

Medios diagnósticos y tratamientos actuales del glioblastoma multiforme

Diagnosis techniques and current treatments of multiform glioblastoma

Jonathan Lázaro Díaz Ojeda ^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-3485-3429>

Mónica de la Caridad Reyes Tápanes ² <https://orcid.org/0000-0002-7298-311X>

Lorien Rodríguez Sánchez ³ <https://orcid.org/0000-0001-5490-2286>

Enrique Marcos Sierra Benítez ⁴ <https://orcid.org/0000-0001-6321-6413>

¹ Estudiante de 2^{do} año de Medicina. Alumno Ayudante de Neurocirugía. Universidad de Ciencias Médicas de Matanzas. Facultad de Medicina Juan Guiteras Gener. Matanzas, Cuba.

² Estudiante de 2^{do} año de Medicina. Alumna Ayudante de Neurología. Universidad de Ciencias Médicas de Matanzas. Facultad de Medicina Juan Guiteras Gener. Matanzas, Cuba.

³ Estudiante de 2^{do} año de Medicina. Alumno Ayudante de Cirugía. Universidad de Ciencias Médicas de Matanzas. Facultad de Medicina Juan Guiteras Gener. Matanzas, Cuba.

⁴ Residente de 3^{er} año de Neurocirugía. Profesor Instructor. Centro Internacional de Restauración Neurológica (CIREN). La Habana, Cuba.

* Correspondencia. Correo electrónico: jonathand.est@infomed.sld.cu

RESUMEN

Fundamento: el glioblastoma multiforme constituye el tumor cerebral primario más común en adultos, con alto grado de malignidad, cuyas cifras de incidencia son alarmantes, tanto en el mundo como en Cuba y en particular en la provincia Matanzas. Esto, unido a sus bajos índices de supervivencia, motivó a que los autores consideraran necesaria una actualización acerca de los medios diagnósticos y técnicas terapéuticas para el manejo de esta enfermedad.

Objetivo: caracterizar las técnicas actuales más empleadas en el diagnóstico y tratamiento del glioblastoma multiforme.

Métodos: se realizó un análisis documental por vía automatizada acerca del glioblastoma multiforme, como parte de la cual fueron consultadas 50 de las fuentes bibliográficas más recientes sobre el tema, de las cuales 29 se utilizaron en la confección de la revisión.

Resultados: como técnicas diagnósticas fueron consideradas la angiografía cerebral, la to-

mografía axial computarizada, la resonancia magnética y sus derivadas. La mayoría de las fuentes consultadas coincidieron en que el tratamiento del glioblastoma multiforme debe incluir procedimientos quirúrgicos, radio y quimioterapéuticos eminentemente paliativos para prolongar la vida del paciente, donde la cirugía en todas sus variantes es el eslabón fundamental.

Conclusiones: a pesar de los avances más recientes en el proceder neuroquirúrgico, quimioterapéutico y radioterapéutico, los índices de supervivencia postquirúrgica son aún desesperanzadores. Se

trabajó en el campo de la investigación con el fin de encontrar tratamientos multimodales más efectivos y con menos repercusiones para el bienestar del paciente.

DeCS: GLIOBLASTOMA/cirugía; GLIOBLASTOMA/diagnóstico por imagen; GLIOBLASTOMA/radioterapia; GLIOBLASTOMA/tratamiento farmacológico; LITERATURA DE REVISIÓN COMO ASUNTO.

ABSTRACT

Background: multiform glioblastoma is the most common primary brain tumor in adults, with a high degree of malignancy, whose incidence figures are alarming, both in the world and in Cuba and particularly in the province of Matanzas. This, together with its low survival rates, motivated the authors to consider an update about the most current therapeutic means and techniques for the management of this entity.

Objective: to characterize the current techniques most used in the diagnosis and treatment of multiform glioblastoma.

Methods: an automated document analysis was performed on multiform glioblastoma, as part of which 50 of the most recent bibliographic sources on the subject were consulted, of which 29 were used in the preparation of this review.

Development: as diagnostic techniques were considered cerebral angiography, computed tomography, magnetic resonance imaging and its derivatives. Most of the sources consulted agreed that the treatment of multiform glioblastoma should include surgical, radio and chemo therapeutic eminently palliative procedures to prolong the life of the patient, where surgery in all its variants is the fundamental link.

Conclusions: despite the most recent advances in neurosurgical, chemotherapeutic and radio-therapeutic procedures, the rates of post-surgical survival remain hopeless. We work hard in the field of research in order to find more effective multimodal treatments and with less impact on the patient's well-being.

DeCS: GLIOBLASTOMA/surgery; GLIOBLASTOMA/diagnostic imaging; GLIOBLASTOMA/radiotherapy; GLIOBLASTOMA/drug therapy; REVIEW LITERATURE AS TOPIC.

<http://www.revprogaleno.sld.cu/>

INTRODUCCIÓN

Los gliomas constituyen las neoplasias que derivan de las células gliales, son los tumores primarios más comunes en el sistema nervioso central; representan entre el 30 y 40 % de todos los tumores intracraneales. ¹

Se reportan cada año más casos en hombres que en mujeres, con cifras que lo demuestran: 7,14 por cada 100 000 hombres en todo el mundo y 5,06 por cada 100 000 mujeres. ² Se estima que la incidencia de nuevos tumores cerebrales primarios en Estados Unidos es de 18 por cada 100 000, en una proporción hombre-mujer de 6:4, lo que arroja un resultado de 40 000 nuevos casos al año, de los cuales 22 000 son de alto grado. Comparado con otros países, Estados Unidos tiene la mayor cifra, con 13 000 muertes al año. ³

Ha sido bien establecido que el desarrollo de gliomas puede deberse a interacciones entre el medio ambiente y factores genéticos. Los factores de riesgo medioambientales incluyen la radiación electromagnética, algunos agentes infecciosos, condiciones alérgicas, el alcoholismo y el tabaquismo. Entre los factores genéticos asociados, se encuentran las mutaciones en la enzima isocitrato deshidrogenasa (IDH)

uno o dos. ⁴

La clasificación actual de los gliomas los divide en cinco grupos según su apariencia morfológica. Así, se consideran: tumores astrocitarios, oligodendrogiales, mixtos, ependimarios y de origen incierto. En particular, los primeros constituyen alrededor del 80 al 85 % de todos

los gliomas y pueden ser localizados o difusos.

⁵ Esta última categoría, hace referencia a tumores infiltrantes locales que pueden dispersarse a lugares distantes de su localización inicial y que tienen la capacidad de degenerar hacia formas más malignas con el paso del tiempo.

En este grupo se incluyen los astrocitomas de bajo grado o de grado II, que tienden a darse en niños y jóvenes, con una mediana de supervivencia de cinco a diez años; los astrocitomas anaplásicos o de grado III, cuya incidencia máxima de presentación se sitúa en torno a los 40 años, con una supervivencia de dos a tres años; y el glioblastoma multiforme (GBM) o de grado IV, más agresivo y frecuente en adultos, con una edad media de presentación en torno a los 53 años (Figura 1). ⁶



Figura 1. Glioblastoma multiforme o de grado IV. ²⁵

Válido aclarar que la gradación es otro de los criterios de clasificación empleados por la Organización Mundial de la Salud (OMS), que define a los tumores astrocíticos de alto grado

como grado III en base a su anaplasia y actividad mitótica y grado IV, si además muestran proliferación microvascular y necrosis (Figura 2).⁷

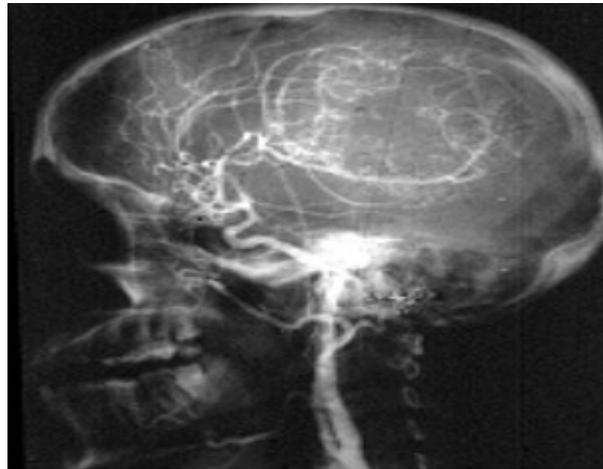


Figura 2. Angiografía carotídea de un glioblastoma multiforme.²⁵

Los gliomas malignos representan el 2 % de todos los tumores malignos en el adulto,⁸ y entre el 60 y 75 % de los tumores astrocíticos.⁹

En Cuba, hace más de tres décadas, los tumores malignos constituyen la segunda causa de muerte. Específicamente, el cáncer de encéfalo en 2018 tuvo una mortalidad de 617 casos, para una tasa ajustada entre 5,6 y 5,4 por cada 100 000 habitantes, para hombres y mujeres respectivamente.¹⁰

En Matanzas, entre 2017-2019 ingresaron 40 pacientes en el servicio de Neurocirugía del Hospital Docente Clínico Quirúrgico Comandante Faustino Pérez Hernández con el diagnóstico histológico de glioma de alto grado. Predominaron: el sexo masculino (65 %), las lesiones en el lóbulo frontal (25 %), el GBM (50 %) y la exéresis subtotal durante la cirugía (32,5 %).¹¹

Al GBM se le denomina multiforme dada su significativa heterogeneidad en los diferentes niveles: histopatológico, transcripcional y genómico.⁷ Este tipo de tumor es supratentorial, afecta a los hemisferios y lóbulos cerebrales, de preferencia temporales, es más frecuente en varones y tiende a sangrar. De hecho estudios refieren que el 10 % de las hemorragias intracraneales ocurren en el interior de un tumor cerebral entre los cuales el GBM se lleva el protagonismo.¹² De manera característica, muestra realce en anillo tras la administración de contraste.⁶

Al igual que otros tipos de tumores, la génesis del GBM queda determinada por la activación de oncogenes, la inactivación de genes supresores de tumores, supresión de genes de apoptosis y la desregulación de genes de reparación del ácido desoxiribonucleico (ADN).

La complejidad de estos gliomas de alto grado, dada por una gran variedad de lesiones genéticas en su patogenia, combinada con su supuesto contenido de una subpoblación de células madres, ha desembocado en uno de los tumores más difíciles de tratar.⁷ Y es que estudios sugieren su origen a partir de células progenitoras neurales responsables de poblar y repoblar los tumores, aunque todavía se continúan las investigaciones al respecto.

Los GBM primarios (cerca del 95 % de los casos) son más frecuentes en hombres de mayor edad y se presentan de manera aguda, de *novo*, sin evidencia de síntomas previos,¹³ mientras que los secundarios suelen presentarse en mujeres menores de 45 años, derivados de una transformación progresiva de astrocitomas de bajo grado. Se ha encontrado que alrededor del 70 % de los gliomas grado II se convierten en grado IV en un período de cinco a diez años a partir del diagnóstico.⁷

La historia clínica de la enfermedad suele ser corta (menos de tres meses, en más del 50 % de los casos), a menos que el tumor se desarrolle por la progresión de un astrocitoma de bajo grado (glioblastoma secundario).¹⁴

Las manifestaciones clínicas del GBM dependen de la edad del paciente, localización, tamaño de la lesión tumoral y la tasa de crecimiento tumoral; las más frecuentes incluyen cefalea progresiva,^{11,12,13,14} mareos, convulsiones (15 al 25 %), incremento de la presión intracraneana, déficits neurológicos focales (30 al 50 %) o cambios en la esfera mental (40 al 60 %). Como signos principales,

suelen observarse hemiparesia, alteraciones de la marcha y cambios de comportamiento, así como vómitos, pérdida de la visión, dolor y debilidad.¹⁵ Si el tumor se halla en el tronco encefálico, se describen síntomas asociados a pares craneales.⁷

El tratamiento habitual de un glioblastoma multiforme consiste en resección quirúrgica agresiva, radioterapia y quimioterapia (local o sistémica). A pesar de toda la disponibilidad terapéutica, como son los métodos de Tomografía de coherencia óptica, Cirugía guiada por fluorescencia (FGS), Craneotomía de vigilia, Terapia térmica intersticial (LITT) con láser para la ablación por Glioblastoma multiforme (GBM), Microscopía intraoperatoria confocal y Espectrometría de masas intraoperatoria (EM), el pronóstico es sombrío.^{16,17}

Después del diagnóstico, los pacientes tienen una supervivencia media de 15 meses y una tasa de supervivencia de dos años del 25 %, ^{16,17} en dependencia de la edad de presentación, por lo que ha sido la eterna hidra del neurocirujano. Este es el motivo por el cual en muchas ocasiones se decide la abstención terapéutica por la posibilidad de dejar secuelas al paciente, sobre todo, si está localizado en áreas elocuentes.⁶

Debido a la baja sobrevida, elevada incidencia e índices de malignidad de los gliomas de alto grado, en especial el GBM, a pesar de los avances neuroquirúrgicos de los últimos tiempos, los autores consideraron necesario la realización de una actualización de los medios terapéuticos más actuales para el manejo de

esta enfermedad, para lo cual se formularon la siguiente interrogante: ¿Qué técnicas diagnóstico-terapéuticas son utilizadas con más frecuencia y con mayores tasas de éxito en la actualidad para tratar el GBM?

Para dar respuesta a la misma, se plantearon como objetivo general de la revisión caracterizar algunas de las técnicas más actuales empleadas en el diagnóstico y tratamiento del glioblastoma multiforme.

MÉTODOS

Los autores buscaron acercarse a la literatura más reciente publicada sobre el tema del glioblastoma multiforme, para lo cual realizaron un análisis documental por vía automatizada. Se emplearon buscadores de confianza como Google académico, SciELO, Scopus y ClinicalKey, a partir de palabras claves como: glioblastoma multiforme, técnicas neuroquirúrgicas, radioterapia, quimioterapia. Se consultaron además, de forma manual, textos que pertenecen a la bibliografía complementaria de la carrera de Medicina.

Se tuvo en cuenta la información disponible en idioma español e inglés. Se consultaron 50 fuentes bibliográficas, de las mismas se emplearon 29 para la confección del artículo, de las cuales alrededor del 76 % corresponde a los últimos cinco años. El 55 % de estas últimas comprende fechas posteriores a 2016.

DESARROLLO

Diferentes estudios de imágenes se utilizan en la actualidad para hacer el diagnóstico presuntivo imagenológico del GBM. Si bien la angiografía cerebral y la tomografía axial computarizada (TAC) fueron la base del diagnóstico en el pasado, hoy en día la resonancia magnética (RM), la resonancia magnética funcional (RMf), la espectroscopia por resonancia magnética (MRS) y la tomografía por emisión de positrones (PET), proveen la posibilidad de realizar un diagnóstico más preciso y estudiar la relación de la lesión tumoral con respecto a áreas cerebrales funcionales, lo que contribuye a un mejor planteamiento quirúrgico y a una menor morbilidad postoperatoria.⁷

En el tratamiento del GBM se mencionan tres pilares fundamentales que tienen objetivos eminentemente paliativos para prolongar la vida del paciente: la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia.

El rol del tratamiento quirúrgico de los gliomas de alto grado (GAG) no es curar al paciente, sino prolongar y mejorar su sobrevivencia. La preparación preoperatoria es esencial. La RM, con o sin gadolinio, es fundamental para un diagnóstico diferencial preliminar, una decisión de cirugía y la planificación operatoria. El escáner con Talio SPECT, el escáner PET o la espectroscopia con RM pueden ayudar a la determinación de un tumor de alto grado.^{3,4,5,6}

El tratamiento para el GBM depende del tipo, tamaño, grado y ubicación del tumor, así como de la edad del paciente, el estado de salud general, sus preferencias y los factores

relativos a la disponibilidad de los recursos. Además de las medidas para extirpar el tumor, el tratamiento también puede suponer el consumo de medicamentos para reducir los signos y síntomas del tumor, como esteroides para reducir la inflamación y aliviar la presión en las zonas afectadas del cerebro. ¹⁸

La medicación preoperatoria, por lo general utilizada, consiste en la administración de corticoides (dexametasona) 4 mg cada 6-8 horas, comenzando 48 horas previas a la cirugía, en pacientes con edema cerebral adyacente. Se recomienda la utilización de anticonvulsivantes como la fenitoína en pacientes sometidos a craneotomía. ^{3,4,5,6}

La cirugía para eliminar la mayor cantidad posible del tumor, por lo general, es el primer paso. En un número mínimo de los casos, los gliomas son pequeños y fáciles de separar del tejido cerebral sano, lo que hace posible su extracción quirúrgica completa. En general, no pueden separarse del tejido circundante o están ubicados cerca de las áreas sensibles en el cerebro. Esto hace que la cirugía sea ries-

gosa, por lo cual el médico extrae la mayor cantidad del tumor en tanto sea seguro. Incluso una porción puede ayudar a reducir los signos y síntomas. ¹⁸

En algunos casos, los neuropatólogos pueden analizar las muestras de tejido extraídas por un cirujano e informar los resultados mientras la cirugía está en curso. Se puede usar una variedad de tecnologías y técnicas quirúrgicas para asistir al neurocirujano de modo que proteja la mayor cantidad de tejido cerebral sano posible mientras extrae el tumor, incluida la cirugía cerebral asistida por computadora, cirugía cerebral con paciente despierto, las resonancias magnéticas intraoperatorias y el láser. ¹⁸ En pacientes con GBM la cirugía, sea una biopsia estereotáxica o una resección tumoral, tiene como finalidad establecer el diagnóstico en el primer caso y en el segundo, la citorreducción tumoral o la exéresis total. ⁷

Entre las técnicas quirúrgicas más utilizadas se encuentran:

Biopsia estereotáxica (Figura 3).



Biopsia estereotáxica. Se aspira una pequeña parte del tumor a través de una aguja en un sistema de vacío. La estructura en torno a la cabeza del paciente asegura el eje correcto hacia el objetivo.

Figura 3. Glioblastoma (GB) con edema perilesional (E). ²⁵

Se trata de una técnica empleada en neurocirugía que precisa de la introducción de un aparato externo para guiar una sonda u otro instrumento hasta un objetivo definido y específico en el sistema nervioso central, indicado en pacientes con tumores localizados en áreas elocuentes o inaccesibles del cerebro, pequeños tumores con déficits neurológicos mínimos y en pacientes en condiciones clínicas precarias que contraindiquen el uso de anestesia.¹⁴

La decisión quirúrgica es más compleja en el caso de los pacientes a quienes se les detectan temprano las lesiones. Esto significa que acuden con síntomas mínimos y pocos elementos al examen físico. En la neuro imagen pueden tener lesiones en áreas importantes del cerebro que puedan dañarse tras grandes cirugías resectivas. Otro elemento importante es el papel de las características moleculares de cada glioma. En específico, cuando se hace la determinación de la metilación del promotor de la enzima metil guanina metiltransferasa (MGMT), el rol de la resección tumoral puede pasar a un segundo plano.¹⁹

Esto significa, por ejemplo, que al realizar solo una biopsia y determinar los niveles de MGMT, se puede, en algunos pacientes, lograr mayores beneficios con la quimioterapia que con la resección quirúrgica.

Por otro lado, predominan los estudios que plantean que se debe indicar solo la biopsia para las lesiones difusas del tallo que aparentan comportarse como una lesión de alto grado. A su vez, recomiendan el estudio

primero mediante la RM y el empleo de la biopsia para aquellos casos en los que hay lesiones indeterminadas en ella, presentaciones inusuales, o donde sea necesario para algún protocolo. Se sugiere, además, por la seguridad del paciente, el uso de métodos estereotáxicos.^{20,21}

Citorreducción:

La descompresión del efecto de masa es un objetivo quirúrgico e influencia la supervivencia sintomática, pero existe controversia sobre si la extensión de la resección influye en la supervivencia o el tiempo de progresión de los GBM. En general, hay consenso en que la reducción de la carga tumoral sí ayuda y que la resección quirúrgica de nuevo diagnóstico es el primer paso esencial en el tratamiento.^{20,21,22} No obstante, la mayoría de los ensayos que estudian el impacto de la resección quirúrgica sobre la biopsia son retrospectivos y de poblaciones pequeñas.²³

En cuanto a la técnica operatoria varios son los puntos que el neurocirujano debe tener en cuenta. La posición de la cabeza es muy importante, debe elevarse por encima del nivel cardíaco para permitir un adecuado drenaje venoso. Por otro lado, la rotación cefálica deberá proveer la mejor exposición de la lesión tumoral. Al conocer el tipo y la localización del tumor es importante considerar la posibilidad de que el paciente con un glioma maligno pueda requerir una segunda intervención quirúrgica, ya sea por recidiva, radionecrosis, o una nueva biopsia, por lo que se requieren incisiones amplias.⁷

Se recomienda una craneotomía amplia para no limitar la disección tumoral, puesto que, ante la presentación de edema, el parénquima puede herniarse y lesionarse contra los bordes de la craneotomía, desencadenando hemorragia e isquemia. La apertura y el cierre de la duramadre son puntos críticos en la cirugía, sobre todo el cierre, puesto que se debe tener en cuenta que el paciente va a recibir radioterapia postoperatoria, quimioterapia u otra terapia adyuvante, por lo que es importante su cierre hermético para evitar fístulas de LCR.

Si el cerebro está edematizado se recomienda realizar una plástica meníngea con periostio.⁷

Entre los pacientes en los que no se debe realizar citorreducción están aquellos con lesión con compromiso lobar extenso en el hemisferio dominante, gliomas en alas de mariposa, tumores infiltrativos, gliomas multicéntricos.¹⁴

Imágenes intraoperatorias:

La navegación sin marco estereotáxico es de mucha ayuda para la resección del tumor, esta tecnología incorpora una RM intraoperatoria (RMI) obtenida preoperativamente, con marcadores de referencia que se dejan en el lugar del cuero cabelludo. En la sala de operaciones estos marcadores pueden ser registrados en referencia con un marco que se visualiza a través de un computador y mediante un aparato óptico, ondas electromagnéticas o brazos mecánicos. Esta tecnología permite al cirujano visualizar los puntos en el cuero cabelludo y en el cráneo y compararlos con la RMI, lo que ayuda a planear una craneotomía y una pequeña incisión localizada.^{3,24}

Cirugía guiada por fluorescencia (FGS):

Moore GE citado por Sierra Benítez EM et al.²⁵ en 1948 aplicaron por primera vez un marcador fluorescente exógeno para reseccionar tumores cerebrales. Unos 44 estudios clínicos han usado ácido 5 aminolevulínico (5-ALA) para la cirugía del glioma; estos han demostrado un grado de resección tumoral (GTR) del 65 % con 5-ALA en comparación con el GTR del 35 % para el grupo sin el fluoróforo. Además, se logró un aumento en la supervivencia de tres a ocho meses.

5 ALA es un precursor bioquímico natural del hemo que se metaboliza mediante una serie de reacciones enzimáticas a protoporfirina IX, es significativamente más alta en el tejido maligno que en el cerebro normal, su administración debe ser 3 horas antes de la inducción de la anestesia, la dosificación recomendada es de 20 mg de clorhidrato de 5-ALA por kg, tras la ingestión es captado por el tejido tumoral y sufre un metabolismo intracelular que da lugar a porfirinas.¹⁴

La fluorescencia por 5 ALA se obtiene al estimular al paciente tratado con 5 ALA antes de la intervención con una luz violeta de 440 nm y observar la presencia de fluorescencia roja, emitida por las células tumorales que han absorbido la 5 ALA y la han transformado en protoporfirina IX. Esta técnica permite distinguir el tumor del cerebro, lo que suele ser imposible con la luz normal del microscopio operatorio.²⁴

Craneotomía de vigilia (CV) (Figura 4).

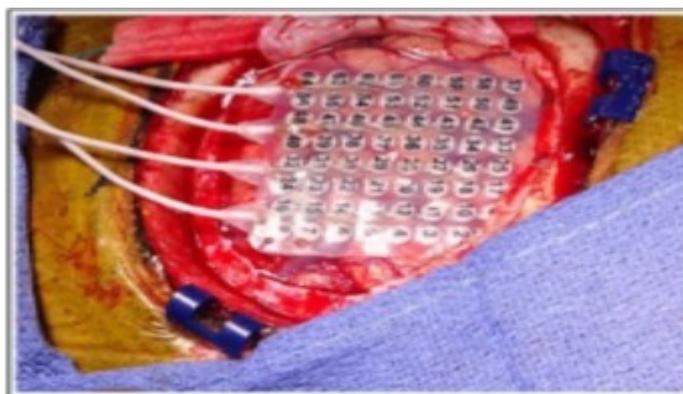


Figura 4. Craneotomía de vigilia. Mapeo cortical de áreas elocuentes por electrodos. ²⁵

Hay casos durante la craneotomía despierta repetida donde el tumor puede desplazar las áreas elocuentes debido a la plasticidad cerebral; por lo tanto, el cirujano no puede confiar en la imagen de RM y la anatomía en sí misma para la extensión de la resección. El mapeo cortical de estas representa el método más preciso para cumplir el objetivo quirúrgico de no agregar déficit o incluso mejorar funciones previamente afectadas; esto último, a menudo resulta difícil puesto que los GBM provocan muerte del tejido cerebral que invaden. ²⁵

Se realiza mediante un dispositivo de estimulación bipolar, con grillas, tiras o bandas. El primer método se utiliza para mapeo intraoperatorio motor o de lenguaje, mientras que el segundo permite el monitoreo más detallado de las funciones a estudiar fuera del ámbito del quirófano, para luego realizar la resección de la lesión con margen de seguridad. ⁷

En un informe clínico de 2017, los pacientes sometidos a CV tuvieron una resección total

más amplia, además de presentar un mejor estado funcional postoperatorio y una reducción de las morbilidades postoperatorias en comparación con los pacientes sometidos a anestesia general para la resección de los gliomas localizados en áreas elocuentes (93,3 % vs. 81,1 %). ²⁶

Lau D et al. ¹⁶ en 2017, evaluaron la precisión de los límites quirúrgicos proporcionados por CV y encontraron una precisión general de 79,6 % de la percepción intraoperatoria de la resección total o subtotal lograda bajo anestesia general.

Tomografía de coherencia óptica (TCO):

Constituye una técnica no invasiva basada en la interacción de la emisión de luz y el tejido que ilustra las adquisiciones de imágenes en dos y tres dimensiones en un mapa codificado por colores. Con TCO, es posible capturar imágenes de mayor resolución desde estructuras más profundas en tejidos (hasta 2 mm, más o menos). Además de, ilustrar la hiper celularidad del tumor, también identifica áreas

necróticas que se muestran como señales hipointensas en el mapa. La angiogénesis tumoral, así como el flujo sanguíneo cerebral.²⁷

Terapia térmica intersticial (LITT) con láser para la ablación por GBM:

Terapia termocoaguladora en la que la radiación láser se transmite por vía percutánea a un tejido que causa necrosis generada por el calor y, por tanto, ablación de la lesión dirigida. Esta coagula el tejido mediante la transmisión selectiva de la energía del láser focal con hipertermia intersticial. Un estudio multicéntrico evaluó 34 GBM consecutivos de difícil acceso tratados con LITT en tres instituciones diferentes de los EE.UU. Encontró una relación significativa entre el efecto citorreductor de la hipertermia y la supervivencia. Todos los pacientes habían recibido temozolamida (TMZ) y mostraron una supervivencia media de 9,4 meses; sin embargo, con LITT, su supervivencia media aumentó a 11,2 meses.¹⁷

Microscopía intraoperatoria confocal:

La endomicroscopía confocal del infrarrojo cercano (NIR) se utilizó por primera vez para delimitar el GBM infiltrativo in vivo como modelo preclínico en roedores. El estudio determinó que la longitud de onda NIR combinada con verde de indocianina detecta la fluorescencia de las células tumorales. Se encontró que la identificación de citoarquitecturas de los diferentes tumores a partir de imágenes con focales intraoperatorias es coherente con los resultados de la enfermedad.²⁸

Espectrometría de masas intraoperatoria (EM):

Es una técnica analítica que identifica y caracteriza las moléculas según su masa y patrones de fragmentación a escala nanométrica. Al utilizar una tecnología de desorción/ionización por láser asistida por matriz, la EM es un enfoque importante para investigar la disposición espacial de moléculas en tejidos biológicos de una manera sensible y específica. Los cirujanos pueden usarlo como guía en tiempo real para delinear tumores mediante la adquisición de información molecular compleja. Los datos preliminares de 10 pacientes demostraron una sensibilidad global del 93 % y una especificidad del 83 % de la demarcación quirúrgica a través de una estimación del alto porcentaje de células tumorales proporcionado por cirugía estereotáxica más EM.^{16,26}

Radioterapia:

La radioterapia (RT), por lo general, sigue a la cirugía en el tratamiento del GBM. La radiación utiliza haces externos de alta energía, como los rayos X o protones, para eliminar tumores. El tipo de glioma, su grado y otros factores de pronóstico se consideran para determinar el período y tipo de radioterapia a recibir. Un oncólogo radioterapeuta trabajará de cerca con los otros médicos para planificar y coordinar el tratamiento más adecuado.

Entre las opciones, se incluyen:¹⁸

- Uso de computadoras para enfocar el envío del tratamiento con radiación a la ubicación exacta del tumor. Las técnicas incluyen radioterapia de intensidad modulada y radioterapia conformada tridimensional (3D).

- Uso de protones en lugar de radiografías como fuente de radiación, que libera la radiación solamente cuando los haces de protones alcanzan el tumor, lo que ocasiona menos daño al tejido circundante que los rayos X.

- Uso de varios haces de radiación para proporcionar una forma muy enfocada de tratamiento de radiación. Aunque esta técnica se denomina radioterapia estereotáctica, no implica una cirugía tradicional. Cada haz de radiación no es en particular potente pero el punto donde todos los haces se reúnen recibe una dosis muy grande para eliminar las células tumorales en un área muy pequeña.

Existen diferentes tipos de tecnología utilizada en la radiocirugía para distribuir la radiación y tratar los tumores cerebrales, como el bisturí de rayos gamma o el acelerador lineal. Los efectos secundarios dependen del tipo y la dosis de radiación e incluyen cansancio, dolores de cabeza e irritación en el cuero cabelludo.¹⁸

En Cuba, el protocolo de tratamiento vigente en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR) propone una dosis máxima de 60 Gray (Gy) con Cobalto 60, en un período de seis semanas, como tratamiento adyuvante a la cirugía, para pacientes adultos. Luego, se indica la inmunoterapia con el anticuerpo monoclonal nimotuzumab, que logra extender la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión, con alto grado de seguridad para el paciente. Sin embargo, la mediana de supervivencia para estos pacientes que reciben todas las modalidades terapéuticas, resulta baja.^{20,23}

Quimioterapia:

Usa medicamentos por vía oral o intravenosa para eliminar las células del tumor. De forma sistémica, se emplea con un agente o la combinación de varios, tales como: irinotecan, nitrosiureas, TMZ, PCV (procarbazina, CCNU y vincristina), ciclofosfamida y agentes basados en platino.¹⁴

La TMZ en combinación con radioterapia y a la presencia del estado de metilación del promotor MGMT, tras una resección lo más completa posible, se ha convertido en el tratamiento estándar para el GBM, dado que por vía oral cruza en un 35 % la barrera hematoencefálica. Esta añade un grupo metilo a las posiciones O6, N3, y N7 de la guanina en el ADN, que ocasiona un ciclo inservible del sistema de reparación en apareamientos erróneos en las células tumorales conducente a la apoptosis.¹⁴

Por su parte, la local se indica en casos con resección macroscópicamente completa. Algunos de los efectos secundarios frecuentes son náuseas y vómitos, dolores de cabeza, pérdida de cabello, fiebre y debilitación y dependen del tipo y la dosis.¹⁸

Tratamientos innovadores:

La investigación del cáncer cerebral es un campo de estudio muy activo. Los investigadores aún buscan nuevas formas de administrar medicamentos para ello, como bombas que liberan un flujo lento y continuo de quimioterapia (administración mejorada por convección).

En otro tipo de terapia, se utiliza una tecnolo-

gía denominada campos de tratamiento tumoral (*Optune*) mediante la cual se envían campos eléctricos al cerebro, que ayuda a detener la proliferación de las células cancerosas. *Optune* es un dispositivo portátil y se utiliza en combinación con TMZ para el tratamiento de glioblastomas recientemente diagnosticados en adultos.¹⁸

La terapia con obleas biodegradables (*Gliadel*) consiste de un disco implantado en el lugar de la resección quirúrgica, que sirve para liberar la quimioterapia al tejido tumoral que permanece tras la cirugía. Además, en la terapia con nanopartículas, las partículas con un área de superficie inusualmente alta transportan la quimioterapia a través de la barrera hematoencefálica directamente al tumor.¹⁸

Diversos meta-análisis han sugerido que los resultados de la quimioterapia adyuvante aumentó del 6-10 % la tasa de supervivencia a un año.¹⁴

Para los casos con GBM de nueve a doce meses, con una tasa de supervivencia estimada a los cinco años, es de un 5 %. El grado de resección tumoral se considera el factor predictivo de mayor fuerza en la supervivencia, aunque existen controversias en relación con esto. El tratamiento multimodal es la alternativa que ha mostrado los mejores resultados; la cirugía es el procedimiento más importante en la mayoría de los casos.^{20,21,22,23}

Estudios demuestran que existen factores asociados al buen índice de supervivencia en pacientes sometidos a los diversos procedimientos

terapéuticos relativos al GBM, tal es el caso de los siguientes:¹⁴

- Paciente menor de 50 años.
- Buena puntuación en la escala de Karnofsky.
- Localización del tumor en área no elocuente.
- No presencia de tumor en estructuras profundas del cerebro.
- La resección quirúrgica inicial mayor al 95 %.
- La hipermetilación de la MGMT promotor.

CONCLUSIONES

El glioblastoma multiforme es el tumor primario del sistema nervioso central más frecuente en adultos, altamente invasivo y maligno. En el diagnóstico de este se utilizan técnicas radiológicas como: tomografía axial computarizada, espectroscopia por resonancia magnética, tomografía por emisión de positrones y resonancia magnética.

En cuanto al tratamiento, las diferentes técnicas neuroquirúrgicas son fundamentales para lograr la resección completa con márgenes de seguridad oncológica y la menor afectación sobre el tejido cerebral sano. Estos procedimientos deben estar acompañados de terapias adyuvantes, donde la radioterapia de 60 G y de RT con Cobalto 60, así como la quimioterapia con temozolamida, reportan los mejores resultados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. de Robles P, FiestK M, Frolkis AD, Pringsheim T, Atta C, St Germaine-Smith C. The worldwide incidence and prevalence of primary brain tumors: a systematic review and meta-analysis. *Neuro Oncol* [Internet]. 2014 [citado 06 May 2019];17(6):776-783. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4483114/>.
2. Shofty B, Constantini S, Bokstein F, Ram Z, Ben-Sira L, Freedman S, et al. Optic pathway gliomas in adults. *Neurosurgery* [Internet]. 2013 [citado 06 May 2019];74(3):273-9. Disponible en: <https://academic.oup.com/neurosurgery/articleabstract/74/3/273/2447594?redirectedFrom=PDF>
3. Quiñones Hinojosa A. Schmidek y Sweet. Técnicas Neuroquirúrgicas Operatorias. *indicaciones, métodos y resultados*. 6^{ta} ed. España: AMOLCA; 2017.
4. Kurian KM, Haynes HR, Crosby C, Hopkins K, Williams M. IDH mutation analysis in gliomas as a diagnostic and prognostic biomarker. *Br J Neurosurg*. 2013;27(4):442-5.
5. Sinning M. Clasificación de los tumores cerebrales. *Rev Med Clin Condes* [Internet]. 2017 [citado 06 May 2019];28(3):339-342. Disponible en: <https://www.elsevier.es/index.php?p=revista&pRevista=pdf-simple&pii=S0716864017300597>
6. Aмоса Delgado M. Manual CTO de Medicina y Cirugía. Neurología y neurocirugía. 9^{na} ed. Madrid: CTO Editorial; 2011.
7. Sánchez González F, Zaninovich R. Gliomas de alto grado II. En: Basso A, Carrizo G, Mezzadri JJ, Goland J; Socolovsky M, editores. Neurocirugía. Aspectos clínicos y quirúrgicos. Rosario: Corpus Libros Médicos y Científicos, 2010.p.235-245.
8. Bracci S, Donadey L, Hitchcock K, Duran A, Navarro S, Chevalier A, et al. Role of Irradiation for Patients over 80 Years Old with Glioblastoma: a Retrospective Cohort Study. *J Neuro Oncology* [Internet]. 2016 [citado 06 May 2019];129(2):347-353. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27311728>
9. Berenguer Daizé C, Astorgues Xerri L, Odore Elodie C, Mylène Cvitkovic E, Noel K. OTX015 (MK-8628), a Novel BET Inhibitor, Displays in Vitro and in Vivo Antitumor Effects Alone and in Combination with Conventional Therapies in Glioblastoma Models. *Int J Cancer* [Internet]. 2016 [citado 06 May 2019];139(9):2047-55. Disponible en: <http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/es/mdl-27388964>
10. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud 2018. La Habana [Internet]. 2019 [citado 06 May 2019]. Disponible en: http://files.sld.cu/dne/file/2016/04/Anuario_2018_electronico-1.pdf
11. Servicio de Neurocirugía. Archivo Hospital Docente Clínico-Quirúrgico Provincial de Matanzas Cmdt. Faustino Pérez Hernández. 2017-2019.
12. Maya Entenza CM. Urgencias neurológicas. 2^{da} ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2015.

13. Gómez Vega JC, Ocampo Navia MI, Feo Lee O. Epidemiología y caracterización general de los tumores cerebrales primarios en el adulto. *Univ Med*. 2019; 60(1): 1-14.
14. Morales Torres LM. Glioblastoma multiforme grado IV [Tesis]. Ecuador: Universidad Técnica de Ambato; 2016 [citado 06 May 2019]. Disponible en: <https://repositorio.uta.edu.ec/jspui/bitstream/123456789/23861/2/Morales%20Torres%20Liliana%20Marisol.pdf>
15. Posti J, Bori M, Kauko T, Sankinen M, Nordberg J, Rahi M, et al. Presenting symptoms of glioma in adults. *Acta Neurol Scand* [Internet]. 2014 [citado 06 May 2019];131(2):88-93. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/266206411_Presenting_symptoms_of_glioma_in_adults
16. Lau D, Hervey-Jumper SL, Han SJ, Berger MS. Intraoperative perception and estimates on extent of resection during awake glioma surgery: Overcoming the learning curve. *J Neurosurg* [Internet]. 2017 [citado 06 May 2019];128(5):1-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/m/pubmed/28731401>
17. Slob J, Díez Valle R, Galván J. Análisis coste-efectividad de la cirugía del glioma maligno guiada por fluorescencia con ácido 5-aminolevulínico. *Neurología (Barc)* [Internet]. 2015 [citado 06 May 2019];30(3):163-168. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-295-articulo-analisis-coste-efectividad-cirugia-del-glioma-S0213485313002867>
18. Glioma care at Mayo Clinic. Glioma: diagnosis and treatment [Internet]. Jacksonville: Mayo Foundation for Medical Education and Research; 2018 [citado 06 May 2019]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/glioma/diagnosis-treatment/drc-20350255>
19. Bailey MH, Tokheim C, Porta Prado E, Sengupta S, Bertrand D, Weerasinghe A, et al. Comprehensive Characterization of Cancer Driver Genes and Mutations. *See Cell* [Internet]. 2018 [citado 06 May 2019];174(4):371-385. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6029450/>.
20. Solomon Cardona MT. Eficacia y seguridad en el tratamiento combinado de cirugía, radioterapia y nimotuzumab en pacientes con gliomas de alto grado de malignidad [Tesis Doctoral]. La Habana: Facultad de Ciencias Médicas Calixto García; 2015 [citado 06 May 2019]. Disponible en: <http://tesis.sld.cu/index.php?P=FullRecord&ID=588>
21. Krivosheya D, Prabhu SS, Weinberg JS, Sawaya R. Technical principles in glioma surgery and preoperative considerations. *J Neuro Oncol* [Internet]. 2016 [citado 06 May 2019];130(2):243-52. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11060-016-2171-4>
22. Brown TJ, Brennan MC, Li M, Church EW, Brandmeir NJ, Sawaya R, et al. Association of the extent of resection with survival in glioblastoma: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* [Internet]. 2016 [citado 06 May 2019];2(11):1460-9.

Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6438173/>.

23. Solomón Cardona MT, Ardisana Santana E, Cabrera Guillot E. Controversias en el tratamiento quirúrgico de los gliomas lobares de alto grado. Rev Cubana Neurol Neurocir [Internet]. 2018 [citado 06 May 2019];8(1):1-20. Disponible en: <http://www.revneuro.sld.cu/index.php/neu/article/view/269>

24. Concha E, Besa P, Gutiérrez J. Manejo de los tumores cerebrales astrocíticos y oligodendrogliales. Rev Med Clin Condes [Internet]. 2019 [citado 06 May 2019];28(3):392-400. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28327900>

25. Sierra Benítez EM, León Pérez MQ. Avances neuroquirúrgicos y biología molecular en el tratamiento del Glioblastoma multiforme. Rev Med Electrónica [Internet]. 2018 [citado 06 May 2019];40(4). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S168418242019000501230&lng=es

26. Eseonu CI, Rincon Torroella J, Re Faey K, Lee YM, Nangiana J, Vivas Buitrago T, et al. Awake craniotomy vs. craniotomy under general anesthesia for peritumoral gliomas: Evaluating perioperative complications and extent of resection. Neurosurgery [Internet]. 2017 [citado 06 May 2019];81:481-489. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27310651>

27. Kut C, Chaichana KL, Xi J, Raza SM, Ye X, McVeigh ER, et al. Detection of human brain cancer infiltration ex vivo and in vivo using quantitative optical coherence tomography. Sci Transl Med [Internet]. 2015 [citado 06 May 2019];7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4482228/>.

28. Castle M, Nájera E, Samprón N, Bollar A, Urreta I, Urculo E, et al. Biopsia cerebral estereotáctica sin marco: capacidad diagnóstica y complicaciones. Neurocirugía [Internet]. 2014 [citado 06 May 2019];25(2):56-61. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4770199>

CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

Todos los autores han participado en la concepción, diseño, recolección de datos, revisión crítica del artículo y aprobación de la versión final, análisis e interpretación de los resultados y aprobado la versión final.

Recibido: 07/02/2020

Aprobado: 19/06/2020