

TRABAJO FIN DE GRADO



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

FACULTAD DE MEDICINA

Grado en Medicina

Glioblastoma Multiforme en adultos: factores
pronósticos, clínicos y moleculares. Revisión
bibliográfica y presentación de un caso.

Autor/a:

Marta Fernández Moreno

Director/es:

Dr. Gonzalo Ros Cervera

Murcia, mayo de 2026

TRABAJO FIN DE GRADO



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

FACULTAD DE MEDICINA

Grado en Medicina

Glioblastoma Multiforme en adultos: factores
pronósticos, clínicos y moleculares. Revisión
bibliográfica y presentación de un caso.

Autor/a:

Marta Fernández Moreno

Director/es:

Dr. Gonzalo Ros Cervera

Murcia, mayo de 2026



UCAM
UNIVERSIDAD CATÓLICA
SAN ANTONIO

DEFENSA TRABAJO FIN DE GRADO

ALUMNO/A	
Apellidos: Fernández Moreno	Nombre: Marta
Grado: Medicina	
DNI: 43462902D	
Título Trabajo Fin de Grado: Glioblastoma Multiforme en adultos: factores pronósticos, clínicos y moleculares. Revisión bibliográfica y presentación de un caso.	

El Dr. Gonzalo Ros Cervera del trabajo reseñado arriba, acredita su idoneidad y otorgo el V, B,º a su contenido para ir a Tribunal de Trabajo fin de Grado.

En Murcia, a de mayo de 2026

Fdo.:
ROS
CERVERA
GONZALO
HUGO -
44851795R

Firmado digitalmente por ROS CERVERA GONZALO HUGO - 44851795R
Fecha: 2026.05.05 07:42:39 +02'00'

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a mi tutor Gonzalo por su orientación, disponibilidad y acompañamiento durante todo el trabajo.

Agradezco también a los profesionales sanitarios que participaron en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento del paciente presentado, cuya dedicación y compromiso hicieron posible tanto su evolución clínica como la realización de este estudio.

Por último, quiero agradecer de manera especial a mi familia y a Nacho, por su apoyo incondicional a lo largo de todos estos años de formación. Y, especialmente, al paciente protagonista de este trabajo, mi padre, cuya fortaleza y trayectoria vital han sido la inspiración y el motor de esta investigación y de mi vocación médica. Este trabajo está hecho por él y gracias a mi madre por la oportunidad que me ha dado de estudiar esta carrera.

ABREVIATURAS:

CI: Corteza insular

CNS: Sistema nervioso central (Central Nervous System)

EEG: Electroencefalograma

EGFR: Receptor del factor de crecimiento epidérmico (Epidermal Growth Factor Receptor)

FDG: Fluorodesoxiglucosa

GBM: Glioblastoma multiforme

IDH: Isocitrato deshidrogenasa (Isocitrate Dehydrogenase)

KPS: Escala de rendimiento de Karnofsky (Karnofsky Performance Status)

MGMT: O-6-metilguanina-DNA metiltransferasa (O-6-Methylguanine-DNA Methyltransferase)

OMS: Organización Mundial de la Salud

PET: Tomografía por emisión de positrones

PTEN: Homólogo de fosfatasa y tensina (Phosphatase and Tensin Homolog)

QT: Quimioterapia

RM: Resonancia magnética

RT: Radioterapia

SG: Supervivencia global

SLP: Supervivencia libre de progresión

TC/TAC: Tomografía computarizada

TERT: Transcriptasa inversa de la telomerasa (Telomerase Reverse Transcriptase)

TMZ: Temozolomida

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	16
OBJETIVOS	18
MATERIAL Y MÉTODOS	19
1.1 POBLACIÓN A ESTUDIO	19
1.1.1 Revisión bibliográfica	19
1.1.2 Caso clínico	19
1.2 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA	20
1.3 PROCESO DE SELECCIÓN DE ESTUDIOS (FIGURA 2).....	20
RESULTADOS	21
2.1 RESULTADOS DE LA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	21
2.2 FACTORES CLÍNICOS	21
2.3 FACTORES QUIRÚRGICOS	21
2.4 FACTORES MOLECULARES	22
2.5 FACTORES RADIOLÓGICOS	22
2.6 PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO	23
2.6.1 Datos del paciente y motivo de consulta.....	23
2.6.2 Pruebas de imagen diagnósticas	23
2.6.3 Primera cirugía (noviembre 2002).....	23
2.6.4 Recidiva precoz y segunda intervención (diciembre 2002)	23
2.6.5 Prueba funcional PET-FDG (enero 2003).....	24
2.6.6 Evolución radiológica 2004–2018	24
2.6.7 Evolución clínica a largo plazo	24
2.6.8 Evolución final	24
DISCUSIÓN	25
4.1 FACTORES CLÍNICOS Y COMPARACIÓN CON EL CASO PRESENTADO	25
4.2 FACTORES QUIRÚRGICOS.....	25
4.3 FACTORES MOLECULARES Y LIMITACIONES DERIVADAS DEL CONTEXTO DIAGNÓSTICO	25
4.4 SUPERVIVENCIA PROLONGADA Y HETEROGENEIDAD BIOLÓGICA	26
4.5 LIMITACIONES	26
CONCLUSIÓN	28
BIBLIOGRAFÍA.....	29
TABLAS, GRÁFICOS Y FIGURAS	31

FIGURA 1. CLASIFICACIÓN MOLECULAR DE GLIOMAS DIFUSOS SEGÚN OMS 2021 (4)	31
FIGURA 2. PROCESO DE SELECCIÓN DE ARTÍCULOS	32
TABLA 1: ESCALA KPS.....	33
TABLA 2. FACTORES PRONÓSTICOS (3,5-10)	34
TABLA 3. CARACTERÍSTICAS DE ESTUDIOS INCLUIDOS.....	35
TABLA 4. EVOLUCIÓN CLÍNICA DEL PACIENTE.....	36

RESUMEN

Introducción: El glioblastoma multiforme (GBM) es el tumor maligno primario más frecuente del sistema nervioso central en adultos y se asocia a una supervivencia global de 12–15 meses. En los últimos años, la incorporación de parámetros moleculares ha permitido una mejor estratificación pronóstica. Sin embargo, existen casos excepcionales de supervivencia prolongada cuya explicación sigue en estudio.

Objetivo: Analizar los principales factores pronósticos clínicos, quirúrgicos, radiológicos y moleculares descritos en la literatura y compararlos con un caso clínico de supervivencia excepcional diagnosticado en 2002.

Material y métodos: Se realizó una revisión bibliográfica estructurada en PubMed, MEDLINE y Cochrane Library, incluyendo estudios en pacientes adultos con GBM que analizaran factores pronósticos. De forma complementaria, se presenta un caso clínico con un seguimiento superior a 15 años.

Resultados: Se incluyeron 11 estudios. La edad joven, el buen estado funcional, la resección quirúrgica extensa y determinados marcadores moleculares (mutación de IDH y metilación del promotor de MGMT) se asociaron a un mejor pronóstico. El caso presentado mostró varios factores clínicos favorables, aunque fue diagnosticado en la era pre-molecular.

Conclusiones: La evolución excepcional observada apoya la heterogeneidad biológica del GBM y pone de manifiesto la necesidad de integrar factores clínicos, quirúrgicos y moleculares para entender la evolución de cada paciente.

Palabras clave: Glioblastoma multiforme; factores pronósticos; supervivencia; IDH; MGMT; resección quirúrgica.

ABSTRACT

Introduction: Glioblastoma multiforme (GBM) is the most common primary malignant tumor of the central nervous system in adults and is associated with a median overall survival of 12–15 months. In recent years, the incorporation of molecular parameters has allowed for improved prognostic stratification. However, rare cases of long-term survival still remain poorly understood.

Objective: To analyze the main clinical, surgical, radiological, and molecular prognostic factors described in the literature and to compare them with a case of exceptional long-term survival diagnosed in 2002.

Materials and Methods: A structured literature review was conducted using PubMed, MEDLINE and the Cochrane Library, including studies in adult patients with GBM that evaluated clinical, radiological, surgical, or molecular prognostic factors. In addition, a clinical case with more than 15 years of follow-up is presented.

Results: Eleven studies were included. Younger age, good functional status, extensive surgical resection, and specific molecular markers (IDH mutation and MGMT promoter methylation) were associated with improved prognosis. The presented case showed several favorable clinical factors, although it was diagnosed in the pre-molecular era.

Conclusions: The exceptional evolution observed reinforces the biological heterogeneity of GBM and highlights the importance of integrating clinical, surgical, and molecular factors to better understand individual patient outcomes.

Keywords: Glioblastoma multiforme; prognostic factors; survival; IDH; MGMT; surgical resection.

INTRODUCCIÓN

El glioblastoma multiforme (GBM) es el tumor maligno primario más frecuente del sistema nervioso central en adultos (1,5). Se origina a partir de células gliales y se caracteriza por un crecimiento rápido, infiltración difusa y una gran heterogeneidad molecular que conlleva su mal pronóstico a pesar de los avances diagnósticos y terapéuticos (3).

Desde el punto de vista histopatológico, el GBM se incluye dentro del grupo de los gliomas, un conjunto de tumores clasificados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en distintos grados en función de su agresividad. El GBM corresponde al grado IV, el más alto dentro de esta clasificación, y se define por la presencia de necrosis tumoral y proliferación microvascular, que lo caracterizan de su comportamiento altamente agresivo (1,2).

Clínicamente, inician con síntomas por el efecto masa tumoral, como cefalea, crisis epilépticas, déficits neurológicos focales o alteraciones cognitivas y conductuales. La incidencia se sitúa en torno a 3–5 casos por cada 100.000 habitantes al año, con un pico de presentación entre los 55 y los 75 años, aunque también puede aparecer en pacientes más jóvenes. (3)

A pesar de los avances, la supervivencia global media del GBM continúa siendo limitada, situándose generalmente en torno a los 12–15 meses desde el diagnóstico (3,4). En la actualidad, el tratamiento estándar se basa en la resección quirúrgica seguida de radioterapia y quimioterapia con temozolamida, según protocolo de Stupp (10). Más recientemente, se han incorporado nuevas terapias como los *Tumor Treating Fields*, que consiste en la aplicación de campos eléctricos de baja intensidad sobre el cuero cabelludo. Estos interfieren en la división celular tumoral, dificultando su proliferación. Aunque su impacto en la supervivencia sigue siendo limitado, su uso combinado con el tratamiento estándar se ha asociado a una mejora en la supervivencia de los pacientes con glioblastoma. (13)

En los últimos años, la clasificación del GBM ha evolucionado. Mientras que el diagnóstico se basaba en criterios histológicos, la OMS ha incorporado parámetros moleculares, reforzados en 2021, lo que ha permitido redefinir diferentes subtipos y sus comportamientos clínicos y pronóstico. (4). (Figura 1)

Actualmente, el GBM se define como glioblastoma *IDH-wildtype* grado 4 de la OMS. Entre los biomarcadores más relevantes está la mutación del isocitrato deshidrogenasa (IDH), la metilación del promotor de la O-6-metilguanina-DNA (MGMT), la amplificación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o las alteraciones en el gen de la transcriptasa inversa de la telomerasa (TERT) han adquirido un papel fundamental en la estratificación pronóstica y, en algunos casos, en la predicción de la respuesta terapéutica. (5-7)

Además de los aspectos moleculares, diversos factores clínicos, radiológicos y quirúrgicos influyen en la evolución del GBM. La edad, el estado funcional al diagnóstico, la localización tumoral y la extensión de la resección quirúrgica son elementos que condicionan la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes. (8,9)

El estado funcional del paciente se evalúa mediante la escala de *Karnofsky Performance Status* (KPS), que permite cuantificar de forma objetiva la capacidad funcional y se considera uno de los principales factores pronósticos en el GBM. En la Tabla 1 se resume dicha escala y su interpretación clínica. (12)

Es importante tener en cuenta que el caso clínico presentado en este trabajo fue diagnosticado en el año 2002, previo a la incorporación de los marcadores moleculares en la clasificación de los tumores del SNC. En 2002, el diagnóstico y la estratificación pronóstica del GBM se basaban en criterios clínicos, radiológicos e histopatológicos. En la actualidad, la clasificación de los gliomas integra de forma esencial parámetros moleculares, lo que ha permitido una caracterización más precisa de estas neoplasias. (1,2) Esta evolución en los criterios diagnósticos constituye una limitación en el análisis de tumores diagnosticados antes de la era molecular, pero también ofrece la oportunidad de reflexionar sobre los factores clínicos y terapéuticos clásicos en la supervivencia de determinados pacientes.

En este contexto, el presente trabajo tiene un doble propósito: por un lado, realizar una revisión bibliográfica actualizada sobre los principales factores pronósticos del glioblastoma multiforme; y por otro, presentar el caso clínico de un paciente diagnosticado en 2002 cuya supervivencia prolongada permite reflexionar sobre los factores pronóstico-actuales y las limitaciones para

interpretar la evolución de pacientes con diagnósticos previos a la clasificación molecular actual.

OBJETIVOS

- Identificar los factores pronósticos descritos en la literatura.
- Analizar el papel de los marcadores moleculares en el pronóstico.
- Describir la evolución clínica y terapéutica del caso presentado.
- Relacionar los factores pronósticos con la supervivencia observada en el paciente.

MATERIAL Y MÉTODOS

En este trabajo se realizó una revisión sistemática de la literatura científica centrada en los principales factores pronósticos del GBM en adultos. Posteriormente, se presenta un caso clínico, seleccionado por su interés clínico y por disponer de documentación completa sobre la evolución del paciente durante varios años.

1.1 Población a estudio

1.1.1 Revisión bibliográfica

La revisión se centró en pacientes adultos (≥ 18 años) con diagnóstico confirmado de GBM, definido como glioma de alto grado (grado IV), caracterizados por necrosis tumoral y proliferación microvascular, de acuerdo con los criterios histológicos y moleculares establecidos por la OMS.

Criterios de inclusión:

- Estudios realizados a población adulta (>18 años)
- Diagnosticados de GBM.
- Estudios con información clínica, radiológica, quirúrgica y/o molecular relevante para el análisis pronóstico.
- Artículos publicados entre 2015 y 2024.
- Idioma inglés o español

Criterios de exclusión:

- Población pediátrica
- Centrados en gliomas de bajo grado (grados I-II OMS) o de grado III.
- En idiomas distintos a español o inglés.

1.1.2 Caso clínico

El caso clínico corresponde a un varón de 30 años, diagnosticado de GBM frontal derecho en 2002, intervenido en dos ocasiones y seguido durante más de 15 años.

La información del caso procede de informes revisados retrospectivamente y anonimizados siguiendo las recomendaciones éticas.

1.2 Estrategia de búsqueda bibliográfica

La búsqueda se llevó a cabo en las bases de datos PubMed, MEDLINE y Cochrane Library, con el objetivo de identificar artículos actualizados sobre los factores pronósticos del GBM en adultos.

La búsqueda se limitó a artículos entre 2015 y 2024. No obstante, se incluyeron artículos clásicos previos a 2015 considerados fundamentales para la comprensión de los factores pronósticos y del manejo del GBM, especialmente aquellos relacionados con la extensión de la resección quirúrgica, el estado funcional (KPS) y el tratamiento estándar con radioterapia y temozolomida.

Los términos de búsqueda usados han sido combinación de términos MeSH y palabras clave en texto libre, combinados con operadores booleanos AND/OR: *Glioblastoma multiforme*”, *“Glioblastoma”* *“Prognostic factors”*, *“Clinical prognosis”*, *“Molecular markers”*, *“IDH mutation”*, *“MGMT promoter methylation”*, *“EGFR amplification”*, *“TERT promoter mutation”*, *“Survival”*.

Por último, se revisaron las referencias bibliográficas de los artículos seleccionados con el fin de identificar otros estudios de interés.

1.3 Proceso de selección de estudios (Figura 2)

El proceso de búsqueda y selección de artículos se realizó en diferentes fases. La primera, se identificaron 482 artículos mediante la búsqueda de PubMed, MEDLINE y Cochrane Library. Tras la revisión de dichos artículos, se excluyeron 361 artículos por no cumplir los criterios de inclusión establecidos.

Posteriormente, se evaluaron a texto completo 121 artículos, de los cuales se excluyeron 110 por no aportar información relevante para el análisis pronóstico del GBM.

Finalmente, se incluyeron 11 artículos en la revisión bibliográfica por aportar información relevante sobre los principales factores pronósticos del GBM.

RESULTADOS

2.1 Resultados de la revisión bibliográfica

Tras la búsqueda y selección comentada en material y métodos, se han incluido 11 artículos para el análisis de los factores pronósticos clínicos y moleculares del GBM en adultos (Figura 2).

Los estudios coinciden que la supervivencia global es limitada, generalmente entre 12 y 15 meses desde el diagnóstico. (3,10)

Los factores pronósticos identificados pueden agruparse en factores clínicos, quirúrgicos, moleculares y radiológicos cuyo impacto en la supervivencia se resume en la Tabla 2. (3,5-10)

2.2 Factores clínicos

La edad al diagnóstico y el estado funcional se consideran factores pronósticos relevante. Los pacientes más jóvenes y con buen estado funcional basal, medida con la escala Karnofsky ($KPS \geq 70-80$), se asocian a mayor supervivencia. (3,8)

La sintomatología inicial también es un factor para tener en cuenta. Si el inicio es cefalea y síntomas inespecíficos suele asociarse a lesiones frontales y de crecimiento lento, mientras que si aparecen déficits neurológicos focales o crisis epilépticas puede indicar mayor infiltración cortical. No obstante, la evidencia sobre su valor pronóstico es limitada y menos consistente que la de la edad y el estado funcional. (8,9)

2.3 Factores quirúrgicos

La extensión de la resección quirúrgica ha identificado como uno de los factores pronósticos más relevantes. Una resección completa o extensa se asocia a un aumento significativo de la supervivencia global y de la supervivencia libre de progresión, en comparación con resecciones parciales o biopsias. (9)

Sin embargo, la posibilidad de realizar una resección amplia depende en gran medida de la localización tumoral y de la preservación de la función neurológica, lo que condiciona la estrategia terapéutica en cada paciente. (8,9)

2.4 Factores moleculares

En los últimos años, los marcadores moleculares han adquirido un papel central en la estratificación pronóstica del GBM.

La mutación del gen IDH se asoció con un mejor pronóstico, una mayor supervivencia global y una mejor respuesta al tratamiento, aunque su presencia en el glioblastoma primario es poco frecuente. (5,7)

La metilación del promotor del gen MGMT se relacionó con una mejor respuesta al tratamiento con temozolomida y con una mayor supervivencia, constituyendo uno de los biomarcadores predictivos y pronósticos más relevantes en la práctica clínica. (6,10)

Otras alteraciones moleculares, como la amplificación del EGFR o las mutaciones en el promotor de TERT, este último es el fenotipo más proliferativo. Ambos se asociaron a un comportamiento más agresivo del tumor y a un peor pronóstico, aunque su impacto puede variar según el contexto clínico y la combinación con otros factores pronósticos. (7)

2.5 Factores radiológicos

El tamaño del tumor se relaciona con la supervivencia, cuanto mayor tamaño menor supervivencia y viceversa, aunque este factor es menos determinante que la edad o la alteración molecular. (8,9)

La localización del tumor también ha demostrado influencia en el pronóstico, siendo las lesiones en áreas elocuentes o profundas (tronco encefálico, ganglios basales, áreas del lenguaje) más limitantes desde el punto de vista quirúrgico y asociadas a peor pronóstico. (8,9)

La existencia de un edema peritumoral extenso se ha asociado a un tumor más agresivo y a una peor evolución clínica, aunque su presencia puede estar condicionada por necrosis tumoral y efectos locales, más que por la biología tumoral intrínseca. (9)

Y, por último, la recurrencia temprana, en especial antes de los 3 meses posterior a la cirugía, se considera un marcador de mal pronóstico y suele asociarse a un fenotipo biológico altamente proliferativo. (10,11)

Las características principales de los estudios incluidos en la revisión se encuentran resumidas en la Tabla 3.

2.6 Presentación del caso clínico

2.6.1 Datos del paciente y motivo de consulta

Varón de 30 años, sin antecedentes médicos de interés, que en noviembre de 2002 consultó por cefalea frontal progresiva, acompañada de alteraciones conductuales y episodios de desorientación ocasional.

En la exploración neurológica inicial no se objetivaron déficits focales, con fuerza conservada, pares craneales íntegros y ausencia de alteraciones cognitivas evidentes. El paciente presentaba un buen estado funcional al diagnóstico, equivalente a una puntuación en la escala de Karnofsky ≥ 90 .

La evolución del paciente desde el diagnóstico hasta su seguimiento a largo plazo se resume en la Tabla 4.

2.6.2 Pruebas de imagen diagnósticas

Un TAC craneal urgente informó de una lesión frontal derecha. La resonancia magnética (RM) confirmó un tumor intraaxial frontal derecho acompañado de un edema perilesional y efecto masa, con características típicas de un tumor glial de alto grado. Dada su localización accesible, se indicó tratamiento quirúrgico.

2.6.3 Primera cirugía (noviembre 2002)

Se realizó una craneotomía frontal derecha con resección amplia del tumor. El estudio anatomopatológico intraoperatorio confirmó el diagnóstico de GBM.

Dado que el diagnóstico se realizó antes que la incorporación de los marcadores moleculares de los tumores del SNC, no se dispuso de información molecular.

El postoperatorio transcurrió sin complicaciones neurológicas y fue dado de alta con tratamiento corticoide y anticomicial. Posteriormente, inició tratamiento adyuvante con RT externa fraccionada asociada a QT. Durante este periodo.

2.6.4 Recidiva precoz y segunda intervención (diciembre 2002)

En el control clínico-radiológico realizado semanas después, el paciente comienza con un empeoramiento progresivo con importante efecto masa y herniación compatibles con recidiva tumoral precoz.

Como parte del plan terapéutico, el 20/12/2002, se realizó radiocirugía estereotáxica mediante Gamma Knife dirigida al volumen tumoral residual.

Ante la progresión, se realizó una lobectomía frontal modificada, hallándose un tumor hipervascularizado, de crecimiento rápido y de 4–6 cm de profundidad. Se consiguió una resección extensa, sin incidencias intraoperatorias. El diagnóstico intraoperatorio volvió a confirmar el GBM.

2.6.5 Prueba funcional PET-FDG (enero 2003)

En enero de 2003 se realizó un estudio PET-FDG cerebral que mostró hallazgos sugestivos de mínima actividad tumoral residual o posibles implantes meníngeos. Estos hallazgos orientaron la planificación posterior del tratamiento adyuvante, incluyendo radioterapia externa, radiocirugía y quimioterapia.

2.6.6 Evolución radiológica 2004–2018

Los controles sucesivos mediante RM y PET realizados entre 2004 y 2018 mostraron cambios posquirúrgicos y postradioterapia sin captación patológica, y en ausencia de recidiva tumoral a lo largo del seguimiento.

Un TAC craneal de control en 2018 mostró estabilidad de los cambios estructurales, confirmando la persistencia de control radiológico de la enfermedad a más de 15 años del diagnóstico inicial.

2.6.7 Evolución clínica a largo plazo

Durante el seguimiento, el paciente desarrolló epilepsia focal refractaria precisando tratamiento con antiepilépticos. Asimismo, presentó secuelas neuropsicológicas compatibles con daño frontal y efectos tardíos de la radioterapia, incluyendo alteración de funciones ejecutivas, dificultades de memoria operativa, labilidad emocional y cambios conductuales crónicos.

2.6.8 Evolución final

El paciente falleció en 2020 por un evento trombótico, sin evidencia radiológica de recurrencia del GBM.

La supervivencia global desde el diagnóstico fue de aproximadamente 18 años, situándolo dentro del grupo excepcional de very long-term survivors, que representa menos del 1% de los pacientes con glioblastoma. (11)

DISCUSIÓN

El GBM sigue siendo, aun con los avances terapéuticos y diagnósticos, un cáncer con un pronóstico muy malo. La supervivencia media es de 12-15 meses desde el diagnóstico, con una tasa de supervivencia a los 5 años menos del 5%. (3,10)

En contexto al caso presentado y la supervivencia, excepcional, de 18 años hace reflexionar sobre los factores pronóstico-implicados.

4.1 Factores clínicos y comparación con el caso presentado

La edad al diagnóstico y el estado funcional basal son dos de los determinantes pronósticos más importantes descritos (3,8). Los pacientes jóvenes y con un KPS elevado presentan una supervivencia superior en comparación con pacientes de mayor edad o peor estado funcional.

El paciente del caso fue diagnosticado a los 30 años y presentaba un KPS ≥ 90 en el momento inicial, situándose dentro del grupo clínicamente favorable. Sin embargo, el caso presentó una recidiva precoz en el primer mes tras la intervención inicial, lo que supone un comportamiento agresivo y peor pronóstico (10,11). Esta contradicción pone de manifiesto la heterogeneidad intrínseca del GBM y su evolución impredecible.

4.2 Factores quirúrgicos

La extensión de la resección quirúrgica se considera uno de los factores pronósticos más importantes (9). Diversos estudios han demostrado que la resección macroscópicamente completa se asocia a mayor supervivencia global y libre de progresión.

El paciente descrito fue sometido a dos intervenciones quirúrgicas en un intervalo corto, realizándose una lobectomía frontal modificada con resección extensa lo que esta actitud agresiva inicial pudo ser un papel clave en el control tumoral a largo plazo.

Además, la localización frontal del tumor probablemente permitió una resección amplia con menor riesgo funcional, circunstancia que no siempre es posible en lesiones situadas en áreas elocuentes o estructuras profundas.

4.3 Factores moleculares y limitaciones derivadas del contexto diagnóstico

En la actualidad, la clasificación de los gliomas incluye parámetros moleculares como la mutación de IDH, la metilación del promotor de MGMT o

las alteraciones en TERT y EGFR (4–7), que permiten una estratificación pronóstica más precisa.

No obstante, el tumor del paciente fue diagnosticado en 2002 previo a la incorporación de estos marcadores en la práctica clínica. La ausencia de información molecular es la principal limitación en la interpretación pronóstica del caso.

Es posible pensar que el paciente presentara alguna característica molecular favorable, como mutación en IDH o metilación del promotor de MGMT, que pudiera haber contribuido a su evolución excepcional.

4.4 Supervivencia prolongada y heterogeneidad biológica

La supervivencia superior a 15 años en pacientes con GBM es extremadamente infrecuente y se describe en menos del 1 % de los casos, estos pacientes se clasifican como *very long-term survivors*. (11)

Diversos artículos sugieren que esta evolución excepcional podría explicarse por la combinación de varios factores: edad joven, buen estado funcional, resección amplia, adecuada respuesta al tratamiento adyuvante y, posiblemente, características biológicas específicas aún no completamente definidas.

En el caso presentado tiene varios elementos favorables, especialmente la edad temprana y la actitud quirúrgica agresiva. Sin embargo, la presencia de recidiva precoz y la ausencia de caracterización molecular convierten esta evolución en un fenómeno difícilmente explicable únicamente a través de los modelos pronósticos clásicos.

Este caso refuerza la idea de que el glioblastoma es una enfermedad biológicamente heterogénea, en la que la evolución individual puede apartarse de manera significativa de las expectativas estadísticas.

4.5 Limitaciones

Este trabajo presenta algunas limitaciones. En primer lugar, la revisión bibliográfica corresponde a una revisión narrativa estructurada, por lo que la selección y análisis de los artículos tiende a cierto grado de interpretación. En segundo lugar, el caso clínico fue diagnosticado antes de los marcadores moleculares, lo que limita un análisis pronóstico completo según la clasificación actual de la OMS.

Además, al tratarse de un único caso, no es posible establecer relaciones causales, sino únicamente plantear posibles interpretaciones basadas en la evidencia disponible.

En definitiva, este caso demuestra que, en un tumor de mal pronóstico como el glioblastoma, la evolución clínica puede alejarse de lo esperado según las estadísticas, lo que demuestra la complejidad biológica de esta enfermedad y la necesidad de continuar investigando en los factores que influyen en su pronóstico.

CONCLUSIÓN

1. El GBM sigue siendo una neoplasia de mal pronóstico, con una supervivencia global media limitada a pesar de los avances diagnósticos y terapéuticos. La estratificación pronóstica actual incluye factores clínicos, quirúrgicos, radiológicos y moleculares que permiten una valoración más precisa al pronóstico de los pacientes.
2. Entre los factores asociados a una mayor supervivencia destacan la edad joven al diagnóstico, un buen estado funcional (KPS elevado) y la realización de una resección quirúrgica extensa. Estos elementos estuvieron presentes en el caso clínico analizado, lo que podría haber contribuido a su evolución favorable.
3. La evolución excepcional del caso presentado demuestra que la gran heterogeneidad biológica del glioblastoma y sugiere que la evolución individual de algunos pacientes puede apartarse significativamente de las expectativas pronósticas descritas en la literatura.

BIBLIOGRAFÍA

1. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016;131(6):803–820.
2. Weller M, Wick W, Aldape K, Brada M, Berger M, Pfister SM, et al. Glioma. *Nat Rev Dis Primers.* 2015;1:15017. doi:10.1038/nrdp.2015.17
3. Price M, Ballard C, Benedetti J, Neff C, Cioffi G, Waite KA, et al. CBTRUS statistical report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2017–2021. *Neuro Oncol.* 2024;26(Suppl 6):vi1–85. doi:10.1093/neuonc/noae145
4. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System. *Neuro Oncol.* 2021;23(8):1231–1251. doi:10.1093/neuonc/noab106
5. Yan H, Parsons DW, Jin G, McLendon R, Rasheed BA, Yuan W, et al. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med.* 2009;360(8):765–773. doi:10.1056/NEJMoa0808710
6. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, Hamou MF, de Tribolet N, Weller M, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005;352(10):997–1003. doi:10.1056/NEJMoa043331
7. Brennan CW, Verhaak RG, McKenna A, Campos B, Nounshmehr H, Salama SR, et al. The somatic genomic landscape of glioblastoma. *Cell.* 2013;155(2):462–477. doi:10.1016/j.cell.2013.09.034
8. Curran WJ Jr, Scott CB, Horton J, Nelson JS, Weinstein AS, Fischbach AJ, et al. Recursive partitioning analysis of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group malignant glioma trials. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85(9):704–710. doi:10.1093/jnci/85.9.704
9. Lacroix M, Abi-Said D, Fournay DR, Gokaslan ZL, Shi W, DeMonte F, et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg.* 2001;95(2):190–198. doi:10.3171/jns.2001.95.2.0190

10. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005;352(10):987–996. doi:10.1056/NEJMoa043330
11. Krex D, Klink B, Hartmann C, von Deimling A, Pietsch T, Simon M, et al. Long-term survival with glioblastoma multiforme. *Brain.* 2007;130(Pt 10):2596–2606. doi:10.1093/brain/awm204
12. Chambless LB, Kistka HM, Parker SL, Hassam-Malani L, McGirt MJ, Thompson RC. The relative value of postoperative versus preoperative Karnofsky Performance Scale scores as a predictor of survival after surgical resection of glioblastoma multiforme. *J Neurooncol.* 2015;121(2):359–64. doi.org/10.1007/s11060-014-1640-x
13. Stupp R, Taillibert S, Kanner A, Read W, Steinberg D, Lhermitte B, et al. Effect of tumor-treating fields plus maintenance temozolomide vs maintenance temozolomide alone on survival in patients with glioblastoma: A randomized clinical trial: A randomized clinical trial. *JAMA.* 2017;318(23):2306–16. doi.org/10.1001/jama.2017.18718

TABLAS, GRÁFICOS Y FIGURAS

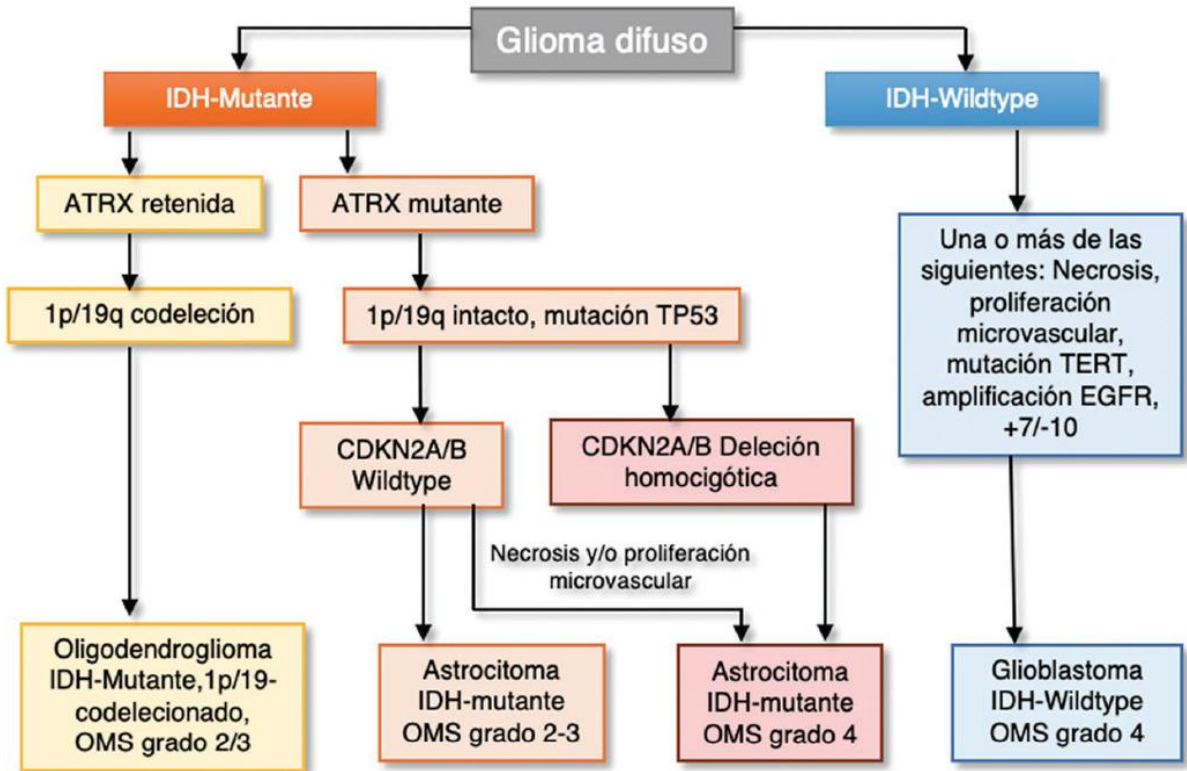


Figura 1. Clasificación molecular de gliomas difusos según OMS 2021 (4)

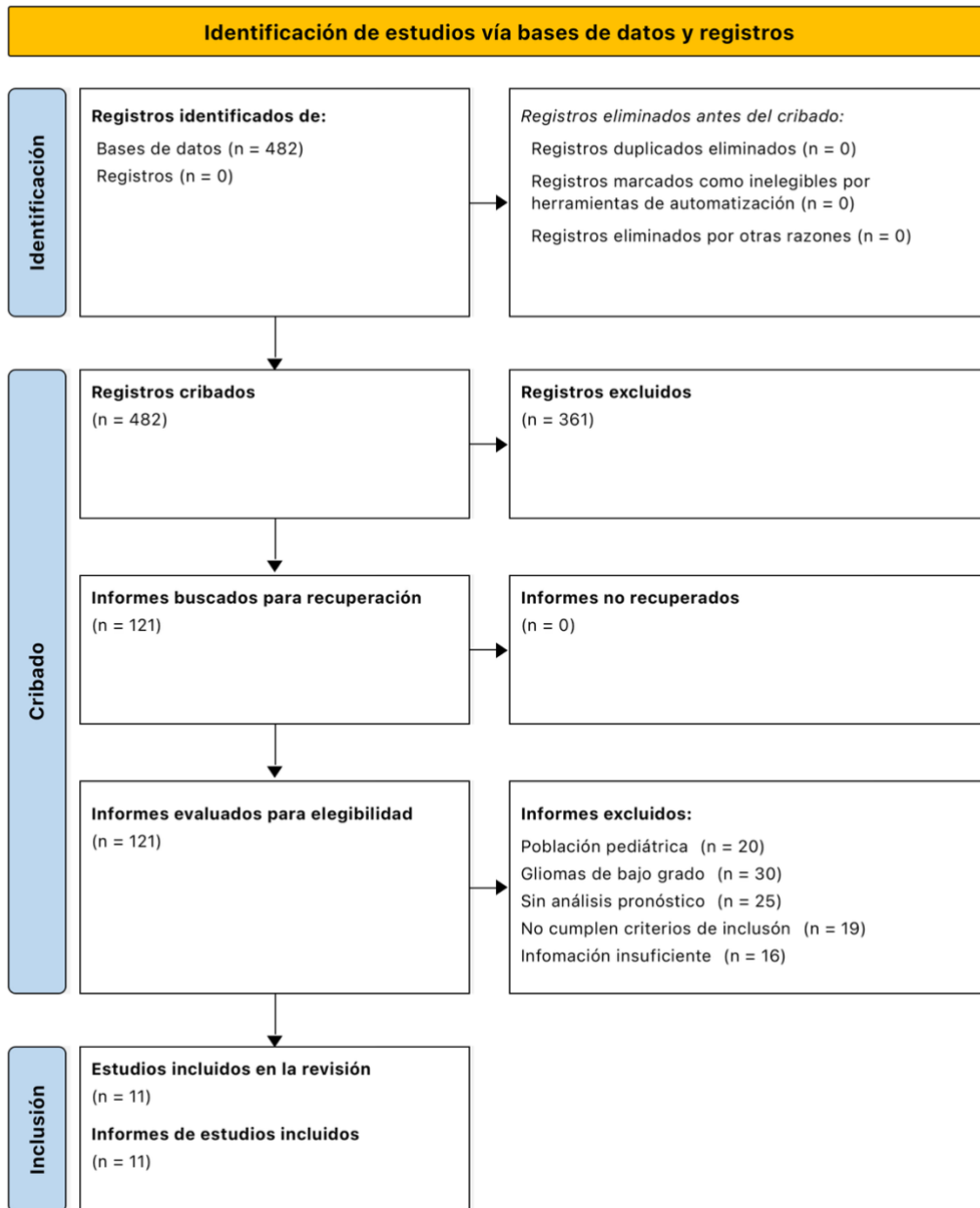


Figura 2. Proceso de selección de artículos

100	Normal, sin evidencia de enfermedad
90	Actividad normal. Síntomas menores
80	Actividad normal con esfuerzo. Algún síntoma
70	Se vale por sí mismo, pero no puede llevar una actividad normal
60	Requiere asistencia ocasional. Cuidados para la mayoría de las cosas
50	Requiere considerable asistencia y frecuente cuidado médico
40	Incapacitación. Requiere especial asistencia y cuidados
30	Muy incapacitado. Hospitalización. No muerte inmediata
20	Muy enfermo. Necesita tratamiento de soporte
10	Moribundo. Proceso de progresión rápido
0	Muerte

Tabla 1: Escala KPS

	FACTOR PRONÓSTICO	ASOCIACIÓN PRONÓSTICA
CLÍNICOS	Edad	Pacientes más jóvenes presentan mayor supervivencia global
	KPS	KPS \geq 70–80 se asocia a mejor supervivencia y tolerancia al tratamiento
	Síntomas iniciales	Déficits focales o crisis epilépticas pueden asociarse a peor pronóstico; evidencia limitada
	Recurrencia precoz	Recidiva < 3 meses tras cirugía se asocia a peor pronóstico
RADIOLÓGICOS	Tamaño tumor	Mayor volumen se asocian a menor supervivencia
	Localización	Tumores en áreas elocuentes o profundas se asocian a peor pronóstico
	Edema peritumoral	Edema extenso se relaciona con comportamiento más agresivo
QUIRÚRGICOS	Extensión de la resección	Resección completa o extensa se asocia a mayor supervivencia
	Preservación neurológica	La resección debe equilibrarse con la función neurológica
MOLECULARES	Mutación IDH	Mejor pronóstico y mayor supervivencia
	Mutación MGMT	Mejor respuesta a temozolomida y mayor supervivencia
	Mutación EGFR	Mayor agresividad tumoral
	Mutación promotor TERT	Peor pronóstico y fenotipo proliferativo

Tabla 2. Factores pronósticos (3,5-10)

	Población	Factor analizado	Resultado
Curran et al. 1993	Adultos con GBM	Edad, KPS, extensión de resección	Edad joven y KPS elevado se asocian a mayor supervivencia
Lacroix et al., 2001	416 pacientes con GBM	Extensión de la resección	La resección extensa mejora la supervivencia global
Stupp et al., 2005	GBM	Tratamiento adyuvante, MGMT	RT + temozolomida mejora la supervivencia global
Hegi et al., 2005	GBM	MGMT	Metilación del promotor MGMT predice mejor respuesta a temozolamida
Yan et al., 2009	Gliomas	IDH1 / IDH2	Mutación IDH asociada a mejor pronóstico
Brennan et al., 2013	GBM	EGFR/TERT	Alteraciones moleculares asociadas a mayor agresividad tumoral
Weller et al., 2015	Gliomas	Factores moleculares y clínicos	Confirma el valor pronóstico de edad, KPS y biomarcadores
Louis et al., 2016	Tumor del SNC	Factores histológicos	Define GBM como tumor de grado IV
Louis et al., 2021	Tumor del SNC	Factores moleculares	Introduce clasificación integrada histo-molecular
Krex et al., 2007	Supervivencia a largo plazo	Factores clínicos	Supervivencia excepcional en GBM
Price et al., 2024	Tumor del SNC	Epidemiología, supervivencia	Confirma baja supervivencia media del GBM

Tabla 3. Características de estudios incluidos

AÑO/FECHA	EVENTO CLÍNICO
Noviembre 2002	Diagnostico GBM frontal tras TAC por cefalea progresiva y alteraciones conductuales Primera cirugía: craneotomía frontal derecha con resección tumoral
Diciembre 2002	Recidiva tumoral precoz con empeoramiento clínico y efecto masa
20/12/2002	2º intervención: lobectomía frontal modificada con resección extensa
Enero 2003	Estudios funcionales PET-FDG cerebral
2004-2018	Seguimiento clínico y radiológico con RNM y TAC sin evidencia de recidiva tumoral
2020	Fallecimiento por evento trombótico sin incidencia de recurrencia del GBM

Tabla 4. Evolución clínica del paciente