



TRABAJO FIN DE MÁSTER
MÁSTER EN SALUD PÚBLICA 2021-2023

Incidencia y pronóstico del
glioblastoma en la provincia de León

Alumno: Carlos Sánchez Fernández

Tutor: Fernando José García López

Índice

Resumen	6
Palabras clave	7
Lista de tablas y figuras	8
Lista de abreviaturas	10
1. Introducción	12
1.1. Incidencia	12
1.2. Factores de riesgo	12
1.3. Diagnóstico	13
1.4. Tratamiento	14
1.5. Pronóstico	15
1.6. Glioblastoma y salud pública	16
2. Hipótesis	17
3. Objetivos	17
4. Material y Métodos	18
4.1. Localización geográfica	18
4.2. Población de estudio – Criterios de inclusión	18
4.3. Criterios de exclusión	18
4.4. Periodo temporal	18
4.5. Variables de estudio	18
4.6. Recogida de datos	19
4.7. Análisis estadístico	20
5. Resultados	21
5.1. Descripción demográfica	21
5.2. Descripción de la incidencia	21
5.3. Descripción clínico-radiológica	22
5.4. Descripción de los procedimientos quirúrgicos	22
5.5. Descripción del análisis anatomopatológico	23
5.6. Descripción de tratamiento adyuvante y la evolución	23
5.7. Análisis multivariable entre comarcas	23
5.8. Análisis multivariable sobre los procedimientos	23

5.9. Descripción del pronóstico	24
6. Discusión	25
6.1. Resumen de los hallazgos encontrados	25
6.2. Diferencias encontradas con estudios previos	28
6.3. Ventajas y limitaciones del estudio	29
6.4. Validez externa	30
6.5. Propuesta de futuros proyectos	30
7. Conclusiones	32
8. Bibliografía	33
9. Tablas y figuras	40
10. Anexos	52

“No hay curación posible para la enfermedad desconocida”
Anónimo.

Resumen

El glioblastoma es el tumor cerebral maligno más frecuente en adultos y afecta más a varones, con edades comprendidas entre la quinta y la séptima décadas de la vida. A pesar de un diagnóstico precoz y de un tratamiento que incluye la resección quirúrgica, la radioterapia y la quimioterapia adyuvantes, el pronóstico vital de los pacientes es limitado, con una mediana de supervivencia de 9 a 11 meses. El objetivo del estudio es determinar la evolución de la incidencia y el pronóstico de la enfermedad en la provincia de León durante los últimos once años con la descripción de los cambios demográficos, clínico-radiológicos, diagnósticos, terapéuticos y evolutivos de los pacientes entre las diferentes comarcas de la provincia. Además, se tratan de analizar e identificar los factores pronósticos de la enfermedad.

Se efectúa una serie temporal que incluye a los pacientes intervenidos y diagnosticados de glioblastoma en la provincia de León durante el periodo de 2012 a 2022. Se recogen variables de tipo demográfico, diagnóstico, terapéutico y evolutivo, y se fragmenta la provincia en regiones y subregiones. Se obtienen estadísticos descriptivos de las variables y se comparan los resultados entre las distintas regiones, evaluando posibles asociaciones. Se analizan los factores condicionantes de la indicación quirúrgica y se estudia el pronóstico de la enfermedad.

La muestra incluyó 236 glioblastomas intervenidos, con una razón varones/mujeres de 1,38 y una edad media al diagnóstico de $60,5 \pm 11,7$ años. La incidencia media del periodo se situó en $4,57 \pm 1,26$ casos por 100.000 año-habitantes; las comarcas de Tierras de León y el Bierzo presentaron una mayor incidencia de la enfermedad. La localización tumoral más frecuente se dispuso en el lóbulo frontal y el volumen lesional medio fue de $33,8 \pm 28,5$ cm³. Más de la mitad de los procedimientos fueron resecciones completas y la tasa de complicaciones se situó en el 11,9%. Las reintervenciones tumorales resultaron el 7,6% de los procedimientos. La prevalencia de mutación IDH fue del 10,3% y la metilación del promotor MGMT, del 45,0%. Se aplicó radioterapia al 81,4% de los casos y quimioterapia al 85,2%; el esquema de adyuvancia combinado se administró al 76,3% de las lesiones. Se evaluó correlación débil entre el origen geográfico de los pacientes y la presencia de diabetes mellitus, el volumen tumoral, las complicaciones quirúrgicas y la administración de quimioterapia. La lateralidad de la lesión y la aplicación de quimioterapia posterior se justificaron como condicionantes de la indicación quirúrgica. La mediana de supervivencia se estableció en 12 meses desde el diagnóstico, con diferencias en función del tipo de intervención quirúrgica y el modelo de adyuvancia aplicado. La edad del paciente, el volumen tumoral, el tipo de intervención, la metilación de MGMT, la aplicación de quimioterapia y de radioterapia, se consideraron los factores pronósticos de la enfermedad.

La incidencia de glioblastoma en la provincia de León se ha mantenido estable durante el periodo 2012-2022, afectando más a varones procedentes de regiones próximas a la capital y de la comarca del Bierzo. Se han descartado diferencias en el modelo diagnóstico, en los subtipos moleculares del tumor y en el tratamiento aplicado, entre pacientes procedentes de distintas regiones de la provincia. La supervivencia del glioblastoma está condicionada por la edad, el volumen tumoral, el tipo de intervención quirúrgica, la metilación del promotor de MGMT, y el tratamiento oncológico combinado.

Palabras clave

Distribución geográfica, factor de riesgo, glioblastoma, incidencia, neurocirugía, tumor cerebral, pronóstico.

Lista de tablas y figuras

Tablas:

1. Análisis comparativo de las variables demográficas, clínico-radiológicas, procedimentales, terapéuticas y evolutivas entre comarcas 40
2. Análisis comparativo de las variables diagnósticas histopatológicas y moleculares entre comarcas 42
3. Análisis de los factores relacionados con el tipo de intervención quirúrgica (indicación quirúrgica); modelo de regresión lineal multivariable 43
4. Análisis de los factores relacionados con la supervivencia; modelo de regresión de Cox multivariable 44

Figuras:

1. Diagrama de flujo que representa el proceso de recogida de datos y la exclusión de casos que incumplen los criterios de inclusión 45
2. Diagrama de cajas con la distribución de la variable edad de los pacientes durante el periodo de estudio, estratificada por sexo 46
3. Distribución de la incidencia bruta anual de glioblastoma en el periodo 2012-2022 (**figura 3A**), la incidencia ajustada por edad (**figura 3B**) y la incidencia estratificada por sexos (**figura 3C**) 47
4. Propuesta de segmentación geográfica en regiones y subregiones para estudio (**figura 4A**), del número de casos de glioblastoma intervenidos (**figura 4B**) y de la incidencia de glioblastoma (casos por 10.000 año-habitantes) (**figura 4C**) ...48
5. Resumen anual de la distribución temporal del número de casos de glioblastoma intervenidos en el periodo 'enero de 2012 a diciembre de 2022' (**figura 5A**) y estratificación por trimestres (**figura 5B**) 50
6. Gráfico de análisis de supervivencia global mediante el estimador de Kaplan – Meier (**figura 6A**), de supervivencia estratificada por sexos (**figura 6B**), estratificada por origen geográfico (**figura 6C**), por tipo de intervención quirúrgica (**figura 6D**) y por tipo de adyuvancia aplicada (**figura 6E**) 51

Lista de abreviaturas

- SNC: sistema nervioso central
- COX-2: ciclooxigenasa -2
- TC: tomografía computarizada
- RM: resonancia magnética
- OMS: Organización Mundial de la Salud
- IDH: enzima isocitrato deshidrogenasa
- MGMT: metilguanina-ADN metil-transferasa
- RT: radioterapia
- QT: quimioterapia
- KPS: escala de valoración funcional de Karnofsky
- MTIC: monometil triazenoimidazol carboxamida
- ADN: ácido desoxirribonucleico
- VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular
- CAULe: Complejo Asistencial Universitario de León
- HR: Hazard Ratio

1. Introducción

El glioblastoma es un tumor del sistema nervioso central (SNC) que se origina a partir de las células gliales y constituye el tumor cerebral maligno más frecuente en adultos. Ocurre con mayor frecuencia en varones procedentes de países de ingresos altos y su pronóstico es infausto a pesar de un diagnóstico precoz y un tratamiento combinado. La mediana de supervivencia es de 6 a 9 meses, con una supervivencia a 5 años inferior al 5%.(Brodgelt et al., 2015; Chebil et al., 2021)

1.1. Incidencia

Los glioblastomas configuran cerca del 15% de todas las neoplasias intracraneales y suponen aproximadamente el 45-50% de todos los tumores malignos cerebrales. Su incidencia es variable, entre 3 y 5,3 casos por cada 100.000 personas-año en países europeos y del norte de América, mientras que las cifras son menores en países asiáticos (0,59 casos por cada 100.000 persona-años en Corea del Sur).(Brodgelt et al., 2015; Chebil et al., 2021; Ohgaki & Kleihues, 2005)

Estos tumores pueden desarrollarse en individuos de cualquier edad; con preferencia en la edad adulta, su pico de incidencia se sitúa entre los 55 y los 85 años. Es la neoplasia intracraneal más frecuente en adultos mayores de 55 años y es excepcional en la población menor de 40 años. En Estados Unidos, la mediana de edad al diagnóstico es de 64 años, con una incidencia en jóvenes menores de 20 años de 0,14 casos por cada 100.000 personas-año. La razón de prevalencia varón/mujer también es variable, estableciéndose en 1,60 en Estados Unidos a diferencia de otros países como Suiza, donde corresponde a 1,28.(Board, s. f.; Mehrazin et al., 2006; Moreno-Jiménez et al., 2021; Tamimi et al., 2015)

1.2. Factores de riesgo

Numerosos condicionantes genéticos y ambientales han sido investigados como factores de riesgo para el desarrollo de los glioblastomas y de otros tumores cerebrales. La asociación más concordante es la exposición previa a radiaciones ionizantes. En una pequeña proporción de tumores, la susceptibilidad genética (pleomorfismos de nucleótidos, agregación familiar...) también podría ser la responsable del origen de lesiones hereditarias.(Iza et al., 2006)

Diversas condiciones atópicas, como las alergias alimentarias, el asma, el eccema y la psoriasis, se han identificado más prevalentes en poblaciones con una menor incidencia de tumores gliales; aunque se desconoce el mecanismo de dicha asociación inversa, estas entidades podrían resultar protectoras frente al desarrollo de glioblastomas. También se han investigado fármacos: pautas cortas (inferiores a 10 años) de tratamientos antiinflamatorios resultarían protectoras frente al desarrollo de estos tumores. Sin embargo, no se ha demostrado el efecto reductor de gliomagénesis de los inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (COX-2).(Chebil et al., 2021)

La asociación entre esta enfermedad con otras patologías sistémicas no ha podido establecerse; el consumo de tabaco o alcohol, el abuso de drogas o la exposición a componentes derivados del nitrógeno se han propuesto, pero no demostrado en el desarrollo de glioblastomas. La literatura recoge actualmente evidencia sobre la influencia del uso de dispositivos móviles en el desarrollo de los tumores

cerebrales.(Alan et al., 2022; Bortkiewicz et al., 2017; Mortazavi, 2018; Ohgaki & Kleihues, 2005)

La exposición laboral a productos químicos como disolventes o pesticidas se ha relacionado con una mayor incidencia de gliomas y meningiomas: en especial la exposición a arsénico, mercurio y petróleo, que resulta específica para el desarrollo de gliomas. Estudios ambientales han sugerido que la exposición a contaminantes del aire y del agua como metales pesados supondría un riesgo para la aparición de tumores cerebrales en la población juvenil.(Navas-Acién et al., 2002; Ruttly et al., 1991; Zumel-Marne et al., 2019)

La literatura plantea la existencia de otros factores ambientales condicionantes del desarrollo de tumores primarios cerebrales, hecho que explica la variabilidad de la incidencia entre países. Las cifras más altas se recogen en países de Europa occidental y Europa central mientras que en Oceanía y África subsahariana se describen incidencias más bajas; entre estos otros factores se encontrarían los socioeconómicos.(Barker et al., 1976; Wanner et al., 2020; Zumel-Marne et al., 2019)

1.3. *Diagnóstico*

Los síntomas originados por el glioblastoma dependen de la localización del tumor, del edema adyacente o del aumento de la presión intracraneal asociada al tumor. Habitualmente se presenta como un déficit neurológico focal (hemiparesia, afasia...), aunque otros síntomas frecuentes son las crisis comiciales (parciales simples, complejas o generalizadas), los cambios en el comportamiento o el deterioro cognitivo, la cefalea de predominio frontal o parietal, así como las náuseas y los vómitos. Los estudios demuestran que el desarrollo temprano de los síntomas, habitual en los tres meses previos al diagnóstico, es debido a un rápido crecimiento tumoral; la literatura enumera casi la totalidad de los síntomas en los 6 meses previos al diagnóstico.

El diagnóstico de sospecha del glioblastoma se basa en pruebas de imagen. El espectro radiológico del glioblastoma es diverso, pues presenta una amplia variedad de localizaciones, formas y tamaños. Los estudios iniciales mediante tomografía computarizada (TC) craneal revelan lesiones de bordes irregulares y densidad heterogénea, rodeadas por un halo de inflamación tisular manifestado como áreas hipodensas. Tras la administración de contraste, estos tumores realzan de forma heterogénea o en anillo (característico, aunque no patognomónico). El estudio diagnóstico de elección es la resonancia magnética (RM) cerebral, donde el glioblastoma se visualiza como una lesión discretamente hiperintensa en secuencias potenciadas en T1 e hipointensa en secuencias potenciadas en T2; se visualizan además zonas hiperintensas en el parénquima cerebral adyacente que corresponden con el edema vasogénico generado por el tumor. El realce periférico demostrable mediante la introducción de gadolinio como medio de contraste en RM genera un centro oscuro que corresponde con el área de necrosis central del tumor. La extensión de las lesiones puede observarse hacia lóbulos cerebrales adyacentes o el hemisferio contralateral mediante secuencias potenciada en T2 y Flair de RM.

El diagnóstico de confirmación se establece mediante el análisis anatomopatológico de muestras de la lesión. Los glioblastomas resultan tumores de muy alto grado de malignidad (grado 4 de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud – OMS) y presentan diferenciación astrocítica con atipia nuclear, pleomorfismo celular, actividad

mitótica y proliferación vascular o necrosis, a diferencia de otros tumores de estirpe astrocítica de menor grado. El término *glioblastoma multiforme* resulta en la actualidad obsoleto, aunque hace referencia a la variabilidad histopatológica del tumor; por este motivo resulta difícil establecer un diagnóstico fiable con muestras pequeñas (p.ej., biopsia con aguja). El índice de proliferación celular (índice Ki-67 o MIB-1) es superior al 7-9%.

Existen dos tipos tumorales, virtualmente indistinguibles: los glioblastomas primarios (la mayor proporción de glioblastomas, originados a partir de precursores menos malignos y frecuentes en pacientes de mayor edad) y los glioblastomas secundarios (menos frecuentes, originados por degeneración maligna de un astrocitoma grado 2 o grado 3 y que afectan a una población más joven). (Peiffer & Kleihues, 2006)

Además, se han definido subtipos histológicos de este tumor como el *glioblastoma de células gigantes* (pacientes más jóvenes), el *gliosarcoma* (patrón tisular bifásico) o la variante *epitelioide* (adultos jóvenes y niños en cerebelo y diencéfalo). Aunque estas variantes pueden ser relevantes en la denominación histopatológica definitiva, las técnicas recientes de genética molecular han permitido definir variantes genéticas con verdadera relevancia terapéutica y pronóstica. (Davis et al., 2008)

Entre los estudios genéticos más empleados destaca la determinación de mutaciones en los genes que codifican para la enzima isocitrato deshidrogenasa (IDH, en sus variantes IDH1 e IDH2), útiles en investigación de gliomas y como paradigmas terapéuticos; así, los gliomas con mutación de IDH han demostrado tener un mejor pronóstico que aquellos con IDH nativo (no mutado). Del mismo modo, estudios epigenéticos como la metilación del promotor de metilguanina-ADN metil-transferasa (MGMT) resultan claves para determinar una mayor susceptibilidad a tratamientos oncológicos con fármacos alquilantes. Otras determinaciones diagnósticas incluyen el estudio de mutaciones de los genes ATRX o de TP53. (Hernández et al., 2021; Trevisan et al., 2019; Wee et al., 2017)

En la reciente revisión de la OMS de 2021 sobre los tumores del SNC se ha modificado la nomenclatura previa, haciendo referencia al glioblastoma IDH-nativo y al astrocitoma IDH-mutado, grado 4, como las dos variantes principales de la enfermedad. (Board, s. f.)

1.4. Tratamiento

El tratamiento estándar del glioblastoma resulta de la combinación de cirugía, radioterapia (RT) y quimioterapia (QT) adyuvantes. El objetivo de la intervención quirúrgica es la citorreducción (para disminuir el efecto de masa), así como obtener el tejido adecuado para el estudio histológico y molecular.

La extensión de la exéresis tumoral y el volumen de lesión residual postoperatorio tienen un efecto significativo sobre la latencia temporal hasta la progresión tumoral y sobre la mediana de supervivencia. Se ha demostrado que resecciones superiores al 97% se asocian a supervivencias más prolongadas. El procedimiento quirúrgico puede verse limitado por la localización tumoral, ya que la resección tumoral ha de preservar zonas elocuentes y estructuras críticas. De este modo, tumores no candidatos a tratamiento quirúrgico son: los glioblastomas extensos alojados en hemisferios dominantes, las lesiones con compromiso bilateral significativo, los pacientes de edad avanzada, aquellos pacientes con puntuación <70 en la escala de valoración funcional de Karnofsky (KPS) y los gliomas multicéntricos. La evidencia científica recoge que una

resección parcial de estos tumores se asocia a un mayor riesgo de hemorragia postoperatoria, de edema (síndrome del glioma herido) y se ha demostrado además no mejorar notablemente la supervivencia.(Bagley et al., 2019; Delgado-López & Corrales-García, 2016; Domenech et al., 2021; Laperriere et al., 2013; Lu, Lewis, et al., 2020; Nicholas, 2007; Tejada Solís et al., 2020)

Posterior a la intervención quirúrgica en cualquiera de sus modalidades de resección, resulta necesaria la aplicación de tratamiento complementario. El denominado régimen de Stupp es el protocolo de referencia para el tratamiento adyuvante del glioblastoma. Bajo este esquema, se aplica radiación focal fraccionada sobre el lecho tumoral a una dosis de 2 Gy por fracción una vez al día, cinco días a la semana y durante un periodo de seis semanas, hasta alcanzar una dosis total de 60 Gy.(Nicholas, 2007)

En el tratamiento quimioterápico se emplea temozolamida, un profármaco alquilante administrado por vía oral. Mediante una reacción no enzimática a un pH fisiológico se transforma en el metabolito activo MTIC (monometil triazenoimidazol carboxamida). El efecto citotóxico de MTIC se deriva de la alquilación del ADN en diversos sitios (incluidas posiciones O y N en la guanina). Se administra a una dosis de 75 mg/m²/día, siete días a la semana, hasta el final de la radioterapia. Cuatro semanas más tarde, comienzan seis ciclos de QT adyuvante.(Bell et al., 2017; Minniti et al., 2019)

En los casos de glioblastomas recidivantes, la propuesta terapéutica consiste en la reintervención quirúrgica (prolonga la supervivencia una media de 36 semanas), el tratamiento quimioterápico con temozolamida (nuevos ciclos, aunque no han demostrado mejorar la supervivencia) y el empleo de otros fármacos como el bevacizumab (anticuerpo monoclonal con diana en el factor de crecimiento endotelial VEGF que ofrece una mediana de supervivencia adicional de 9,3 meses).(Goldman et al., 2021; Kim et al., 2022; Reardon & Wen, 2015)

1.5. *Pronóstico*

El glioblastoma es, de forma invariable, una enfermedad mortal con una supervivencia global de 15-18 meses tras el diagnóstico y con una supervivencia a 5 años inferior al 5%. Incluso en series con pacientes seleccionados, la supervivencia a 5 años no ha superado el 10%. A pesar de su naturaleza maligna y su crecimiento rápido e infiltrativo, es extremadamente infrecuente que los glioblastomas metastaticen.(Tamimi & Juweid, 2017)

Scherer definió ya en 1940 que “desde un punto de vista biológico y clínico, los glioblastomas secundarios desarrollados a partir de astrocitomas han de ser distinguidos de los glioblastomas primarios, ya que son probablemente responsables de muchos de los tumores de larga supervivencia recogidos por la literatura”.(Peiffer & Kleihues, 2006) Confirmado posteriormente, las medianas de supervivencia son superiores en los casos de glioblastomas secundarios (7,8 meses) respecto a los primarios (4,7 meses).

En múltiples referencias que definen posibles factores pronósticos de la enfermedad; sin embargo, sólo se han podido establecer: el estado funcional preoperatorio de los pacientes (p.ej., puntuación KPS \geq 80%), la edad (los menores a 45 años tienen mejor pronóstico), la mutación del gen IDH1 y la metilación del promotor MGMT (lesiones sin metilación logran una supervivencia a 2 años aproximada de 7,8% respecto a las lesiones con metilación, del 34,1%).(Luo et al., 2021)

Para conocer e interpretar de forma precoz el posible pronóstico de los pacientes se han desarrollado modelos estadísticos predictivos como el análisis de partición recursiva, que permite identificar pacientes según el riesgo y clasificar grupos con diferencias notables en la supervivencia.(Wee et al., 2017)

1.6. *Glioblastoma y salud pública*

Como se ha referido previamente, la literatura científica en los siglos XX y XXI ha tratado de identificar los posibles factores relacionados con el desarrollo de glioblastomas, discriminando condicionantes familiares (factores genéticos), individuales (antecedentes personales) o factores de exposición ambiental y laboral a diversos agentes; solo la exposición a radiaciones ionizantes ha resultado concluyente en dicha asociación.(Bortkiewicz et al., 2017)

En la última década se han investigado aquellos relacionados con el entorno y el estilo de vida de los pacientes con glioblastoma. El tipo de dieta, el ejercicio físico regular y la obesidad, además del riesgo cardiovascular individual, no han podido caracterizarse en el proceso de gliomagénesis. Se mantiene de este modo la incertidumbre del porqué un individuo u otro desarrolla glioblastoma, con independencia de su carga genética.(Zumel-Marne et al., 2019)

Se define a su vez una incidencia variable en función de la localización geográfica y el origen étnico de la población.(Walsh et al., 2022) La literatura detalla que en Canadá, Australia, Dinamarca, Finlandia o Estados Unidos se cuadriplican las incidencias de otros países como Filipinas o India. Este contraste se ha probado también entre regiones geográficas de un mismo país; así, en Estados Unidos, la incidencia entre estados oscila de 3,4 a 10,3 casos por cada 100.000 personas-año.(Mortazavi, 2018; Riano et al., 2020; Walsh et al., 2022; Wöhrer et al., 2009; Xu et al., 2017)

En relación con la variabilidad geográfica, proyectos más recientes han logrado explicar la asociación entre las diferencias socioeconómicas poblacionales y la incidencia de glioblastoma. No obstante, se desconocen las verdaderas razones de esta asociación, ya que las desigualdades económicas, las diferencias educativas, los distintos grados de asistencia sanitaria u otros factores de salud ambiental no se han podido relacionar de forma individual.(Goel et al., 2021; Porter et al., 2015)

Comprender el entorno geográfico, ambiental y laboral de los pacientes con glioblastoma puede encontrar incidencias superiores en determinados subgrupos de población. La salud pública adquiere relevancia para este propósito al estudiar los distintos grados de asociación de los diferentes factores implicados, pudiendo establecer protocolos de detección específicos del tumor y ofreciendo un manejo precoz para los pacientes con el fin de influir en su pronóstico.

El presente estudio analiza estos factores desde un punto de vista poblacional, tratando de determinar variaciones en el diagnóstico, modelos terapéuticos, evolución y pronóstico del glioblastoma en la provincia de León.

2. Hipótesis

Se definen como hipótesis del estudio:

— El glioblastoma se sitúa como el tumor cerebral primario maligno más frecuente en la provincia de León, con una incidencia creciente en los últimos años.

— La incidencia de glioblastoma es variable entre las diferentes comarcas de la región leonesa, siendo mayor en poblaciones cerradas y zonas despobladas.

— El acceso a una atención sanitaria especializada es dispar entre las diferentes comarcas, condicionando el diagnóstico precoz, la indicación terapéutica y la evolución de los pacientes.

— El diagnóstico de glioblastoma en sus distintas variantes histopatológicas y genéticas se distribuye de forma heterogénea entre regiones geográficas.

— La localización cerebral de las lesiones y su volumen condicionan la indicación del procedimiento quirúrgico y la adyuvancia empleada en los pacientes, con independencia de su lugar de procedencia.

— El pronóstico de los pacientes, definido por su supervivencia, se ha incrementado progresivamente en los últimos años.

— Existen factores que condicionan el pronóstico de los pacientes con glioblastoma y sobre los cuales es posible intervenir.

3. Objetivos

OBJETIVO PRINCIPAL:

- Determinar la evolución de la incidencia y el pronóstico de los pacientes con glioblastoma en la provincia de León durante los últimos once años.

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

- Describir los cambios demográficos, clínico-radiológicos, diagnósticos, terapéuticos y evolutivos de la enfermedad en el periodo de estudio.
- Detallar la evolución de la incidencia, estratificando el proceso en comarcas de la provincia.
- Identificar la heterogeneidad en el proceso diagnóstico, terapéutico y evolutivo entre comarcas.
- Justificar la heterogeneidad en el diagnóstico de la enfermedad, así como los subtipos histológicos y genéticos en función de la localización geográfica.
- Analizar cómo la localización del tumor y el volumen de esta condicionan el modelo terapéutico, quirúrgico y adyuvante empleado.
- Describir la evolución de la supervivencia global durante el periodo de estudio y describir diferencias entre regiones geográficas.
- Analizar y señalar los posibles factores que puedan condicionar el pronóstico de los pacientes diagnosticados y tratados de glioblastoma.

4. Material y Métodos

Se efectúa un estudio observacional descriptivo definido como serie temporal a partir de los casos de pacientes diagnosticados de glioblastoma en el Complejo Asistencial Universitario de León durante el periodo comprendido entre 2012 y 2022.

4.1. Localización geográfica

La organización sanitaria de la provincia de León se estructura en dos áreas de Salud: la de León (351.086 habitantes en 2022), que a su vez cuenta con 27 Zonas Básicas de Salud y la del Bierzo (144.912 habitantes en 2022), que se divide en 10 Zonas Básicas de Salud. El Complejo Asistencial Universitario de León (CAULe) es el centro de referencia para el manejo de la patología neuroquirúrgica de la provincia, así como de la patología urgente de la región norte de Zamora (33.781 habitantes en 2022). De este modo, la cartera de servicios del servicio de Neurocirugía de este centro se hace cargo de una población aproximada de medio millón de habitantes, al recoger no solo pacientes con referencia en el CAULe, sino del Hospital del Bierzo y del Hospital de Benavente. Entre las patologías atendidas se encuentran los tumores cerebrales como el glioblastoma.

4.2. Población de estudio - Criterios de inclusión

El grupo de estudio lo forman todos aquellos pacientes que han sido intervenidos quirúrgicamente de una lesión cerebral en el Complejo Asistencial Universitario de León bajo los modelos de biopsia, resección parcial y resección completa, y cuyo diagnóstico anatomopatológico de confirmación fue de glioblastoma grado 4 o *glioblastoma multiforme* grado 4.

4.3. Criterios de exclusión

Se excluyen del estudio los pacientes con diagnóstico de sospecha clínico o radiológico de glioblastoma, que carezcan de una muestra patológica confirmatoria del tumor, aunque se les haya aplicado posteriormente radioterapia y quimioterapia. A su vez se excluyen los pacientes con diagnóstico de glioma de alto grado en los que no se definió entidad ni grado (véase *glioma de alto grado* o *astrocitoma anaplásico grado 3 de la OMS*).

4.4. Periodo temporal

El periodo de estudio incluye pacientes intervenidos y diagnosticados en los últimos once años, desde enero de 2012 hasta diciembre de 2022 inclusive.

4.5. Variables a estudio

Las variables empleadas en el presente proyecto se dividen en: demográficas, clínico-radiológicas, procedimentales, diagnósticas, evolutivas y variables pronósticas.

Entre las variables demográficas se recogen el sexo, la edad de los pacientes (años), la presencia de antecedentes familiares de procesos oncológicos (dicotómica) o de antecedentes oncológicos personales propios (dicotómica), así como antecedentes personales de hipertensión arterial, diabetes mellitus o patología psiquiátrica. Se incluye en este apartado la procedencia geográfica (localidad) de los pacientes.

Se ha dividido y codificado la provincia leonesa en regiones y subregiones para que los pacientes puedan ser clasificados en estas según su localidad de procedencia. Inicialmente se han confeccionado siete grandes comarcas que son: 1. Tierras de León; 2. Tierra de Campos; 3. El Páramo; 4. La Maragatería y Cabrera; 5. El Bierzo; 6. Montaña Central; 7. Montaña Oriental y 8. Otras provincias. La división posterior en subregiones permite identificar núcleos poblacionales mayores y aglutinar otros núcleos más pequeños. Se establecen los siguientes: 1. Área metropolitana de León; 2. Alfoz de León; 3. Otras tierras de León; 4. Sahagún; 5. Esla/Campos; 6. El Páramo; 7. La Bañeza; 8. Astorga; 9. La Cabrera; 10. Ponferrada; 11. Bierzo Oeste/Villafranca; 12. Bierzo Este/Bembibre; 13. Babia; 14. Laciana; 15. Valle de Luna; 16. La Robla/Valle Bernesga; 17. Boñar/Valle Porma; 18. Riaño/Valle Esla; 19. provincia de Zamora; 20. Otras. El fraccionamiento geográfico establecido se valora en la **figura 4A**.

La variable clínica de interés es el síntoma de debut de la lesión tumoral, que comprende el déficit motor, déficit sensitivo, déficit cognitivo, cefalea o crisis comicial. Entre las variables radiológicas se recogen la localización de la lesión (lóbulo frontal unilateral, frontal bilateral, lóbulo temporal, ínsula, lóbulo parietal, lóbulo occipital, disposición intraventricular/talámica y en fosa posterior), su lateralidad (derecha, izquierdo, disposición en línea media o bilateral) y el volumen tumoral, calculado en cm³ a partir de la RM preoperatoria.

En relación con el procedimiento, tras registrar la fecha de la intervención, se ha dividido el periodo de estudio en años (once años desde 2012 a 2022 inclusive) así como en trimestres (44 en total). También se recoge el tipo de procedimiento o intención quirúrgica: resección completa para aquellas remociones tumorales superiores al 95% del volumen inicial, resección parcial para aquellas con <95% de vaciamiento lesional y biopsia, como procedimiento sin resección tumoral, sólo con objeto diagnóstico. Se recogen a su vez las complicaciones referidas perioperatoriamente.

Las variables diagnósticas tienen en cuenta el diagnóstico anatomopatológico de confirmación, la presencia de mutaciones en el gen IDH (mutado o nativo), la metilación del promotor MGMT (mutado o salvaje), la mutación del gen TP53 y el grado de proliferación celular mediante el índice Ki-67 (expresado en porcentaje). Se añaden de forma aneja comentarios asociados a cada lesión.

Entre las variables evolutivas se encuentran el tiempo de hospitalización desde la intervención (expresado en días), la necesidad o no de derivación de los pacientes al alta a centros sociosanitarios y la aparición de complicaciones relevantes durante el proceso de hospitalización y ambulatorias (incluyéndose reintervenciones). Se señala en este apartado además el tipo de adyuvancia terapéutica aplicada: radioterapia, quimioterapia, ambas o ninguna.

Finalmente, la variable pronóstica de interés señala la mortalidad (o no) del paciente en el momento de la recogida de datos del estudio (primer trimestre de 2023) y el periodo de supervivencia de los pacientes desde la intervención.

4.6. *Recogida de datos*

La compilación de datos se efectúa a través del registro de casos intervenidos en el Servicio de Neurocirugía del CAULe en el periodo 2012-2022. En una primera fase, se recogen todos los casos con lesiones craneales intraaxiales cerebrales susceptibles de cumplir los criterios de inclusión; se incorporan datos de filiación y variables quirúrgicas.

Posteriormente, se acude a la historia clínica electrónica para corroborar los datos de filiación y el diagnóstico de los pacientes; se excluyen en este momento aquellos tumores que no cumplan los criterios previamente establecidos. Se aporta el registro de variables demográficas, de antecedentes personales, la información clínico-radiológica de los procesos y se completan las variables evolutivas. Para los casos en los que cierta información relevante está ausente o incompleta, se solicita la correspondiente historia clínica en formato papel al servicio de Admisión hospitalario para rellenar adecuadamente dichos apartados.

4.7. *Análisis estadístico*

Se calculan inicialmente las medidas resumen para cada variable demográfica, clínico-radiológica, procedimental, diagnóstica y evolutiva del periodo 2012-2022. Las variables categóricas se representan mediante un porcentaje (%) y las continuas, mediante la media, la desviación estándar y la mediana.

La incidencia anual de glioblastoma se define por 100.000 año-habitantes con referencia a la población de la provincia de León a 1 de julio de cada año; la incidencia específica por edad, por región y por subregión se define por 10.000 año-habitantes con referencia a la población en el periodo mediano —1 de enero de 2017— (fuente: INE, 2022). Se describe así la evolución de la incidencia bruta durante el periodo 2012-2022, la incidencia ajustada por edad, la incidencia estratificada por sexos y la incidencia estratificada por regiones y subregiones. Se comparan además el número de intervenciones anuales de glioblastoma en función del lugar de procedencia de los pacientes y se analiza el resultado por regiones y subregiones.

Posteriormente, se ejecuta un análisis de variables demográficas, clínico-radiológicas, procedimentales y evolutivas entre comarcas mediante la elaboración de una tabla de contingencia. El grado de correlación entre variables se analiza mediante el cálculo del coeficiente de correlación de Pearson (r). Del mismo modo se comparan los diagnósticos histopatológicos y los subtipos moleculares entre comarcas.

A continuación, mediante un modelo de regresión lineal múltiple, se valora la asociación entre el tipo de procedimiento quirúrgico empleado y la edad, el sexo, las características radiológicas de las lesiones, la situación de reintervención lesional, el año del procedimiento y el tratamiento complementario aplicado. Se pretenden identificar los factores condicionantes de la indicación de tratamiento quirúrgico a lo largo del periodo de estudio.

Finalmente, se calculan los estadísticos resumen para la variable pronóstica que es la supervivencia de los pacientes (meses hasta el fallecimiento). Para su descripción gráfica se utiliza el estimador de Kaplan -Meier de supervivencia y mediante la prueba *log-rank* justificamos diferencias en el pronóstico estratificando por sexo, tipo de intervención, modelo de adyuvancia empleado y entre las distintas regiones geográficas. Mediante el modelo de regresión de Cox multivariable se analizan posteriormente los posibles factores asociados al pronóstico de los pacientes (supervivencia).

El valor de significación estadística se ha dispuesto en $p < 0,05$. Para el análisis estadístico se emplea el software JAMOV 2.3.26 (The Jamovi project, Sydney, Australia).

5. Resultados

El proceso de recogida de datos a partir de los registros quirúrgicos arrojó una cifra inicial de 408 lesiones tumorales intracraneales intervenidas susceptibles de estudio (posibles glioblastomas diagnosticados). Sin embargo, la revisión posterior de las historias clínicas y los diagnósticos anatomopatológicos confirmaron la presencia de 94 procesos metastásicos, 33 meningiomas, 26 astrocitomas difusos, 11 astrocitomas anaplásicos y otras lesiones (8) en el registro inicial. Finalmente, el presente estudio está constituido por 236 tumores cerebrales diagnosticados como glioblastomas, intervenidos entre enero de 2012 y diciembre de 2022. El diagrama de flujo del proceso puede observarse en la **figura 1**.

5.1. Descripción demográfica

La distribución por sexo de los intervenidos determinó un 58,0% varones (136 pacientes) y un 42,0% mujeres (100 pacientes), con una razón varones/mujeres de 1,38. La edad media al diagnóstico en este periodo fue de 60,5 años (DE 11,7 años; mediana, 62 años); la diferencia de edades por sexo detalló una media en varones de 60,5 años (DE 11 años; mediana, 60,5 años) y en mujeres de 60,5 años (DE 12 años; mediana, 63 años). El paciente de menor edad fue intervenido a los 21 años y el más anciano a los 84 años. La evolución de la edad al diagnóstico de glioblastoma estratificada por sexo durante el periodo 2012-2022 en la provincia de León puede observarse en la **figura 2**.

El 5,4% de los pacientes con glioblastoma presentaban antecedentes familiares de patología oncológica; a su vez, el 28,3% contaban con antecedentes personales de patología tumoral previa. En relación con otros antecedentes, se valoró una prevalencia de hipertensión arterial del 38,8% de los pacientes de la muestra (64 pacientes), 16,3% de diabetes mellitus (26 pacientes) y 18,3% de patología mental o psiquiátrica (30 pacientes). En los casos más antiguos no se describían los antecedentes personales en los SIS, condicionando de este modo pérdidas en el registro de dichas variables.

5.2. Descripción de la incidencia

La incidencia bruta media de la enfermedad se situó en 4,57 casos por 100.000 año-habitantes (DE 1,26), iniciándose el periodo con una incidencia de 4,25 casos por 100.000 año-habitantes en 2012 y finalizando en 2022 con 5,76 casos por 100.000 año-habitantes (**figura 3A**). La incidencia específica por edad determinó un mayor número de casos en el segmento de 60-64 años (15 casos por 10.000 año-habitantes) y en el de 65-69 años (12 casos por 10.000 año-habitantes) (**figura 3B**). En la distribución por sexo se evaluó una mayor incidencia en varones que en mujeres durante todo el periodo; la incidencia media en varones fue de 5,39 casos por 100.000 año-habitantes (DE 1,75) y en mujeres de 3,78 casos por 100.000 año-habitantes (DE 1,50), **figura 3C**. La diferencia de incidencias estratificadas por sexo estableció una media de 1,61 casos por 100.000 año-habitantes (IC del 95%: 1,02-2,20).

Respecto a la distribución geográfica, las regiones con un mayor número de lesiones intervenidas en este periodo fueron la comarca de Tierras de León (47,9% de los casos) y la comarca del Bierzo (28,8% de los casos); por su parte, las regiones con menos intervenciones fueron la comarca de la Montaña Oriental (3,4% de los casos) y la Montaña Central (1,3% de los casos). El análisis porcentual del número de intervenciones por región y subregión puede valorarse en la **figura 4B**.

El análisis de la incidencia por regiones situó a la comarca de Tierras de León (5,42 casos por 10.000 año-habitantes) y a la comarca del Bierzo (5,44 casos por 10.000 año-habitantes) como las de mayor incidencia; la comarca del Páramo (2,98 casos por 10.000 año-habitantes) y la Montaña Central (1,83 casos por 10.000 año-habitantes) resultaron ser las de menor incidencia. Por su parte, las subregiones con mayor incidencia resultaron: Otras tierras de León (11,25 casos por 10.000 año-habitantes), el Valle de Luna (7,95 casos por 10.000 año-habitantes) y el Bierzo Oeste/Villafranca (7,05 casos por 10.000 año-habitantes). La incidencia comparada entre regiones y subregiones puede valorarse en la **figura 4C**.

5.3. Descripción clínico-radiológica

En la presentación clínica de los glioblastomas, el déficit motor (monoparesia, hemiparesia, afasia motor) supuso el síntoma más frecuente, presente en el 23,7% de los pacientes, seguido por el déficit cognitivo (bradipsiquia, bradilalia, fallos mnésicos) en el 22,0% de los pacientes, la cefalea (hemicránea, bifrontal, biparietal) en el 20,8%, las crisis comiciales (parciales simples o complejas, generalizadas) en el 19,9% y el déficit sensitivo (hemihipoestesia, asomatognosia, afasia sensitiva) en el 13,6%.

En relación con la localización anatómica de las lesiones, su asiento unilateral en el lóbulo frontal fue el más frecuente (39,0% de los casos), seguido por el lóbulo temporal (25,4%), el lóbulo parietal (20,8%), el lóbulo occipital (4,2%), en disposición intraventricular y talámica (4,2%), en la ínsula (3,0%), lesiones bifrontales (2,5%) y en fosa posterior / estructuras troncoencefálicas (0,8%). Respecto a su lateralidad, ambos lados se vieron afectados con igual frecuencia (44,9%), el 3,4% se dispuso en línea media y en el 6,8% de los casos valoramos lesiones bilaterales. El volumen medio de las lesiones intervenidas fue de 33,8 cm³ (DE 28,5 cm³; mediana, 26,8 cm³), con un volumen mínimo analizado de 0,3 cm³ y máximo de 160 cm³.

5.4. Descripción de los procedimientos quirúrgicos

Durante el periodo de estudio se determinó una media de 21 intervenciones anuales (3,2; 22). Los años con mayor número de procedimientos son el 2016 (32 procedimientos), el 2020 (29 procedimientos) y el 2022 (26 procedimientos); por el contrario, en los años 2017 (18 intervenciones), 2018 (11 intervenciones) y 2021 (18 intervenciones) se registraron un menor número de intervenciones (**figura 5A**). La estratificación temporal por trimestres, visualizada en la **figura 5B**, precisó en los primeros trimestres de cada año un mayor número de intervenciones en comparación con los últimos periodos de cada año; destacaron los primeros trimestres de 2012 (11 intervenciones) y de 2016 (12 intervenciones).

El 54,2% de los procedimientos efectuados correspondió con resecciones completas, el 27,1% con resecciones subtotales o parciales y el 18,0% a biopsias diagnósticas de los tumores. De todos los procedimientos registrados, el 7,6% eran reintervenciones de procesos tumorales conocidos. La tasa de complicaciones quirúrgicas fue del 11,9%, con una mayor proporción en las resecciones completas (5,9%). Estas complicaciones correspondieron con hemorragias del lecho quirúrgico o extraaxiales (5,9%), infecciones del lecho quirúrgico o meningitis (1,3%), relacionadas con el líquido cefalorraquídeo (1,3%) o edema cerebral postoperatorio (0,9%), entre otras. Tras la intervención quirúrgica, la estancia postoperatoria media se situó en 6,5 días (DE 4,4 días; mediana,

5 días). El 19,9% de los pacientes fueron remitidos a centros sociosanitarios para continuar la convalecencia postoperatoria.

5.5. Descripción del diagnóstico anatomopatológico

Todas las lesiones incluidas en el estudio fueron consideradas glioblastomas; no obstante, el 0,4% de las mismas estaban etiquetadas como *glioblastomas epitelioides*, un 3,0% como *gliosarcomas* y el 2,1% como *glioblastomas de células gigantes*. El análisis molecular determinó la prevalencia de IDH mutado en el 10,3% de los casos (IDH nativo en el 89,7%) así como la mutación del promotor MGMT en el 45,0% de los glioblastomas intervenidos. Del mismo modo se analizó la sobreexpresión del p53 focal o difusa en hasta el 64,3% de los casos; el índice medio de proliferación Ki-67 de estas lesiones se estableció en el 38,2% (DE 22,6%).

5.6. Descripción del tratamiento adyuvante y la evolución

Tras la intervención quirúrgica se aplicó un tratamiento complementario con quimioterapia en el 85,2% de lesiones y con radioterapia en el 81,4% de los casos. El esquema completo de tratamiento quirúrgico-quimio-radioterápico (régimen de Stupp) fue administrado al 76,3% de las lesiones y esquemas incompletos al 14,0% de las lesiones; el 9,7% de los tumores no recibieron ningún tratamiento complementario.

En la evolución posterior de los pacientes, se observó una tasa de complicaciones cerebrales y sistémicas del 29,2% entre las que destacaron: el deterioro clínico no esperado —hemiparesia progresiva, déficit visual, cambios comportamentales— (9,7%), la progresión precoz de la enfermedad —edema cerebral masivo y recidivas precoces— (7,6%) y complicaciones respiratorias —tromboembolismo pulmonar e infecciones respiratorias— (5,5%).

5.7. Análisis multivariable entre comarcas

Se ejecutó un análisis de correlación multivariable entre las condiciones demográficas, clínico-radiológicas, procedimentales, terapéuticas y evolutivas de los pacientes y la comarca de procedencia de estos (**tabla 1**). Se valoró la ausencia de correlación con la mayor parte de variables, salvo con el antecedente personal de DM (r de Pearson= 0,126; IC del 95%: -0,030, 0,276), el volumen de lesión tumoral (r de Pearson= -0,105; IC del 95%: -0,230, 0,152), las complicaciones quirúrgicas (r de Pearson= -0,104; IC del 95%: -0,228, 0,024) y el tratamiento complementario con QT (r de Pearson= 0,180; IC del 95%: -0,300, 0,053), que obtuvieron valores de correlación débiles.

Del mismo modo, se ejecutó un análisis comparativo de las características histopatológicas y moleculares de los tumores entre las diferentes comarcas de procedencia (**tabla 2**). Se describió ausencia de correlación entre el origen geográfico y el subtipo histológico, el estado de la mutación de IDH, la mutación del promotor MGMT y la sobreexpresión p53. La correlación resultó débil con respecto al índice de proliferación celular Ki-67 (r de Pearson= -0,141; IC del 95%: -0,305, 0,030).

5.8. Análisis multivariable sobre los procedimientos

El análisis multivariable mediante el modelo de regresión lineal resultó adecuado para explicar la variable dependiente “tipo de procedimiento quirúrgico” (significación de $F < 0,001$). Se demostró que la lateralidad de la lesión y la adyuvancia quimioterápica posterior explicaban la indicación quirúrgica ($p < 0,05$). Como se observa en la **tabla 3**,

la lateralidad del tumor fue la variable que logró explicar más la indicación del procedimiento quirúrgico ($\beta= 0,2159$), por delante del tratamiento quimioterápico adyuvante ($\beta= -0,1727$).

5.9. Descripción del pronóstico

El análisis de la supervivencia (variable pronóstica) determinó que el 88,5% de los pacientes registrados durante el periodo 2012-2022 habían fallecido en el momento de la realización del estudio. La mediana de supervivencia se estableció en 12 meses desde la cirugía. La supervivencia más corta se determinó en casos con mortalidad en el primer mes postoperatorio (complicaciones derivadas del procedimiento quirúrgico) y la supervivencia máxima se situó en 100 meses.

Mediante el estimador de Kaplan –Meier se obtuvieron los gráficos de supervivencia, visualizados en la **figura 6**. La mediana de supervivencia global se situó en 12 meses (**figura 6A**) y la mediana de supervivencia estratificada por sexos se definió en 12 meses para varones y 14 meses para mujeres (**figura 6B**). Mediante la prueba de *log-rank* no se determinaron diferencias significativas en la supervivencia de los pacientes en función del sexo ($p= 0,177$) ni de la región de procedencia ($p= 0,257$) (**figura 6C**). Se logró demostrar significación para las diferencias de supervivencia encontradas en función del tipo de intervención quirúrgica ($p<0,001$) y del modelo de adyuvancia terapéutico ($p<0,001$) (**figuras 6D y 6E**).

Posteriormente, mediante el modelo de regresión multivariable de Cox, se evaluó el efecto sobre la variable pronóstico de diferentes factores y se obtuvo un nivel de significación para dicho modelo de $p<0,0001$. Se confirmó la existencia de variables explicativas que originaban diferencias en la supervivencia entre los pacientes; los *Hazard Ratio (HR)* resultantes fueron: 1,019 para la edad (IC 95% HR: 1,005 - 1,033), 1,007 para el volumen tumoral (IC 95% HR: 1,002 - 1,013), 1,257 para el tipo de intervención quirúrgica (IC 95% HR: 1,014 - 1,558), 0,518 para la metilación del promotor de MGMT (IC 95% HR: 0,345 - 0,780), 0,246 para la aplicación de quimioterapia (IC 95% HR: 0,144 - 0,420) y 0,364 para aplicación de radioterapia (IC 95% HR: 0,236 - 0,564). El análisis completo puede observarse en la **tabla 4**.

6. Discusión

6.1. Resumen de los hallazgos encontrados

El presente estudio determina que en la provincia de León en el periodo 2012-2022, el glioblastoma afectó a más varones que a mujeres (relación 1,38:1) con una media de edad al diagnóstico de 60,5 años, sin diferencias significativas entre ambos sexos. Las cifras etarias se mantuvieron estables en los últimos once años; a pesar de variaciones periódicas, no se valora una tendencia al alza o a la baja en la edad de presentación del glioblastoma.

En un tercio de los pacientes se describieron antecedentes personales de patología oncológica cerebral y/o sistémica. Hasta la fecha no se han identificado factores de riesgo individuales para el desarrollo de este tumor; la carga genética resulta fundamental en la descripción de glioblastomas hereditarios, aunque estos representan una minoría de los casos. La pérdida de datos en los casos más antiguos impidió establecer un análisis relevante acerca de la asociación de esta enfermedad con la hipertensión arterial, la diabetes mellitus o la patología mental.

El análisis de la incidencia de la enfermedad definió una estabilidad durante el periodo 2012-2022 y descartó la hipótesis de un incremento progresivo de la misma. La incidencia media bruta del periodo fue de 4,57 casos por 100.000 año-habitantes, donde el año 2018 destacó por ser el de menor incidencia de la enfermedad y el de 2016, por ser el año con una mayor incidencia. La incidencia específica por edad determinó una mayor frecuencia de lesiones en la población de 55 a 79 años, con mayor prevalencia durante el periodo de 60 a 64 años. Además, se evaluó el predominio de la incidencia en el sexo masculino sobre el sexo femenino.

El análisis geográfico del número de casos intervenidos identificó dos núcleos de representatividad de la enfermedad: la comarca de Tierras de León, que engloba a León y su gran alfoz, y el Bierzo. El análisis de la incidencia estratificada geográficamente arrojó un hallazgo singular, pues confirmó ambas comarcas como las de mayor incidencia de la enfermedad, aunque sus núcleos poblacionales principales (León y Ponferrada) no destacaron en el análisis por subregiones.

En su lugar, la cifra de mayor incidencia se situó en *Otras tierras de León*, un área con municipios próximos a la capital y situados fuera de la periferia más próxima; se caracteriza por presentar una orografía variada (media montaña y páramo) y por su heterogeneidad social; carece de importantes estructuras industriales, con actividad en el sector primario y terciario. Tras esta zona, encontramos en orden de incidencia decreciente el Valle de Luna, el Bierzo Oeste/Villafranca y La Cabrera. La valoración conjunta de estas subregiones no determina factores de relación en el ámbito social, en el industrial o de exposición laboral, ni en el de exposición ambiental. Este hallazgo justifica que pueden existir otros condicionantes individuales y ambientales en dichas regiones, aún desconocidos, que motiven un mayor número de casos de la enfermedad. Contrariamente, en las regiones de la Montaña Oriental, en Laciana y en Babia se registraron las menores incidencias de glioblastoma.

Anatómicamente, el lóbulo frontal fue el asiento estructural de la mayor proporción de tumores intervenidos en este periodo. Este hallazgo permite interpretar la clínica presentada por los pacientes: el déficit motor derivado de la afectación de áreas motoras

o premotoras, el deterioro cognitivo por la afectación de estructuras prefrontales ideativas o coordinadoras y la cefalea, consecuencia del efecto de masa y del aumento de la presión intracraneal. La variabilidad observada en el volumen tumoral (de hasta 28,5 cc entre casos) resulta clave para justificar cómo la localización de las lesiones condicionó una clínica más o menos precoz y de este modo, un posible diagnóstico más precoz (volumen mínimo descrito de 0,3 cc). En el estudio no se distinguió un hemisferio preferente para el desarrollo de glioblastoma.

Respecto al análisis de procedimientos, más de la mitad correspondieron con resecciones tumorales completas. La tasa de reintervenciones fue inferior al 10% y la de complicaciones quirúrgicas inferior al 12%. La mayor proporción de complicaciones se asoció a resecciones completas; este hallazgo se explica por la ejecución de abordajes más complejos, que pudieron ocasionar lesiones parenquimatosas y vasculares relevantes, así como por el efecto del edema en el tejido adyacente.

El análisis temporal de los procedimientos efectuados arrojó un predominio de intervenciones en los primeros trimestres de cada año (enero a marzo). Si consideramos que estos tumores cerebrales carecen de demora en lista de espera y que el aumento de procedimientos en un determinado momento está justificado por un aumento de diagnósticos recientes, rechazamos la hipótesis de que la manifestación clínica de las lesiones cerebrales está relacionada con los cambios estacionales de primavera y otoño. También se identificó en 2020 la anulación de la periodicidad trimestral previa del número de procedimientos efectuados; esta meseta pudo corresponder con el efecto de la pandemia del virus SARS COVID-19 sobre la asistencia sanitaria y el manejo de procesos oncológicos.

La estancia postoperatoria media fue inferior a la semana de duración. El tiempo de ingreso previo a la intervención no se recoge en el estudio ya que depende del tiempo de realización de las pruebas complementarias y de la disponibilidad de quirófano para efectuar las intervenciones, sometidos en ambos casos a factores externos. La provincia de León dispone de centros de convalecencia para la derivación de pacientes en situación de dependencia; para el área de referencia del Complejo Asistencial Universitario de León se dispone del Hospital San Juan de Dios y para el área del Hospital del Bierzo, del Hospital de la Reina. El acceso a estos centros resulta relevante cuando la situación de los pacientes exige la continuidad de cuidados médicos o de rehabilitación, acortando así las estancias hospitalarias de baja complejidad y remitiendo a los pacientes a lugares de convalecencia próximos a sus domicilios.

Respecto al diagnóstico histopatológico de los tumores, la frecuencia de las variantes histológicas *glioblastoma epiteliode*, *gliosarcoma* y *glioblastoma de células gigantes* resultó reducida en comparación con el subtipo común de glioblastoma. Existió una mayor prevalencia de glioblastomas IDH nativos (no mutados) y con el promotor de MGMT no mutado.

En la mayoría de los tumores se aplicó tratamiento quimioterápico y/o radioterápico y más de tres cuartas partes de los glioblastomas recibieron pautas correspondientes al protocolo de Stupp. Las complicaciones más relevantes en la evolución de los pacientes fueron las relacionadas con el edema cerebral y patologías respiratorias como el tromboembolismo pulmonar y las infecciones respiratorias. La prevalencia de éstas fue superior al 5% en ambos casos, justificando la implementación de protocolos específicos de atención al paciente con glioblastoma, consistentes en la profilaxis domiciliar de

tromboembolismo pulmonar y diagnóstico/tratamiento precoz de las infecciones respiratorias y el edema cerebral.

El análisis de las diferencias clínico-radiológicas, procedimentales, terapéuticas y evolutivas de los glioblastomas entre las regiones de la provincia de León no corroboró la hipótesis que planteaba discrepancias significativas entre estas. Se evidenció una correlación débil con el antecedente de diabetes mellitus, el volumen tumoral, las complicaciones quirúrgicas y el tratamiento posterior con quimioterapia. Concluimos de este modo que los glioblastomas se manifestaron clínicamente, se analizaron radiológicamente y se trataron quirúrgica y oncológicamente de forma similar, con independencia del origen geográfico de los pacientes.

Respecto al diagnóstico anatomopatológico, no se evaluó correlación entre el subtipo de glioblastoma ni de marcadores moleculares con la región de procedencia de los pacientes. Podemos rechazar también la hipótesis de la existencia de diferencias en las características histológicas y moleculares de los glioblastomas entre las distintas comarcas de la provincia.

El análisis de la indicación terapéutica y la búsqueda de los factores con influencia en el tipo de procedimiento efectuado, concluyeron que la lateralidad de la lesión y la adyuvancia con quimioterapia se relacionaban con el tipo de cirugía propuesta. El primer hallazgo se justifica al tratar de ofrecer al paciente una situación funcional postoperatoria óptima con el menor resto tumoral posible. Las lesiones en el hemisferio izquierdo, sobre áreas elocuentes relacionadas con la movilidad del hemicuerpo derecho y el lenguaje, a menudo plantean un obstáculo para la resección completa o subtotal. Estos tumores pueden infiltrar zonas de parénquima con un alto valor funcional y comprometer la obtención de volúmenes de resección menores. A su vez, sobre lesiones interhemisféricas o de línea media, con un alto riesgo de lesión del cuerpo caloso, los núcleos basales o las estructuras vasculares profundas, existe predilección por un manejo más conservador. En relación con el segundo hallazgo, la correlación obtenida entre el tratamiento quimioterápico adyuvante y el tipo de procedimiento efectuado fue inversa. Este resultado explicaría que volúmenes de resección mayores (exéresis completa) pudieran prescindir inicialmente de tratamiento oncológico o retrasar su inicio hasta la recidiva o progresión tumoral. No obstante, la evidencia científica aconseja la adyuvancia complementaria QT/RT precoz en el tratamiento del glioblastoma para lograr una mayor supervivencia.

Se evaluó una mediana de supervivencia en los pacientes que no superó el año y medio desde la intervención (12 meses), y que confirmó la letalidad de la enfermedad. A pesar de valorar una supervivencia máxima de 100 meses en un paciente, se registraron casos con mortalidad dentro del primer mes tras la cirugía, derivados de complicaciones relacionadas con la propia intervención. Las mujeres presentaron una mediana de supervivencia superior a la de varones, aunque la diferencia no resultó significativa. Tampoco se encontraron diferencias en la supervivencia de pacientes procedentes de distintas regiones de la provincia. Las diferencias se determinaron en relación con el tipo de intervención quirúrgica (resecciones mayores lograron una supervivencia superior) y el tratamiento complementario administrado (mayor supervivencia si se aplicó tratamiento combinado QT/RT).

Se encontraron algunos factores como la edad, el volumen tumoral y el tipo de intervención quirúrgica, que justificaron supervivencias más cortas en los pacientes, y

otros como la metilación del promotor de MGMT, la aplicación de quimioterapia y radioterapia, que se relacionaron con periodos de supervivencia mayores.

6.2. Diferencias encontradas con estudios previos

Muchos de los resultados y conclusiones del presente estudio son concordantes con la información recogida en la literatura hasta la fecha. En relación con la incidencia de la enfermedad, se han señalado cifras de 4,64 - 4,7 casos por 100.000 año-personas en países como Reino Unido o en zonas de la costa mediterránea.(Brodbelt et al., 2015; Pierri et al., 2022) Además, se han propuesto diferencias significativas en la incidencia de glioblastoma entre distintas regiones de un mismo país, lo que podría refrendar los resultados obtenidos en nuestro estudio.(Xu et al., 2017) Estas diferencias podrían deberse al índice de desarrollo industrial y económico, como reconocen algunos estudios.(Wanner et al., 2020) No obstante, y a diferencia de la estabilidad en la incidencia durante el periodo 2012-2022 encontrada en nuestro proyecto, diversos artículos han señalado un ligero ascenso en la aparición de tumores cerebrales, cercano a 0,51 casos por 100.000 personas por cada periodo de 5 años. (He et al., 2020).

Se ha definido la predilección de los lóbulos temporal y parietal como localización habitual de los glioblastomas primarios (90% resultan IDH nativos) y del lóbulo frontal como localización frecuente de los secundarios (IDH mutado en el 60-90%).(Board, s. f.) De este modo, se valora la discordancia en los resultados de nuestra muestra entre la gran proporción de lesiones frontales y sus características moleculares (hasta un 89,7% resultaron IDH nativos).

En relación con el diagnóstico histopatológico de los tumores, la frecuencia de las variantes histológicas *glioblastoma epitelioides*, *gliosarcoma* y *glioblastoma de células gigantes*, fueron concordantes con los estudios previos.(Brodbelt et al., 2015; Xu et al., 2017) Aunque el actual no señaló diferencias en los subtipos de glioblastoma ni en las características moleculares de pacientes con diverso origen geográfico, la literatura recoge datos de heterogeneidad molecular y singularidad diagnóstica en población con diferente origen geográfico y étnico.(McCormack et al., 2021)

Respecto a las intervenciones quirúrgicas, el mayor número de procedimientos correspondieron con resecciones completas. Este tipo de cirugías destaca hasta la fecha por asociar una mayor supervivencia, incrementando no obstante la tasa de complicaciones por su complejidad quirúrgica. En este proyecto, la cifra de complicaciones y de reintervenciones se encontraron próximas a las referidas en la literatura.(Brodbelt et al., 2015) Sin embargo, los factores relacionados con la indicación quirúrgica no han sido explorados hasta la fecha; los estudios referentes al glioblastoma analizan con asiduidad los factores condicionantes de reintervención, y no elaboran conclusiones datos acerca de aquellos asociados con el primer procedimiento. Esta realidad y el proyecto actual abren una posible vía de estudio de glioblastomas en su primera intervención.

La mayoría de los tumores analizados fueron sometidos con posterioridad a tratamiento quimioterápico y radioterápico complementarios, y más de tres cuartas partes de los glioblastomas recibieron el protocolo de adyuvancia de Stupp. Esta cifra supera a la de artículos como el de Brodbelt et al., que señala una proporción de tratamiento combinado del 33,5% en la población de Reino Unido en el periodo 2007-2011 y el de Xu et al., con cifras de hasta el 60,1% en Estados Unidos durante 2004 y 2013 (Xu et al.,

2017). Se constata que en la población de la provincia de León el tratamiento del glioblastoma se aplica de acuerdo con las guías de práctica clínica con independencia del origen geográfico/domicilio de los pacientes.

La supervivencia a este tumor se recoge entre los 8 a 15 meses según la literatura más reciente; el resultado obtenido en la muestra se engloba en este intervalo. Los autores reconocen que, a pesar de un diagnóstico precoz, de los avances técnicos y la mejora de los procedimientos quirúrgicos, de la selección e identificación de pacientes candidatos y del empleo de protocolos combinados QT/RT, la supervivencia apenas ha mejorado ostensiblemente en los últimos años.(Girardi et al., 2020; González Bonet et al., 2022; Witthayanuwat et al., 2018) Aunque no encontramos diferencias en la supervivencia de varones y mujeres ni en pacientes con origen en áreas geográficas diferentes, Xu et al. reconoció en 2017 que la supervivencia de los pacientes con glioblastoma estaba condicionada por factores geográficos, sin esclarecer el grado de influencia provincial ni estatal.(Xu et al., 2017) Lu et al. definió las diferencias socioeconómicas como el origen de la disparidad en el pronóstico de los pacientes procedentes de áreas geográficas diferentes. (Lu, Lewis, et al., 2020; Lu, Shah, et al., 2020)

Son múltiples los proyectos que tratan de definir los factores pronósticos de este tumor. Entre los analizados por la literatura, destacan los siguientes: la edad de los pacientes (menores de 60 años), el estado funcional de los mismos (valor en la escala KPS >70%), el estado matrimonial al diagnóstico, la lateralidad del tumor, el subtipo histológico, la metilación MGMT, la mutación IDH1, la extensión de la enfermedad (volumen de la lesión), el grado de resección quirúrgica, las complicaciones operatorias y el modelo de tratamiento complementario (esquema completo de RT). (Alonso et al., 2017; Minniti et al., 2019; Mirza et al., 2022; Trevisan et al., 2019; Xu et al., 2017) Nuestros resultados son coherentes con los anteriores.

6.3. *Ventajas y limitaciones del estudio*

El estudio versa acerca de la evolución del tumor cerebral maligno más frecuente en una población geográficamente circunscrita. En los próximos años, con una población leonesa que decrece en número y cuyo envejecimiento es ostensible, la incidencia puede variar respecto a la resultante en este estudio, por factores demográficos. Sufrirá oscilaciones como las observadas en el periodo 2012-2022 y podría incrementarse a medida que la proporción de población con edades comprendidas entre los 55 y los 79 años sea mayor. (INE, 2022)

No obstante, la comprensión de la evolución de la enfermedad en los últimos años, la determinación de cómo se ha diagnosticado y cómo se ha tratado, así como la evaluación de los factores que confieren buen pronóstico, pueden favorecer el establecimiento de protocolos de atención adaptados a los requerimientos de una población envejecida y geográficamente dispersa. Estos podrían centrarse en cuidados ambulatorios a los pacientes tras la intervención quirúrgica y el tratamiento complementario, prestando especial atención a su dependencia y a las necesidades sociales de sus familiares.

El análisis comparado de nuestros resultados con los obtenidos previamente y reseñados en la literatura, determina que en la provincia de León se ha diagnosticado y tratado a los pacientes con glioblastoma de acuerdo con los estándares y a la evidencia,

lo que ha permitido alcanzar supervivencias a la enfermedad asimilables a otras regiones europeas o norteamericanas.

El diseño del estudio está sometido a ciertos sesgos; inicialmente distinguimos el sesgo de selección, condicionado por la pérdida de aquellos glioblastomas que no han sido diagnosticados, de los tumores que no han sido intervenidos y de los posibles errores en el diagnóstico anatomopatológico. Posteriormente identificamos el sesgo por pérdidas en el seguimiento; en el momento del registro de variables, se constató pérdida de cierta información en las historias clínicas y en los SIS, que no incluían algunos datos relevantes para el estudio. Por su parte, el sesgo de confusión puede afectar a la variable pronóstica del estudio, la supervivencia; la mortalidad de los pacientes ha podido deberse a causas ajenas al tumor cerebral y condiciona la interpretación de los resultados obtenidos. Finalmente, el sesgo por tiempo necesario; las conclusiones acerca de la supervivencia y los factores relacionados procedente de la información relativa a los pacientes intervenidos recientemente puede originar conclusiones prematuras y en ocasiones, erróneas.

6.4. *Validez externa*

Los resultados permiten conocer el comportamiento del glioblastoma y su efecto sobre la población de una provincia envejecida, geográficamente dispersa y con núcleos rurales cada vez más despoblados. Como se ha señalado previamente, son varios los estudios que relacionan el aumento en la incidencia de glioblastoma en centros urbanos y en estructuras poblacionales con mayor nivel socioeconómico. Este hecho podría justificar la estabilidad en la incidencia de la enfermedad en la provincia de León en la última década. No obstante, condicionaría poder extrapolar los resultados a otras provincias y áreas geográficas caracterizadas por una mayor población, un menor envejecimiento y con un asentamiento social mayoritario entorno a grandes ciudades.

Además, también se ha relacionado la influencia industrial y la contaminación derivada de esta actividad con el desarrollo de tumores cerebrales. El auge de la minería en el norte de la provincia de León ocurrió a partir del año 1950, y con las comarcas del Bierzo y la Montaña Central (valles de Luna, Bernesga y Porma) como ejes geográficos de especial importancia. Por su parte, la industrialización de los núcleos de León y Ponferrada favoreció el desarrollo social y cultural a finales del siglo XX. Actualmente, la actividad minera de la provincia se encuentra clausurada y la proporción de dinamizadores industriales en los núcleos de mayor población se ha sustituido por múltiples actividades del sector terciario. Por tanto, es necesario contextualizar la evolución de la enfermedad en una sociedad postindustrial.

6.5. *Propuesta de futuros proyectos*

El interés creciente en el diagnóstico anatómo-patológico del glioblastoma se enfoca en distinguir los subtipos moleculares y la impronta genética de los tumores, permitiendo diseñar terapias enfocadas. Este hecho se acompaña del desarrollo de tratamientos oncológicos renovados y del avance de la técnica quirúrgica; los procedimientos tratan de ser más agresivos, con preservación de las funciones cerebrales y la eficiencia quirúrgica. No obstante, la literatura y el trabajo actual señalan que estos avances diagnóstico-terapéuticos no han supuesto un cambio significativo en el pronóstico de los pacientes, manteniendo una supervivencia limitada. (Akmal et al., 2020; Hernández et al., 2021; Marengo-Hillebrand et al., 2020; Woehrer et al., 2014)

Considerando el estado de la investigación científica con relación al tratamiento de la enfermedad, en el presente proyecto se han detectado diferencias significativas en la incidencia de glioblastoma entre distintas regiones de una misma provincia, abriendo una nueva vía de estudio y análisis al respecto. Justificar el origen de estas diferencias, comprender el mecanismo de acción de los factores intervinientes y plantear su resolución, resultan de especial relevancia. Planteamos inicialmente la creación de un registro de patología tumoral cerebral a nivel estatal o comunitario, que permita recoger información de más pacientes y que tenga en cuenta no sólo las variables relacionadas con la impronta genética del individuo, sino también las características de su entorno social, laboral y ambiental.(Wöhrer et al., 2009; Zumel-Marne et al., 2019) Posteriormente, mediante el análisis de la información extraída y discriminando los posibles factores de gliomagénesis, se podrían establecer protocolos enfocados de promoción de la salud y de prevención de la enfermedad.

7. Conclusiones

El pronóstico del tumor cerebral maligno más frecuente resulta invariablemente infausto. La literatura define que las modernas técnicas de diagnóstico, la identificación precisa de los subtipos moleculares y la generalización y aplicación de terapias combinadas en su manejo no han logrado incrementar significativamente la supervivencia del glioblastoma.

Ante la necesidad de conocer el estado de esta enfermedad y cómo afecta a los individuos de nuestra provincia, planteamos el análisis de la evolución de este tumor en la provincia de León. Los hallazgos correspondientes con los últimos once años, del periodo 2012-2022, arrojan una estabilidad en la incidencia de la enfermedad, que afecta predominantemente a varones y con un mayor riesgo de aquellos con origen en las zonas próximas a la capital, en la comarca del Valle de Luna, la zona de Villafranca del Bierzo y la comarca de La Cabrera.

Las diferencias establecidas en la incidencia de glioblastoma entre las regiones de la provincia no se acompañan de distinciones en el modelo de diagnóstico de los pacientes, en la agregación geográfica de los subtipos moleculares de las lesiones, ni en la aplicabilidad de los tratamientos combinados, cuya universalización queda demostrada.

La indicación quirúrgica de los pacientes está subyugada, entre otros factores, a la lateralidad de la lesión y a la aplicación de tratamiento quimioterápico posterior. Esta adyuvancia se evalúa acorde a los protocolos de reciente evidencia y resulta necesaria para lograr una mediana de supervivencia de 12 meses en la población estudiada. Factores como la edad, el volumen tumoral y el tipo de intervención quirúrgica, condicionan desfavorablemente el pronóstico de los pacientes, a diferencia de la metilación del promotor de MGMT, la aplicación de quimioterapia y de radioterapia, que incrementan la supervivencia de estos.

8. Bibliografía

- Akmal, M., Hasnain, N., Rehan, A., Iqbal, U., Hashmi, S., Fatima, K., Farooq, M. Z., Khosa, F., Siddiqi, J., & Khan, M. K. (2020). Glioblastome Multiforme: A Bibliometric Analysis. *World Neurosurgery*, 136, 270-282. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2020.01.027>
- Alan, O., Telli, T. A., Basoğlu, T., Arıkan, R., Demircan, N. C., Ercelep, O., Sakar, M., Bozkurt, S., Atasoy, B. M., Dane, F., Ziyal, M. İ., & Yumuk, P. F. (2022). Impact of prognostic nutritional index on survival in recurrent glioblastoma. *Neurocirugía*, 33(1), 15-21. <https://doi.org/10.1016/j.neucir.2020.11.005>
- Alonso, D., Matallanas, M., Riveros-Pérez, A., Pérez-Payo, M., & Blanco, S. (2017). Prognostic and predictive factors in high-grade gliomas. Experience at our institution. *Neurocirugía (English Edition)*, 28(6), 276-283. <https://doi.org/10.1016/j.neucie.2017.07.003>
- Bagley, S. J., Schwab, R. D., Nelson, E., Viaene, A. N., Binder, Z. A., Lustig, R. A., O'Rourke, D. M., Brem, S., Desai, A. S., & Nasrallah, M. P. (2019). Histopathologic quantification of viable tumor versus treatment effect in surgically resected recurrent glioblastoma. *Journal of Neuro-Oncology*, 141(2), 421-429. <https://doi.org/10.1007/s11060-018-03050-6>
- Barker, D. J., Weller, R. O., & Garfield, J. S. (1976). Epidemiology of primary tumours of the brain and spinal cord: A regional survey in southern England. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 39(3), 290-296. <https://doi.org/10.1136/jnnp.39.3.290>
- Bell, E. H., Pugh, S. L., McElroy, J. P., Gilbert, M. R., Mehta, M., Klimowicz, A. C., Magliocco, A., Bredel, M., Robe, P., Grosu, A.-L., Stupp, R., Curran, W., Becker, A. P., Salavaggione, A. L., Barnholtz-Sloan, J. S., Aldape, K., Blumenthal, D. T., Brown, P. D., Glass, J., ... Chakravarti, A. (2017). Molecular-Based Recursive Partitioning Analysis Model for Glioblastoma in the Temozolomide Era: A Correlative Analysis Based on NRG Oncology RTOG 0525. *JAMA Oncology*, 3(6), 784-792. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.6020>
- Board, W. C. of T. E. (s. f.). *Central Nervous System Tumours*. Recuperado 20 de marzo de 2023, de <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/Central-Nervous-System-Tumours-2021>
- Bortkiewicz, A., Gadzicka, E., & Szymczak, W. (2017). Mobile phone use and risk for intracranial tumors and salivary gland tumors – A meta-analysis. *International Journal of*

- Occupational Medicine and Environmental Health*, 30(1), 27-43.
<https://doi.org/10.13075/ijomeh.1896.00802>
- Brodbelt, A., Greenberg, D., Winters, T., Williams, M., Vernon, S., Collins, V. P., & (UK) National Cancer Information Network Brain Tumour Group. (2015). Glioblastoma in England: 2007-2011. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)*, 51(4), 533-542.
<https://doi.org/10.1016/j.ejca.2014.12.014>
- Chebil, C., Boumediene, F., Cicero, C. E., Rascunà, C., Di Prima, A., Maria Torrisi, A. A., Torrisi, A., Sciacca, S., Zappia, M., Preux, P.-M., Ferrante, M., Nicoletti, A., & CT-ME-EN Cancer Registry Workers. (2021). Incidence, survival and geoepidemiological analysis of meningiomas and glioblastomas in the province of Catania during the 2003-2016 period. *Environmental Research*, 200, 111286. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.111286>
- Davis, F. G., Malmer, B. S., Aldape, K., Barnholtz-Sloan, J. S., Bondy, M. L., Brännström, T., Bruner, J. M., Burger, P. C., Collins, V. P., Inskip, P. D., Kruchko, C., McCarthy, B. J., McLendon, R. E., Sadetzki, S., Tihan, T., Wrensch, M. R., & Buffler, P. A. (2008). Issues of diagnostic review in brain tumor studies: From the Brain Tumor Epidemiology Consortium. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 17(3), 484-489. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-07-0725>
- Delgado-López, P. D., & Corrales-García, E. M. (2016). Survival in glioblastoma: A review on the impact of treatment modalities. *Clinical & Translational Oncology: Official Publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico*, 18(11), 1062-1071. <https://doi.org/10.1007/s12094-016-1497-x>
- Domenech, M., Hernandez, A., & Balana, C. (2021). The need for geriatric scales in glioblastoma. *Aging*, 13(14), 17959-17960. <https://doi.org/10.18632/aging.203370>
- Girardi, F., Allemani, C., & Coleman, M. P. (2020). Global Trends in Survival From Astrocytic Tumors in Adolescents and Young Adults: A Systematic Review. *JNCI Cancer Spectrum*, 4(5), pkaa049. <https://doi.org/10.1093/jncics/pkaa049>
- Goel, N. J., Bird, C. E., Hicks, W. H., & Abdullah, K. G. (2021). Economic implications of the modern treatment paradigm of glioblastoma: An analysis of global cost estimates and their utility for cost assessment. *Journal of Medical Economics*, 24(1), 1018-1024. <https://doi.org/10.1080/13696998.2021.1964775>

- Goldman, D. A., Reiner, A. S., Diamond, E. L., DeAngelis, L. M., Tabar, V., & Panageas, K. S. (2021). Lack of survival advantage among re-resected elderly glioblastoma patients: A SEER-Medicare study. *Neuro-Oncology Advances*, 3(1), vdaa159. <https://doi.org/10.1093/noajnl/vdaa159>
- González Bonet, L. G., Piqueras-Sánchez, C., Roselló-Sastre, E., Broseta-Torres, R., & de las Peñas, R. (2022). Glioblastomas de larga supervivencia: Un análisis sistemático de la literatura a propósito de un caso. *Neurocirugía*, 33(5), 227-236. <https://doi.org/10.1016/j.neucir.2021.05.002>
- He, Z., Wong, S.-T., & Yam, K.-Y. (2020). Newly-Diagnosed, Histologically-Confirmed Central Nervous System Tumours in a Regional Hospital in Hong Kong: An Epidemiological Study of a 21-Year Period. *Journal of Korean Neurosurgical Society*, 63(1), 119-135. <https://doi.org/10.3340/jkns.2018.0209>
- Hernández, A., Domènech, M., Muñoz-Mármol, A. M., Carrato, C., & Balana, C. (2021). Glioblastoma: Relationship between Metabolism and Immunosuppressive Microenvironment. *Cells*, 10(12), 3529. <https://doi.org/10.3390/cells10123529>
- INE (2022) *Cifras de población y Censos demográficos. Proyecciones de población 2022-2072*. Madrid: Instituto Nacional de Estadística.
- INE (2022) Padrón. *Cifras oficiales de población de los municipios españoles en aplicación de la Ley de Bases del Régimen Local (Art. 17)*. Madrid: Instituto Nacional de Estadística.
- Iza, B., Mateo-Sierra, O., Ruiz-Juretszke, F., Garbizu, J., & Carrillo, R. (2006). Glioblastoma familiar múltiple de aparición metácrona: Implicaciones etiopatogénicas y pronósticas. *Neurocirugía*, 17(4), 340-346. [https://doi.org/10.1016/S1130-1473\(06\)70337-2](https://doi.org/10.1016/S1130-1473(06)70337-2)
- Kim, A. A., Dono, A., Khalafallah, A. M., Nettel-Rueda, B., Samandouras, G., Hadjipanayis, C. G., Mukherjee, D., & Esquenazi, Y. (2022). Early repeat resection for residual glioblastoma: Decision-making among an international cohort of neurosurgeons. *Journal of Neurosurgery*, 137(6), 1618-1627. <https://doi.org/10.3171/2022.1.JNS211970>
- Laperriere, N., Weller, M., Stupp, R., Perry, J. R., Brandes, A. A., Wick, W., & van den Bent, M. J. (2013). Optimal management of elderly patients with glioblastoma. *Cancer Treatment Reviews*, 39(4), 350-357. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2012.05.008>
- Lu, V. M., Lewis, C. T., & Esquenazi, Y. (2020). Geographic and socioeconomic considerations for glioblastoma treatment in the elderly at a national level: A US perspective. *Neuro-Oncology Practice*, 7(5), 522-530. <https://doi.org/10.1093/nop/npaa029>

- Lu, V. M., Shah, A. H., Eichberg, D. G., Quinones-Hinojosa, A., Esquenazi, Y., Komotar, R. J., & Ivan, M. E. (2020). Geographic disparities in access to glioblastoma treatment based on Hispanic ethnicity in the United States: Insights from a national database. *Journal of Neuro-Oncology*, *147*(3), 711-720. <https://doi.org/10.1007/s11060-020-03480-1>
- Luo, C., Song, K., Wu, S., Hameed, N. U. F., Kudulaiti, N., Xu, H., Qin, Z.-Y., & Wu, J.-S. (2021). The prognosis of glioblastoma: A large, multifactorial study. *British Journal of Neurosurgery*, *35*(5), 555-561. <https://doi.org/10.1080/02688697.2021.1907306>
- Marenco-Hillebrand, L., Wijesekera, O., Suarez-Meade, P., Mampre, D., Jackson, C., Peterson, J., Trifiletti, D., Hammack, J., Ortiz, K., Lesser, E., Spiegel, M., Prevatt, C., Hawayek, M., Quinones-Hinojosa, A., & Chaichana, K. L. (2020). Trends in glioblastoma: Outcomes over time and type of intervention: a systematic evidence based analysis. *Journal of Neuro-Oncology*, *147*(2), 297-307. <https://doi.org/10.1007/s11060-020-03451-6>
- McCormack, R. M., Zhu, P., Dono, A., Takayasu, T., Bhatia, A., Blanco, A. I., Tandon, N., Ostrom, Q. T., Gonzales, A., Moreno, S., Ballester, L. Y., & Esquenazi, Y. (2021). Role of Ethnicity and Geographic Location on Glioblastoma IDH1/IDH2 Mutations. *World Neurosurgery*, *149*, e894-e912. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2021.01.079>
- Mehrazin, M., Rahmat, H., & Yavari, P. (2006). Epidemiology of primary intracranial tumors in Iran, 1978-2003. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP*, *7*(2), 283-288.
- Minniti, G., Lombardi, G., & Paolini, S. (2019). Glioblastoma in Elderly Patients: Current Management and Future Perspectives. *Cancers*, *11*(3), 336. <https://doi.org/10.3390/cancers11030336>
- Mirza, F. A., Baqai, M. W. S., Hani, U., Hulou, M., Shamim, M. S., Enam, S. A., & Pittman, T. (2022). Comparison of Glioblastoma Outcomes in Two Geographically and Ethnically Distinct Patient Populations in Disparate Health Care Systems. *Asian Journal of Neurosurgery*, *17*(2), 178-188. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1750779>
- Moreno-Jiménez, S., Alegría-Loyola, M. A., Sonabend, A. M., Romano, S. K., & Romo, C. G. (2021). Management of glioblastoma: A perspective from Mexico. *Chinese Clinical Oncology*, *10*(4), 44. <https://doi.org/10.21037/cco-20-129>
- Mortazavi, S. M. J. (2018). Commentary: Geographic Variations in the Incidence of Glioblastoma and Prognostic Factors Predictive of Overall Survival in US Adults from 2004-2013. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *10*, 105. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00105>

- Navas-Acién, A., Pollán, M., Gustavsson, P., & Plato, N. (2002). Occupation, exposure to chemicals and risk of gliomas and meningiomas in Sweden. *American Journal of Industrial Medicine*, 42(3), 214-227. <https://doi.org/10.1002/ajim.10107>
- Nicholas, M. K. (2007). Glioblastoma multiforme: Evidence-based approach to therapy. *Expert Review of Anticancer Therapy*, 7(12 Suppl), S23-27. <https://doi.org/10.1586/14737140.7.12s.S23>
- Ohgaki, H., & Kleihues, P. (2005). Epidemiology and etiology of gliomas. *Acta Neuropathologica*, 109(1), 93-108. <https://doi.org/10.1007/s00401-005-0991-y>
- Peiffer, J., & Kleihues, P. (2006). Hans-Joachim Scherer (1906-1945), Pioneer in Glioma Research. *Brain Pathology*, 9(2), 241-245. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.1999.tb00222.x>
- Pierri, V., Dagostino, S., Vasta, R., Ercoli, T., Piga, G., Melas, V., Bruder, F., Conti, C., Cappai, P. F., Manieli, C., Melis, M., Floris, G., Melis, M., Muroli, A., Maleci, A., & Defazio, G. (2022). Incidence and spatial distribution of adult-onset primary malignant and other central nervous system tumors in Southern Sardinia, Italy. *Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 43(1), 419-425. <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05747-5>
- Porter, A. B., Lachance, D. H., & Johnson, D. R. (2015). Socioeconomic status and glioblastoma risk: A population-based analysis. *Cancer Causes & Control: CCC*, 26(2), 179-185. <https://doi.org/10.1007/s10552-014-0496-x>
- Reardon, D. A., & Wen, P. Y. (2015). Glioma in 2014: Unravelling tumour heterogeneity-implications for therapy. *Nature Reviews. Clinical Oncology*, 12(2), 69-70. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2014.223>
- Riano, I., Bravo, P., Bravo, L. E., Garcia, L. S., Collazos, P., & Carrascal, E. (2020). Incidence, Mortality, and Survival Trends of Primary CNS Tumors in Cali, Colombia, From 1962 to 2019. *JCO Global Oncology*, 6, 1712-1720. <https://doi.org/10.1200/GO.20.00368>
- Rutty, G. N., Honavar, M., & Doshi, B. (1991). Malignant glioma in laboratory workers. *Journal of Clinical Pathology*, 44(10), 868-869. <https://doi.org/10.1136/jcp.44.10.868>
- Tamimi, A. F., & Juweid, M. (2017). Epidemiology and Outcome of Glioblastoma. En S. De Vleeschouwer (Ed.), *Glioblastoma*. Codon Publications. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470003/>

- Tamimi, A. F., Tamimi, I., Abdelaziz, M., Saleh, Q., Obeidat, F., Al-Husseini, M., Haddadin, W., & Tamimi, F. (2015). Epidemiology of Malignant and Non-Malignant Primary Brain Tumors in Jordan. *Neuroepidemiology*, *45*(2), 100-108. <https://doi.org/10.1159/000438926>
- Tejada Solís, S., Plans Ahicart, G., Iglesias Lozano, I., de Quintana Schmidt, C., Fernández Coello, A., Hostalot Panisello, C., Ley Urzaiz, L., García Romero, J. C., Díez Valle, R., González Sánchez, J., & Duque, S. (2020). Consenso sobre guías de tratamiento de los glioblastomas elaborado por el Grupo de Trabajo de Neurooncología (GTNO) de la SENEC. *Neurocirugía*, *31*(6), 289-298. <https://doi.org/10.1016/j.neucir.2020.06.001>
- Trevisan, P., Graziadio, C., Rodrigues, D. B. K., Rosa, R. F. M., Soares, F. P., Provenzi, V. O., de Oliveira, C. A. V., Paskulin, G. A., Varella-Garcia, M., & Zen, P. R. G. (2019). Clinical and Molecular Characterization of Adult Glioblastomas in Southern Brazil. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, *78*(4), 297-304. <https://doi.org/10.1093/jnen/nlz006>
- Walsh, K. M., Neff, C., Bondy, M. L., Kruchko, C., Huse, J. T., Amos, C. I., Barnholtz-Sloan, J. S., & Ostrom, Q. T. (2022). Influence of county-level geographic/ancestral origin on glioma incidence and outcomes in US Hispanics. *Neuro-Oncology*, noac175. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noac175>
- Wanner, M., Rohrmann, S., Korol, D., Shenglia, N., Gigineishvili, T., & Gigineishvili, D. (2020). Geographical variation in malignant and benign/borderline brain and CNS tumor incidence: A comparison between a high-income and a middle-income country. *Journal of Neuro-Oncology*, *149*(2), 273-282. <https://doi.org/10.1007/s11060-020-03595-5>
- Wee, C. W., Kim, E., Kim, N., Kim, I. A., Kim, T. M., Kim, Y. J., Park, C.-K., Kim, J. W., Kim, C.-Y., Choi, S. H., Kim, J. H., Park, S.-H., Choe, G., Lee, S.-T., Chang, J. H., Kim, S. H., Suh, C.-O., & Kim, I. H. (2017). Novel recursive partitioning analysis classification for newly diagnosed glioblastoma: A multi-institutional study highlighting the MGMT promoter methylation and IDH1 gene mutation status. *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, *123*(1), 106-111. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2017.02.014>
- Witthayanuwat, S., Pesee, M., Supaadirek, C., Supakalin, N., Thamrongnantasakul, K., & Krusun, S. (2018). Survival Analysis of Glioblastoma Multiforme. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP*, *19*(9), 2613-2617. <https://doi.org/10.22034/APJCP.2018.19.9.2613>

- Woehrer, A., Bauchet, L., & Barnholtz-Sloan, J. S. (2014). Glioblastoma survival: Has it improved? Evidence from population-based studies. *Current Opinion in Neurology*, 27(6), 666-674. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000144>
- Wöhner, A., Waldhör, T., Heinzl, H., Hackl, M., Feichtinger, J., Gruber-Mösenbacher, U., Kiefer, A., Maier, H., Motz, R., Reiner-Concin, A., Richling, B., Idriceanu, C., Scarpatetti, M., Sedivy, R., Bankl, H.-C., Stiglbauer, W., Preusser, M., Rössler, K., & Hainfellner, J. A. (2009). The Austrian Brain Tumour Registry: A cooperative way to establish a population-based brain tumour registry. *Journal of Neuro-Oncology*, 95(3), 401-411. <https://doi.org/10.1007/s11060-009-9938-9>
- Xu, H., Chen, J., Xu, H., & Qin, Z. (2017). Geographic Variations in the Incidence of Glioblastoma and Prognostic Factors Predictive of Overall Survival in US Adults from 2004-2013. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 9, 352. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00352>
- Zumel-Marne, A., Castano-Vinyals, G., Kundi, M., Alguacil, J., & Cardis, E. (2019). Environmental Factors and the Risk of Brain Tumours in Young People: A Systematic Review. *Neuroepidemiology*, 53(3-4), 121-141. <https://doi.org/10.1159/000500601>

9. Tablas y figuras

Tabla 1: Análisis comparativo de las variables demográficas, clínico-radiológicas, procedimentales, terapéuticas y evolutivas entre comarcas.

	Tierras de León (n = 113)	Tierra de Campos (n = 12)	El Páramo (n = 13)	La Maragatería y Cabrera (n = 10)	El Bierzo (n = 68)	Montaña Central (n = 3)	Montaña Oriental (n = 8)	Otras provincias (n = 9)	r Pearson	IC 95% r Pearson	p-valor
Edad al diagnóstico (años)	59,4 ± 11,3	60,7 ± 7,7	68,5 ± 7,6	63,0 ± 9,5	60,3 ± 14,2	52 ± 5,6	60,8 ± 7,4	64,4 ± 9,2	0,058	-0,070, 0,184	0,376
Sexo, n (%)											
Varón	63 (55,8)	7 (58,3)	7 (53,8)	5 (50,0)	43 (63,2)	2 (66,7)	4 (50,0)	5 (55,6)	-0,033	-0,160, 0,095	0,612
Mujer	50 (44,2)	5 (41,7)	6 (46,2)	5 (50,0)	25 (36,8)	1 (33,3)	4 (50,0)	4 (44,4)			
Antec. oncológico familiar, n (%)											
Sí	6 (7,2)	1 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (50,0)	0 (0,0)	-0,052	-0,202, 0,101	0,507
No	77 (92,8)	8 (88,9)	7 (100,0)	8 (100,0)	46 (100,0)	2 (100,0)	2 (50,0)	8 (100,0)			
Antec. oncológico personal, n (%)											
Sí	33 (30,8)	4 (33,3)	3 (25,0)	2 (20,0)	17 (27,4)	0 (0,0)	3 (37,5)	1 (11,1)	-0,069	-0,199, 0,063	0,303
No	74 (69,2)	8 (66,7)	9 (75)	8 (80,0)	45 (72,6)	3 (100,0)	5 (62,5)	8 (88,9)			
Antec. HTA, n (%)											
Sí	29 (36,3)	4 (44,4)	5 (62,5)	5 (62,5)	16 (34,8)	0 (0,0)	2 (50,0)	3 (37,5)	0,004	-0,149, 0,157	0,959
No	51 (63,7)	5 (55,6)	3 (37,5)	3 (37,5)	30 (65,2)	2 (100,0)	2 (50,0)	5 (62,5)			
Antec. DM, n (%)											
Sí	9 (11,7)	3 (33,3)	1 (14,3)	1 (12,5)	7 (15,6)	1 (50,0)	1 (25,0)	3 (37,5)	0,126	-0,030, 0,276	0,113
No	68 (88,3)	6 (66,7)	6 (85,7)	7 (87,5)	38 (84,4)	1 (50,0)	3 (75,0)	5 (62,5)			
Antec. patología psiquiátrica, n (%)											
Sí	11 (13,9)	3 (30,0)	1 (14,3)	3 (37,5)	8 (17,8)	1 (50,0)	1 (20,0)	2 (25,0)	0,083	-0,071, 0,233	0,290
No	68 (86,1)	7 (70,0)	6 (85,7)	5 (62,5)	37 (82,2)	1 (50,0)	4 (80,0)	6 (75,0)			
Localización de la lesión, n (%)											
Lóbulo frontal unilat	49 (43,4)	3 (25,0)	5 (38,5)	2 (20,0)	26 (38,2)	1 (33,3)	3 (37,5)	3 (33,3)	0,081	-0,047, 0,207	0,213
Lóbulo frontal bilat	3 (2,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (4,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
Lóbulo temporal	29 (25,7)	4 (33,3)	4 (30,8)	3 (30,0)	14 (20,6)	2 (66,7)	0 (0,0)	4 (44,4)			
Lóbulo de la insula	3 (2,7)	2 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
Lóbulo parietal	20 (17,7)	3 (25,0)	2 (15,4)	4 (40,0)	15 (22,1)	0 (0,0)	3 (37,5)	2 (22,2)			
Lóbulo occipital	3 (2,7)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)	5 (7,4)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)			

Intraventricular / talámico	6 (5,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)	3 (4,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
Fosa posterior	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)			
Lateralidad, n (%)											
Derecho	51 (45,1)	6 (50,0)	3 (23,1)	6 (60,0)	29 (42,6)	2 (66,7)	2 (25,0)	7 (77,8)			
Izquierdo	48 (42,5)	6 (50,0)	9 (69,2)	2 (20,0)	33 (48,5)	1 (33,3)	5 (62,5)	2 (22,2)			
Línea media	5 (4,4)	0 (0,0)	1 (7,7)	1 (10,0)	1 (1,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-0,046	-0,173, 0,082	0,478
Bilateral	9 (8,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	5 (7,4)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)			
Volumen (cc)	37,4 ± 30,2	30,1 ± 19,2	30,7 ± 31,3	42,0 ± 38,6	29,1 ± 26,7	17,6 ± 12,4	28,3 ± 18,5	36,1 ± 23,0	-0,105	-0,230, 0,023	0,106
Tipo de intervención											
Resección completa	64 (56,6)	7 (58,3)	9 (69,2)	6 (60,0)	32 (47,1)	3 (100,0)	1 (12,5)	6 (66,7)			
Resección parcial	26 (23,0)	3 (25,0)	1 (7,7)	2 (20,0)	26 (38,2)	0 (0,0)	3 (37,5)	3 (33,3)	0,025	-0,103, 0,152	0,706
Biopsia diagnóstica	23 (20,4)	2 (16,7)	2 (23,1)	2 (20,0)	10 (14,7)	0 (0,0)	4 (50,0)	0 (0,0)			
Complicaciones quirúrgicas, n (%)											
Si	18 (15,9)	1 (8,3)	0	2 (20,0)	6 (8,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)			
No	95 (84,1)	11 (91,7)	13 (100,0)	8 (80,0)	62 (91,2)	3 (100,0)	8 (100,0)	8 (88,9)	-0,104	-0,228, 0,024	0,112
Estancia postoperatoria (días)	6,3 ± 3,6	7,7 ± 8,0	7,6 ± 4,2	8,1 ± 6,7	6,0 ± 3,1	5,0 ± 1,0	9,5 ± 10,3	6,8 ± 3,7	0,026	-0,102, 0,153	0,691
Derivación centro sociosanitario, n (%)											
Si	27 (23,9)	2 (16,7)	3 (23,1)	1 (10,0)	10 (14,7)	0 (0,0)	1 (12,5)	3 (33,3)			
No	86 (76,1)	10 (83,3)	10 (76,9)	9 (90,0)	58 (85,3)	3 (100,0)	7 (87,5)	6 (66,7)	-0,072	-0,198, 0,056	0,271
Complicaciones en la evolución, n (%)											
Si	29 (26,6)	3 (25,0)	4 (33,3)	3 (30,0)	23 (34,8)	0 (0,0)	1 (12,5)	5 (55,6)			
No	80 (73,4)	9 (75,0)	8 (66,7)	7 (70,0)	43 (65,2)	3 (100,0)	7 (87,5)	4 (44,4)	0,077	-0,054, 0,204	0,248
Tratamiento complementario, n (%)											
Adyuvancia QT	104 (92%)	11 (91,7)	10 (76,9)	9 (90)	50 (73,5)	3 (100,0)	7 (87,5)	7 (77,8)	0,180	-0,300, 0,053	0,006
Adyuvancia RT	89 (78,8)	11 (91,7)	11 (84,6)	8 (80)	55 (80,9)	3 (100,0)	6 (75,0)	9 (100,0)	0,059	-0,069, 0,185	0,365
Tipo de adyuvancia, n (%)											
Esquema Stupp completo	88 (77,9)	11 (91,7)	10 (76,9)	8 (80,0)	47 (69,1)	3 (100,0)	6 (75,0)	7 (77,8)			
Esquema Stupp incompleto	17 (15,0)	0 (0,0)	1 (7,7)	1 (10,0)	11 (16,2)	0 (0,0)	1 (12,5)	2 (22,2)	0,063	-0,065, 0,189	0,335
No adyuvancia	8 (7,1)	1 (8,3)	2 (15,4)	1 (10,0)	10 (14,7)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)			

Antec.: antecedentes; HTA: hipertensión arterial; DM: diabetes mellitus; unilat.: unilateral; bilat.: bilateral; QT: quimioterapia; RT: radioterapia.

Tabla 2: Análisis comparativo de las variables diagnósticas histopatológicas y moleculares entre comarcas.

	Tierras de León (n = 113)	Tierra de Campos (n = 12)	El Páramo (n = 13)	La Maragatería y Cabrera (n = 10)	El Bierzo (n = 68)	Montaña Central (n = 3)	Montaña Oriental (n = 8)	Otras provincias (n = 9)	r Pearson	IC 95% r Pearson	p-valor
Diagnóstico histopatológico, n (%)											
Glioblastoma	104 (92,0)	12 (100,0)	12 (92,3)	10 (100,0)	68 (100,0)	2 (66,7)	8 (100,0)	7 (77,8)	-0,069	-0,195, 0,060	0,294
Gliosarcoma	4 (3,5)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (22,2)			
Glioblastoma de células gigantes	4 (3,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)			
Glioblastoma epitelioide	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
Mutación IDH, n (%)											
Mutado	10 (12,0)	1 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (13,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-0,063	-0,210, 0,087	0,410
Nativo	73 (88,0)	8 (88,9)	7 (100,0)	8 (100,0)	45 (86,5)	2 (100,0)	4 (100,0)	9 (100,0)			
Metilación promotor MGMT, n (%)											
Metilado	25 (31,6)	5 (62,5)	0 (0,0)	1 (16,7)	10 (22,2)	0 (0,0)	2 (50,0)	2 (28,6)	-0,078	-0,232, 0,079	0,330
No metilado	54 (68,4)	3 (37,5)	6 (100,0)	5 (83,3)	35 (77,8)	2 (100,0)	2 (50,0)	5 (71,4)			
Sobreexpresión tp53, n (%)											
Positiva	39 (66,1)	3 (50)	4 (66,7)	3 (60,0)	20 (69,0)	1 (100,0)	1 (25,0)	3 (60,0)	-0,042	-0,223, 0,143	0,658
Negativa	20 (33,9)	3 (50)	2 (33,3)	2 (40,0)	9 (31,0)	0 (0,0)	3 (75,0)	2 (40,0)			
Índice de proliferación Ki-67, %											
	43,0 ± 24,9	37,0 ± 23,9	38,1 ± 26,2	30,8 ± 18,0	30,8 ± 16,7	50,0 ± 0,0	49,0 ± 21,3	39,5 ± 27,8	-0,141	-0,305, 0,030	0,106

IDH: isocitrato deshidrogenasa, MGMT: metilguanina-ADN metil-transferasa, IC: intervalo de confianza.

Tabla 3: Análisis de los factores relacionados con el tipo de intervención quirúrgica (indicación quirúrgica); modelo de regresión lineal multivariable.

Coeficientes del Modelo - Tipo de intervención (1= Resección completa; 2= Resección parcial; 3= Biopsia)							
						IC 95% β	
Predictor	Estimador b	EE (b)	t	p	B	Inferior	Superior
Constante	-35.9153	31.3315	-1.1463	0.253			
Edad	7.56e-4	0.0044	0.1721	0.864	0.0114	-0.1192	0.1421
Sexo	0.1283	0.1029	1.2464	0.214	0.0817	-0.0475	0.2108
Región geográfica de procedencia ^a	-1.36e-4	0.0232	-0.0059	0.995	-3.84e-4	-0.1291	0.1283
Localización de la lesión ^b	0.0012	0.0264	0.0460	0.963	0.0030	-0.1264	0.1324
Lateralidad ^c	0.2038	0.0618	3.2974	0.001	0.2159	0.0869	0.3449
Volumen tumoral	-0.0012	0.0017	-0.6806	0.497	-0.0433	-0.1688	0.0821
Lesión reintervenida	-0.0749	0.2034	-0.3682	0.713	-0.0256	-0.1627	0.1115
Fecha de intervención ^d	0.0187	0.0155	1.2060	0.229	0.0777	-0.0493	0.2048
Adyuvancia QT	-0.3771	0.1717	-2.1966	0.029	-0.1727	-0.3277	-0.0178
Adyuvancia RT	-0.1164	0.1554	-0.7494	0.454	-0.0584	-0.2121	0.0952

Métrica del modelo: $R^2= 0,133$; $F= 3,44$; $P<0,001$. EE: error estándar, IC: intervalo de confianza, QT: quimioterapia; RT: radioterapia. ^a: 1. Tierras de León, 2. Tierra de Campos, 3. El Páramo, 4. La Maragatería y Cabrera, 5. El Bierzo, 6. Montaña Central, 7. Montaña Oriental, 8. Otras provincias. ^b: Lóbulo frontal unilateral, 2. Lóbulo frontal bilateral, 3. Lóbulo temporal, 4. Lóbulo de la ínsula, 5. Lóbulo parietal, 6. Lóbulo occipital, 7. Intraventricular/talámico, 8. Fosa posterior. ^c: 1. Derecho, 2. Izquierdo, 3. Línea media, 4. Bilateral. ^d: Año de intervención.

Tabla 4: Análisis de los factores relacionados con la supervivencia; modelo de regresión de Cox multivariable.

Regresión Cox. Variable dependiente: supervivencia								
	B	DE (b)	IC 95% (b)		p-valor	Hazard Ratio	IC 95% HR	
			Inferior	Superior			Inferior	Superior
Sexo	-0,1958	0,1651	-0,5194	0,1277	0,2355	0,8222	0,5949	1,1362
Edad	0,0189	0,0070	0,0051	0,0326	0,0073	1,0190	1,0051	1,0332
Región ^a	-0,2593	0,2427	-0,7351	0,2164	0,2854	0,7716	0,4794	1,2416
Subregión ^b	0,1073	0,0971	-0,0830	0,2976	0,2692	1,1132	0,9203	1,3466
Localización de la lesión ^c	-0,0092	0,0387	-0,0851	0,0667	0,8124	0,9909	0,9184	1,0690
Lateralidad ^d	0,0559	0,0992	-0,1386	0,2504	0,5733	1,0575	0,8706	1,2846
Volumen tumoral	0,0072	0,0027	0,0020	0,0125	0,0065	1,0073	1,0020	1,0125
Fecha de intervención ^e	0,0270	0,0284	-0,0287	0,0827	0,3419	1,0274	0,9717	1,0862
Tipo de intervención ^f	0,2288	0,1095	0,0142	0,4434	0,0367	1,2571	1,0143	1,5581
Lesión reintervenida	-0,1924	0,2885	-0,7578	0,3729	0,5047	0,8250	0,4687	1,4520
Diagnóstico histopatológico ^g	-0,0013	0,1984	-0,3901	0,3876	0,9949	0,9987	0,6770	1,4734
Mutación IDH	-0,4956	0,3072	-1,0977	0,1064	0,1066	0,6092	0,3336	1,1123
Metilación MGMT	-0,6570	0,2085	-1,0656	-0,2484	0,0016	0,5184	0,3445	0,7801
Proliferación celular (índice Ki-67)	-0,0025	0,0036	-0,0094	0,0045	0,4900	0,9975	0,9906	1,0045
Adyuvancia QT	-1,4024	0,2726	-1,9367	-0,8680	< 0,0001	0,2460	0,1442	0,4198
Adyuvancia RT	-1,0096	0,2225	-1,4457	-0,5735	< 0,0001	0,3644	0,2356	0,5635

Métrica del modelo: $R^2= 1$; $p< 0,001$. DE: desviación estándar, HR: Hazard Ratio, IC: intervalo de confianza, QT: quimioterapia; RT: radioterapia. ^a: 1. Tierras de León; 2. Tierra de Campos; 3. El Páramo; 4. La Maragatería y Cabrera; 5. El Bierzo; 6. Montaña Central; 7. Montaña Oriental; 8. Otras provincias. ^b: 1. Área metropolitana de León; 2. Alfoz de León; 3. Otras tierras de León; 4. Sahagún; 5. Esla/Campos; 6. El Páramo; 7. La Bañeza; 8. Astorga; 9. La Cabrera; 10. Ponferrada; 11. Bierzo Oeste/Villafranca; 12. Bierzo Este/Bembibre; 13. Babia; 14. Laciaña; 15. Valle de Luna; 16. La Robla/Valle Bernesga; 17. Boñar/Valle Porma; 18. Riaño/Valle Esla; 19. provincia de Zamora; 20. Otras. ^c: Lóbulo frontal unilateral; 2. Lóbulo frontal bilateral; 3. Lóbulo temporal; 4. Lóbulo de la ínsula; 5. Lóbulo parietal; 6. Lóbulo occipital; 7. Intraventricular/talámico; 8. Fosa posterior. ^d: 1. Derecho; 2. Izquierdo; 3. Línea media; 4. Bilateral. ^e: año de intervención. ^f: 1. Resección completa; 2. Resección parcial; 3. Biopsia. ^g: 1. Glioblastoma; 2. *Gliosarcoma*; 3. *Glioblastoma de células gigantes*; 4. *Glioblastoma epitelioide*.

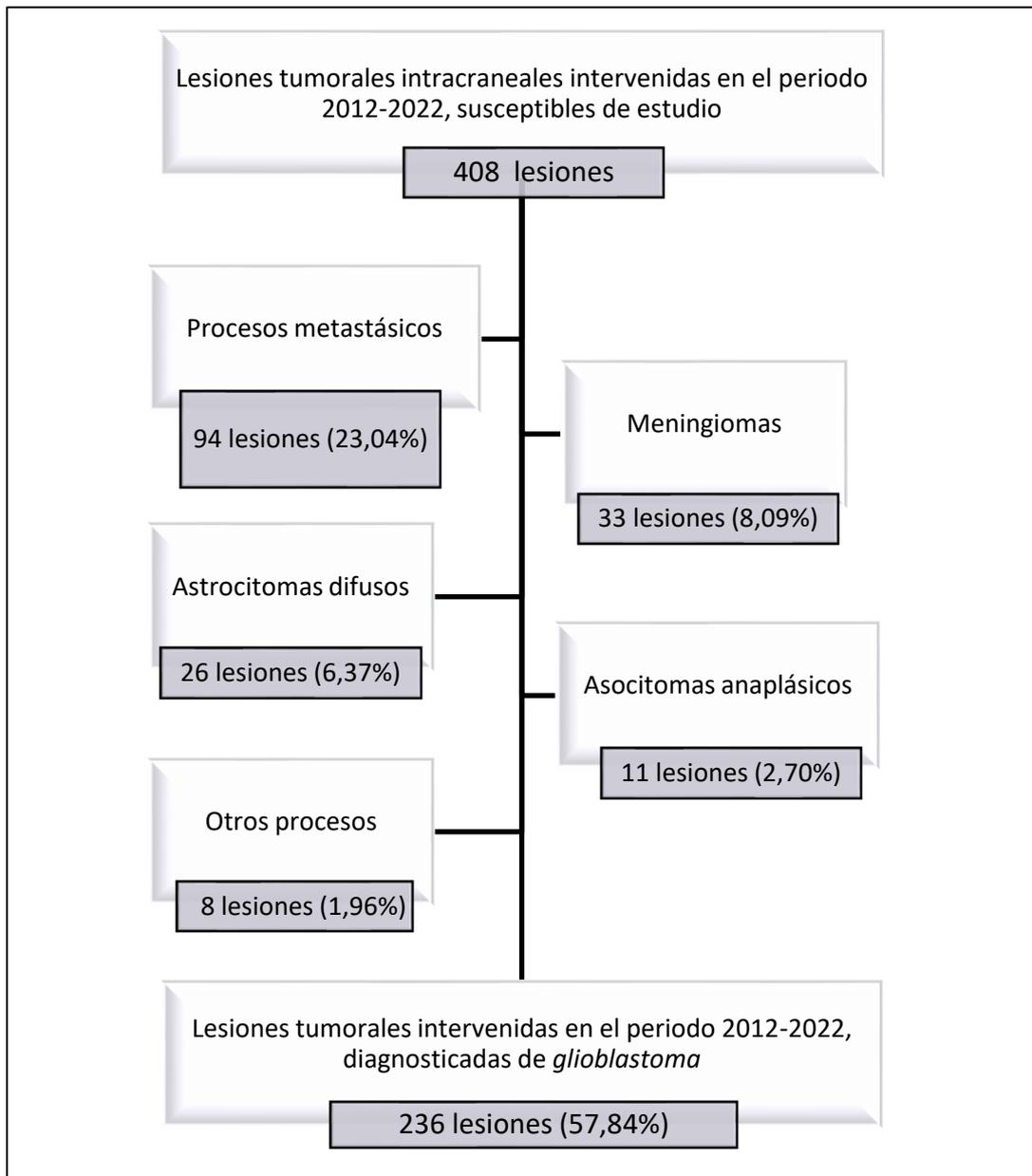


Figura 1: Diagrama de flujo que representa el proceso de recogida de datos, con la revisión de historias clínicas y diagnósticos anatomopatológicos y la exclusión de los casos que no cumplen los criterios de inclusión.

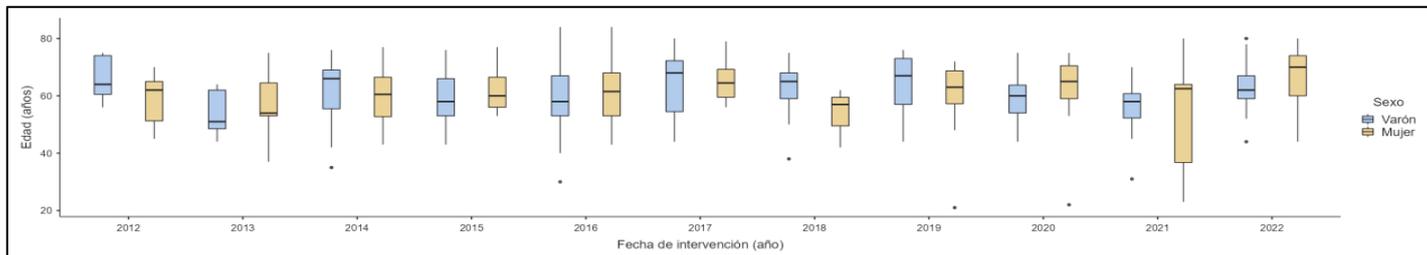


Figura 2: Diagrama de cajas que muestra la distribución de la variable edad de los pacientes durante el periodo de estudio, estratificada por sexo. La línea central de cada caja indica la mediana. Los extremos superior e inferior de cada caja indican los cuantiles (o percentiles) 25 y 75; por tanto, la longitud de la caja corresponde al rango intercuartílico. Los bigotes, líneas que se extienden 1,5 veces el rango intercuartílico desde cada caja, representan la varianza esperada de los datos. Si los datos no llegan hasta el final de los bigotes, estos se ajustan a los valores mínimo y máximo de los datos. Los datos resultantes por encima o por debajo de los extremos de los bigotes, se representan con puntos (valores atípicos).

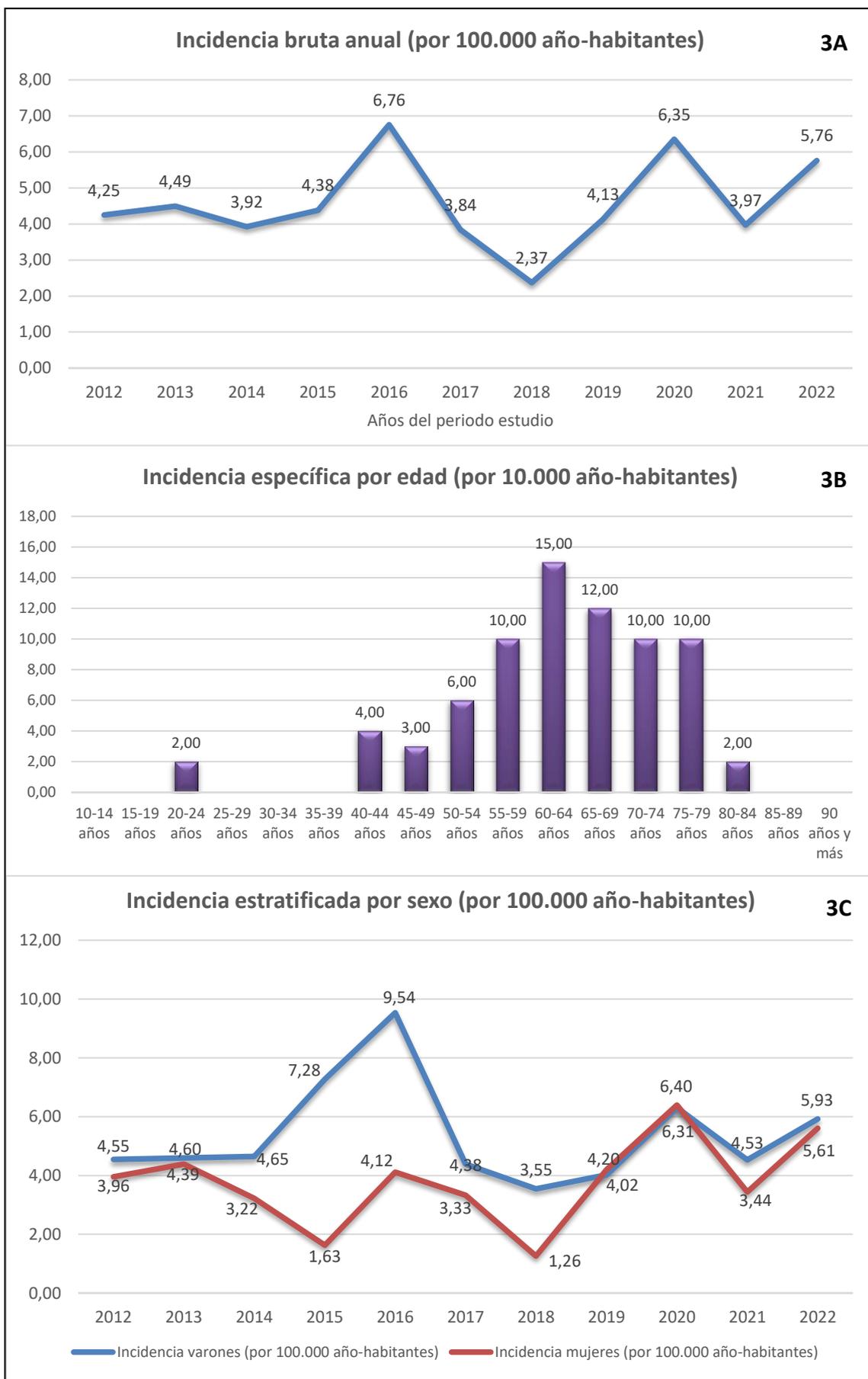


Figura 3: Distribución de la incidencia bruta anual de glioblastoma en el periodo 2012-2022 (**figura 3A**), la incidencia específica por edad (**figura 3B**) y la incidencia estratificada por sexos (**figura 3C**).

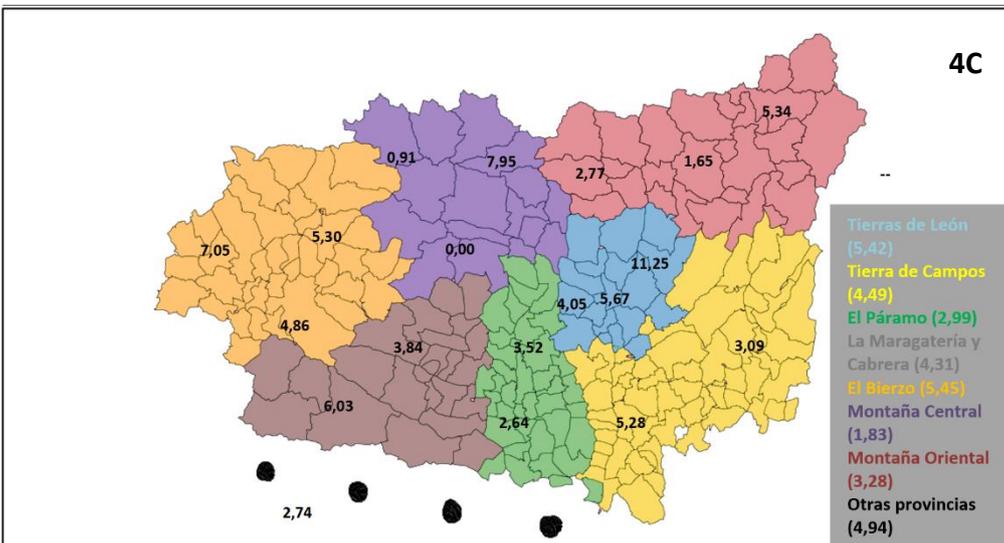
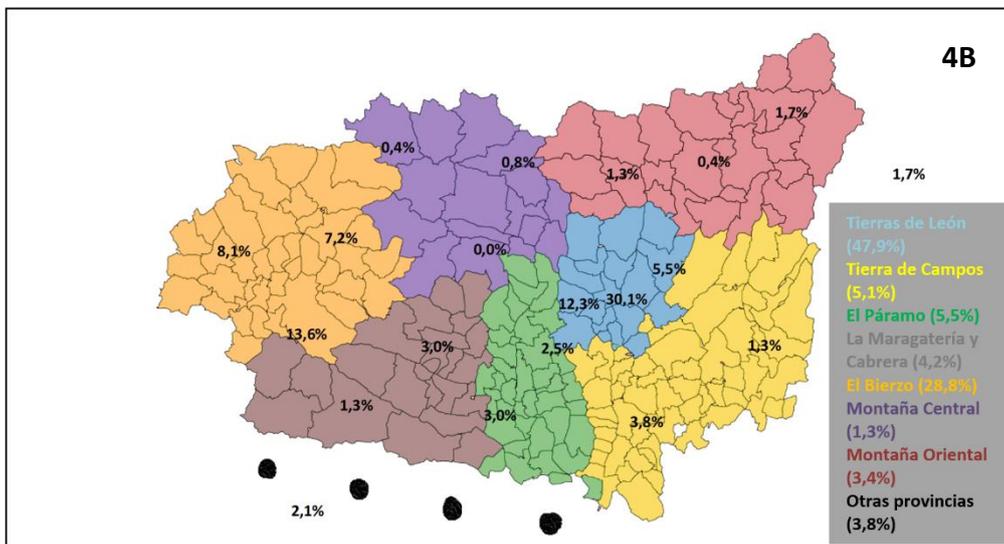
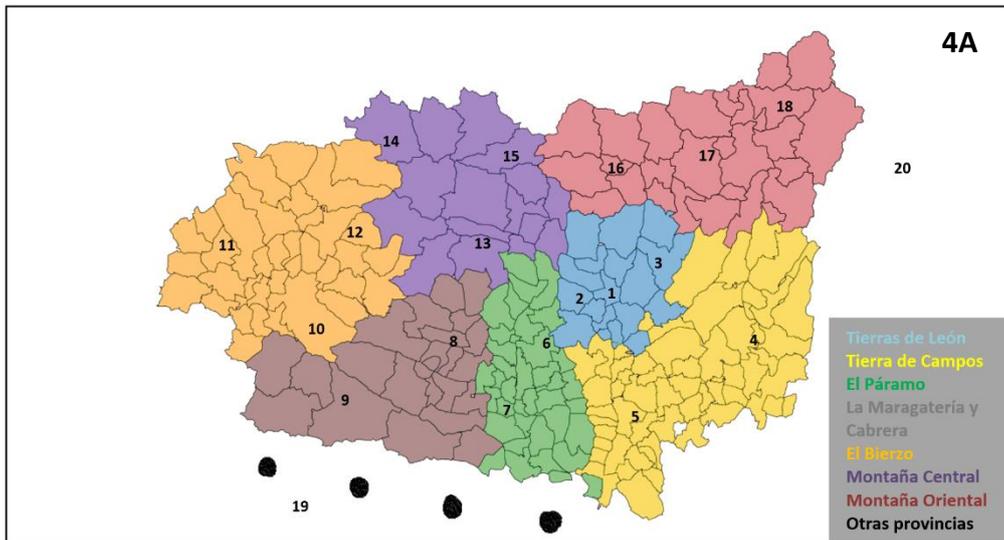


Figura 4: Propuesta de segmentación geográfica de la provincia de León en regiones (leyenda) y subregiones (números). Las subregiones corresponden a: 1. Área metropolitana de León; 2. Alfoz de León; 3. Otras tierras de León; 4. Sahagún; 5. Esla/Campos; 6. El Páramo; 7. La Bañeza; 8. Astorga; 9. La Cabrera; 10. Ponferrada; 11. Bierzo Oeste/Villafranca; 12. Bierzo Este/Bembibre; 13. Babia; 14. Laciana; 15. Valle de Luna; 16. La Robla/Valle Bernesga; 17. Boñar/Valle Porma; 18. Riaño/Valle Esla; 19.

provincia de Zamora; 20. Otras. *Fuente: elaboración propia (figura 4A)*. Distribución geográfica del número de casos de glioblastoma (porcentaje) intervenidos en el periodo 2012-2022 en la provincia de León (**figura 4B**). Distribución geográfica de la incidencia de glioblastoma (casos por 10.000 año-habitantes) en el periodo 2012-2022, ajustada por la población en el periodo mediano —1 de enero de 2017— (fuente: INE, 2022) (**figura 4C**).

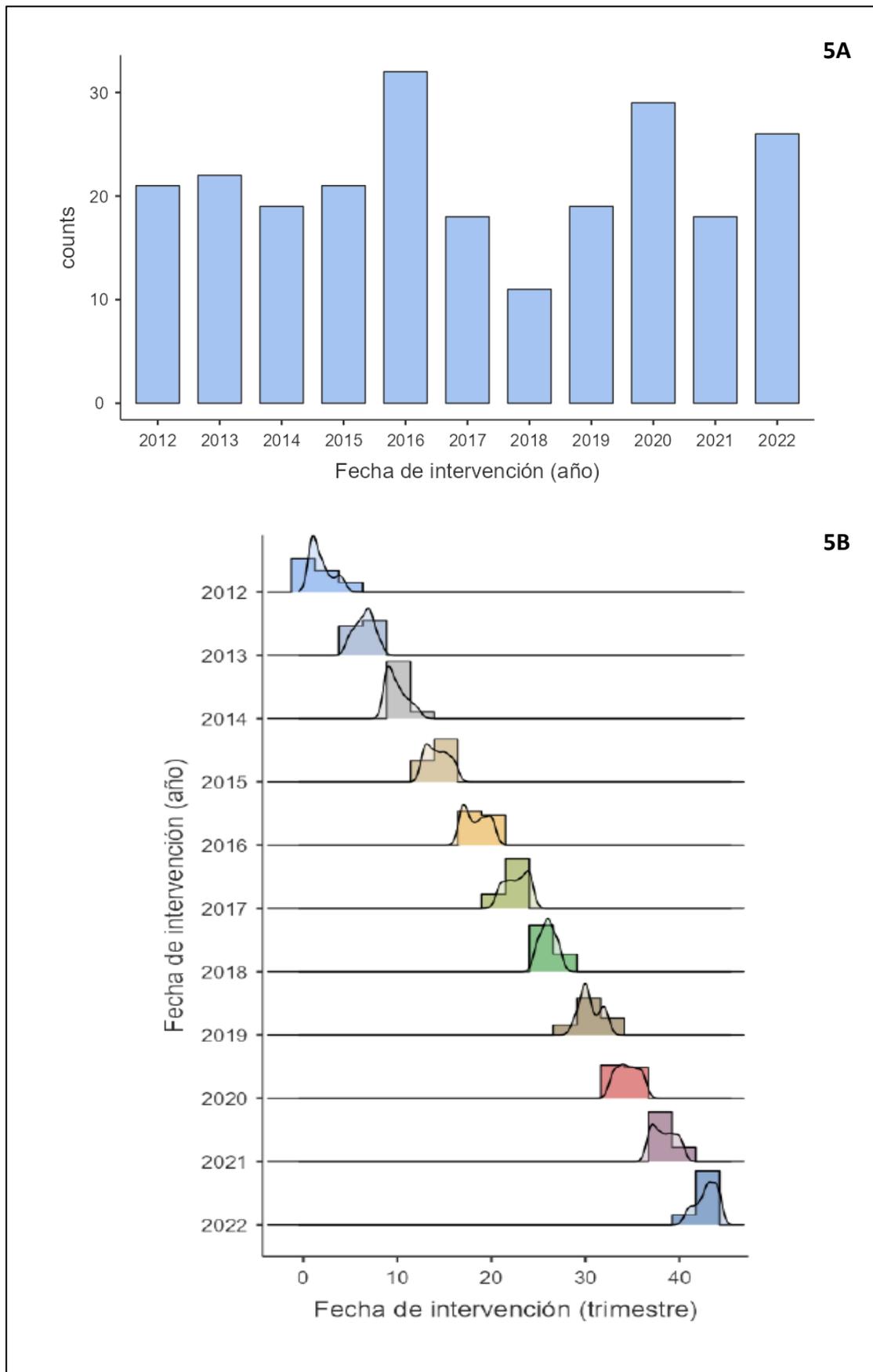


Figura 5: Resumen anual de la distribución temporal del número de casos de glioblastoma intervenidos en el periodo ‘enero de 2012 a diciembre de 2022’ (**figura 5A**) y estratificación por trimestres (**figura 5B**).

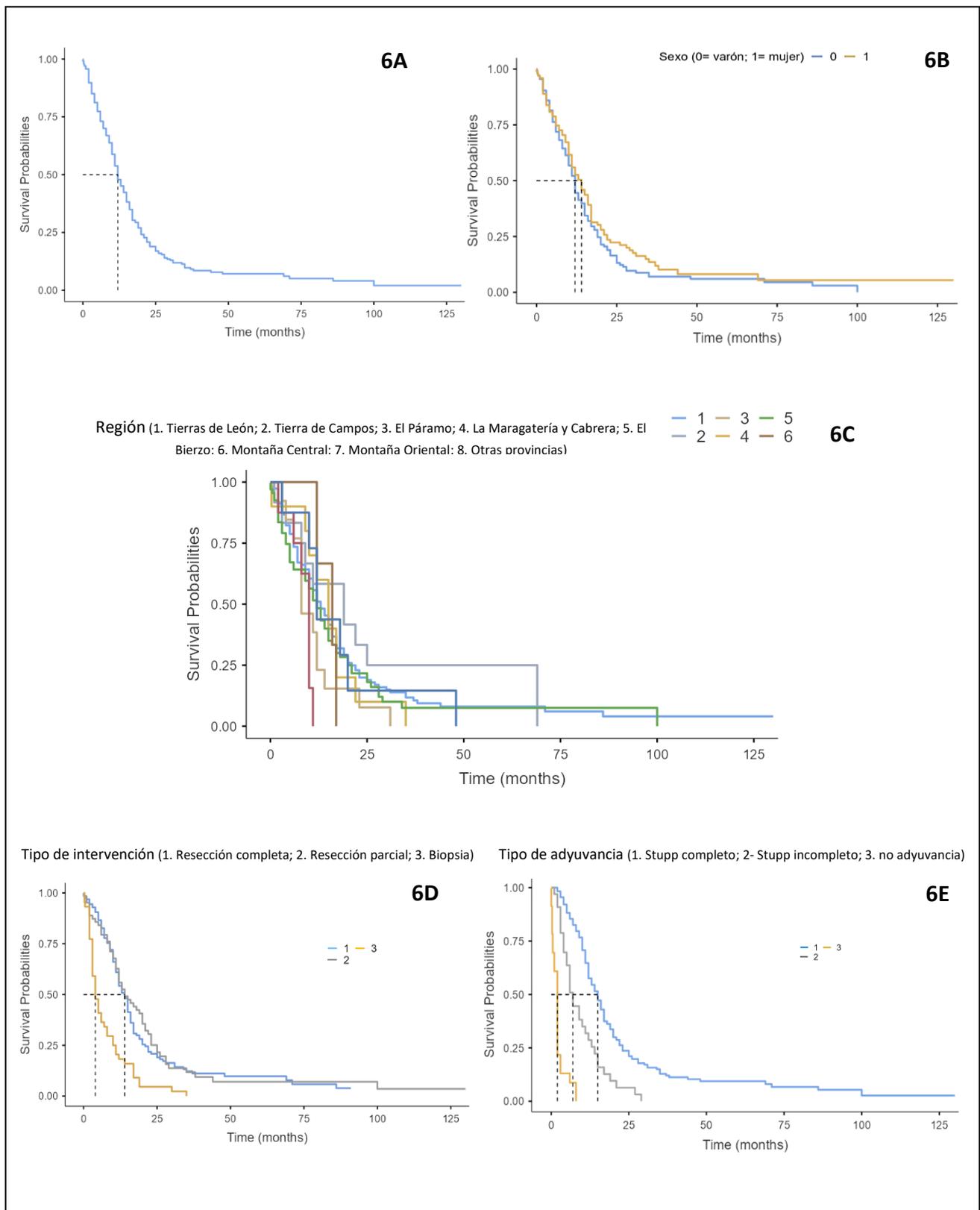


Figura 6: Gráfico de análisis de supervivencia mediante el estimador de Kaplan –Meier, valorando la supervivencia global (**figura 6A**) y la supervivencia estratificada por sexos (**figura 6B**). En ambas se ha señalado el valor de la mediana (línea de puntos), que corresponde a 12 meses en el gráfico bruto y a 12 meses y 14 meses para varones y mujeres respectivamente, en el gráfico estratificado por sexo. Posteriormente se evalúa la supervivencia estratificada por origen geográfico (**figura 6C**), por tipo de intervención quirúrgica (**figura 6D**) y por tipo de adyuvancia aplicada (**figura 6E**).

10. Anexos

- **Anexo I:** Autorización del tutor.
- **Anexo II:** Declaración de autoría del alumno.
- **Anexo III:** Autorización para publicar TFM en REPISALUD.
- **Informe del Comité de Ética de la Investigación:** *el diseño observacional del estudio y la utilización anonimizada de los datos de los pacientes incluidos en el mismo, justifican innecesaria la autorización por parte del citado comité.*