitivo, la movilidad y un importante impacto en la esfera física, emocional y social.
2. La cirugía con un grado de resección amplio demostró una mejoría clínicamente significativa en el funcionamiento físico, social y cognitivo, así como en fatiga, cefalea e insomnio. Además se observaron mejorías en aspectos como la sensación de bienestar del paciente y su visión de futuro. Los pacientes refirieron también una reducción en los problemas de coordinación, visión y en las crisis comiciales.
3. El grado de resección tumoral en los gliomas, tiene una influencia positiva y mejora la calidad de vida de los pacientes. A mayor grado de resección existe una mejor calidad de vida, sobre todo en el grupo con más de 90% de resección tumoral. Sin embargo, se observó un empeoramiento en estas escalas cuando el grado de resección fue inferior al 10%.
4. La calidad de vida es un aspecto que debe evaluarse de forma sistemática y rutinaria en el tratamiento de los pacientes con gliomas cerebrales.

## BIBLIOGRAFÍA

Aaronson, N. K. (1988). "Quality of life: what is it? How should it be measured?" Oncology (Williston Park) **2**(5): 69-76, 64.

Aaronson, N. K., et al. (1993). "The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology." J Natl Cancer Inst **85**(5): 365-376.

Albert, F. K., et al. (1994). "Early postoperative magnetic resonance imaging after resection of malignant glioma: objective evaluation of residual tumor and its influence on regrowth and prognosis." Neurosurgery **34**(1): 45-60; discussion 60-41.

Anido, J., et al. (2010). "TGF-beta Receptor Inhibitors Target the CD44(high)/Id1(high) Glioma-Initiating Cell Population in Human Glioblastoma." Cancer Cell **18**(6): 655-668.

Badia, X. y J. Alonso (1996). "Validity and reproducibility of the Spanish Version of the Sickness Impact Profile." J Clin Epidemiol **49**(3): 359-365.

Bergner, M., et al. (1981). "The Sickness Impact Profile: development and final revision of a health status measure." Med Care **19**(8): 787-805.

Bjordal, K., et al. (1994). "Development of a European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) questionnaire module to be used in quality of life assessments in head and neck cancer patients. EORTC Quality of Life Study Group." Acta Oncol **33**(8): 879-885.

Bjordal, K., et al. (1994). "Quality of life in patients treated for head and neck cancer: a follow-up study 7 to 11 years after radiotherapy." Int J Radiat Oncol Biol Phys **28**(4): 847-856.

Bottomley, A., et al. (2005). "Health related quality of life outcomes in cancer clinical trials." Eur J Cancer **41**(12): 1697-1709.

Brown, P. D., et al. (2006). "Prospective study of quality of life in adults with newly diagnosed high-grade gliomas." J Neurooncol **76**(3): 283-291.

Brown, P. D., et al. (2008). "A prospective study of quality of life in adults with newly diagnosed high-grade gliomas: comparison of patient and caregiver ratings of quality of life." Am J Clin Oncol **31**(2): 163-168.

Brown, P. D., et al. (2005). "A prospective study of quality of life in adults with newly diagnosed high-grade gliomas: the impact of the extent of resection on quality of life and survival." Neurosurgery **57**(3): 495-504; discussion 495-504.

Buck, D., et al. (2000). "Evaluation of measures used to assess quality of life after stroke." Stroke **31**(8): 2004-2010.

Carod-Artal, F. J. (2004). "[Specific scales for rating quality of life after stroke]." Rev Neurol **39**(11): 1052-1062.

Cheng, J. X., et al. (2010). "Health-related quality of life in glioma patients in China." BMC Cancer **10**(305).

Cheng, J. X., et al. (2008). "The validation of the standard Chinese version of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Questionnaire 30 (EORTC QLQ-C30) in pre-operative patients with brain tumor in China." BMC Med Res Methodol **11**: 56.

Cheng, J. X., et al. (2009). "Health-related quality of life in patients with high-grade glioma." Neuro Oncol **11**(1): 41-50.

Curran, W. J., Jr., et al. (1993). "Recursive partitioning analysis of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group malignant glioma trials." J Natl Cancer Inst **85**(9): 704-710.

Fayers, P. M., et al. (2001). The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual. Brussels, European Organisation for the Research and Treatment of Cancer.

Gilson, B. S., et al. (1975). "The sickness impact profile. Development of an outcome measure of health care." Am J Public Health **65**(12): 1304-1310.

Giovagnoli, A. R. (1999). "Quality of life in patients with stable disease after surgery, radiotherapy, and chemotherapy for malignant brain tumour." J Neurol Neurosurg Psychiatry **67**(3): 358-363.

Grant, R., et al. (1994). "Recording neurological impairment in clinical trials of glioma." J Neurooncol **19**(1): 37-49.

Hahn, C., et al. (2003). "Prospective Study of Neuropsychologic testing and Quality of life assessment with primary malignant brain tumors." International Journal of Radiation, Oncology, Biology and Physics **55**: 992-999.

Hentschel, S. J. y R. Sawaya (2003). "Optimizing outcomes with maximal surgical resection of malignant gliomas." Cancer Control **10**(2): 109-114.

Holzner, B., et al. (2006). "Equating EORTC QLQ-C30 and FACT-G scores and its use in oncological research." Eur J Cancer **42**(18): 3169-3177.

Hutter, A., et al. (2003). "Brain neoplasms: epidemiology, diagnosis, and prospects for cost-effective imaging." Neuroimaging Clin N Am **13**(2): 237-250, x-xi.

Klein, M., et al. (2001). "Neurobehavioral status and health-related quality of life in newly diagnosed high-grade glioma patients." J Clin Oncol **19**(20): 4037-4047.

Lacroix, M., et al. (2001). "A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival." J Neurosurg **95**(2): 190-198.

Louis, D. N., et al. (2007). "The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system." Acta Neuropathol **114**(2): 97-109.

Mirimanoff, R. O., et al. (2006). "Radiotherapy and temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: recursive partitioning analysis of the EORTC 26981/22981-NCIC CE3 phase III randomized trial." J Clin Oncol **24**(16): 2563-2569.

NCCN (2009). Central Nervous System Cancers, Principles of Brain Tumor Systemic Therapy, <http://www.nccn.org>. 01-nov-2011

NHS (2006). Cancer Services: Improving outcomes for people with brain and others CNS Tumors, The Manual, <http://www.nhs.uk/conditions/brain-tumour-malignant/pages/treatment.aspx>. 24-nov-2011

- Nitta, T. y K. Sato (1995). "Prognostic implications of the extent of surgical resection in patients with intracranial malignant gliomas." Cancer **75**(11): 2727-2731.
- Ohgaki, H. y P. Kleihues (2005). "Population-based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas." J Neuropathol Exp Neurol **64**(6): 479-489.
- Osoba, D., et al. (1997). "Effect of neurological dysfunction on health-related quality of life in patients with high-grade glioma." J Neurooncol **34**(3): 263-278.
- Osoba, D., et al. (2000). "Effect of disease burden on health-related quality of life in patients with malignant gliomas." Neuro Oncol **2**(4): 221-228.
- Osoba, D., et al. (1998). "Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores." J Clin Oncol **16**(1): 139-144.
- Pelletier, G., et al. (2002). "Quality of life in brain tumor patients: the relative contributions of depression, fatigue, emotional distress, and existential issues." J Neurooncol **57**(1): 41-49.
- Penuelas, S., et al. (2009). "TGF-beta increases glioma-initiating cell self-renewal through the induction of LIF in human glioblastoma." Cancer Cell **15**(4): 315-327.
- Salo, J., et al. (2002). "Effect of brain tumour laterality on patients' perceived quality of life." J Neurol Neurosurg Psychiatry **72**(3): 373-377.
- Sanai, N., et al. (2005). "Neural stem cells and the origin of gliomas." N Engl J Med **353**(8): 811-822.
- Sanai, N. y M. S. Berger (2008). "Glioma extent of resection and its impact on patient outcome." Neurosurgery **62**(4): 753-764; discussion 264-756.
- Scott, C. B., et al. (1998). "Validation and predictive power of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) recursive partitioning analysis classes for malignant glioma patients: a report using RTOG 90-06." Int J Radiat Oncol Biol Phys **40**(1): 51-55.
- Seoane, J. (2006). "Escaping from the TGFbeta anti-proliferative control." Carcinogenesis **27**(11): 2148-2156.
- Simpson, J. R., et al. (1993). "Influence of location and extent of surgical resection on survival of patients with glioblastoma multiforme: results of three consecutive Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) clinical trials." Int J Radiat Oncol Biol Phys **26**(2): 239-244.
- Sneeuw, K. C., et al. (2002). "The role of health care providers and significant others in evaluating the quality of life of patients with chronic disease." J Clin Epidemiol **55**(11): 1130-1143.
- Struik, K., et al. (2009). "Fatigue in low-grade glioma." J Neurooncol **92**(1): 73-78.
- Stupp, R., et al. (2005). "Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma." N Engl J Med **352**(10): 987-996.
- Taphoorn, M. J., et al. (1992). "Assessment of quality of life in patients treated for low-grade glioma: a preliminary report." J Neurol Neurosurg Psychiatry **55**(5): 372-376.
- Taphoorn, M. J., et al. (2007). "Health-related quality of life in patients treated for anaplastic oligodendroglioma with adjuvant chemotherapy: results of a European

Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized clinical trial." J Clin Oncol **25**(36): 5723-5730.

Toms, S. A., et al. (1999). "Basic surgical techniques in the resection of malignant gliomas." J Neurooncol **42**(3): 215-226.

Walker, M., et al. (2003). "Practical problems with the collection and interpretation of serial quality of life assessments in patients with malignant glioma." J Neurooncol **63**(2): 179-186.

Wen, P. Y. y S. Kesari (2008). "Malignant gliomas in adults." N Engl J Med **359**(5): 492-507.

WHOQOL. (1998). "Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF quality of life assessment. The WHOQOL Group." Psychol Med **28**(3): 551-558.