

CARACTERIZACIÓN CLÍNICA DEL GLIOBLASTOMA MULTIFORME EN ADULTOS

Autores:

Karina Marcela Forero Rey

Leidy Viviana Archila Guerrero

*Semillero de Investigación HYGEA, Departamento de Medicina, Universidad de
Pamplona*

UNIVERSIDAD DE PAMPLONA

FACULTAD DE SALUD

MEDICINA

CÚCUTA

2021

CARACTERIZACIÓN CLÍNICA DEL GLIOBLASTOMA MULTIFORME EN ADULTOS

Autores:

Karina Marcela Forero Rey

Leidy Viviana Archila Guerrero

*Semillero de Investigación HYGEA, Departamento de Medicina, Universidad de
Pamplona*

Nombre del Tutor:

Disciplinar: MD. Enrique Antolínez. Especialista en neurocirugía.

Metodológico: Dr. Alejandro Oses Gil

UNIVERSIDAD DE PAMPLONA

FACULTAD DE SALUD

MEDICINA

CÚCUTA

2021

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	5
EL PROBLEMA	12
OBJETIVOS	13
ANTECEDENTES	14
MARCO CONCEPTUAL.....	15
METODOLOGÍA.....	17
MARCO TEÓRICO.....	20
GENERALIDADES TUMORES CEREBRALES Y DEL SISTEMA NERVIOSO	
CENTRAL Y GLIOBLASTOMA MULTIFORME	20
CARACTERIZACIÓN SOCIODEMOGRÁFICA.....	21
ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO	22
LOCALIZACIONES	31
MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	32
DIAGNÓSTICO	34
TRATAMIENTO.....	44
PRONÓSTICO	73
RESULTADOS	77

OBJETIVO 1: Determinar la incidencia y la caracterización sociodemográfica de los pacientes con esta patología.....	77
Incidencia del glioblastoma multiforme a nivel global:.....	77
Caracterización sociodemográfica	78
OBJETIVO 2: Identificar la etiología y los principales factores de riesgo de los pacientes con esta patología.....	80
Etiología	80
Factores de riesgo:	81
OBJETIVO 3: Identificar las localizaciones y las manifestaciones clínicas de mayor frecuencia en pacientes con esta patología.	83
Localizaciones	83
Manifestaciones clínicas	85
OBJETIVO 4: Reconocer los métodos diagnósticos más efectivos y novedosos usados en pacientes con esta patología.	86
OBEJTIVO 5: Definir los tratamientos médicos y farmacológicos e intervenciones quirúrgicas más eficaces usados en pacientes con esta patología	96
OBJETIVO 6: Indagar el pronóstico de los pacientes con esta patología	108
CONCLUSIONES.....	111
REFERENCIAS	112
ANEXOS.....	117

INTRODUCCIÓN

El glioblastoma multiforme es el tumor cerebral primario del sistema nervioso central (SNC) más frecuente y agresivo, es más frecuente en hombres con un 55%, afecta más a blancos que a hispanos y se asocia con la más baja sobrevida de todos los cánceres en humanos. A pesar del tratamiento agresivo multimodal que comprende la resección quirúrgica, quimioterapia local y sistémica, menos del 3% de todos los pacientes con diagnóstico de glioblastoma sobreviven más de cuatro años y la sobrevida media está en el rango entre los 6 y 12 meses. Es por esta razón que la investigación de posibles tratamientos ha venido en ascenso en los últimos años. (3, 5, 6, 8)

Su incidencia en Europa oscila entre 3 y 4 casos por 100.000 habitantes, y representa 25% de todos los tumores del sistema nervioso central, 50% de los tumores primarios, entre 12%-15% de las neoplasias intracraneales y más del 60% de los tumores astrocíticos. Son tumores agresivos clasificados según la OMS como grado IV, el pico de incidencia por edad varía entre los 40 y 70 años. (1, 2).

En cuanto a su fisiopatología, es un tumor que con mayor frecuencia afecta los hemisferios cerebrales, sin embargo, pueden comprometer cualquier estructura neuroanatómica, y su crecimiento infiltrativo es extremadamente rápido. Scherer fue el primero en clasificar, en 1940, el glioblastoma multiforme en tumor primario o secundario. En la actualidad, se maneja esta clasificación; la mayoría son tumores primarios (de novo) y menos del 10% emergen de un tumor de bajo grado de malignidad (secundario). (1, 2, 4, 6)

Los GBM primarios aparecen sin que existan lesiones precedentes, son más frecuente en edad avanzada (edad media de 60 años) y su evolución es breve debido al rápido

crecimiento tumoral. Se puede ver con frecuencia en síndromes como la neurofibromatosis tipo 1, von Hippel Lindau y Li-Fraumeni. La base del tratamiento es la cirugía, pero, a pesar de las amplias resecciones que se realizan para extirpar el tumor, no se ha visto que lleve a la curación del paciente. Hace algunos años se implementó la radioterapia como terapia coadyuvante y los estudios recientes apoyan la quimioterapia, en especial, la temozolamida, cuando el paciente presenta recidivas tumorales (6, 7). Los GBM secundarios surgen como progresión de astrocitomas de bajo grado (astrocitoma difuso o astrocitoma anaplásico) y afectan a pacientes jóvenes. Su evolución es más lenta, y la sobrevida media es significativamente superior debido a la menor edad del debut y al crecimiento tumoral más lento. Ambas entidades constituyen enfermedades distintas que evolucionan a través de vías moleculares diferentes, también se ha visto relacionado con síndromes como Li-Fraumeni y neurofibromatosis tipo 1. (1, 9)

Aunque estos subtipos son histológicamente indistinguibles, el análisis genético molecular sugiere que son, al menos, dos vías distintas las que contribuyen a la génesis tumoral [4]. El GBM primario frecuentemente muestra amplificación, aumento de la expresión o ambos, del receptor del factor de crecimiento epidérmico (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR), mutaciones de PTEN (delección del cromosoma 10 para el homólogo de la fosfatasa y la tensina) y pérdida parcial o completa del cromosoma 10. Por el contrario, el GBM secundario generalmente se caracteriza por mutaciones del gen p53, aumento de la expresión del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (Platelet Derived Growth Factor Receptor, PDGFR) y pérdida de la heterocigocidad de 17p, 19q y 10q. Además, raramente se aumenta la expresión del EGFR. Por lo tanto, la amplificación, el aumento de la expresión o ambos, del receptor del factor de crecimiento

epidérmico y la mutación de p53 son dos características que podrían llevar a diferenciar estas dos neoplasias (10).

Cabe resaltar en este campo el gran impacto que han generado los nuevos descubrimientos que aclaran los mecanismos moleculares de la oncogénesis y los subtipos moleculares del glioblastoma multiforme (GBM), los cuales han llevado a nuevos esquemas de diagnóstico y clasificación con más poder pronóstico que la histología sola. El perfil molecular se ha convertido en parte de la evaluación neuropatológica estándar del GBM. Los pacientes con GBM recurrente continúan teniendo un pronóstico pésimo, pero los centros de neurooncología están evaluando y perfeccionando en ensayos clínicos terapias de orientación molecular, terapias personalizadas basadas en el perfil molecular de tumores individuales y estrategias inmunoterapéuticas. Estas terapias junto con la quimiorradiación y las terapias antiangiogénicas han creado la necesidad de desarrollar criterios de neuroimagen más confiables para diferenciar los efectos de la terapia de la progresión tumoral y los cambios en la fisiología de la barrera hematoencefálica de la respuesta al tratamiento. Esto ha llevado a incorporar imágenes cuantitativas utilizando técnicas de resonancia magnética y tomografía por emisión de positrones. (13)

Durante la última década, se han logrado avances significativos en la comprensión de los procesos que conducen al glioblastoma y se han identificado varios defectos genéticos que parecen ser importantes para el desarrollo y la progresión de este tumor. Como son las mutaciones recurrentes en el gen de la isocitrato deshidrogenasa 1 (IDH1), esta se encuentra en la gran mayoría de los glioblastomas secundarios, mientras que está casi ausente en el glioblastoma primario (20). El comportamiento invasivo de GBM puede

atribuirse a la sobreexpresión de FGF1 (factor de crecimiento de fibroblastos-1) que mejora la angiogénesis maligna, la regulación al alza de la GJB1 (proteína beta-1 de unión GAP) puede mejorar la migración de células del GBM, y la sobreexpresión de ABCG2 y ALDH1A1 en la región invasiva podría estar relacionada con subpoblaciones (22). Se cree que las siguientes alteraciones genéticas tienen importancia clínica y están más relacionadas con GBM secundarios: mutaciones TP53, detectables en las primeras etapas de GBM secundario (65%), mutaciones de isocitrato deshidrogenasa (50%), y la metilación del promotor de O6-metilguanina-ADN metiltransferasa (75%) (13).

Se ha demostrado también que en el GBM la proliferación e invasión tumoral están muy relacionadas, por lo tanto, una terapia eficaz requiere dirigirse a ambos fenotipos. Por ejemplo, las células de proliferación dominante, que se encuentran en el núcleo del GBM, regulan positivamente varios factores de transcripción que están aguas abajo de ERK1/2, incluidos MYC, CREB y CREATF, mientras que las células de invasión dominante regulan al alza NF- κ B (24).

Histológicamente los glioblastomas presentan múltiples patrones arquitecturales y citológicos que están en correlación con su apellido de multiforme. Independientemente de tipo de glioblastoma, el origen de la célula es glial, sin embargo, este puede originarse sobre tejido glial astrocitario, oligodendrogial o ependimario. Los tumores varían en un espectro de células monomórficas (incluso pequeñas) hasta células francamente pleomórficas con bizarrismo e hipercromatismo nuclear. Asociado se reconoce incremento de la actividad mitótica, proliferación endotelial vascular de patrón glomeruloide y necrosis, esta última casi siempre en patrón de empalizada. Resulta interesante que a pesar de las propiedades altamente invasivas y proangiogénicas del

glioblastoma, este no metastatiza fuera del sistema nervioso. Además, se diferencia de los demás astrocitomas por presentar cambios histológicos, como pleomorfismo celular, necrosis con células en pseudoempalizada en la periferia, atipia nuclear y microhemorragias (1).

Algunos factores de riesgo que posiblemente estén relacionados con el desarrollo de glioblastoma multiforme son: exposición constante a radiación iónica, químicos y cloruro polivinilo, dietas, cigarro y uso de celulares. La gran mayoría de pacientes con GBM tienen tumores esporádicos es decir no necesariamente heredaron el gen que significativamente predispuso el cáncer. Los hijos de estos pacientes no son más propuestos al GBM, aunque hay pocos casos donde hay el riesgo que el GBM se transmita a sus descendientes [11].

A pesar de los nuevos conocimientos sobre las características genéticas, la terapia convencional para el GBM, la resección del tumor seguida de radioterapia y quimioterapia con temozolomida tiene una eficacia limitada debido a la alta tasa de recurrencia, lo cual se debe a que este tumor infiltra profundamente en el parénquima cerebral circundante, lo que hace imposible la resección quirúrgica completa. Los principales desafíos en el tratamiento del GBM son la limitación del daño cerebral irreversible, la parte infiltrativa del tumor que es la causa última de recurrencia, la dificultad para identificar los márgenes tumorales y la diseminación de las células tumorales, y el transporte a través de la barrera hematoencefálica para obtener un efecto terapéutico suficiente. Para abordar estos desafíos, se están combinando dos avances importantes en la tecnología: las nanopartículas poliméricas que penetran en el cerebro cargadas con medicamentos y están optimizadas para la entrega mejorada por convección intracraneal; y agentes

previamente utilizados y aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA), que se dirigen hacia las células madre tumorales cerebrales (BCSC). Esto se realiza utilizando imágenes de fluorescencia y tomografía por emisión de positrones (25). En otros estudios in vivo se han utilizado nanopartículas metálicas terapéuticas innovadoras como óxido de hierro, plata, gadolinio y de oro, para la hipertermia, la radioterapia y la terapia fotodinámica. Se ha demostrado recientemente que la 2,9-di-sec-butil-1,10-fenantrolina (SBP), un ligando a base de fenantrolina desarrollado originalmente para administrar fármacos contra el cáncer, a base de oro, tiene una actividad antitumoral significativa (inhibe y reduce significativamente el crecimiento de las células tumorales, induce apoptosis, reduce el volumen del tumor, aumenta el tiempo de supervivencia y presenta una toxicidad limitada para las células y tejidos normales) (16,17). Las células mieloides asociadas a tumores (TAMC) han sido reconocidos recientemente como un objetivo terapéutico atractivo para mitigar la inmunosupresión en el GBM, ya que son impulsores clave de la inmunosupresión en el microambiente tumoral y como sello distintivo del GBM, los TAMC se reclutan masivamente para alcanzar hasta el 50% de la masa del tumor cerebral. Este objetivo se logra mediante un enfoque de nanoimmunoterapia capaz de atacar activamente a las TAMC in vivo (26). Otro mecanismo que puede producir una regresión tumoral transitoria en el GBM, pero no ha logrado prolongar la supervivencia del paciente, es la terapia antiangiogénica, la cual incorpora tres elementos: un péptido del tumor que entrega su carga útil a las mitocondrias de las células endoteliales tumorales y de las células tumorales, la conjugación de este péptido con un péptido proapoptótico que actúa en mitocondrias, y nanopartículas de óxido de hierro que potencian la actividad proapoptótica (25).

Además, se ha logrado un gran progreso en la comprensión de la influencia de factores como la neurotensina, el factor de diferenciación del crecimiento-15 (GDF-15), la esfingosina-1-fosfato (S1P) y la infección por citomegalovirus (CMV) en los “sellos distintivos del cáncer” del GBM, y cómo estos factores influyen en la proliferación y apoptosis de células neoplásicas, células madre cancerosas, angiogénesis, migración e invasión tumoral y evasión inmunitaria del GBM. Y no solo esto, también se cree que las células madre del glioblastoma multiforme (CSC) extraen el hierro del microambiente de forma más eficaz que otras células tumorales. Una investigación sistemática del flujo de hierro determinó que las CSC requieren preferentemente el receptor de transferrina y la ferritina, dos reguladores de hierro centrales, para propagarse y formar tumores in vivo (18, 21).

Con este pequeño abrebocas se deja a disposición grandes avances que se han venido logrando a lo largo de estos años para brindar métodos diagnósticos más sensibles y específicos y tratamientos más efectivos, con el fin de aumentar la supervivencia de las personas que padecen este cáncer cuya progresión es devastadora.

EL PROBLEMA**FORMULACIÓN DEL PROBLEMA:**

¿CUÁL ES LA CARACTERIZACIÓN CLÍNICA DEL GLIOBLASTOMA MULTIFORME EN ADULTOS A NIVEL GLOBAL?

OBJETIVOS

Objetivo general: Caracterizar el comportamiento clínico, diagnóstico, manejo y desenlaces de los pacientes diagnosticados con glioblastoma multiforme a nivel global.

Objetivos específicos:

1. Determinar la incidencia y la caracterización sociodemográfica de los pacientes con esta patología.
2. Identificar la etiología y los principales factores de riesgo de los pacientes con esta patología.
3. Identificar las localizaciones y las manifestaciones clínicas de mayor frecuencia en pacientes con esta patología.
4. Reconocer los métodos diagnósticos más efectivos y novedosos usados en pacientes con esta patología.
5. Definir los tratamientos médicos y farmacológicos e intervenciones quirúrgicas más eficaces usadas en pacientes con esta patología.
6. Indagar el pronóstico de los pacientes con esta patología.

ANTECEDENTES

Los artículos revisados sirven como referencia para nuestra actual monografía con el fin de poder ofrecer una nueva perspectiva para la caracterización clínica del glioblastoma multiforme. Cada uno de ellos explica como ha venido evolucionando el diagnóstico y manejo de este tumor y como esto ha impactado en la sobrevida de los pacientes.

Ver anexo 1.

MARCO CONCEPTUAL

- a. **Tumor - Neoplasia:** Masa anormal de tejido que aparece cuando las células se multiplican más de lo debido o no se destruyen en el momento apropiado. Los tumores son benignos (no cancerosos) o malignos (cancerosos).
- b. **Tumor cerebral:** Masa o un crecimiento de células anormales en el cerebro.
- c. **Tumor cerebral primario:** Es un grupo (masa) de células anormales que empieza en el cerebro.
- d. **Glioblastoma multiforme:** Tumor más común y más maligno entre las neoplasias de la glía. Es un tumor de rápido crecimiento, compuesto por una mezcla heterogénea de células tumorales astrocitarias pobremente diferenciadas, con pleomorfismo, necrosis, proliferación vascular y frecuentes mitosis.
- e. **Citorreducción:** Extracción quirúrgica de la mayor cantidad posible del tumor. La citorreducción puede aumentar la posibilidad de que la quimioterapia y la radioterapia destruyan las células tumorales. Se puede realizar para aliviar los síntomas o ayudar a que el paciente viva más tiempo.
- f. **Resección tumoral:** Extracción del tumor a través de pequeñas incisiones. Se realiza mediante vitrectomía.
- g. **Quimioterapia:** Uso de fármacos para destruir las células cancerosas. Actúa evitando que las células cancerosas crezcan y se dividan en más células.
- h. **Radioterapia:** Destruye las células cancerosas o hace lento su crecimiento, al dañar su ADN. Las células cancerosas cuyo ADN está dañado irreparablemente dejan de dividirse o mueren. La radioterapia no destruye de inmediato las células cancerosas. Se requieren días o semanas de tratamiento antes de que el ADN esté dañado lo

suficiente para que mueran las células cancerosas. Luego, las células cancerosas siguen muriéndose semanas o meses después de terminar la radioterapia.

METODOLOGÍA

Modelo Epistémico o Paradigma de Investigación

El presente estudio está asociado con el paradigma analítico-interpretativo de investigación.

Por la naturaleza de la información es un estudio cualicuantitativo, basado en el análisis, la descripción subjetiva y la comparación.

En la estadística descriptiva de los datos sobre la caracterización clínica del glioblastoma multiforme en adultos.

Tipo de investigación

Según el diseño es un estudio no experimental.

De acuerdo con el número de ocasiones en que se colectan los datos el método es transversal, porque, el manejo y el tratamiento de la información se sucede en un mismo lapso.

El resultado es un análisis descriptivo de una muestra sobre el estado del arte en el tema de caracterización clínica del glioblastoma multiforme en adultos.

Según la temporalidad es retrospectivo, porque se analizan los artículos científicos obtenidos de las bases de datos exploradas.

Según la finalidad, es una investigación documental, se describe e interpreta en algunos de sus componentes la temática relacionada con la caracterización clínica del glioblastoma multiforme en adultos.

Según las fuentes, es una investigación de Revisión Documental bibliográfica en bases de datos electrónicas especializadas. Es comparativa porque es un proceso riguroso, controlado y sistemático de recolección cruce y análisis de información, valida y fiable para dar resultados frente a la temática relacionada con la caracterización clínica del glioblastoma multiforme en adultos.

Metodología

La metodología general es inductiva, porque se analizan y comparan los artículos de investigación base del estudio para extraer resultados y conclusiones generales sobre la temática de caracterización clínica del glioblastoma multiforme en adultos.

Se utiliza una estadística descriptiva para la organización, presentación y representación de la información surgida de los datos de los artículos de investigación.

Población y Muestra

Los cientos de artículos de investigación científica que se encuentran en las diversas bases de datos especializadas como PubMed, Google Scholar, SciELO, Universidad Nacional de Colombia, Scopus relacionada con la temática sobre la caracterización clínica del glioblastoma multiforme en adultos.

El método de muestro será No-probabilístico, con la técnica del muestreo por conveniencia. Los artículos seleccionados en la muestra reúnen los mismos componentes y categorías de información, solicitada en los propósitos de la investigación, y actúan como característica de inclusión del artículo científico, para evitar el mayor sesgo posible.

Instrumentos

La matriz de recolección de la información de los artículos científicos seleccionados.

La matriz de organización de la información que ha sido ya recolectada de los artículos científicos seleccionados.

La matriz de análisis y discusión de los resultados del cruce de información de la información entre los artículos científicos.

MARCO TEÓRICO

GENERALIDADES TUMORES CEREBRALES Y DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL Y GLIOBLASTOMA MULTIFORME

Los tumores cerebrales y del sistema nervioso central (SNC) corresponden a trastornos proliferativos celulares de estas estructuras, de los cuales un gran grupo corresponde a tumores malignos (1) y representan en general al 2 % de todos los tipos de cáncer (7).

Los tumores primarios cerebrales y del sistema nervioso central tienen una incidencia global de 18,1-21,47 x 100.000 habitantes; los más comunes son tumores derivados de las meninges y la hipófisis, seguidos en frecuencia por los neuroepiteliales (3).

De acuerdo a la clasificación de la OMS los tumores del sistema nervioso central (SNC) pueden ser divididos en 7 grandes grupos según el tejido del cual se deriven, estos son: neuroepiteliales, nervios craneales y paraespinales, meninges, hematopoyético y linfomas, células germinales, región selar y metástasis. A su vez los tumores neuroepiteliales pueden originarse de varios tipos celulares siendo los astrocíticos los más comunes. Además de esta clasificación se incluye el grado histológico el cual busca aproximarse al comportamiento biológico del tumor, en una escala de I a IV, siendo los grados I lesiones con bajo potencial proliferativo y posiblemente curables luego de resecarlos, y los grado IV altamente malignos, mitóticamente activos, con necrosis, asociados a rápida evolución a pesar del tratamiento, con desenlace fatal (3).

Dentro de estas variantes histológicas, el glioblastoma multiforme (GBM) es una neoplasia grado IV (3) y es el tumor cerebral primario más común en adultos (1, 3, 5, 8, 10), representa entre el 12 % y el 15 % de las neoplasias intracraneales, y más del 60% de los tumores astrocíticos (2, 7, 8, 9, 11, 14) con una incidencia anual ajustada por edad

de 3,0 a 3,6 por 100.000 habitantes (1, 7, 9, 11, 13, 21), sin embargo, esta incidencia ha aumentado a 5 por 100.000 personas y 17.000 nuevos casos diagnosticados cada año (14, 23).

El Registro Central de Tumores Cerebrales de Estados Unidos (CBTRUS) estima que la incidencia de gliomas y glioblastomas es de 6,61 y 3,19 por cada 100.000 personas, respectivamente (5, 12), representando esto más del 51% de todos los gliomas (4). En el caso de Suiza, la incidencia de glioblastoma está en torno a 3.55 (11).

CARACTERIZACIÓN SOCIODEMOGRÁFICA

El glioblastoma multiforme afecta con mayor frecuencia a adultos mayores, con un pico de incidencia entre la 5ta y 7ma década (2, 3, 8), con una edad promedio de 64 años, otros estudios reportan su pico entre los 75 y 84 años (12, 14), pero pueden ocurrir a cualquier edad, incluida la niñez (9).

Un estudio poblacional realizado en Zúrich (Suiza) informó de un pico de incidencia de glioblastoma a los 61.3 años, y también se vio que más del 80% de los pacientes afectados eran mayores de 50 años. Por otro lado, sólo el 1% de las personas diagnosticadas con glioblastoma tenían menos de 20 años (11).

El glioblastoma multiforme primario (de novo) ocurre en pacientes mayores, con una edad media de aparición de alrededor de los 55 - 62 años y el glioblastoma secundario ocurre en adultos más jóvenes con una media de 45 años (4, 16, 19, 20).

La incidencia es ligeramente mayor en hombres que en mujeres (1,6: 1), en personas de raza blanca 2 veces más que en raza negra (3, 5, 6, 8, 9, 11, 12) y afecta más a latinos y a asiáticos (4, 5, 8).

ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

La etiología de las neoplasias cerebrales es aún desconocida, y gran parte de los glioblastomas se originan de forma esporádica (4); numerosos estudios han intentado identificar causas carcinogénicas subyacentes (8), y factores de riesgo relacionados, pero los resultados no han sido muy exitosos. Sin embargo, algunos estudios han logrado sacar conclusiones como:

Los glioblastomas pueden estar asociados a entidades como el síndrome de Turcot, esclerosis tuberosa, síndrome de Li-Fraumeni (4, 19), enfermedad de Cowden, enfermedad de Von Hippel-Lindau (VHL), síndrome carcinoma celular basal nevoide (síndrome de Gorlin) (5), NF tipo 1, que se asocia con gliomas ópticos, gliomas hemisféricos y del tallo, 30-50% tienen mutaciones de novo en el gen NF1 localizado en el locus cromosomal 17q11.2 (5, 8, 9) y retinoblastoma (9); sin embargo, menos del 1% de los pacientes con glioma tienen una enfermedad hereditaria conocida.

En cuanto a factores de riesgo asociados el único factor de riesgo confirmado es la exposición a altas dosis de radiación ionizante (4, 5, 8, 9), siendo los gliomas uno de los tumores más frecuentes inducidos por radiación (5)

- El intervalo medio entre la radiación y el diagnóstico de un glioma inducido por esta es de 9 a 18 años. Un gran metaanálisis de pacientes expuestos a 0,07-10 Gy de irradiación craneal informó un exceso de riesgo relativo de 0,079-0,56 por Gy de radiación para gliomas (5).
- Estudios han estimado el riesgo general de desarrollar GBM después de la radioterapia es del 2,5%. También se ha informado que las dosis relativamente bajas

de radiación que se utilizan para tratar la tiña de la cabeza y el hemangioma cutáneo en niños o lactantes también se han asociado con riesgos relativos 3 de gliomas (8).

- Estudios de cohortes retrospectivos han evidenciado un riesgo mayor de gliomas en poblaciones pediátricas después de la exposición a radiación intracraneal terapéutica, que depende tanto de la edad del paciente como de la dosis / volumen de radiación. Los datos en adultos son más limitados, pero muestran un mayor riesgo en ciertos grupos expuestos a la radiación (8).
- Estudios han analizado los efectos de las radiaciones ionizantes tras la exposición de la población japonesa a la irradiación de bombas atómicas en Nagasaki e Hiroshima, encontrando una mayor incidencia de todos los tipos de tumores cerebrales, incluidos los gliomas (8).
- No se encontró evidencia entre el riesgo de desarrollar GBM y la exposición rutinaria a la radiación de diagnóstico tanto en niños como en adultos.

Otro factor de riesgo se ha evidenciado aumenta el riesgo de desarrollar GBM es la exposición a tratamiento para la leucemia linfocítica aguda (LLA), lo que podría ser el resultado de complicaciones derivadas de la leucemia o de los agentes quimioterapéuticos utilizados para tratar la LLA (8).

Las enfermedades infecciosas causadas por virus, bacterias y parásitos, se conocen también como estados asociados o causales, y pueden contribuir a la carcinogénesis cerebral. Cofactores adicionales, tales como la inmunidad sistémica y la inflamación crónica, cumplen un papel importante en este proceso. El análisis de citomegalovirus humano (HCMV) en tejido tumoral y sangre periférica de pacientes con GB vs donantes normales (sanguíneos y quirúrgicos), encontró que más del 90% de muestras de tejido

tumoral y 80% de muestras de sangre están asociados con el ADN de HCMV, mientras que los donantes normales no mostraron virus detectable, Estos resultados confirman la asociación de HCMV con GB, y sugieren una reactivación ya sea sistémica del virus en pacientes con GB o derramamiento de ADN viral a partir de células tumorales infectadas en la periferia (10).

No se ha encontrado una asociación concluyente entre GBM y factores ambientales como el tabaquismo, factores de riesgo dietéticos, radiación no ionizante o campos electromagnéticos, traumatismo craneal grave, factores de riesgo ocupacional, exposición a pesticidas (4, 5, 8), estatus socioeconómico y nivel educativo (4), cloruro de vinilo, pesticidas, refinación de petróleo y fabricación de caucho sintético (9).

Pocos estudios han demostrado el posible papel de las hormonas esteroideas ováricas en el desarrollo de GBM (8).

También se ha propuesto que la infección y las enfermedades alérgicas pueden tener un efecto protector sobre la GBM que puede deberse a la activación del mecanismo de vigilancia inmunitaria. Un estudio de metaanálisis realizado en el año 2007 mostró que las posibilidades de desarrollar gliomas se reducen al 40% en personas que tienen alergias (8).

Se ha encontrado que los gliomas se transmiten en familias, pero el gen de susceptibilidad aún no está identificado (8). La agregación familiar se informó en los gliomas, con un informe de una baja penetrancia en el locus del gen 15q23-26.3 en pacientes con glioma familiar en Finlandia (5, 8).

Se ha observado predisposición genética en solo el 5-10% de los casos (8, 19).

Como resultado del perfil genómico y del proyecto El Atlas del Genoma del Cáncer, se secuenciaron más de 600 genes de más de 200 muestras de tumores humanos, lo que reveló el complicado perfil genético de GBM y estableció tres rutas frecuentemente alteradas en esta neoplasia (8, 9, 10):

- La ruta TP53 (TP53, MDM2, MDM4) que afecta al 87% de los tumores (8, 9, 10).
- La ruta del retinoblastoma RB1 (RB1, CD4, CDKN2A), que afecta al 78% (8, 9, 10).
- La ruta del receptor tirosina cinasa / Ras / fosfoinositido 3-cinasa RTK/PI3K/PTEN (PI3KCA, PIK3R1, PTEN, IRS1, MET, NF1, EGFR, PDGFR) que afecta al 88% de los pacientes con GB (8, 9, 10).

Las mutaciones afectan exclusivamente a uno de los miembros de cada ruta en la mayoría de los casos, lo que sugiere que estas son funcionalmente equivalentes para la génesis tumoral (9, 10).

La mayoría de las MBG primarias y secundarias tienen alteraciones en estas vías, lo que da lugar a una proliferación celular descontrolada y una mayor supervivencia celular, al tiempo que permite que la célula tumoral escape de los puntos de control del ciclo celular, la senescencia y las vías de apoptosis.

- Las alteraciones distintivas del GBM primario incluyen la mutación y amplificación del gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), la sobreexpresión de la proteína MDM2, la delección de p16 y la pérdida de heterocigosidad (LOH) del cromosoma 10q que contiene el homólogo de fosfatasa y tensina (PTEN) y mutación del promotor TERT (8).

- Los rasgos característicos de los GBM secundarios incluyen la sobreexpresión del factor de crecimiento A derivado de plaquetas y el receptor alfa del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFA / PDGFRa), retinoblastoma (RB), LOH de 19q y mutaciones de IDH1 / 2, TP53 y ATRX (8).

La génesis tumoral del glioblastoma implica errores en la replicación del ADN, en la reparación del mismo, en la segregación cromosómica, alteración de numerosas cascadas de señalización no directamente atribuidas a mutaciones genómicas y particularmente a pérdida de las áreas 1p, 6q, 9p, 10p, 13q, 14q, 15q, 17p, 17q, 18q, 19q, 22q. Algunas de estas alteraciones genéticas representan pérdida de genes supresores específicos de tumores con efectos directos sobre la gliomagenesis, al menos algunas de estas pérdidas probablemente representan una inestabilidad genómica inherente que conduce al desarrollo de células tumorales (4). Sottoriva y col., organiza en tres etapas la evolución del GB (21).

1. Se producen cambios muy característicos en el cromosoma 7, con la amplificación del fragmento con el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), la quinasa dependiente de ciclina (CDK) 6 y los genes MET. También es muy probable que se produzca una delección en el cromosoma 10 con el gen PTEN. Esta etapa también se caracteriza por la delección del fragmento del cromosoma 9 con el gen inhibidor de quinasa dependiente de ciclina 2A y 2B (CDKN2A / B) (21, 22).
2. Las siguientes etapas del crecimiento tumoral incluyen mutaciones en diferentes cromosomas, lo que da como resultado una gran diversidad de líneas de células tumorales dentro de un solo tumor. Estos incluyen cambios en el cromosoma 17 con los genes P53 y neurofibromina 1 (NF1), o en el cromosoma 4 con el gen del miembro

9 de la familia de portadores de solutos 2 (SLC2A9 / GLUT9) y la amplificación del factor de crecimiento derivado de plaquetas A (PDGFR). Además, las mutaciones de este tipo ocurren más tarde en las recurrencias de GBM, lo que resulta en diferencias genéticas considerables entre las células de GBM en los sitios de recaída y el tumor original (21, 22).

La probabilidad de cada mutación depende del microambiente tumoral y de la selección de clones individuales por mecanismos anticancerígenos.

También se han reconocido alteraciones moleculares, patrones de expresión génica o diversas alteraciones cromosómicas entre gliomas primarios y secundarios (4, 9), que son las responsables de la iniciación y progresión de los gliomas, explicando así la heterogeneidad genética que exhiben (2).

La alteración más frecuente (60 – 80 %) identificada en GB es la pérdida de heterocigridad en 10q, región que contiene genes asociados a control del ciclo celular y reparación de ADN como PTEN, DMBT1, FGFR2 y MGMT (4, 8, 9, 10).

La heterogeneidad intratumoral da como resultado la creación de un tumor con un patrón de distribución celular específico. Por tanto, The Cancer Genome Atlas Research ha proporcionado información sobre la patogénesis molecular, lo que ha generado una clasificación molecular basada en la expresión génica de los GBM en subtipos clásicos, mesenquimales, proneurales y neurales (2, 8, 10, 12, 21).

Proneural: Se caracteriza por mutaciones en la IDH1 (isocitrato deshidrogenasa 1) y por alteraciones en TP53, PDGFRA (receptor factor de crecimiento derivado de plaquetas);

ambas se vinculan con los pacientes más jóvenes y con un mejor pronóstico (2, 8, 10), también con CDK4, CDK6 y MET (8, 14).

Neural: No tiene una vía dominante en su biología, por tanto, expresa más los marcadores neuronales (2). Tiene marcadores neuronales como *NEFL*, *GABRA1*, *SYT1* y *SLC12A5*, y algunos sugieren que no es un subgrupo propio sino una mezcla de alguno y de tejido cerebral normal (10).

Clásico: Se diferencia por la amplificación y activación de la mutación activadora de EGFR (receptor factor de crecimiento epidérmico), monosomía del cromosoma 10, ganancia del cromosoma 7, delección de CDKN2A (quinasas dependiente de ciclinas 2A) y ausencia del resto de alteraciones (ej. *TP53*, *IDH1*, etc.). (2, 8, 10, 14)

Mesenchimal: Es dominado por la delección o mutación NF1 (neurofibromatosis 1) y la expresión de YKL-40/CHI3L1 y MET (10, 14).

Sin embargo, los tipos no son homogéneos y muchos tumores no encajan exactamente en alguno de ellos pudiendo estar compuestos de varias subpoblaciones molecularmente distintas.

PRINCIPALES MARCADORES MOLECULARES DEL GLIOBLASTOMA MULTIFORME				
NOMBRE	FUNCIÓN		TIPO	% DE PRESENTACIÓN
PTEN	Regulador celular: proliferación, supervivencia, señalización	Mutación Relevante en los gliomas que sufren progresión	Glioblastoma Multiforme primario Adulto mayor	69
EGFR		Amplificación y sobreexpresión EGFR	Glioblastoma Multiforme primario Adulto mayor	34 – 60
NF1		Perdida NF1	Glioblastoma Multiforme primario Adulto mayor	15-17
PIK3CA		Amplificación PIK3CA	Glioblastoma Multiforme primario Adulto mayor	7-10

IDH1	Producción NADPH Metabolismo energético	Mutación IDH	Glioblastoma Multiforme primario Adulto mayor	5 – 20
			Glioblastoma Multiforme secundario Adulto joven	60 - 80
RB1	Controla la transición G1- S en el ciclo celular. La proteína rb1 es fosforilada por CDK4 y la proteína encargada de inhibir esta ciclina es p16.	Pérdida de <i>p16</i> , amplificación de <i>CDK4</i> y metilación del promotor <i>RB1</i>	Glioblastoma Multiforme primario Adulto mayor	14
			Glioblastoma Multiforme secundario Adulto joven	43
TP53	Codifica la proteína p53 que actúa como factor de transcripción y se une a los promotores de genes relacionados a reparación de ADN. Apoptosis	Perdida TP53	Glioblastoma Multiforme primario Adulto mayor	31-38
		Mutación TP53	Glioblastoma Multiforme secundario Adulto joven Glioblastoma Multiforme pediátrico	65
CDKN2AP14	Regula ciclo celular	Perdida CDKN2A	Glioblastoma Multiforme primario Adulto mayor	44
		sobre-expresión de PDGFRA	Glioblastoma Multiforme secundario Adulto joven	19
MGMT	Reparar DNA		Glioblastoma Multiforme secundario Adulto joven	44
CD44	Glicoproteína transmembrana para adhesión celular, matriz intercelular			Alta
PDGF	Regulan crecimiento, división celular, angiogénesis	Sobre-expresión PDGF RA	Glioblastoma Multiforme secundario Adulto joven	12 - 53
RTK (PDGFR / EGFR / MET)		Amplificación del receptor tirosina quinasa (RTK)	Glioblastoma Multiforme primario Adulto mayor	

CDK4		Amplificación	Glioblastoma Multiforme primario Adulto mayor	
TERT	Regulador de cromatina, los cuales intervienen en el mantenimiento de los telómeros.	Mutación promotor TERT	Glioblastoma Multiforme primario Adulto mayor	75 – 80
ATRX		Mutación ATRX	Glioblastoma Multiforme secundario Adulto joven Glioblastoma Multiforme pediátrico	57
H3F3A G34R		Mutación H3F3A G34R	Glioblastoma Multiforme pediátrico	30
DAXX		Mutación DAXX	Glioblastoma Multiforme pediátrico	40
MDM2	Gen del represor de TP53,	duplicación para MDM2	Glioblastoma Multiforme primario Adulto mayor	10
WNT	Auto renovación de las células madre de GBM	Aberración en la vía de señalización Wnt		
FAT1	Al unirse con b-catenin antagoniza su localización nuclear, activan la vía de señalización Wnt favoreciendo el desarrollo tumoral.	mutaciones somáticas en FAT1		

Tabla tomada del artículo 2, modificada con información del artículo 4, 8, 9, 10, 12, 13

La gran mayoría de las mutaciones reportadas anteriormente en la tabla no tienen repercusiones sobre el pronóstico como es el caso de TP53, EGFR y PTEN, sin embargo, algunos tipos de mutaciones si tienen influencia sobre el pronóstico como es el caso de (2):

- Pérdida de heterozigosidad en el cromosoma 10q que tiene una sobrevida corta
- Pérdida del cromosoma 9p, cromosoma 1p y el 19q tiene una sobrevida larga (1).
- Mutación del gen IDH1 es útil para diferenciar los GBMs y se propone como un marcador de pronóstico positivo independiente.

- Factores relacionados con unión a proteínas como el factor de crecimiento similar a la insulina IGFBP, factores angiogénicos VEGFA (factor de crecimiento endotelial vascular tipo A), y marcadores mesenquimales (YKL-40/ CHI3L1) que con frecuencia están presentes y son de pésimo pronóstico.
- Los genes de señalización como el NOTCH indican mejor sobrevida.
- Kinasas que regularían puntos de chequeo del ciclo celular (WEE1 en G2) con gran sobre expresión que se correlacionan con un pronóstico pésimo.
- La mutación de MGMT se reporta como un marcador de pronóstico positivo para la sobrevida total y sirve para predecir la respuesta a los tratamientos con temozolamida, ya que se asocia con mejores respuestas a este tratamiento (12).
- La mutación TP53 y la amplificación en el receptor Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR) tienen un pésimo pronóstico

LOCALIZACIONES

Los GB pueden comprometer cualquier estructura neuroanatómica, pero en adultos es más común en los hemisferios cerebrales, mientras que en los niños se localiza en la fosa posterior (10), en los ganglios basales y el tálamo (11).

La localización más frecuente (95 %) del glioblastoma multiforme se localizan en la región del cerebro situada sobre la región supratentorial, específicamente en los cuatro lóbulos de los hemisferios cerebrales (1, 3, 8, 9): el más frecuente con un 43 % es el lóbulo frontal (1, 5, 7), el 28% en el temporal (1, 7), el 25% en el parietal y el 3% en el lóbulo occipital; y el otro 5 % se localizan en el cerebelo, el tronco encefálico, la médula espinal (1, 3, 8, 9) y los ventrículos (11), también pueden infiltrar núcleos grises profundos y diseminarse

por los tractos largos de la sustancia blanca hacia otras áreas (2, 3); y, por medio del cuerpo calloso, invade el hemisferio contralateral (11).

El sesenta y uno por ciento de todos los gliomas primarios ocurren en los cuatro lóbulos del cerebro: frontal (25%), temporal (20%), parietal (13%) y occipital (3%) (9)

La localización del tumor varía según la región del cerebro: en el 31% de los casos se encuentra en el lóbulo temporal; en el 24%, en el lóbulo parietal; en el 23%, en el lóbulo frontal, y en el 16%, en el lóbulo occipital (11).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La evaluación clínica de los pacientes afectados por glioblastoma multiforme se realiza de forma integral tomando en cuenta el examen físico general, neurológico y de las funciones mentales superiores. Más de la mitad de los pacientes con glioblastoma multiforme suelen presentar una historia clínica breve que oscila entre 3 y 6 meses. En ocasiones, los síntomas pueden desarrollarse rápidamente, lo que podría confundirse con un accidente cerebrovascular.

La presentación clínica de los pacientes con glioblastoma multiforme puede variar mucho según el tamaño, la ubicación del tumor y las estructuras anatómicas del cerebro afectado, estos signos y síntomas pueden producirse por tres mecanismos. Primero, por efecto directo, donde el tejido cerebral se destruye como consecuencia de la necrosis que da lugar a síntomas como déficit neuronal focal (40-60%), entre estos están la pérdida de memoria, debilidad motora, síntomas visuales, déficit del lenguaje y deterioros cognitivos y cambios de personalidad. Los signos y síntomas producidos por la malignidad dependen de las regiones del cerebro afectadas por el tumor. Por ejemplo,

los pacientes que presentan problemas auditivos y visuales indican que un tumor se localiza en el área del lóbulo temporal, mientras que el 20-40% de los pacientes presentan un cambio de personalidad como consecuencia de un tumor localizado en su lóbulo frontal, lo que deteriora las funciones cognitivas. Si el tumor es grande con una masa significativa, puede provocar un desequilibrio en la marcha e incontinencia. Segundo, por los efectos secundarios del aumento de la presión intracraneal, que es una consecuencia directa del aumento gradual del tamaño del tumor y el aumento del edema que rodea al tumor, conduce a un cambio en el contenido intracraneal, lo que resulta en dolores de cabeza que son una característica distintiva en el 30-50% de los pacientes con glioblastomas multiforme. Los dolores de cabeza suelen localizarse unilateralmente con una gravedad progresiva y no tienen un patrón de dolor específico. Estos dolores de cabeza también pueden estar asociados con vómitos y edema de papila, que ahora rara vez se observa debido a la detección de la enfermedad en una etapa más temprana. Tercero, dependiendo de la ubicación del tumor, el 20-40% de los casos también pueden presentarse con convulsiones generalmente de inicio focal, que pueden ser convulsiones parciales simples, parciales complejas o generalizadas. La convulsión puede ocurrir en una etapa posterior de la enfermedad en hasta el 50% de los pacientes. **(8,9,28)**

Una vez sean evaluados la historia clínica y el examen físico del paciente se debe realizar un abordaje rápido y eficiente, ya que el grado de déficit y la estabilidad clínica del paciente guían la urgencia de la evaluación y tratamiento neuroquirúrgicos y la necesidad corticoesteroides, ofreciéndoles así estudios auxiliares de diagnóstico y medidas terapéuticas tempranas. El estado general del paciente se reportará de manera consensuada en base al índice de Karnofsky (IK) **(Tabla 1)**, si el paciente presenta un

índice superior a 70 se considera que está en buenas condiciones, o también si tiene un puntaje de 0-1 en la escala Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (**Tabla 2**), lo que significa que conserva su autonomía y puede desarrollar sus actividades cotidianas con normalidad. También se realizan exámenes sobre aspectos neurocognitivos, para evaluar aquellas manifestaciones neurocognitivas relacionadas con el estado pretratamiento y posterior a todas las modalidades del tratamiento complementario. Para realizar esta evaluación clínica y el seguimiento, existen pruebas como la de Hopkins (evalúa los procesos de aprendizaje y memoria verbal, es el estándar de oro en estudios que evalúan el funcionamiento cognitivo), la prueba del trazo (trail making test, utilizado para evaluar la atención, la flexibilidad del pensamiento y la habilidad visuoespacial) o la examinación de afasia multilingual. (**11,28**).

DIAGNÓSTICO

Según la Guía NICE, para el diagnóstico y manejo de los tumores primarios y metástasis cerebrales en sujetos adultos, la prueba diagnóstica inicial debe ser el estudio imagenológico tipo IRM (con sus secuencias T1, T2, FLAIR, DWI y volumen pre y postcontraste), ya que permite visualizar la complejidad y heterogeneidad de la lesión tumoral (1). Sin embargo, el diagnóstico definitivo del glioblastoma multiforme es establecido por medio del análisis patológico. En el estudio preoperatorio, las características de imágenes en resonancia magnética (IRM) pueden brindar una aproximación al tipo histológico, grado tumoral y extensión de la lesión. La detección de malignidad sistémica no es necesaria cuando la sospecha clínica y radiográfica del glioblastoma es alta. Otro aspecto a tener en cuenta es que la resonancia magnética con contraste es superior a la tomografía computarizada (TC) para la caracterización de

tumores cerebrales, permite mejor delimitación, y diferencia de hemorragia intratumoral, por lo que se considera más sensible y específica que la TC, por lo cual ha sustituido a esta. Pero aquellos pacientes con una contraindicación para la RM cerebral, por ejemplo, pacientes con marcapasos, deben someterse a una tomografía computarizada (TC) cerebral con contraste. (3,7,8,28).

En la resonancia magnética los glioblastomas multiforme son típicamente hipointensos en las imágenes ponderadas en T1 y mejoran de manera heterogénea después de la administración de contraste. Se presenta como una masa de gran tamaño predominantemente supratentorial, aunque también pueden comprometer el tallo cerebral y cerebelo; se localizan preferencialmente en la sustancia blanca, aunque no limitados allí; tienen área de necrosis central, paredes gruesas de tejido tumoral viable que realza ávidamente con el contraste (realce en anillo), edema vasogénico extenso perilesional, importante efecto de masa (que puede ser lo suficientemente grave como para inducir una hernia en el cerebro, elevando la presión del líquido intersticial debido a la alta permeabilidad de los vasos) y marcada restricción de la difusión tisular por su gran celularidad. La intensificación del tumor se puede distinguir de la señal hipointensa de edema circundante en las imágenes ponderadas en T1. Generalmente muestran un aumento de la intensidad de la señal en T2 y en FLAIR (Recuperación de la Inversión Atenuada de Fluido). Algunos se caracterizan por áreas de tumor infiltrativo que no mejora y que pueden ser multifocales. El glioblastoma es muy infiltrante incluso si el realce de contraste de las imágenes ponderadas en T1 solo ilustra la presencia de un borde discreto a la lesión tumoral. Este tumor infiltrativo suele aparecer como una anomalía expansiva de la señal hiperintensa en T2 que afecta tanto a la corteza como a

la sustancia blanca subyacente. Estas áreas pueden ser contiguas o no a las partes realzadas del tumor. Puede diseminarse a través de tractos de sustancia blanca, epéndimo, leptomeninges, y excepcionalmente diseminación hematógica y linfática extracraneal. Los tumores suelen ser unifocales, pero también pueden ser multifocales (1,3,5,8,16). En aproximadamente el 13% de los casos, la GBM puede presentarse como enfermedad multifocal (más de dos lesiones, incluida la diseminación leptomeníngea), distante (segunda lesión no contigua con la lesión primaria) o difusa, y se ha establecido que la infiltración tumoral microscópica generalmente se extiende más allá de la visualización de anormalidad de la señal en la resonancia magnética. (9)

Si bien la resonancia magnética es el método de elección para visualizar las características anatómicas de la lesión asociada a los GBMs, sus resultados son ambiguos en relación a las características funcionales de la lesión y en distinguir el tumor de la necrosis inducida por el tratamiento. Incluso los hallazgos en resonancia magnética convencional pueden tener similitud en otros tipos de lesiones tales como: abscesos cerebrales (piógenos o por toxoplasma, entre otros), necrosis por radiación, linfoma, metástasis necrosadas y lesiones desmielinizantes tumefactas. Es por esto que, durante los últimos años, los recientes avances en la IRM han hecho posible evaluar los cambios en la hemodinámica, la arquitectura tisular y el metabolismo celular de los glioblastomas. Por ejemplo, han permitido la adquisición rutinaria de datos fisiológicos como imágenes ponderadas por perfusión y difusión, de datos metabólicos como imágenes espectroscópicas de protones con supresión de agua. Estas proporcionan mediciones cuantitativas que están más estrechamente relacionadas con las propiedades biológicas del tumor y reflejan los cambios en la vascularización del tumor, la celularidad y la

proliferación que están asociados con su progresión. Los datos obtenidos de pacientes con GBM han demostrado que estas nuevas técnicas de MRI pueden contribuir al diagnóstico, la caracterización del potencial maligno, la planificación del tratamiento y la evaluación de la respuesta al tratamiento. El glioblastoma se caracteriza en la espectroscopia protónica por aumento significativo de la colina, disminución del N-acetilaspartato, mioinositol y creatina; muestra aumento del lactato y lípidos por necrosis; la elevación de la colina comúnmente se extiende fuera de los márgenes aparentes del tumor. En las imágenes de perfusión se evidencia aumento del volumen sanguíneo cerebral relativo (rCBV) debido a la angiogénesis. Las imágenes de IRM con tensor de difusión (DTI) han permitido detectar las células tumorales microinvasivas, que no se detectan en las imágenes convencionales ayudando a elevar el pronóstico para los pacientes diagnosticados de GBM según la OMS. Por otra parte, la evaluación de la respuesta terapéutica de los gliomas de alto grado tratados con quimio-radioterapia concomitante a través de la diferenciación de la progresión real con respecto a la pseudoprogresión, ha sido posible usando imágenes IRM ponderadas por difusión. En las imágenes ponderadas en susceptibilidad (SWI) se hallan múltiples señales de susceptibilidad intralesionales. Además, los glioblastomas tienen una mayor actividad metabólica y por lo general muestran una mayor captación de fluorodesoxiglucosa en la tomografía por emisión de positrones (PET). En gliomas de alto grado, como los GBMs, la presencia de neovascularización, la inducción de cambios neuroquímicos, la posterior alteración del flujo sanguíneo cerebral regional, la fracción de extracción de oxígeno, la presencia de derivación arteriovenosa, la presencia de edema asociado a tumor y el efecto de la masa que causa la vasoconstricción mecánica, así como la presencia de

tejido cicatricial secundario a una craneotomía previa, pueden producir cambios significativos en la señal BOLD asociada a la resonancia magnética funcional (IRMf). En líneas generales, las imágenes por resonancia magnética convencionales o avanzadas constituyen el Gold estándar de valoración y pronóstico (1,3,5,8,28).

El uso de resonancia magnética funcional y tensor de difusión (DTI) en la planificación preoperatoria, así como la ecografía, la tomografía computarizada y la resonancia magnética con estimulación directa durante la cirugía, ha permitido la neuronavegación multimodal y la integración de datos anatómicos y funcionales específicos del paciente. A pesar de estas tecnologías, la diferenciación entre el cerebro normal y el tumor residual sigue siendo un desafío importante, y se ha descubierto que el uso de colorante de ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) para la guía de fluorescencia es más eficaz que la cirugía guiada por neuronavegación convencional sola. Sin embargo, una revisión Cochrane encontró solo evidencia de baja a muy baja calidad de que la cirugía guiada por imágenes con 5-ALA, resonancia magnética intraoperatoria o neuronavegación DTI aumentó la proporción de pacientes con glioma de alto grado que tienen una resección tumoral completa en resonancia magnética posoperatoria. Otras limitaciones de estas nuevas tecnologías incluyen el costo y la necesidad de equipos, operadores y quirófanos especializados. Se necesitan más estudios para aclarar los beneficios clínicos antes de que se establezcan como estándar de atención para todos los pacientes con GBM (9).

De acuerdo con la propuesta del grupo de trabajo para la evaluación de la respuesta en neurooncología (RANO por sus siglas en inglés- Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group) los pacientes llevados a cirugía idealmente deben ser evaluados con resonancia magnética durante las primeras 24-48 horas posteriores a la

intervención con el fin de evaluar el grado de resección logrado (3). Además de las secuencias de seguimiento habituales, se realiza una secuencia de difusión para constatar la presencia de zonas de isquemia que pudieran ser fuente de captaciones de contraste subagudas y pudieran pasar por progresión y para considerarlas en el caso de iniciar el tratamiento con antiangiogénicos como primera línea de tratamiento complementario. Existe controversia respecto a la necesidad de realizar un control de RM al finalizar el tratamiento de radioterapia, pero se considera indispensable realizar el primer control de RM después del 2do-3er ciclo de quimioterapia coadyuvante. Posteriormente se deben practicar controles de RM cada dos o tres meses para evaluar la respuesta de los pacientes a los tratamientos realizados. Esto ayuda a evidenciar a mediano y largo plazo cambios de radionecrosis o disminución del realce con los agentes antiangiogénicos, que simulan respectivamente persistencia-progresión de la enfermedad o respuesta parcial-completa (1,3,8,28). Los estudios de RM de control deben ser realizados en el mismo equipo de RM, con el mismo protocolo para la adquisición de las secuencias, la misma cantidad de contraste y las mismas referencias anatómicas del topograma, todo ello con la finalidad de que los estudios sean comparables desde el punto de vista técnico. Las secuencias utilizadas en los controles de seguimiento habitual son: T1-3D *spoiled gradient recalled* (SPGR) sin contraste y con contraste para la reconstrucción en tres planos y el cálculo de volúmenes por segmentación. T2 o T2/FLAIR de cortes finos. En el caso de que haya dificultades para diferenciar entre pseudoprogresión (empeoramiento transitorio en los hallazgos de la resonancia magnética que se manifiestan en la primera resonancia magnética de seguimiento posterior a la radioterapia), progresión o radionecrosis, se puede realizar un estudio de resonancia multimodal con perfusión (rCBV), espectroscopia (índice de colina)

y difusión/ADC (celularidad), además de las secuencias habituales. La tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) y la tomografía por emisión de positrones (PET) con fluorotimidina o metionina, que son técnicas de medicina nuclear, también se están empleando como herramientas de resolución de problemas para diferenciar entre un tumor activo y cambios en el tumor relacionados con la terapia. Cabe aclarar que ninguno de estos estudios posee la sensibilidad ni especificidad suficientes para ser considerados como el estándar diagnóstico de estas situaciones particulares. La tomografía computarizada simple o contrastada no tiene lugar en el seguimiento de los pacientes, salvo para la detección de complicaciones como hidrocefalia o hemorragia, y caso que no esté disponible la RM (8,11). La inmunoterapia de GBM también desafía los criterios de evaluación de la respuesta basados en la mejora, con la inflamación mediada por el sistema inmunitario asociada con la respuesta, imitando la progresión. En un informe de análisis retrospectivo de parámetros de resonancia magnética, que incluyen DCE (RM con series dinámicas potenciadas en T1), DSC (RM con susceptibilidad dinámica de contraste T2) y etiquetado de giro arterial (ASL, técnica de IRM cuantitativa, sin penetración corporal, que mide el flujo sanguíneo cerebral), medición espectroscópica de resonancia magnética de mioinositol y Na23, y FLT PET, los autores sugieren que las técnicas avanzadas de neuroimagen pueden diferenciar la respuesta inmunológica de la progresión tumoral (13).

Un diagnóstico de tejido en pacientes con glioblastoma es esencial. Esto se puede lograr en el momento de la resección quirúrgica o en un procedimiento de biopsia por separado. La biopsia sola se usa en situaciones en las que la lesión no es susceptible de resección, no se puede extirpar una cantidad significativa de tejido tumoral o el estado

clínico general del paciente no permite la cirugía. En los casos restantes, la resección máxima segura es el enfoque inicial preferido tanto para el diagnóstico como para el tratamiento. De acuerdo con la edición de 2016 de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), los gliomas se clasifican en función no solo de la apariencia histopatológica sino también de los parámetros moleculares, incluido para glioblastoma el estado de mutación de la isocitrato deshidrogenasa (IDH). La caracterización molecular es cada vez más importante para un diagnóstico, pronóstico y tratamiento precisos. La evaluación patológica de rutina de las muestras de glioma de alto grado debe incluir pruebas mutacionales de IDH. La inmunohistoquímica (IHC) para la mutación de IDH más común, IDH1 R132H, captura aproximadamente el 90% de las mutaciones de IDH en los glioblastomas. Si la IHC de IDH1 con mutación de R132H es negativa, la secuenciación de IDH1 e IDH2 debe priorizarse en pacientes más jóvenes (<55 años) con glioblastoma, ya que la distinción entre tumores con mutación de IDH e IDH de tipo salvaje tiene implicaciones en el pronóstico y es fundamental para un diagnóstico integrado. La secuenciación de IDH en pacientes con glioblastoma mayores de 55 años no es necesaria porque las mutaciones de IDH en el glioblastoma se consideran raras en este grupo de edad. Las muestras de glioblastoma de tamaño suficiente también deben analizarse para determinar el estado de metilación del promotor de O6-metilguanina-ADN metiltransferasa (MGMT). Si bien no es necesario para el diagnóstico, los resultados son útiles para el pronóstico y predicen la respuesta a la quimioterapia con agentes alquilantes. Otras pruebas moleculares: Mutaciones del promotor TERT (transcriptasa inversa de telomerasa), el método de la prueba es con secuenciación y su presencia indica un pronóstico precario. La amplificación de EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico) es específica pero no sensible para el glioblastoma; Los

resultados pueden ser relevantes para los ensayos clínicos, pero no tienen implicaciones terapéuticas o pronósticas actuales. Las mutaciones PTEN (Homólogo de fosfatasa y tensina), cuyo método es con secuenciación, ocurren en el 20 al 30% de los glioblastomas, por regla general acompañadas de LOH 10q; esta prueba puede ser relevante para los ensayos clínicos, pero tiene un valor diagnóstico bajo y no tiene implicaciones terapéuticas actuales. La inmunohistoquímica para secuenciación BRAF o BRAF mutante V600E permite detectar mutaciones de BRAFv600, las cuales son raras en el glioblastoma, pero tienen implicaciones terapéuticas y de ensayo clínico (28).

La determinación del estado de la mutación IDH1 es muy relevante para el diagnóstico de tumores cerebrales primarios y respalda firmemente el diagnóstico diferencial entre un glioma anaplásico y un glioblastoma. Tradicionalmente, el estado de la mutación IDH1 se detectaba mediante la secuenciación clásica de Sanger y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). La pirosecuenciación es una alternativa que permite un análisis rápido de alto rendimiento de la mutación IDH1 y ha demostrado una ventaja sobre la secuenciación clásica de Sanger en el sentido de que puede detectar frecuencias de alelos mutados hasta el 5%. El análisis de secuencia polimórfica amplificada escindida derivada es otra alternativa a la secuenciación de ADN que utiliza cebadores no coincidentes para mutaciones específicas que, después de la amplificación por PCR, crearán diferentes sitios de endonucleasas de restricción dependiendo de la presencia de la mutación. La ventaja de esta técnica es que utiliza suministros que se encuentran comúnmente en la mayoría de los laboratorios, evitando costosos equipos de secuenciación. Sin embargo, a diferencia de la secuenciación, el método está limitado porque solo puede detectar las mutaciones que se están investigando. Otras técnicas

basadas en PCR incluyen la coamplificación a baja temperatura (COLD), PCR con fusión de alta resolución (HRM) y PCR en tiempo real, y análisis de curva de fusión fluorescente post-PCR (FMCA). A través de COLD PCR combinado con HRM, Boisselier y sus colegas pudieron detectar concentraciones de alelos mutantes del 0,25% en un lapso de solo 3 h. Sin embargo, debido a que la técnica requiere que la nueva mutación tenga una temperatura de fusión (T_m) que sea menor que la del tipo salvaje IDH1, teóricamente no podrá detectar la mutación R132G. En cuanto a la PCR en tiempo real con post-PCR FMCA, esta técnica demostró ser más sensible que la secuenciación de Sanger con una tasa de detección de tan solo 10% de ADN mutante y un tiempo de procesamiento de 80 min. Otras tecnologías actualmente en uso para detectar mutaciones en el gen IDH1 incluyen SNaPshot y Oncomap, las cuales se pueden usar con tejido incluido en parafina, utilizando la extensión de pares de bases que da como resultado una sonda específica de alelo que se lee por detección de fluorescencia (SNaPshot) o espectrometría de masas (Oncomap). Recientemente, se ha desarrollado una nueva técnica denominada sistema de mutación refractaria a la amplificación (ARMS) para identificar mutaciones de R140Q en IDH2 y estos métodos novedosos pueden ser de gran ayuda para detectar mutaciones de IDH1. Recientemente, se empleó una nueva estrategia de sujeción por PCR para la detección cualitativa de siete mutaciones diferentes en IDH1 y cinco mutaciones en IDH2 en un único ensayo de PCR. Un anticuerpo monoclonal específico para la mutación IDH-R132H (mIDH1R132H), desarrollado por el grupo de Capper, reconoce la proteína mutante con un alto grado de sensibilidad y especificidad. Con este anticuerpo, se puede detectar el 90% de la mutación de IDH1 en secciones de parafina y se recomienda analizar el 10% restante mediante secuenciación. En consecuencia, la detección de células positivas por inmunohistoquímica IDH1-R132H permite el diagnóstico diferencial

entre un glioma anaplásico y un glioblastoma. Este abordaje permite limitar el posible diagnóstico al grupo de glioblastoma secundario y de grado II y III de la OMS con infiltración difusa y, en cierta medida, al glioblastoma primario (20).

TRATAMIENTO

El tratamiento de GBM sigue siendo la tarea más desafiante en oncología clínica, cuya elección depende de la edad, el estado de desempeño del paciente (IK), su estado médico general, tamaño y localización de la lesión, las posibilidades de resección máxima segura y la voluntad del paciente de acuerdo con las probabilidades supervivencia y los riesgos funcionales. Actualmente abarca una combinación de diferentes modalidades, primero se realiza la cirugía citorreductora máxima segura, seguida de radiación concurrente con temozolomida (TMZ), un agente quimioterapéutico alquilante oral, y luego quimioterapia adyuvante con TMZ (NCCN, 2015). También incluye cuidados de apoyo o paliativos, para el manejo de signos y síntomas de la enfermedad y el manejo de efectos secundarios del tratamiento, lo cual es fundamental para optimizar la calidad de vida de los pacientes (8,9,11).

Cirugía citorreductora o biopsia sola

La cirugía citorreductora, aunque no es curativa, sigue desempeñando un papel importante, ya que permite confirmar el diagnóstico histológico definitivo ya sea por medio de cirugía abierta o de biopsia guiada por navegación o estereotaxia (mínima invasión), aliviar en forma inmediata los efectos del ascenso de la presión intracraneana y de la compresión neurológica focal, mejorar el pronóstico de supervivencia total y disminuir la necesidad de corticosteroides. Se sabe que la resección máxima es un objetivo importante ya que mejora el estado funcional del paciente, así como una supervivencia

prolongada, es por esto que la extensión de la cirugía debe equilibrarse con la preservación de la función neurológica teniendo en cuenta la cercanía de la lesión con áreas elocuentes (motora, lenguaje, sensitiva, visual), datos de focalización neurológica del paciente y localización profunda de la lesión (núcleos de la base, ventrículos, tallo cerebral). Los avances en cirugía han permitido mejorar las resecciones con citorreducciones amplias o máximas preservando una mejor funcionalidad en el paciente, los protocolos actuales de manejo aceptan la reintervención quirúrgica cuando hay recidiva tumoral si la condición clínica del paciente justifica realizarlo. Como mencionábamos anteriormente se realizan neuroimágenes preoperatorias y hay técnicas intraoperatorias que también han permitido mejorar la extensión de la resección quirúrgica y reducir al mínimo los daños colaterales a cerebro normal. Entre ellas están la craneotomía despierto para tumores localizados en áreas elocuentes, que combina estereotaxia guiada por computadora sin marco con estimulación eléctrica directa intraoperatoria y evaluaciones neurológicas y del lenguaje repetidas puede facilitar la resección agresiva mientras minimiza la disfunción neurológica posoperatoria. Tradicionalmente, este enfoque ha utilizado pruebas repetitivas, y la resección se interrumpe ante la primera evidencia de disfunción neurológica. Alternativamente, se ha utilizado la estimulación local para inducir disfunción del lenguaje, procediendo la resección del tumor solo en áreas que no involucran centros de lenguaje. Y la nueva alternativa en el manejo de glioblastoma multiforme es el uso de guía por fluorescencia basada en el uso de 5-ácido aminolevulínico (5-ALA). El 5-ALA fue aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de EE. UU. en 2017 para su uso como agente intraoperatorio en pacientes con sospecha de glioma de alto grado. Esta se fundamenta en la alta selectividad de este tipo de tumores para acumular protoporfirina

IX fluorescente posterior a la administración sistémica de 5-ALA (precursor de la protoporfirina). Debido a las propiedades ópticas de la protoporfirina, esta permite el uso diagnóstico por medio de la realización de imágenes intraoperatorias que guían la cirugía en tiempo real; y también tiene fines terapéuticos debido a sus propiedades fototóxicas. Lo anterior permite lograr la máxima resección del tumor de forma segura, no requiere equipos costosos y mejora el pronóstico de estos pacientes. Debido a que los tumores pueden recurrir, se están ampliando las investigaciones sobre las propiedades fototóxicas de la protoporfirina IX, así como de la terapia fotodinámica intersticial. En otro artículo documentaban el uso de la cirugía guiada por fluoresceína sódica (FLS-Na), que es una técnica quirúrgica en la que se administra una sustancia intravenosa capaz de penetrar en el área tumoral y en el área dañada de la barrera hematoencefálica permitiendo una mejor identificación de las estructuras y un mayor volumen de resección tumoral o la posibilidad de que esta sea completa. Otra opción, es el uso de la resección por Doppler intraoperatorio, especialmente en lugares con recursos limitados en los que no está disponible la resonancia magnética (RM) intraoperatoria. Una de las ventajas es la disminución del riesgo de lesionar vasos durante la resección tumoral (2,4,5,7,10,11,28).

La presencia de una mutación en la isocitrato deshidrogenasa (IDH) tipo 1 o tipo 2 puede ser otro factor relevante para la asociación entre el grado de resección y la supervivencia general. En un estudio, la resección máxima del volumen tumoral total contrastado y no contrastado confirió una ventaja de supervivencia significativa para los tumores mutantes IDH1; en cuanto los tumores de tipo salvaje IDH1, la resección completa del aumento del volumen del tumor, pero no del volumen total del tumor, se asoció con una mejor supervivencia. Otros han sugerido que la edad es más importante que el estado

IDH1/2, y que la resección máxima del volumen tumoral confiere una mejor supervivencia en pacientes más jóvenes (edad ≤ 65 años) con glioblastoma, independientemente del estado IDH1/2. Más allá de la supervivencia, los beneficios potenciales de la resección máxima en lugar de la biopsia también incluyen una muestra más grande y representativa para un análisis detallado, lo que aumenta la probabilidad de un diagnóstico preciso, lo que puede ayudar a dirigir el tratamiento adicional. Y que puede facilitar la disminución gradual y la interrupción rápida de los corticosteroides, lo que reduce la probabilidad de complicaciones relacionadas con los esteroides (29).

Aunque se prefiere la resección total macroscópica siempre que sea posible, puede ser necesaria la resección subtotal o la biopsia sola, según la ubicación y la extensión del tumor. En el caso de tumores profundos o multifocales se opta por la biopsia cerebral profunda. Se debe evitar la toma de muestras de áreas con necrosis, áreas con edema cerebral, áreas cercanas al espacio subaracnoideo o cualquier área cuyo compromiso directo o por sangrado ponga en riesgo la vida y función del paciente (11). El uso combinado de imágenes computarizadas y dispositivos estereotácticos ha permitido a los neurocirujanos realizar biopsias cerebrales profundas con una localización precisa del tumor. La estereotaxia sin marco establece un vínculo computarizado entre el volumen tumoral tridimensional preoperatorio y los puntos de referencia de la superficie del paciente. Este vínculo permite al neurocirujano conocer la posición tridimensional de los instrumentos quirúrgicos dentro del espacio intracraneal durante la biopsia basándose en las imágenes preoperatorias. La biopsia cerebral estereotáctica guiada por imágenes es un procedimiento de diagnóstico preciso y seguro en pacientes con lesiones focales en áreas no resecables del cerebro. El rendimiento diagnóstico es de aproximadamente el

90%. Las complicaciones ocurren hasta en el 15% de los casos, más comúnmente déficits neurológicos transitorios (10%), hemorragia en el lugar de la biopsia (8%) y déficits neurológicos permanentes (4%). La tasa de mortalidad relacionada con el procedimiento es del 1-2%. Aunque es poco común, se ha descrito la diseminación tumoral a lo largo del tracto de biopsia estereotáxica. En el caso de tumores que contienen componentes potenciadores y no potenciadores, la biopsia debe apuntar a las áreas potenciadas en un esfuerzo por obtener tejido de diagnóstico que sea representativo de la porción de grado más alto del tumor. Tanto la tomografía por emisión de positrones (PET) como la espectroscopia de resonancia magnética (MRS) se han utilizado para identificar áreas metabólicamente activas del tumor, aumentando así la precisión de la biopsia cerebral estereotáctica. Estas técnicas son principalmente herramientas de investigación y no tienen un uso clínico generalizado para este propósito, ya que la resonancia magnética estructural (IRM) generalmente proporciona información suficiente para orientar el lugar óptimo de la biopsia (28).

Implantes de carmustina

De manera posterior a la cirugía, se puede colocar los implantes de carmustina en el espacio donde estaba el tumor y se disolverán después de que se cierre la incisión quirúrgica. Este paso se realiza solo en aquellos pacientes en los que la resección quirúrgica se haya podido realizar de manera completa. Los implantes de carmustina son polímeros de liberación controlada que han sido diseñados para llevar agentes quimioterapéuticos directamente dentro de los lugares de resección del tumor, disminuyéndose así los efectos de la toxicidad sistémica. El Gliadel es uno de los medicamentos aprobados para el glioblastoma multiforme. Sin embargo, no se han

comparado directamente con la temozolamida concurrente y adyuvante, y faltan datos que respalden una clara ventaja de supervivencia en pacientes con glioblastoma recién diagnosticado. Además, no se ha establecido completamente su seguridad en combinación con radiación más temozolomida, y algunos pacientes desarrollan edema peritumoral significativo después de la colocación de estos implantes. Por lo tanto, algunos autores no recomiendan su uso en pacientes con glioblastoma recién diagnosticado fuera del contexto de un ensayo clínico (4,11,29).

Quimioterapia y radioterapia

Posteriormente el tratamiento se determinará teniendo en cuenta la edad del paciente y su estado general en base al índice de Karnofsky (IK). Si el paciente tiene 70 años o menos, un IK mayor o igual a 60 y el promotor MGMT metilado, el estándar de atención es temozolamida durante y después de la RT fraccionada, más terapia de campo eléctrico alterno (TTFields) si el tumor es supratentorial. Un régimen doble de temozolomida y lomustina (agente alquilante) en combinación con radioterapia es una opción alternativa en pacientes más jóvenes, aunque los datos que apoyan la mejora en la eficacia no son concluyentes y la toxicidad puede ser mayor. En caso de no tener metilado el promotor MGMT, el paciente puede solo recibir RT fraccionada o recibir el manejo anterior. Ahora si el paciente tiene 71 años o más, un IK mayor o igual a 60 y el promotor MGMT metilado, puede recibir RT hipofraccionada (50 Gy) durante 2-4 semanas, o temozolamida con la RT hipofraccionada o fraccionada, se puede agregar TTFields para tumores supratentoriales, y otra opción es solo dar temozolamida. Y en caso de que no esté metilado el promotor MGMT el tratamiento es RT hipofraccionada o temozolamida durante y después de la RT fraccionada, más TTFields para tumores supratentoriales.

Con respecto a los pacientes de 70 años o menos con un IK menor o igual a 59, la RT fraccionada puede ser una opción. También hay tres opciones para personas de cualquier edad con un IK menor o igual a 59: RT hiperfraccionada, o temozolomida si tiene el promotor MGMT metilado. El cuidado de apoyo (paliativo) es una opción para todos. (11,31). En caso de no conocer el estado de metilación del MGMT, si el paciente tiene 70 años o menos y un IK mayor o igual a 60, se recomienda temozolomida más radioterapia (29).

Se hace radioterapia conformada tridimensional a una dosis total de 60 Gy fraccionada así, 2 Gy/día por 5 días más temozolamida 75 mg/m²/día durante seis semanas, seguido de un período de descanso de aproximadamente un mes después de que se completa la RT. Cuando se reinicia, TMZ se dosifica a 150 mg/m²/día durante cinco días durante el primer mes (generalmente los días 1 a 5 de 28). Si se tolera, la dosis se aumenta hasta 200 mg/m²/día durante cinco días consecutivos por mes durante el resto del tratamiento. Para los pacientes con gliomas unifocales, el volumen inicial debe abarcar 2 a 3 cm del margen tumoral (con o sin edema peritumoral) definido por TC o RM, dado que luego del tratamiento inicial los tumores recurren entre 1 a 2 cm del tumor original. Incluso con la terapia máxima, el glioblastoma tiene una alta tasa de recurrencia y una supervivencia general deficiente que varía de uno a dos años en la mayoría de los pacientes. La radioterapia conformada tridimensional (3D-CRT) y la radioterapia de intensidad modulada (IMRT) son dos de los métodos más comunes de planificación y administración de radioterapia de campo involucrado. El uso de la planificación del tratamiento en 3D ha permitido una disminución significativa en la cantidad de cerebro normal irradiado en comparación con la era de la planificación bidimensional. El 3D-CRT actual utiliza la

planificación de tratamiento basada en tomografía computarizada (TC) con software dosimétrico para crear planes de tratamiento compuestos. Los oncólogos radioterapeutas trabajan con físicos médicos y dosimetristas para diseñar planes de tratamiento óptimos. Las consideraciones en la planificación del tratamiento incluyen la energía del haz, el tamaño y la forma del campo, los modificadores del haz, la densidad y heterogeneidad del tejido irradiado y la tolerancia a la radiación de los tejidos normales circundantes. La IMRT es una técnica que se basa en un software de administración y planificación de radiación más avanzado para variar las formas del haz de radiación y la intensidad de la dosis en cada campo de tratamiento. La IMRT ofrece ventajas particulares cuando el objetivo se yuxtapone con estructuras sensibles a la radiación. La radioterapia de arco de modulación volumétrica (VMAT) es una forma de IMRT que utiliza el suministro de tratamiento basado en arco en el que la fuente de radiación se mueve en un arco alrededor del paciente mientras se administra el tratamiento de radiación. La entrega de VMAT es más eficiente y requiere aproximadamente la mitad del tiempo que requiere la IMRT. La IMRT y VMAT también permiten una mejor cobertura de la dosis de radiación en las partes del tumor objetivo cercanas a las estructuras sensibles a la radiación (p. Ej., Quiasma óptico y nervios ópticos), donde los límites de la dosis de radiación dan como resultado la compensación de una dosis más baja al tumor cercano. La IMRT y VMAT también se pueden utilizar para aumentar de forma más segura las dosis al tumor, pero no hay beneficios comprobados de administrar dosis superiores a 60 Gy. Los efectos secundarios agudos que ocurren durante la radioterapia cerebral fraccionada estándar suelen ser leves y manejables con atención de apoyo básica. La fatiga, la pérdida de apetito, la dermatitis por radiación y la alopecia son las toxicidades más frecuentes. Existen múltiples complicaciones potenciales a largo plazo

de la irradiación cerebral, que incluyen toxicidad neurocognitiva, leucoencefalopatía inducida por radioterapia y endocrinopatías. El uso de radioterapia de campo involucrado reduce el riesgo de algunas, pero no todas, estas toxicidades en comparación con WBRT. El riesgo también varía según la dosis, la edad, el área del cerebro que recibe radiación y las terapias simultáneas. Los pacientes que reciben quimioterapia con temozolomida durante la radioterapia tienen riesgo de toxicidad hematológica y hepatotoxicidad. La mayoría de los pacientes también desarrollan algún grado de linfopenia y tienen riesgo de neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. (2,4,7,9,29,30). Para mejorar el control local y limitar la toxicidad del tejido cerebral normal, se han investigado otras técnicas, incluida la braquiterapia con yodo-125, la radioinmunoterapia, la radiocirugía estereotáctica y el hiperfraccionamiento; sin embargo, estos no han resultado en una ventaja de supervivencia significativa para los pacientes recién diagnosticados (8,9).

En pacientes con glioblastoma inducidos por radiación relacionados con antecedentes de RT cerebral, la reirradiación terapéutica generalmente se puede realizar con un intervalo de al menos cinco años entre las exposiciones a la radiación **(30)**.

La OMS aprobó el uso de temozolomida en la quimioterapia del GBM luego de los estudios clínicos publicados en el año 2005 que demostraron un aumento de la media de supervivencia a 14,6 meses en los pacientes sometidos a radioterapia y quimioterapia en comparación a aquellos que solo recibieron radioterapia post cirugía cuya supervivencia fue de 12,1 meses. Como se mencionó anteriormente la TMZ se administra diariamente (7 días a la semana) a una dosis de 75mg/m². Se toma con el estómago vacío, al menos 2h después de la última comida. Algunos médicos recomiendan a los pacientes que

programen la dosis de TMZ durante la semana 1h antes de la de la RT, en teoría para maximizar la sinergia con la radiación. Otros médicos hacen que los pacientes tomen su dosis a la misma hora todos los días, ya sea a primera hora de la mañana antes de desayunar o antes de acostarse, 2 o más horas después de la cena. Durante la fase concomitante, se requieren hemogramas completos semanales para la monitorización. Se debe suspender la TMZ si las plaquetas caen por debajo de 100.000/mcL o el recuento absoluto de neutrófilos ca por debajo de 1500/mcL, ya que los recuentos pueden caer precipitadamente. El primer ciclo de posradiación de TMZ generalmente comienza 4 semanas después de completar la radioterapia y se administra a una dosis de 150mg/m²/día durante 5 días de un ciclo de 28 días. Los ciclos posteriores (2-6) se dosifican a 200mg/m² si los recuentos sanguíneos son aceptables. Se debe obtener un hemograma completo los días 22 y 29 de cada ciclo, junto con el panel metabólico básico mensual y las pruebas de función hepática, para monitorizar toxicidad y ayudar a guiar los ajustes de dosis, si es necesario. Los ciclos posteriores no deben administrarse hasta que las plaquetas se hayan recuperado a >100.000/mcL y el recuento de neutrófilos > 1500/mcL. La trombocitopenia de moderada a grave es el efecto adverso hematológico más común de la TMZ y se presenta en aproximadamente el 10-20% de los pacientes. Durante la fase concurrente de la terapia, se debe suspender la TMZ diaria si el recuento de plaquetas cae por debajo de 100.000/mcL. No se sabe que la radioterapia aumente el riesgo de hemorragia y se puede continuar con seguridad durante períodos de trombocitopenia leve a moderada. En pacientes con trombocitopenia grave (p. Ej., recuentos < 10,000-20,000/mcL), algunos médicos optan por mantener la radiación hasta que se logre la estabilidad hematológica. La linfopenia y neutropenia de moderada a grave se producen en al menos el 15% de los pacientes, y hasta el 75% de los pacientes

tienen recuentos de linfocitos T CD4 + inferiores a 300 células por mm³ al completar seis semanas de TMZ diaria con radioterapia concurrente. Con retrasos y reducciones de dosis adecuados, la mayoría de los pacientes pueden completar el número previsto de ciclos de TMZ adyuvante. La profilaxis secundaria con apoyo de factor de crecimiento no se usa ni se requiere de manera rutinaria. Los pacientes que desarrollan trombocitopenia grave de grado 3/4 durante la radioterapia simultánea pueden ser una excepción, y algunos de estos pacientes tienen trombocitopenia prolongada y necesidades de transfusión de plaquetas. Se han descrito casos raros de anemia aplásica asociada a temozolomida, mielodisplasia, linfoma plasmablastico y leucemia mieloide aguda relacionada con el tratamiento (t-AML). La mayoría de los casos notificados de anemia aplásica se han manifestado como mielosupresión temprana y profunda durante el curso de la TMZ diaria con radiación concurrente. Los casos de t-AML secundaria y otras neoplasias malignas hematológicas en asociación con la exposición a la temozolomida se han producido principalmente en pacientes con exposición previa a otros agentes alquilantes. La mayoría de los efectos secundarios no hematológicos comunes de TMZ son náuseas, anorexia y fatiga. La TMZ es moderadamente emetógena y la premedicación con un antagonista de la serotonina 5-hidroxitriptamina (5-HT₃) oral como ondansetrón 8mg VO debe administrarse 30min antes de cada dosis. Tanto la TMZ como el ondansetrón causan estreñimiento y los pacientes deben recibir instrucciones para un régimen intestinal de mantenimiento. Se ha informado de hepatotoxicidad mortal y grave en pacientes que reciben temozolomida. El etiquetado del producto del fabricante aprobado por la FDA de los EE. UU. se revisó en mayo de 2014 para recomendar que las pruebas bioquímicas hepáticas se realicen al inicio, a la mitad del primer ciclo, antes de cada ciclo subsiguiente y aproximadamente de dos a cuatro semanas después de la

última dosis de temozolomida. Además de la hepatotoxicidad grave, otras reacciones idiosincrásicas raras, pero potencialmente mortales notificadas en asociación con TMZ incluyen neumonitis por hipersensibilidad, reacciones cutáneas alérgicas e infecciones oportunistas. Se han notificado daños fetales y resultados adversos del desarrollo, asociados con la exposición a la TMZ tanto en pacientes embarazadas como en las parejas embarazadas de pacientes varones. Se debe asesorar a las pacientes en edad fértil sobre métodos anticonceptivos eficaces, así como sobre las opciones para preservar la fertilidad antes de comenzar el tratamiento, si es posible. También se requiere profilaxis antimicrobiana para la neumonía neumocística durante la fase de radiación concomitante del tratamiento, incluso en pacientes que no toman glucocorticoides, debido a la depleción selectiva de linfocitos T CD4+. El riesgo aumenta en pacientes que reciben glucocorticoides. Por lo general, la profilaxis se continúa hasta que los linfocitos se hayan recuperado a $> 800/\text{mCL}$.

Los pacientes que tras completar seis ciclos de temozolomida después de la radiación y tienen enfermedad estable, ha habido cierta incertidumbre sobre si los ciclos adicionales de temozolomida podrían mejorar los resultados. En un ensayo aleatorizado aquellos con temozolomida por un máximo de 12 ciclos totales tuvieron una supervivencia general y sin progresión similar comparada con los que les suspendieron la temozolomida después de seis ciclos. La incidencia de linfopenia, trombocitopenia y náuseas fue mayor en el grupo de quimioterapia prolongada. Estos resultados son consistentes con la mayoría de los estudios observacionales previos, que tampoco demostraron un beneficio neto de más de seis ciclos de temozolomida postradiación en pacientes con glioblastoma (29). Pero, aquellos pacientes con metilación del promotor de la enzima O6- metilguanina-ADN

metiltransferasa (MGMT), evidenciaron una mejor respuesta a la quimiorradiación con 6-12 meses adicionales de temozolomida posradiación (5).

En octubre de 2015, Optune, el dispositivo que administra campos de tratamiento de tumores (TTFields), recibió la aprobación de la Administración de Drogas y Alimentos de los EE. UU. (FDA) como un tratamiento junto con TMZ para adultos con GBM supratentorial recién diagnosticado, después de una cirugía y tratamiento estándar de cuidado. Optune utiliza TTFields, una tecnología innovadora que proporciona campos eléctricos alternos de baja intensidad y frecuencia intermedia a las células tumorales. TTFields interrumpe la división celular, provocando apoptosis o muerte celular. Optune más TMZ demostró una supervivencia libre de progresión (SSP) superior de 7,1 meses frente a 4 meses con TMZ solo, así como una supervivencia general (SG) superior de 20,5 meses frente a 15,6 meses con TMZ solo (9).

Dieta cetogénica

Otro aspecto a tener en cuenta en el tratamiento del GBM es la dieta cetogénica restringida en calorías. Los cambios en el metabolismo de los carbohidratos y las grasas son uno de los "sellos distintivos del cáncer". Demostrado por primera vez por Otto Warburg, que le dio el nombre de efecto Warburg, el fenómeno se basa en la intensa glucólisis anaeróbica que produce ácido láctico y acidificación en el microambiente tumoral. El ácido láctico y el pH bajo del tumor son uno de los elementos más importantes del microambiente tumoral que provocan la evasión inmunitaria del cáncer. Hasta cierto punto, el efecto Warburg también hace que las células tumorales dependan de los carbohidratos como fuente principal de energía, ya que las células cancerosas no pueden utilizar los cuerpos cetónicos como fuente de energía. Por lo tanto, la implementación de

la dieta cetogénica, es decir, una dieta restringida en carbohidratos, provoca la "inanición" de las células cancerosas, incluida la GBM. Las células normales, incluidas las células nerviosas, pueden metabolizar los cuerpos cetónicos. Debido a la diferencia metabólica entre las células GBM y las no cancerosas, se propone una combinación de una dieta cetogénica restringida en calorías con un enfoque terapéutico estándar (21).

Glioblastoma multiforme recurrente

Para el tratamiento en el GBM recurrente, la re-resección es una opción para algunos pacientes, y la citorreducción quirúrgica puede aliviar el efecto de masa y los síntomas, como convulsiones, trastornos del habla y del motor, que se observan con frecuencia en la recurrencia. Es posible que sea necesario repetir la cirugía para confirmar un diagnóstico de recidiva tumoral versus pseudoprogresión o necrosis por radiación y también puede proporcionar tejido para pruebas moleculares para identificar posibles nuevos agentes dirigidos. La opinión varía en cuanto a si la cirugía repetida mejora la SG. Existe alguna evidencia de que un mayor grado de resección en el momento de la recidiva se asocia con una mejor supervivencia; sin embargo, otros estudios no han encontrado un beneficio absoluto en términos de supervivencia. Es posible que algunos pacientes reciban radiación adicional, pero la tolerancia del tejido cerebral sano a la radiación es limitada debido al mayor riesgo de necrosis por radiación. Se puede utilizar una amplia variedad de técnicas de radiación, que incluyen braquiterapia, bisturí de rayos gamma y radiocirugía estereotáctica, para el tratamiento de la enfermedad recurrente (9, 30). Una vez realizado el estudio por neuroimagen, se puede aplicar radiocirugía (normalmente, a dosis de 18 Gy); en ese caso, se ha observado que la supervivencia es de 8-10 meses. Sin embargo, es importante considerar que se trata de estudios deficientes

metodológicamente, ya que no se trata de ensayos clínicos, y, por último, el volumen a radiar varía mucho en función de cada caso. Si el tumor recurrente presenta un volumen pequeño (menor de 4 cm³), el beneficio de la radiocirugía observado es mayor. También es cierto que la posibilidad de complicaciones aumenta, pero, a cambio, el beneficio sobrepasa el riesgo dado el mal pronóstico de los pacientes. Criterios de inclusión en el tratamiento con radiocirugía: En primer lugar, deben un IK > 60 y un volumen tumoral pequeño, siempre menor de 4 cm; además, no se debe observar diseminación subependimaria, y, por último, la localización no ha de estar adyacente al tallo cerebral o las vías ópticas. Este criterio final se recomienda por el posible riesgo de que el paciente sufra radionecrosis, que puede afectar su calidad de vida. En cualquier caso, podemos considerar la radiocirugía como la última opción de tratamiento, y solo en aquellos casos donde la recurrencia sea local y no se prefiera practicar la resección quirúrgica (11). También se pueden usar quimioterapia y corticosteroides para paliar los síntomas y mejorar la calidad de vida, pero las tasas de respuesta objetiva son pésimas y el tiempo hasta la progresión para los agentes citotóxicos estándar es de solo tres a seis meses. Volver a desafiar con TMZ puede ser una opción, y otros agentes, como carboplatino (Paraplatin), etopósido (Toposar), irinotecán (Camptosar) y quimioterapia basada en nitrosourea, pueden probarse como agentes únicos o en regímenes. Bevacizumab (Avastin) es un anticuerpo monoclonal inhibidor de angiogénesis, que se dirige al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), una proteína necesaria para la angiogénesis. Fue aprobado en 2009 para el tratamiento de GBM recurrentes tras encontrarse altas tasas de respuesta de supervivencia libre de progresión en tres estudios fase II. Sin embargo, dos estudios recientemente publicados que evalúan el agregar bevacizumab al tratamiento estándar de radioterapia asociada a temozolomida (AVAglio y RTOG-0825)

concluyen que a pesar de lograr un incremento en la sobrevida libre de progresión de 3-4 meses, no se encontró beneficio en la sobrevida global (10,12). También se ha demostrado que bevacizumab reduce la permeabilidad vascular y el edema, mejora la oxigenación y reduce la necrosis por radiación cuando se administra con RT. Sin embargo, puede causar eventos potencialmente mortales, como hemorragia, coágulos de sangre y perforación intestinal (9).

Cuidados paliativos

El manejo de los pacientes con glioblastoma multiforme también incluye cuidados de apoyo (paliativos), cuyos objetivos son asegurar la comunicación con el paciente y su familia, al tiempo que se trata de calmar y controlar los síntomas del enfermo, apoyando a su entorno familiar. Busca tratar los signos y síntomas de la enfermedad (edema cerebral, convulsiones, alteraciones del tracto gastrointestinal, osteoporosis, tromboembolismo venoso, deterioro cognitivo y trastornos del estado de ánimo), y los efectos secundarios del tratamiento (mielosupresión inducida por quimioterapia, náuseas, fatiga, estreñimiento, alopecia, disgeusia, anorexia). En esta última etapa de la enfermedad, se debe actuar con la menor agresividad posible, mediante el uso de fármacos que provoquen los menores efectos adversos. Por este motivo, se suele recomendar la utilización de la vía transdérmica en lugar de la oral (especialmente si se observan problemas al deglutir), o la subcutánea (vía de administración sencilla y no dolorosa mediante la cual podemos dar al paciente fármacos como dexametasona, morfina, haloperidol o paracetamol). Entre los principales síntomas a tratar está el dolor. También se han de tratar los problemas respiratorios asociados, tales como la disnea. El alivio sintomático de los síntomas neurológicos se logra mediante la administración de

corticosteroides, aunque debido a sus efectos secundarios sustanciales; por lo general, se reduce al principio del régimen de tratamiento. La dexametasona suele ser el corticosteroide preferido en estos pacientes debido a su baja actividad mineralocorticoide. En pacientes con convulsiones, a menudo se prescribe levetiracetam debido a su bajo perfil de toxicidad y a la ausencia de interacciones farmacológicas con agentes quimioterapéuticos (8). Es importante dar apoyo psicológico y, en el caso de que se observe anemia o de que los problemas a nivel respiratorio continúen, hay que administrar morfina y oxígeno. El tratamiento debe ser rápido y oportuno, ya que este tipo de situaciones crean una sensación de angustia importante entre los pacientes y sus familias. Los síntomas de agitación y confusión, por otro lado, provocan alteraciones del lenguaje, desarrollo de comportamientos agresivos, etc. En ese sentido, la actuación médica debe evaluar primero si existe una causa tratable que provoque estos síntomas, como podría ser la fiebre, la alteración de los electrolitos, el estreñimiento, la constipación o la deshidratación. Algunas aproximaciones terapéuticas paliativas se basan en el uso de benzodiacepinas y haloperidol o risperidona. Otros signos que pueden observarse son náuseas y vómitos, que se alivian con terapias convencionales y que a veces son consecuencia del propio aumento de la presión intracraneana. Si aparece fiebre, es importante no administrar antibióticos empíricamente, si hay insomnio se puede usar benzodiacepinas. En la fase terminal, se pueden ver síntomas como cansancio, anemia, diarrea o incluso problemas al deglutir y la aparición de cuadros de epilepsia. En esta última situación, muchas veces se acuerda con la familia sedar al paciente, para así procurar la máxima tranquilidad al paciente y su familia. El último objetivo en ese momento es, sin duda, proporcionar y garantizar las mejores condiciones para una muerte digna (11).

Seguimiento postratamiento

Los pacientes en tratamiento complementario deben ser seguidos por medio de revisiones clínicas, estudios de RM y laboratorio y, en casos especiales, estudios de tomografía por emisión de positrones (PET). El seguimiento se inicia con la RM de control postoperatorio, que es de suma utilidad para calcular el volumen residual de la lesión tras la realización de la cirugía. Posteriormente los pacientes deberán ser evaluados con RM un mes después de la finalización de la RT para evaluar la respuesta inicial. Las pautas de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recomiendan que se debe obtener una resonancia magnética repetida aproximadamente 2-6 semanas después de completar la RT, luego cada 2 a 4 meses durante 2 o 3 años, y con menos frecuencia a partir de entonces, si los resultados son estables. El glioblastoma se ha evaluado tradicionalmente utilizando los criterios de Macdonald (Tabla 3), que se basan en la medición de las áreas de realce del contraste. Los criterios revisados propuestos por el grupo de trabajo Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) (Tabla 4) abordan problemas en la evaluación de pacientes con pseudoprogresión o en la evaluación de la enfermedad progresiva en pacientes con lesiones que no mejoran. La pseudoprogresión es un efecto subagudo relacionado con el tratamiento con características de resonancia magnética que imitan la progresión del tumor que ocurre con mayor frecuencia dentro de los primeros tres meses después de completar la quimiorradiación. Por lo general, el diagnóstico se realiza de forma retrospectiva, en función de la mejora espontánea o la estabilización de los resultados de las imágenes en el contexto de la continuación de la terapia original durante al menos seis meses. La pseudoprogresión es difícil de diferenciar de la progresión verdadera, pero debe considerarse en pacientes que

desarrollan una mejora nueva o agrandada dentro del campo de RT de dosis alta dentro de los primeros tres a seis meses después de completar la RT con temozolomida concurrente, especialmente aquellos con promotor hipermetilado de MGMT. Mientras los pacientes se encuentren bajo tratamiento con quimioterapia, deberán ser evaluados clínicamente y por medio de estudios de laboratorio antes de cada una de las dosis de quimioterapia (cada 3-4 semanas), con la finalidad de evaluar la ausencia de efectos secundarios provocados por la quimioterapia. En caso de que haya dudas acerca del comportamiento de la lesión por medio de los estudios de RM de rutina, se puede indicar la realización de una RM multimodal que incluya las secuencias de difusión, perfusión (rCBV) y espectroscopia de las zonas dudosas a evaluar. Además, se puede complementar la información de la actividad metabólica de la lesión con el uso de PET con fluorotimidina o metionina, todo ello con la finalidad de esclarecer la naturaleza de las captaciones de contraste en la secuencia de T1 o las zonas de hiperintensidad en la secuencia de T2. Siempre es recomendable realizar una evaluación multidisciplinaria de neurooncología en los casos de controversia para determinar, mediante consenso, el tipo de evolución del tumor y la conducta terapéutica seguir (11, 30).

Terapias de investigación y ensayo clínico

Se están explorando una variedad de terapias en ensayos clínicos para pacientes con glioblastoma recién diagnóstica y glioblastoma recurrente. La mayoría de los estudios están probando agentes dirigidos molecularmente o enfoques biológicos como inmunoterapia, terapias basadas en vacunas o terapia génica local. La inmunoterapia como opción de tratamiento en cáncer se enfoca en el reconocimiento de las mutaciones específicas en el tumor, siendo sus objetivos a eliminar, evitando el daño al tejido sano.

En el glioblastoma multiforme los avances moleculares han permitido identificar potenciales objetivos terapéuticos, los más importantes son: p53, RB (retinoblastoma), PI3K/AKT (fosfatidilinositol 3 quinasa/timidinquinasa A), vía de señalización “corriente abajo” relacionada con el receptor de tirosinquinasa y sobreexpresión de VEGFA (factor de crecimiento endotelial vascular tipo A). Con respecto a esto, encontramos la terapia antiangiogénica cuya estrategia puede ir dirigida al bloqueo de la producción de factores de crecimiento, neutralización de factores de crecimiento circulante, inhibición y supresión de cascadas relacionadas con el RTK (receptor de tirosina quinasa). Esto se ha venido investigando ya que la neovascularización en los gliomas se correlaciona de manera positiva con su agresividad biológica, el grado de malignidad y la recurrencia clínica e inversamente con la sobrevida posoperatoria de los pacientes, incluso el glioblastoma multiforme es uno de los tumores que tiene una gran proliferación vascular e hiperplasia de células endoteliales, esta hipervascularización es parcialmente responsable de las propiedades de este tumor maligno incluyendo el edema peritumoral resultante de la disrupción de la barrera hematoencefálica. La angiogénesis implica una serie de eventos secuenciados que se inician con la expresión de factores angiogénicos como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) con posterior unión a su receptor afín sobre las células endoteliales. En la actualidad se han reportado datos en relación al Bevacizumab solo o en combinación con el Irinotecan (CPT-11) y otros agentes con mecanismos de acción similar (como cediranib, cilenglitide, lenalidomide, vandetanib), los cuales mostraron resultados prometedores en los estudios iniciales en cuanto a la tasa de respuestas y supervivencia global. Estos fármacos están actualmente bajo investigación y se espera que en un futuro pueden abrir una esperanza basados en esta estrategia terapéutica (2,4,8). Actualmente, el bevacizumab (Avastin) se recomienda

tanto en el tratamiento del glioblastoma recién diagnosticado como en la terapia del glioblastoma recurrente. En el primer caso, la dosis de Avastin, en combinación con temozolomida y radioterapia durante seis semanas, es de 10 mg/kg una vez cada dos semanas. Tras interrumpir el tratamiento durante cuatro semanas, se reinicia la terapia de bevacizumab (10 mg/kg una vez cada dos semanas) en combinación con temozolomida hasta seis ciclos con una duración de cuatro semanas. Después de completar estos seis ciclos de tratamiento, se sigue administrando Avastin (15 mg/kg una vez cada tres semanas) como agente en monoterapia, hasta la progresión de la enfermedad (PE). Bevacizumab también está indicado en el tratamiento del glioblastoma recurrente, a una dosis de 10 mg/kg una vez cada dos semanas o 15 mg/kg una vez cada tres semanas. En este caso, se recomienda mantener el tratamiento con Avastin hasta la PE subyacente (11). Se identificaron también otros genes, FGF1, GJB1, ABCG2 y ALDH1A1, que tienen un papel clave en la infiltración maligna de GBM a través del parénquima cerebral normal y son funcionalmente relevantes para la inevitable recurrencia de GBM y la resistencia al tratamiento. El ligando del factor de crecimiento de fibroblastos 1 (FGF1) mejora la angiogénesis tumoral independiente de los niveles de oxígeno proporcionando el nicho apropiado para la invasión maligna durante el curso de la enfermedad. Además, la alta expresión de GJB1 que se observa en el margen invasivo en relación con otras regiones intratumorales también podría contribuir a la neoangiogénesis, ya que se sabe que este gen media el proceso de intercomunicación de células endoteliales. La expresión génica elevada de GJB1 en el margen invasivo podría deberse a la activación de la señalización descendente dependiente de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK) de las vías del factor de crecimiento epidérmico (EGF) y FGF1. La activación del receptor de tirosina quinasa por EGF y ligandos FGF1

moviliza Ca^{2+} de sus depósitos intracelulares en el retículo endoplásmico, lo cual está involucrado en el escape de la apoptosis, mejora de la migración celular y promueve la angiogénesis. Estas ondas de Ca^{2+} intracelulares pueden mejorar la supervivencia de las células invasoras y promover su migración a través del tejido normal mediante la remodelación de su citoesqueleto de actina y la adhesión focal. Por último, las células madre cancerosas (CMC) tienen la expresión más alta de ALDH1A1 y ABCG2 en comparación con otras regiones tumorales; estos genes están implicados en la resistencia a la radio y la quimioterapia, ya que permiten niveles más bajos de actividad mitótica, lo que les permite eludir las quimioterapias citotóxicas clásicas, que se dirigen a células con altas tasas mitóticas. Y también contribuyen con la expresión de canales transportadores ABC, que tienen la capacidad de expulsar diferentes agentes quimioterapéuticos. Por lo tanto, dirigirse a estas vías genéticas particulares después de la cirugía podría disminuir potencialmente la resistencia del tumor GBM (22). Otro grupo regulador del genoma son los RNA largos no codificantes (LncRNA) que tienen una expresión alterada en varios tipos de cánceres. En el caso del glioblastoma multiformes se evidenció que una firma supresora de tumores regulada por p53 de LncRNA, PR-LncRNA, presenta los niveles más bajos en comparación con otros subtipos de glioma. También se encontró en el estudio que los PR-LncRNA regulan la expresión de SOX2, SOX9 y especialmente SOX1, miembros de la familia SOX, reguladores de células madre y factores de transcripción. La expresión de PR-LncRNA se correlacionó significativamente inversamente con la de SOX2, SOX9 y SOX1 en biopsias clínicas humanas y en cultivos celulares in vitro. Además, los niveles de SOX1 y SOX2, estaban significativamente elevados en las células silenciadoras de PR-LncRNA y que la eliminación de la expresión de SOX1 y SOX9 redujo drásticamente las actividades pro-

oncogénicas promovidas por el silenciamiento de PR-LncRNA en las células del glioma. De acuerdo con estos resultados, los estudios de ganancia y pérdida de función demostraron que los miembros de SOX regulan la función de las células madre de glioma, así como la proliferación de células de glioma y la actividad tumorigénica. Por lo tanto, desentrañar la expresión y función de los PR-LncRNA en la patología del GBM, sería una opción para ser empleados como nuevos biomarcadores en el diagnóstico, así como potenciales dianas terapéuticas (23).

El gen MGMT, ubicado en el cromosoma 10q26, es una proteína de reparación de ADN crítica que protege las células tumorales contra agentes quimioterapéuticos alquilantes. Los pacientes que tienen MGMT metilado (no activado) presentan una reparación del ADN comprometida. Cuando se activa la enzima MGMT, puede interferir con los efectos del tratamiento. La RT y la quimioterapia alquilante ejercen sus efectos terapéuticos al causar daño y citotoxicidad al ADN y desencadenar la apoptosis. Por lo tanto, la expresión de MGMT metilada es beneficiosa para los pacientes que se someten a quimioterapia y RT con TMZ. Sin embargo, se ha demostrado que las células del GBM poseen resistencia intrínseca a la metilación del ADN debido a la elevada actividad de la enzima MGMT en estas células. Además, se ha establecido que el pronóstico de supervivencia de los pacientes tratados con temozolomida también está limitado al grado de metilación del promotor del gen MGMT. Esta resistencia de las células de GBM a agentes que metilan el ADN se conoce como “resistencia particular a drogas”. Además, estas células son extremadamente quimioresistentes a un amplio espectro de fármacos antitumorales lo cual se conoce como “resistencia múltiple a drogas” y está dado por la actividad de uno o más transportadores de la familia ABC. Por lo tanto, una estrategia para

quimiosensibilizar este tipo de células cancerosas es reconocer los transportadores que confieren la resistencia múltiple a fármacos antitumorales, y utilizar inhibidores de su actividad como coadyuvantes al tratamiento. En un estudio se evidenció una alta expresión y colonización de Mrp1 en zonas de crecimiento tumoral del GBM, siendo susceptible de ser inhibido utilizando un bloqueador específico. Los autores del estudio postulan que las células de GBM podrían ser quimiosensibilizadas utilizando inhibidores de Mrp1, lo cual sería una nueva alternativa terapéutica para ser evaluada en fase clínica y que podría mejorar la eficiencia de la quimioterapia contra este tipo de tumor. (6,8,9)

También se ha hecho énfasis en el marcador específico tumoral de superficie celular conocido como el receptor del factor de crecimiento epidérmico variante III (EGFRvIII) que se expresa en la tercera parte de los glioblastomas multiforme, este ha sido objetivo de intervención terapéutica con medicamentos inhibidores como erlotinib, gefitinib con resultados malos que no impactan el crecimiento del tumor. Debido a esto se desarrolló la vacuna para este marcador, denominada PEPvIII, se evaluó en un estudio fase II multicéntrico; los pacientes se sometieron a una resección tumoral amplia, el IK promedio fue de 80% y sin progresión posterior al recibir radioterapia concomitante con temozolamida. Los resultados en las personas vacunadas dieron una media en la sobrevida total de 26 meses contra 15 meses en el grupo que recibió solo temozolamida. Cuando se valoró la sobrevida libre de progresión se encontraron mejores índices en el grupo vacunado: 14.4 contra 6.3. Además, los pacientes que desarrollaron respuesta por anticuerpos específicos contra EGFRvIII tuvieron una media de sobrevida total en 47.7 meses contra 22.8 meses en los que no desarrollaron una respuesta inmune. Sin embargo, un ensayo clínico de fase III más reciente que utilizó este enfoque no mostró

ningún beneficio en la supervivencia; Tampoco otros estudios que utilizaron objetivos específicos hacia EGFR que también mostraron resultados decepcionantes. Otras vías como potenciales objetivos terapéuticos son: inhibidores de histona deacetilasa como el ácido valproico, moduladores de la vía Ras/Raf/MAPK, e inhibidores de la poli-adenosina-difosfato-ribosa-polimerasa (PARP-1) (2,4,8). Las estrategias de vacunas actuales incluyen vacunas autólogas generadas a partir del tumor del paciente en la resección, vacunas basadas en péptidos y una nueva generación de vacunas que utilizan células dendríticas expuestas al ARN de células tumorales. Los ensayos de terapia génica basada en vectores virales, en los que el vector codifica señales moleculares inmunomoduladoras, combinan las lecciones aprendidas en los ensayos de terapia génica somática viral con estrategias de inmunoterapia. Las terapias de células T receptoras de antígeno quimérico también se encuentran en ensayos clínicos iniciales para pacientes con GBM y han demostrado la capacidad de migrar desde los sitios de inyección a sitios tumorales distantes. La reducción de la respuesta inmune mediada por células T se debe a los receptores coinhibidores en las células T conocidos como moléculas de control inmunológico. El bloqueo de estas moléculas de puntos de control inmunitarios, como el antígeno 4 del linfocito T citotóxico (CTLA-4) y los receptores de la proteína de muerte celular muerte programada 1 (PD-1) y su ligando (PD-L1), puede inducir la regresión del tumor y la promoción de la supervivencia a largo plazo. Nivolumab, pembrolizumab e ipilimumab son anticuerpos monoclonales humanizados con peso molecular y características de solubilidad en lípidos/agua que probablemente limitan la penetración en el microambiente del tumor, especialmente en regiones adyacentes a la masa tumoral donde la barrera hematoencefálica está relativamente intacta. Dado que PD-1 se expresa en células T en lugar de células tumorales, es posible que la selección

de PD-1 no requiera la administración intratumoral del fármaco. Los ensayos en curso de inhibidores de puntos de control en GBM recurrente han informado datos preliminares alentadores que sugieren actividad. Sin embargo, en el ensayo Checkmate 143, nivolumab no alcanzó el criterio de valoración principal de supervivencia global en comparación con bevacizumab solo. Los ensayos de inhibidores de puntos de control, fármacos únicos y combinaciones se encuentran actualmente en fase 1 de ensayo para GBM recién diagnosticado. También se está estudiando la manipulación de la barrera hematoencefálica para mejorar la administración dirigida del fármaco (9,13,14).

Una nueva aproximación al tratamiento del glioblastoma multiforme es el uso de citotoxinas recombinantes, estas son dirigidas a las células tumorales de glioblastoma por medio de un ligando o anticuerpo que se une a un receptor internalizado en la membrana plasmática. Entre las citotoxinas ensayadas se encuentran las derivadas de las exotoxinas A de *Pseudomonas* (PE38QQR) y la IL-13 (4). También se están combinando dos avances importantes en la tecnología: las nanopartículas poliméricas que penetran en el cerebro cargadas con medicamentos y están optimizadas para la entrega mejorada por convección intracraneal, y agentes previamente utilizados y aprobados por la FDA, que se dirigen hacia las células madre tumorales cerebrales (BCSC). Esto se realiza utilizando imágenes de fluorescencia y tomografía por emisión de positrones (25).

Otro enfoque radica en la importancia de las células madre cancerosas (CMC) debido a su resistencia a la terapia convencional y la promoción de la angiogénesis tumoral. Las CMC tienen capacidad de autorrenovación, expresan marcadores de células madre, se diferencian en múltiples linajes y fenocopian el tumor original in vivo. Soportan e incluso

prosperan en condiciones tumorales estresantes como hipoxia, estrés oxidativo, inflamación, estrés ácido y niveles bajos de glucosa; todo esto se da a través del metabolismo del hierro. Para que la CMC absorba el hierro requiere primero que el hierro férrico se una a la proteína transferrina (TF) para que dicho complejo posteriormente se una al receptor de transferrina (TfR) y así ocurra la endocitosis y eventual liberación de hierro en el citoplasma. Después el hierro se utiliza inmediatamente o se almacena en ferritina, que está formada por 2 subunidades, FTH1 y FTL. La transferrina es importante el crecimiento tumoral ya que actúa como factor de crecimiento autocrino, restaura el crecimiento de vasos dependientes del tumor, se asocia con invasión y sensibiliza a las células del glioma a la quimioterapia. Debido a esto se ha demostrado que en la CMC del GBM hay una regulación al alza de hierro, transferrina, TfR y FTH1 y FTL de la ferritina por lo tanto, esto puede impulsar de manera directa la tumorigenicidad y la resistencia terapéutica de las CMC. Teniendo en cuenta esto, unos investigadores decidieron identificar los mediadores moleculares de la ferritina, porque si se perdía el almacenamiento adecuado de hierro disminuía satisfactoriamente la supervivencia de las CMC y la capacidad de crecimiento tumoral. Entonces encontraron que el factor de transcripción FoxM1 regulado por STAT3 (transductor de señal y activador de transcriptasa 3) actúan de manera directa en el aumento de ferritina en la CMC. En el futuro la implementación de plataformas de nanotecnología e inhibidores de moléculas pequeñas contra estos reguladores del manejo del hierro sería un gran avance para el diseño de terapias efectivas del GBM (18).

Para superar los desafíos asociados con la administración de fármacos, siendo la barrera hematoencefálica uno de ellos, desarrollamos un sistema de administración de liberación

controlada compuesto por nanopartículas de ácido poli(láctico-co-glicólico), PLGA, de penetración cerebral, que penetran a través de grandes volúmenes (aproximadamente siete veces superiores) cuando se administran por vía intracraneal mediante la administración mejorada por convección (CED). Las partículas de PLGA tienen muchas ventajas sobre las formulaciones liposomales, incluida una menor toxicidad y control de la liberación del fármaco. Debido a que la gran mayoría de los GBM se replican dentro de los 2 cm del foco del tumor original, la capacidad de penetración de estas nanopartículas cuando se administran mediante CED puede abordar la naturaleza infiltrativa de los GBM. También se modificó la superficie de nanopartículas con [18F]NPB4 (compuesto biotinilado, emisor de rayos gamma que se puede detectar con PET) utilizando la conjugación de estreptavidina-biotina, lo que nos permitió rastrear las nanopartículas durante el procedimiento de CED utilizando imágenes de PET no invasivas. Esto permite visualizar las nanopartículas administradas por el CED y garantizar la distribución del agente terapéutico en las regiones del cerebro que probablemente necesiten tratamiento. Esta mecánica de entrega permite la prueba de nuevos agentes farmacológicos para el tratamiento de GBM. También tienen el potencial de encapsular no solo fármacos hidrófobos sino también una variedad de ácidos nucleicos para aplicaciones de terapia génica (27).

La nueva generación de nanopartículas inorgánicas que contienen propiedades ópticas, térmicas y magnéticas aparece como sistemas muy prometedores, que ofrecen nuevas oportunidades para superar las limitaciones de las opciones actuales de gestión de GBM en la clínica. En el contexto del GBM, las nanopartículas a base de oro, plata y gadolinio siguen siendo los más investigados. El potencial de las nanopartículas metálicas es

mejorar la radioterapia de haz externo en un entorno clínico y con los desarrollos recientes que utilizan nanopartículas a base de oro, plata o gadolinio como agentes teranósticos; inducir la ablación de hipertermia utilizando nanopartículas magnéticas como nuevas nanopartículas de óxido de hierro o de oro con hipertermia inducida por láser; promover un efecto fotodinámico con nanopartículas híbridas multifuncionales basadas en sílice; e impregnar la sangre de la barrera cerebral (BBB) utilizando, por ejemplo, nanopartículas de óxido de hierro. En Europa, la terapia de hipertermia magnética con nanopartículas de óxido de hierro (magnetita) fue aprobada en 2012 como terapia adyuvante para GBM recurrente en combinación con radioterapia estereotáctica. Bajo la aplicación de campo magnético alterno, estas nanopartículas se administran localmente, lo que aumenta la supervivencia de siete meses en comparación con los tratamientos estándar. Además, se demostró que este nuevo abordaje terapéutico, en conjunto con la radioterapia estereotáctica fraccionada, fue clínicamente efectivo ya que permite amplificar sus efectos. A diferencia de la radioterapia, que está sujeta a límites de dosis acumulativos, las sesiones de termoterapia pueden repetirse sin ningún límite inherente. La combinación de hipertermia intratumoral y temozolomida también presentaría un enfoque prometedor para el tratamiento de GBM. El control preciso de la distribución de la temperatura local sigue siendo el factor clave que debe tenerse en cuenta en el contexto de una mayor eficacia de la terapia fototérmica. Entonces, en el contexto del GBM, la TFD (terapia fotodinámica) parece ser un enfoque no solo alternativo sino también complementario a las terapias convencionales para prevenir la recurrencia local del tumor y mejorar la tasa de supervivencia con un efecto secundario mínimo (16). Las células mieloides asociadas a tumores (TAMC) han sido reconocidos recientemente como un objetivo terapéutico atractivo para mitigar la inmunosupresión en

el GBM, ya que son impulsores clave de la inmunosupresión en el microambiente tumoral y como sello distintivo del GBM, los TAMC se reclutan masivamente para alcanzar hasta el 50% de la masa del tumor cerebral. Este objetivo se logra mediante un enfoque de nanoinmunoterapia capaz de atacar activamente a las TAMC in vivo **(26)**. El desarrollo de fármacos de oro (III) que poseen arquitecturas de ligando de polipiridilo ha ido progresando. En un estudio se probó la actividad antitumoral del complejo de oro (III) que lleva el ligando de polipiridilo 2,9-di-sec-butil-1,10-fenantrolina (SBP) en glioblastomas tanto in vitro como in vivo, y se demostró que su función antitumoral no parece estar mediada por la interrupción del ciclo celular, sino más bien por la inducción de la muerte celular (apoptosis), reduciendo el tamaño del tumor resultado en el aumento significativo del tiempo de supervivencia. Además, tiene una toxicidad mínima para las células normales adyacentes (17).

Con suerte, los resultados de estos ensayos y otros enfoques novedosos pueden conducir a una mayor supervivencia y una mejor calidad de vida para los pacientes con GBM.

PRONÓSTICO

A pesar de la variedad de terapias modernas contra la GBM, sigue siendo una enfermedad mortal con un pronóstico extremadamente precario. El tiempo de supervivencia de los pacientes con GBM es significativamente más corto que el de los pacientes con gliomas de grado inferior. Incluso dentro del mismo grado, el tiempo de supervivencia para los pacientes con GBM también puede ser muy variable. Los pacientes suelen tener una mediana de supervivencia de aproximadamente 14 a 16 meses desde el diagnóstico, y hay datos excepcionales entre el 2-5% con sobrevivencias que

llegan a exceder los 3 años. Otros estudios evidencian que solo el 33-50% de los pacientes sobrevive al año y el 5-10% de los pacientes llegan a vivir más de 5 años tras el diagnóstico. En el grupo de pacientes mayores de 60 años, la mediana de sobrevida es de 35 semanas. La mediana de sobrevida solo con cirugía es de 4 meses (1,2,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,18,22,23,25,27). De manera invariable todos los pacientes con glioblastoma progresan o recurren después del tratamiento, con una media de sobrevida de seis meses después de la recurrencia, a pesar de un tratamiento quimioterapéutico agresivo y esquema de radioterapia. En otro estudio se reportó que la mediana de supervivencia para los pacientes con GBM recurrente tratados con regímenes que incluyen bevacizumab es de ocho a nueve meses (4,13).

Respecto a los factores clínicos asociados a un mejor pronóstico se encuentran la edad del paciente por debajo de 40-65 años (edad joven) al momento del diagnóstico, el estado funcional al momento del diagnóstico, determinado mediante el índice de Karnofsky. Uno de los factores más importantes en la sobrevida libre de progresión y global de los pacientes es el grado de resección tumoral, logrando resultados significativamente mejores cuando se obtiene resecciones totales. El tratamiento complementario con quimioterapia con temozolamida y/o bevacizumab, y la radioterapia también aumentan, aunque en menor proporción frente al tipo de resección, la sobrevida de los pacientes. Cabe resaltar que los GB tipo 2 tienen sobrevida media significativamente superior a los GB tipo 1 debido a la menor edad del debut y al crecimiento tumoral más lento. Los estudios han demostrado que la mutación IDH1 transmite un pronóstico mejorado con respecto a la supervivencia general y la supervivencia libre de progresión para los pacientes con glioblastoma poco frecuentes que expresan esta mutación (supervivencia

general de 45,6 meses en el mutante IDH1 versus una supervivencia general de 13,2 meses en el tipo salvaje IDH1; supervivencia libre de progresión (SLP) de 55 meses en pacientes con mutación IDH1 versus 8,8 meses de SLP en aquellos sin esta mutación). Los tumores supratentoriales (cerebro) y cerebelosos, que son más susceptibles de tratamiento quirúrgico, tienen un mejor pronóstico que los tumores del tallo cerebral o el diencéfalo (2,3,7,9,20).

También podemos encontrar factores que se asocian con un peor pronóstico, como las limitaciones del tratamiento, el inicio a una edad media elevada (>60años), la localización del tumor y el conocimiento todavía inadecuado de la fisiopatología de la GBM. En cuanto a la aproximación diagnóstica por medio de las imágenes de resonancia magnética, existen características asociadas a una menor sobrevida global y libre de progresión de los pacientes, tales como: presencia de necrosis e invasión vascular, realce en anillo (especialmente grueso), compromiso de la línea media por el tumor, lesiones satélites o multifocales, la metilación del gen promotor de la metilguanina-DNA metiltransferasa (MGMT) y la presencia de algunos receptores como por ejemplo el receptor tirosin quinasa c-Met, entre otros. Los tumores de más de 5-6 cm y los que cruzan la línea media se han asociado con resultados negativos. La sobrerregulación de la vía de señalización PI3K/AKT (fosfo-inositol 3 kinasa/ timidin-kinasa A) se asocia con un pronóstico pobre. La ganancia del cromosoma 7 y la amplificación del EGFR se han encontrado en pacientes que tienen una sobrevida corta. La identificación de EGFR y la mutación variante III EGFR se consideran indicativos de un tumor con alto grado de malignidad. Entre las deleciones reportadas, la más frecuente encontrada en los GBMs primarios y secundarios es la pérdida de heterozigosidad en el cromosoma 10q que se asocia con

una sobrevida corta. Otras son la pérdida del cromosoma 9p, cromosoma 1p y el 19q que es observado en los GBMs secundarios y puede ser un marcador de sobrevida larga. Los factores relacionados con unión a proteínas como el factor de crecimiento similar a la insulina IGFBP, factores angiogénicos VEGFA (factor de crecimiento endotelial vascular tipo A), y marcadores mesenquimales (YKL-40/ CHI3L1) con frecuencia están presentes y son de pésimo pronóstico. Se reportan cinasas que regularían puntos de chequeo del ciclo celular (WEE1 en G2) con gran sobre expresión que se correlacionan con un pronóstico pésimo. En el análisis de espectroscopia los valores altos en las regiones 0,98 y 1,25, de grupos metil y metileno de los lípidos y el lactato, así como valores bajos en el pico 3.67 se asocian a una menor sobrevida global. Valores altos de rCBV y de K-trans, calculados en el análisis de la perfusión, los cuales explican la angiogénesis tumoral y el grado de permeabilidad endotelial respectivamente, han sido correlacionados a menores tasas de sobrevida. El GB de células pequeñas que corresponde al 10% del total de GB, se asocia con un peor pronóstico. Aquellos tumores que residen en sitios como la corteza elocuente, el tronco encefálico o los ganglios basales no son susceptibles de intervención quirúrgica y estos pacientes suelen tener peor pronóstico (2,3,8,9,10,13,21).

RESULTADOS

OBJETIVO 1: Determinar la incidencia y la caracterización sociodemográfica de los pacientes con esta patología.

Incidencia del glioblastoma multiforme a nivel global:

NÚMERO DE ARTÍCULOS	ARTÍCULOS	REPORTAN
2	Artículo 4 (Moscote Salazar y col.) y 21 (Jan Korbecki y col.)	Incidencia de aproximadamente 3 / 100.000 personas por año
1	Artículo 1 (Hebert Medelo y col.)	Incidencia anual ajustada por edad de 3,0 a 3,6 por 100.000 habitantes.
1	Artículo 9 (Davis, Mary Elizabeth)	Incidencia media ajustada por edad es de 3,2 por 100.000 habitantes
2	Artículo 11 (Celis, Miguel y col.) y 13 (Frank Lieberman)	Incidencia 3 – 4 casos nuevos por cada 100.000 habitantes por año
2	Artículo 5 (Gómez, Juan Carlos y col.) y 12 (Qiu-Ju Li y col.)	Incidencia ajustada por edad en EEUU de GBM es 3,19 / 100.000.
1	Artículo 23 (Bayona, Sergio y col.)	Incidencia anual de 1 a 5 por 100.000 personas
1	Artículo 8 (Hanif, Farina y col.)	Incidencia global de menos de 10 por cada 100.000 personas.
1	Artículo 11 (Celis, Miguel y col.)	Incidencia ajustada por edad en EEUU de GBM es 3,19 / 100.000. Incidencia ajustada por edad en Suiza de GBM es 3,55 / 100.000.

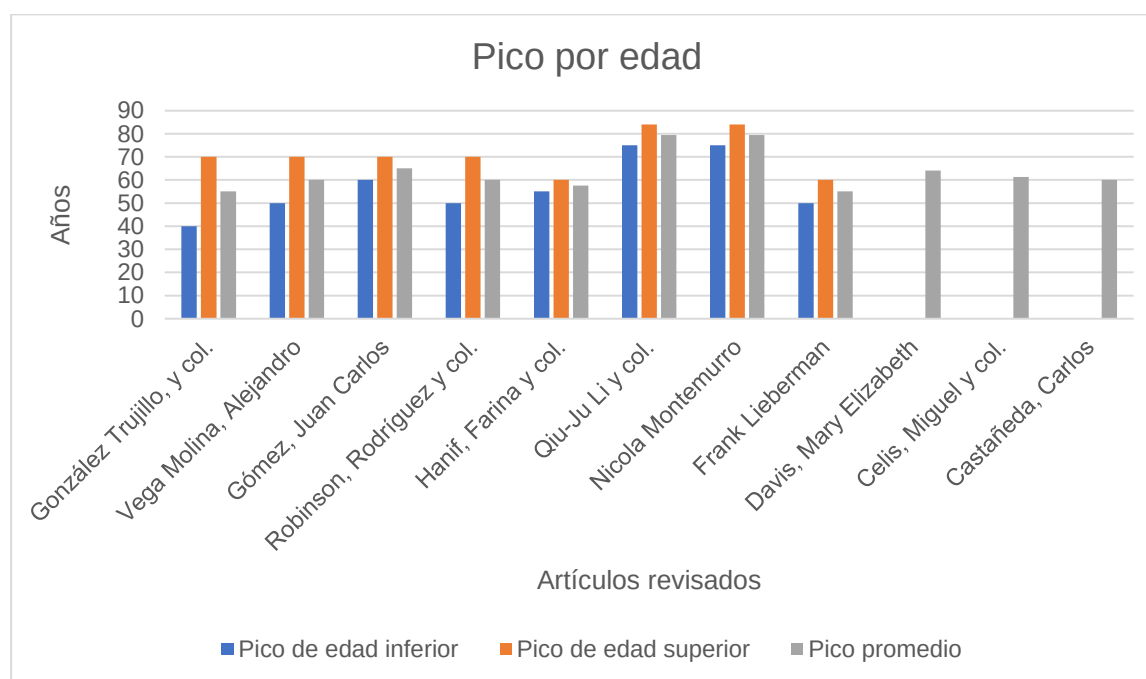
En la revisión de los artículos se encuentra una incidencia similar entre ellos que varía entre 1 a 5 casos por 100,000 personas por año, sin embargo, se establecen unos cambios dependiendo del país donde se reporte, por ejemplo, en EEUU se reporta una incidencia de 3,19 por cada 100.000 habitantes, mientras que en Suiza se reporta 3,55 por cada 100.000 habitantes. En conclusión, de acuerdo a los estudios analizados la incidencia global oscila principalmente entre 3 – 4 casos nuevos por cada 100.000 habitantes por año.

Caracterización sociodemográfica

En la revisión de los artículos para determinar la caracterización demográfica se pudieron establecer las variables de edad, sexo y población más afectada por el glioblastoma multiforme.

Variable edad global:

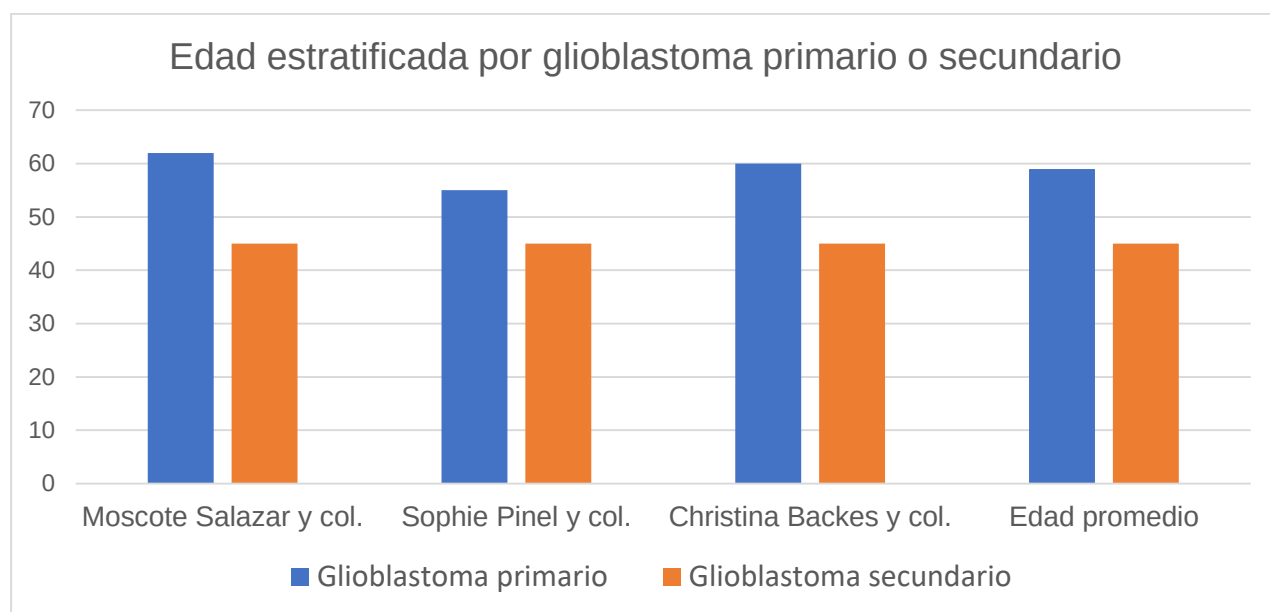
	Pico de edad inferior	Pico de edad superior	Pico promedio
González Trujillo, y col.	40	70	55
Vega Molina, Alejandro	50	70	60
Gómez, Juan Carlos	60	70	65
Robinson, Rodríguez y col.	50	70	60
Hanif, Farina y col.	55	60	57,5
Qiu-Ju Li y col.	75	84	79,5
Nicola Montemurro	75	84	79,5
Frank Lieberman	50	60	55
Davis, Mary Elizabeth	-	-	64
Celis, Miguel y col.	-	-	61,3
Castañeda, Carlos y col.			60
Promedio	56,8	71	63,3



En conclusión, de acuerdo a los estudios analizados el glioblastoma multiforme se presenta en un pico que varía entre 56,8 y 71 años, con una edad promedio de aproximadamente 63,3 años.

Variable edad estandarizada por glioblastoma primario o secundario

	Glioblastoma primario	Glioblastoma secundario
Moscote Salazar y col.	62	45
Sophie Pinel y col.	55	45
Christina Backes y col.	60	45
Edad promedio	59	45



En conclusión, de acuerdo a los estudios analizados el glioblastoma primario predomina en pacientes de edad avanzada con un promedio de edad de 59 años, mientras que el glioblastoma secundario por lo general se observa en pacientes más jóvenes, con un promedio de edad de 45 años.

Variable sexo:

En la totalidad de los artículos revisados, se concluye que el sexo más afectado es el masculino sobre el femenino, en una relación de 3:2, es decir, 1,6 veces más frecuente.

Variable población:

En la revisión de los artículos se encuentra una incidencia ligeramente mayor en caucásicos, latinos y asiáticos en relación con otras etnias, por ejemplo, el estudio de Vega Molina, Alejandro del 2016 reporta que las personas caucásicas son 2 veces más propensas a tener glioblastoma que la raza negra, mientras que el estudio Moscote Salazar del 2011 reporta que ocurre con mayor frecuencia en la raza negra, latinos y asiáticos. En conclusión, la gran mayoría de los artículos coincide con una mayor incidencia en los caucásicos, latinos y asiáticos.

OBJETIVO 2: Identificar la etiología y los principales factores de riesgo de los pacientes con esta patología

Etiología

En la revisión de los artículos se encuentra una etiología que aún es desconocida, pero se reportan algunas posibles asociaciones como el síndrome de Turcot, esclerosis tuberosa, síndrome de Li-Fraumeni (4, 19), enfermedad de Cowden, enfermedad de Von Hippel-Lindau (VHL), síndrome carcinoma celular basal nevoide (síndrome de Gorlin) (5), NF tipo 1, que se asocia con gliomas ópticos, gliomas hemisféricos y del tallo, 30-50% tienen mutaciones de novo en el gen NF1 localizado en el locus cromosomal 17q11.2 (5, 8, 9) y retinoblastoma (9); sin embargo, menos del 1% de los pacientes con glioma tienen una enfermedad hereditaria conocida.

Factores de riesgo:

En la revisión de los artículos se evidencia que la gran mayoría coincide en que el único factor de riesgo confirmado asociado a aumentar la presentación de glioblastoma multiforme es la exposición a radiación ionizante, sin embargo, el artículo de Hanif, Farina y col., de 2017, reporta una asociación con la exposición al tratamiento para la leucemia linfocítica aguda (LLA) y un posible gen de susceptibilidad que aún no se ha identificado y el artículo de Castañeda, Carlos y col., del 2015 refiere que las enfermedades infecciosas causadas por virus, bacterias y parásitos pueden contribuir a la carcinogénesis cerebral, en especial el CMV el cual se encontró en más del 90% de muestras de tejido tumoral y 80% de muestras de sangre están asociados con el ADN de HCMV, mientras que los donantes normales no mostraron virus detectable, Estos resultados confirman la asociación de HCMV con GB, y sugieren una reactivación ya sea sistémica del virus en pacientes con GB o derramamiento de ADN viral a partir de células tumorales infectadas en la periferia.

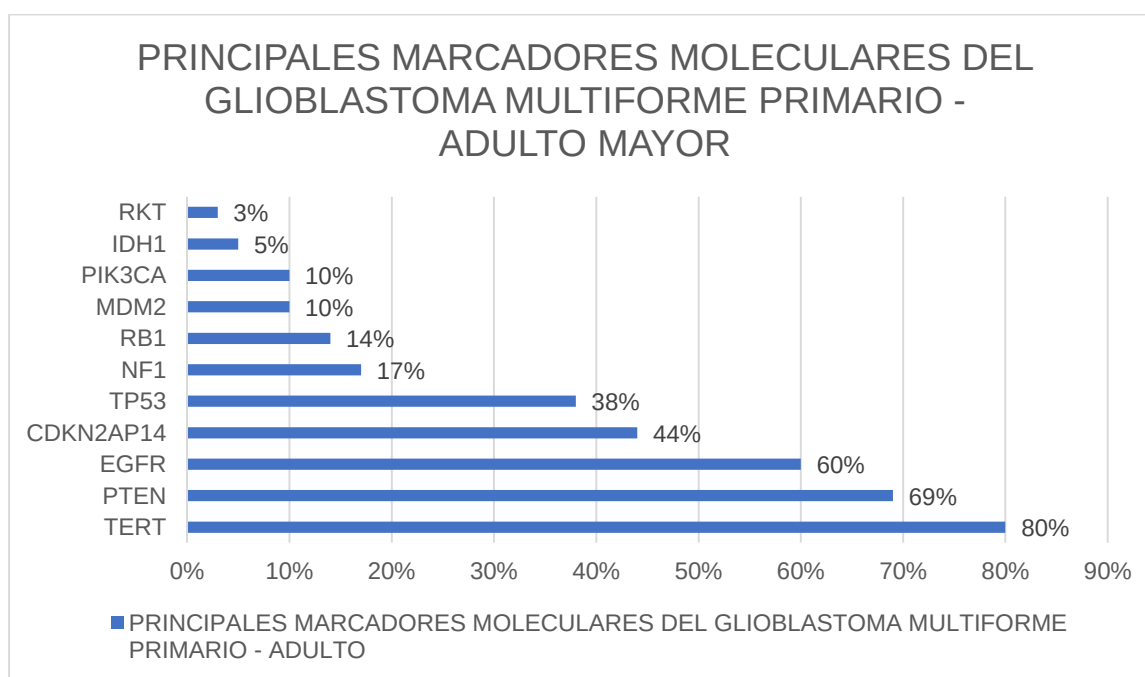
Además, no se reportan asociaciones entre GBM y factores ambientales como el tabaquismo, factores de riesgo dietéticos, radiación no ionizante o campos electromagnéticos, traumatismo craneal grave, factores de riesgo ocupacional, exposición a pesticidas, estatus socioeconómico y nivel educativo, cloruro de vinilo, pesticidas, refinación de petróleo y fabricación de caucho sintético.

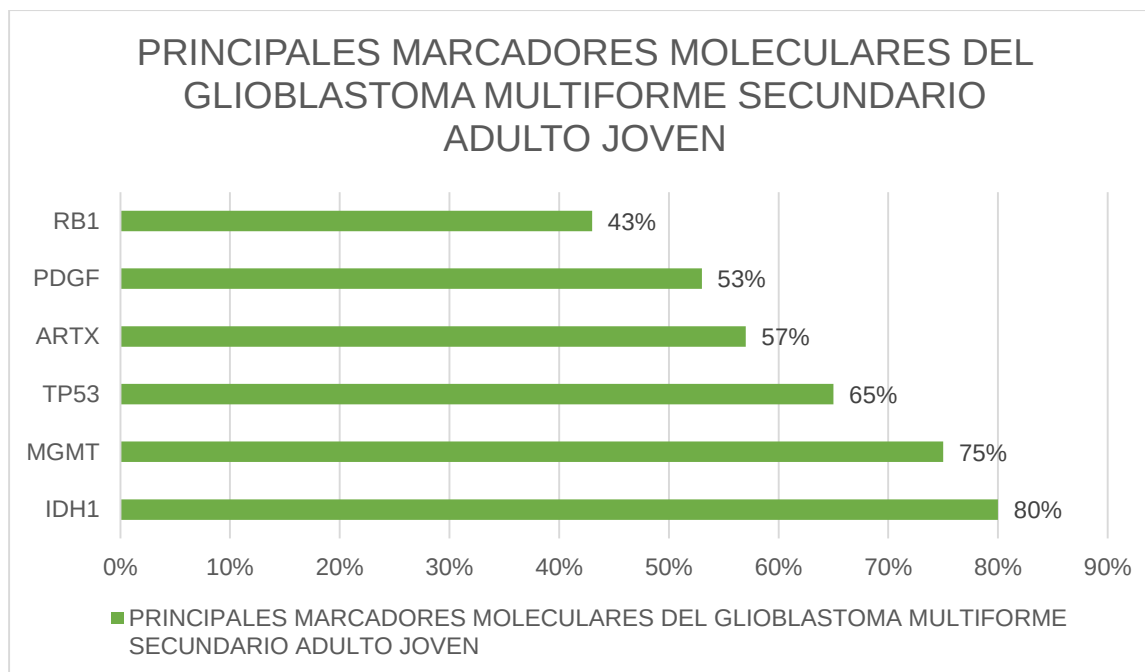
La identificación de las alteraciones moleculares está presente en la mayoría de los artículos revisados debido al gran impacto que actualmente tiene a nivel de tratamiento y pronóstico, las principales vías que están afectadas en esta neoplasia son:

- La ruta TP53 (TP53, MDM2, MDM4) que afecta al 87% de los tumores (8, 9, 10).

- La ruta del retinoblastoma RB1 (RB1, CD4, CDKN2A), que afecta al 78% (8, 9, 10).
- La ruta del receptor tirosina cinasa / Ras / fosfoinositido 3-cinasa RTK/PI3K/PTEN (PI3KCA, PIK3R1, PTEN, IRS1, MET, NF1, EGFR, PDGFR) que afecta al 88% de los pacientes con GB (8, 9, 10).

La alteración de ellas se asocia a una proliferación celular descontrolada y una mayor supervivencia celular, al tiempo que permite que la célula tumoral escape de los puntos de control del ciclo celular, la senescencia y las vías de apoptosis. También se reportan errores en la replicación del ADN, en la reparación del mismo, en la segregación cromosómica, alteración de numerosas cascadas de señalización no directamente atribuidas a mutaciones genómicas y particularmente a pérdida de las áreas 1p, 6q, 9p, 10p, 13q, 14q, 15q, 17p, 17q, 18q, 19q, 22q.

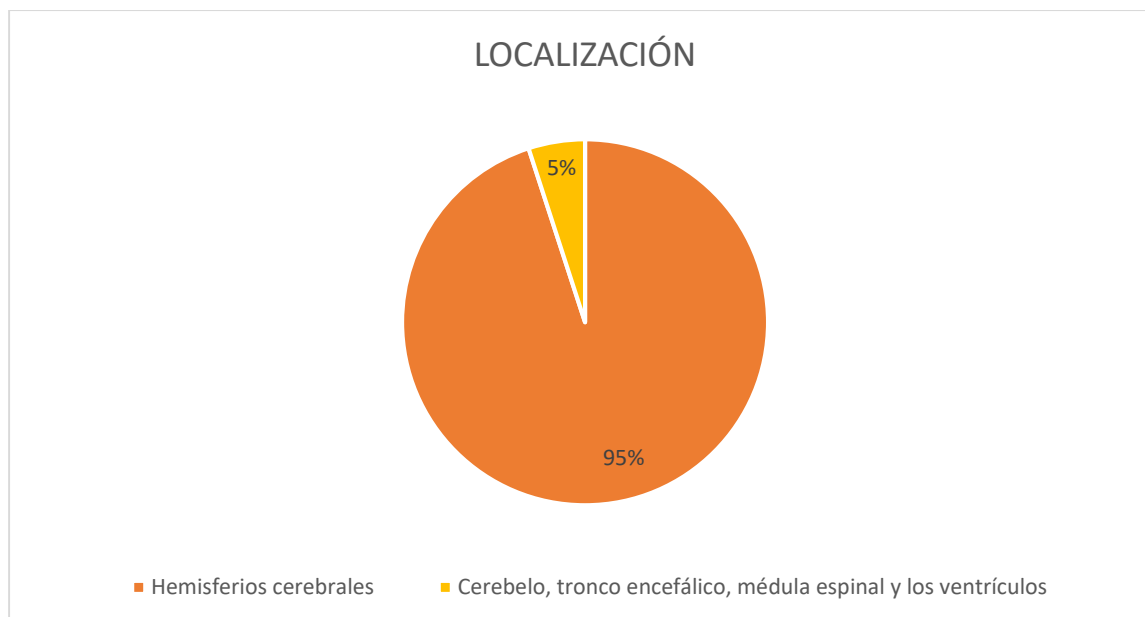




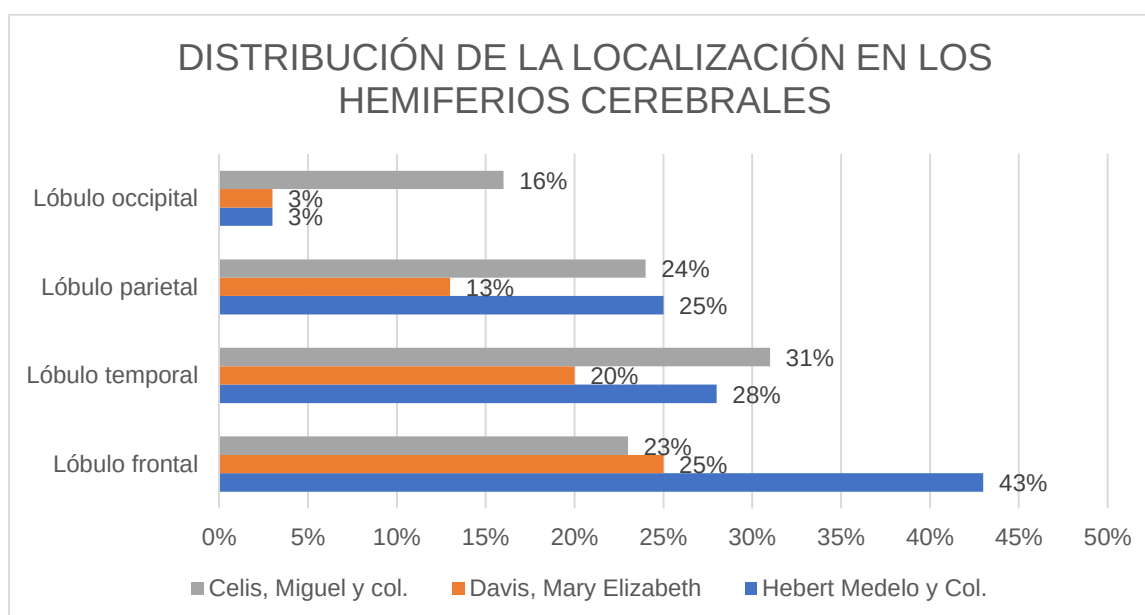
De acuerdo a los estudios analizados los principales marcadores moleculares del glioblastoma primario son TERT, PTEN, EGFR en un porcentaje de 80%, 69% y 60% respectivamente, mientras que en el caso del glioblastoma secundario los más frecuentes son IDH1, MGMT y TP53 en un porcentaje de 80%, 75% y 65%. En conclusión, las alteraciones moleculares presentadas en el glioblastoma multiforme primario y secundario son diversas y varía para cada uno de los subtipos, lo cual se asocia con el inicio, la progresión, modo de respuesta al tratamiento y pronóstico del glioblastoma multiforme.

OBJETIVO 3: Identificar las localizaciones y las manifestaciones clínicas de mayor frecuencia en pacientes con esta patología.

Localizaciones



En la revisión de la totalidad de los artículos se encuentra que la localización del glioblastoma multiforme se encuentra en un 95% en la región del cerebro situada sobre la región supratentorial, específicamente en los hemisferios cerebrales y un 5% en el cerebelo, el tronco encefálico y la médula espinal, y que incluso se pueden infiltrar núcleos grises profundos y diseminarse por los tractos largos de la sustancia blanca hacia otras áreas.



En la revisión de la totalidad de los artículos se encuentra que la localización del glioblastoma multiforme se encuentra en un 95% en la región del cerebro situada sobre la región supratentorial, específicamente en los hemisferios cerebrales en una distribución más frecuente en el lóbulo frontal, temporal, parietal y occipital, solo el artículo de Celis, Miguel y col., reporta una distribución diferente, iniciando con mayor frecuencia el lóbulo temporal, parietal, frontal y occipital. Todos los artículos coinciden en que el de menor frecuencia es el occipital.

Manifestaciones clínicas

MANIFESTACIONES CLÍNICAS	PORCENTAJE GLOBAL DE PACIENTES
Déficit neuronal focal (pérdida de memoria, debilidad motora, síntomas visuales, déficit del lenguaje y deterioros cognitivos y cambios de personalidad)	40-60%
Cefalea	20-40%
Convulsiones	20-40%

El efecto directo de la destrucción del tejido cerebral por la necrosis tumoral puede dar lugar en 40-60% de los pacientes déficit neuronal focal, entre estos están la pérdida de memoria, debilidad motora, síntomas visuales, déficit del lenguaje y deterioros cognitivos y cambios de personalidad. Los efectos secundarios del aumento de la presión intracraneal, resulta en cefalea que es una característica distintiva en el 30-50% de los pacientes. Dependiendo de la ubicación del tumor, el 20-40% de los casos también pueden presentarse con convulsiones generalmente de inicio focal, que pueden ser convulsiones parciales simples, parciales complejas o generalizadas.

OBJETIVO 4: Reconocer los métodos diagnósticos más efectivos y novedosos usados en pacientes con esta patología.

La prueba diagnóstica inicial del glioblastoma multiforme debe ser el estudio imagenológico tipo IRM. Existen IRM con secuencias convencionales que dan información morfológica y actualmente también se emplean unas secuencias avanzadas para evaluar cambios en la hemodinámica, la arquitectura tisular y el metabolismo celular de los glioblastomas. Sin embargo, el diagnóstico definitivo del glioblastoma multiforme es establecido por medio del análisis patológico. De acuerdo con la edición de 2016 de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), los gliomas se clasifican en función no solo de la apariencia histopatológica sino también de los parámetros moleculares, como son el estado de mutación de la isocitrato deshidrogenasa (IDH) y el estado de metilación del promotor de O6-metilguanina-ADN metiltransferasa (MGMT), que tienen implicaciones en el diagnóstico, pronóstico o respuesta al tratamiento.

DIAGNÓSTICO	
IMÁGENES DIAGNÓSTICAS	CARACTERÍSTICAS
Resonancia magnética (IRM) cerebral	Prueba diagnóstica inicial Gold estándar de valoración y pronóstico Preoperatorio: brindan una aproximación al tipo histológico, grado tumoral y extensión de la lesión. Intraoperatoria: Guían la resección o biopsia cerebral en tiempo real

	Secuencias convencionales: Dan información morfológica. Son T1 pre y postcontraste, T2, FLAIR, técnica de difusión (DWI), eco gradiente y 3D-TOF (angiografía sin contraste). Desventajas secuencias convencionales -Son ambiguos en relación a las características funcionales de la lesión y en distinguir el tumor de la necrosis inducida por el tratamiento. -Los hallazgos pueden tener similitud en otros tipos de lesiones: abscesos cerebrales (piógenos, toxoplasma), necrosis por radiación, linfoma, metástasis necrosadas y lesiones desmielinizantes tumefactas. Comparación con TC: Con contraste es superior a la TC para la caracterización de tumores cerebrales, mejor delimitación y para diferenciar hemorragia intratumoral. Es más sensible y específica que la TC. Secuencias avanzadas: Dan información funcional y de composición química del tejido cerebral. Son: cálculo del coeficiente de difusión aparente (CDA), perfusión cerebral (volumen tumoral relativo) y espectroscopia. Hallazgos en GBM: -Hipointensos en T1 -Hiperintensos en T2 y en FLAIR
--	---

-Masa heterogénea con área de necrosis central, paredes gruesas de tejido tumoral que realza con el contraste (realce en anillo), edema vasogénico extenso perilesional, importante efecto de masa y marcada restricción de la difusión tisular

- Algunos se caracterizan por áreas de tumor infiltrativo (anomalía expansiva hiperintensa en T2 que afecta tanto corteza como sustancia blanca subyacente)

-Pueden ser unifocales o multifocales (13%).

Localización más común: Sustancia blanca supratentorial

Secuencia T2 eco de gradiente (GE)/Secuencia ponderada de susceptibilidad (SWI)

-Son útiles en la localización y determinación del grado de las microhemorragias cerebrales.

-SWI evalúa la revascularización venosa y la hemorragia dentro de los tumores, y permite su diferenciación mediante pre y postcontraste. Los vasos sanguíneos cambiarán mientras la hemorragia aparecerá sin cambios.

-SWI no tiene una mejor sensibilidad para la detección de lesiones que el T1+Gd.

-SWI puede ayudar a diferenciar entre lesión cicatricial y residual y nuevos tumores.

-Hallazgos en GBM: Halo de baja intensidad compatible con hemorragia, el tumor es irregular en el 85%, suele localizarse dentro

	del componente de realce periférico y hay ausencia del signo “dual rim” (sirve para distinguirlo de los abscesos cerebrales). 3D-TOF (Time of flight): -Técnica de angiografía sin contraste. -Se basa en el realce de los vasos vasculares aumentando la señal de los protones móviles de la sangre y, simultáneamente, suprimiendo la señal de los protones de los tejidos estacionarios. Espectroscopia: - Proporciona información de metabolitos intermediarios de los tejidos, utilizando la propiedad de cada molécula de resonar a frecuencias diferentes al ser sometidas a un determinado campo magnético, como son Colina (Cho; involucrada en la síntesis de membranas), el N-acetilaspartato (NAA: marcador neuronal), lípidos móviles (asociados con procesos de muerte celular por apoptosis y necrosis) y mioinositol (considerado un marcador de integridad astrocitaria). -Hallazgos en GBM: Aumento significativo de la colina, disminución del N-acetilaspartato, mioinositol y creatina; aumento del lactato y lípidos. Perfusión: -Pueden servir como un método no invasivo para determinar preoperatoriamente el grado tumoral en los gliomas difusos
--	--

	-Expresa la vascularización y angiogénesis tumoral: el aumento de la vascularización se correlaciona con un aumento del volumen sanguíneo cerebral (VSC) y con un mayor grado tumoral. -Secuencias de realce dinámico de contraste (DCE) potenciadas en T1: determinan el coeficiente de transferencia endotelial (Ktrans), que representa la transferencia de material de contraste desde el espacio intravascular hacia el parénquima cerebral o tejido tumoral, y el volumen de espacio extracelular, el que se correlaciona de forma inversa con la celularidad tumoral. Estimando así la permeabilidad vascular, que pueden estar asociados con la progresión temprana de la enfermedad y la supervivencia. -Susceptibilidad dinámica al contraste (DSC): Se obtienen imágenes ponderadas en T2, que evidencian una disminución de señal en relación al paso del material del contraste. Permite calcular el volumen sanguíneo cerebral (CBV) y el volumen sanguíneo cerebral relativo (rCBV). Cuantifica el flujo y el volumen sanguíneo cerebral. -Hallazgos en GBM: Aumento del volumen sanguíneo cerebral relativo (rCBV) debido a la angiogénesis. Difusión: -Pueden servir como un método no invasivo para determinar preoperatoriamente el grado tumoral en los gliomas difusos.
--	---

	-Refleja la celularidad tumoral: a mayor grado tumoral, mayor celularidad (menor difusión del agua intracelular y menor volumen de espacio extracelular) y menor coeficiente de difusión aparente (CDA). -Tensor de difusión (DTI): Detecta las células tumorales microinvasivas. Permite guiar la cirugía. -Evalúa la respuesta terapéutica con quimio-radioterapia a través de la diferenciación de la progresión real con respecto a la pseudoprogresión. -Hallazgos en GBM: En el componente sólido del tumor hay mayor densidad celular por lo que disminuye el CDA, pero en el área de edema peritumoral y necrosis hay un aumento del CDA. <i>RM funcional BOLD:</i> -Es una técnica donde la intensidad de la señal se mide a través de la oxigenación de la sangre. -Sirve como herramienta de planificación neuroquirúrgica, para decidir la extensión de la resección, teniendo en cuenta la extensión del tejido anormal y la función del tejido vecino. -Hallazgos en GBM: Presencia de neovascularización, inducción de cambios neuroquímicos, alteración del flujo sanguíneo cerebral regional, derivación arteriovenosa, edema asociado a tumor y efecto de masa con vasoconstricción mecánica.
--	---

Tomografía computarizada de la cabeza	Para pacientes con contraindicación de IRM de cabeza Hallazgos en GBM: -Márgenes gruesos irregulares: iso a levemente hiperatenuados (alta celularidad) -Centro hipodenso irregular que representa necrosis -Marcado efecto de masa -Edema vasogénico circundante -Ocasionalmente se observa hemorragia -Calcificación es poco común -Casi siempre está presente un intenso realce heterogéneo e irregular de los márgenes Tomografía por emisión de positrones (PET) -Identifica áreas metabólicamente activas del tumor -Hallazgos en GBM: mayor actividad metabólica por mayor captación de fluorodesoxiglucosa. -Se está utilizando para diferenciar entre un tumor activo y cambios en el tumor relacionados con la terapia
ANÁLISIS PATOLÓGICO	
Diagnóstico definitivo del GBM 1. Resección quirúrgica máxima 2. Biopsia sola: Se usa en situaciones en las que la lesión no es susceptible de resección, no se puede extirpar una cantidad significativa de tejido tumoral o el estado clínico general del paciente no permite la cirugía	

Histopatología	Astroцитos pleomórficos con marcada atipia y numerosas mitosis. Necrosis y la proliferación microvascular.
Pruebas mutacionales de IDH	La inmunohistoquímica (IHC) de IDH1 con mutación de R132H, captura aproximadamente el 90% de las mutaciones de IDH en los glioblastomas. Si es negativa: Secuenciación de IDH1 e IDH2 en pacientes <55 años con glioblastoma, ya que la distinción entre tumores con mutación de IDH e IDH de tipo salvaje tiene implicaciones en el pronóstico y es fundamental para un diagnóstico integrado. IDH mutante: Generalmente en glioblastoma secundario IDH tipo salvaje: Generalmente en glioblastoma primario TIPOS DE ANÁLISIS Pirosecuenciación: análisis rápido de alto rendimiento de la mutación IDH1 y ha demostrado una ventaja sobre la secuenciación clásica de Sanger ya que puede detectar frecuencias de alelos mutados hasta el 5%. Análisis de secuencia polimórfica amplificada escindida derivada (CAPS): la ventaja es que utiliza suministros que se encuentran comúnmente en la mayoría de los laboratorios, evitando costosos equipos de secuenciación. Pero el método está limitado porque solo puede detectar las mutaciones que se están investigando.

	Coamplificación a baja temperatura (COLD) + PCR con fusión de alta resolución (HRM): investigadores detectaron concentraciones de alelos mutantes del 0,25% en un lapso de solo 3 h. Teóricamente no puede detectar la mutación R132G. PCR en tiempo real y análisis de curva de fusión fluorescente post-PCR (FMCA): Más sensible que la secuenciación de Sanger con una tasa de detección de tan solo 10% de ADN mutante y un tiempo de procesamiento de 80 min. SNaPshot (detección de fluorescencia) y Oncomap (espectrometría de masas): Detectan mutaciones en el gen IDH1 las cuales se pueden usar con tejido incluido en parafina Nueva técnica denominada sistema de mutación refractaria a la amplificación (ARMS): Identificar mutaciones de R140Q en IDH2 y para detectar mutaciones de IDH1. Nueva estrategia de sujeción por PCR para la detección cualitativa de siete mutaciones diferentes en IDH1 y cinco mutaciones en IDH2 en un único ensayo de PCR. Anticuerpo monoclonal específico para la mutación IDH-R132H (mIDH1R132H): Reconoce la proteína mutante con un alto grado de sensibilidad y especificidad. Con este anticuerpo, se puede detectar el 90% de la mutación de IDH1 en secciones de parafina y se recomienda analizar el 10% restante mediante secuenciación.
--	--

Estado de metilación del promotor de O6-metilguanina-ADN metiltransferasa (MGMT)	No es necesario para el diagnóstico Útil para el pronóstico y predice la respuesta a la quimioterapia con agentes alquilantes.
Otras pruebas moleculares	Secuenciación del promotor TERT (transcriptasa inversa de telomerasa): su mutación indica un pronóstico precario. Amplificación de EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico): -Es específica pero no sensible para el glioblastoma. -Resultado: Relevante para ensayos clínicos, pero no tiene implicaciones terapéuticas o pronósticas actuales. Secuenciación de PTEN (Homólogo de fosfatasa y tensina): -Su mutación ocurre en el 20-30% -Acompañadas de LOH 10q -Relevante para ensayos clínicos, pero tiene un valor diagnóstico bajo y no tiene implicaciones terapéuticas actuales. Inmunohistoquímica para secuenciación BRAF o BRAF mutante V600E:

	-Mutaciones de BRAFv600: son raras, pero tienen implicaciones terapéuticas y de ensayo clínico.
--	---

OBJETIVO 5: Definir los tratamientos médicos y farmacológicos e intervenciones quirúrgicas más eficaces usados en pacientes con esta patología.

El tratamiento actual del glioblastoma multiforme abarca una combinación de diferentes modalidades. Primero, si es posible, se realiza la cirugía citorreductora máxima segura con preservación de la función neurológica. La extensión de la resección es un importante factor pronóstico sin embargo esta va a depender del tamaño y ubicación del tumor, y de la edad y estado funcional del paciente. Los estudios han podido demostrar que la resección total macroscópica aumenta significativamente la mediana de supervivencia general comparada con la resección parcial, la biopsia o la no intervención quirúrgica, siendo de 15 meses (hasta 5 años), 12 meses y 7 meses, respectivamente.

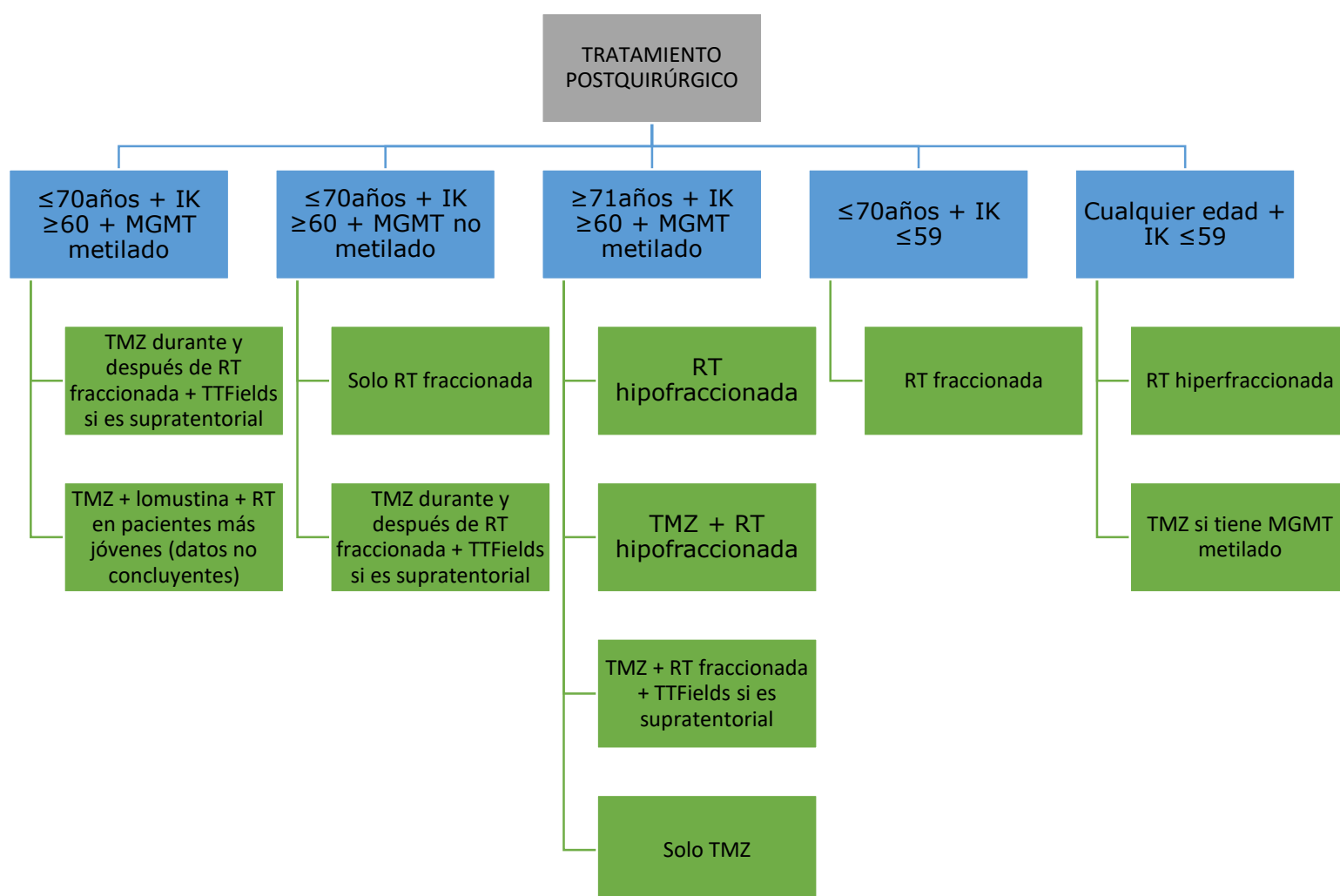
CONDICIÓN	PROCEDIMIENTO	FUNCIÓN	CARACTERÍSTICAS		
Si es posible remover la mayor parte del tumor	Resección máxima segura ± Implantes de carmustina	Confirma el diagnóstico Alivia los efectos del aumento de la presión intracraneana y de compresión neurológica focal Mejora el pronóstico de	Técnicas intraoperatorias	Craneotomía despierto	Para tumores localizados en áreas elocuentes (motora, lenguaje, sensitiva, visual) Combina estereotaxia guiada por computadora con

		supervivencia total Disminuye la necesidad de corticoesteroides			estimulación eléctrica directa y evaluaciones neurológicas Minimiza la disfunción neurológica posoperatoria
				Resonancia magnética intraoperatoria	Guían la resección en tiempo real. Permiten una resección más completa del tumor
				Ácido 5-aminolevulínico (ALA)	Precursor de protoporfirina Permite guiar la cirugía en tiempo real por fluorescencia junto con imágenes intraoperatorias
				Fluoresceína sódica (FLS-Na)	Se administra IV Capaz de penetrar en el área tumoral y en el área dañada de la barrera hematoencefálica Permite una mejor identificación

					de las estructuras y un mayor volumen de resección tumoral
				Doppler	Cuando no está disponible RM Disminuye el riesgo de lesionar vasos
			Implante de carmustina – Gliadel (aprobado para el GBM)	Polímeros de liberación controlada Llevan agentes quimioterapéuticos directamente en el lugar de resección, para disminuir los efectos de toxicidad sistémica. No se ha establecido completamente su seguridad en combinación con radiación + TMZ. Algunos no lo recomiendan en pacientes recién diagnosticados.	
Si solo es posible remover una parte del tumor	Resección subtotal	Confirmar diagnóstico Aliviar síntomas	Reduce significativamente la supervivencia libre de progresión (SSP) y la supervivencia general (SG) en comparación con la resección máxima segura		
	Biopsia abierta	Confirmar diagnóstico	Se realiza a través de una craneotomía		Evitar tomar muestra de necrosis, edema, áreas cercanas al espacio subaracnoideo o áreas cuyo compromiso directo o sangrado pone en riesgo la vida.
	Biopsia estereotáctica		Se perforará un pequeño orificio en el cráneo. Uso combinado con imágenes computarizadas y dispositivos estereotácticos. Permite tomar biopsias cerebrales profundas con localización precisa del tumor		

			Diagnóstico preciso (90%) y seguro.	
			Complicaciones en un 15%	

Después de la cirugía se realiza radioterapia en conjunto con temozolomida (TMZ), un agente quimioterapéutico alquilante oral, y luego quimioterapia adyuvante con TMZ. Este tratamiento postquirúrgico se determinará de acuerdo con la edad del paciente, su estado general en base al índice de Karnofsky y la metilación o no del promotor MGMT.



La radioterapia adyuvante es un componente estándar de la terapia para el GBM y se ha demostrado que mejora el control local y la supervivencia después de la resección. La dosis, métodos de planificación y administración, y efectos adversos de la radioterapia se grafican a continuación:

DOSIS	MÉTODO	CARACTERÍSTICAS	EFFECTOS ADVERSOS
Dosis total: 60Gy Dosis administración: 2Gy/día por 5 días durante 6 semanas, seguido de un período de descanso de 1 mes.	Radioterapia conformada tridimensional (3D-CRT)	Disminución significativa de la cantidad de cerebro normal irradiado en comparación el método bidimensional. La planificación de tratamiento utiliza la TC con software dosimétrico	Suelen ser leves y manejables con terapia de apoyo. Fatiga, Pérdida del apetito Dermatitis Alopecia A largo plazo:
	Radioterapia de intensidad modulada (IMRT)	Su software es más avanzado para variar las formas de haz de radiación y la intensidad de la dosis. Permite una mejor cobertura de la dosis de radiación en las partes del tumor objetivo cercanas a las estructuras sensibles a la radiación	toxicidad neurocognitiva, leucoencefalopatía (lesiones en la sustancia blanca cerebral) y endocrinopatías.

		(quiasma óptico, nervios ópticos). Un tipo es la radioterapia de arco de modulación volumétrica (VMAT), y esta es más eficiente y requiere la mitad del tiempo que requiere IMRT.	
Otras técnicas en estudio para mejorar el control local y limitar la toxicidad del tejido cerebral normal: • Braquiterapia con yodo-125 • Radioinmunoterapia • Radiocirugía estereotáctica. Pero por ahora no han demostrado una ventaja significativa en la supervivencia de los pacientes recién diagnosticados			

La OMS aprobó el uso de temozolomida en la quimioterapia del GBM luego de los estudios clínicos publicados en el año 2005 que demostraron un aumento de la media de sobrevida a 14,6 meses en los pacientes sometidos a radioterapia y quimioterapia en comparación a aquellos que solo recibieron radioterapia post cirugía cuya sobrevida fue de 12,1 meses. Su dosis, efectos adversos y recomendaciones durante su uso, se grafican a continuación:

DOSIS	EFECTOS ADVERSOS	RECOMENDACIONES
75mg/m ² /día x 6 semanas	Trombocitopenia	-Durante la fase
Se toma con el estómago vacío o 2h después de cada comida.	moderada a grave (10-20%)	concomitante: Hemogramas completos semanales para monitorización.
1mes después de la finalizar la RT-TMZ, se reanuda la TMZ a una dosis de 150mg/m ² /día durante 5 días de un ciclo de 28 días. Los ciclos posteriores (2-6) se dosifican a 200mg/m ² si los recuentos sanguíneos son aceptables	Linfopenia y neutropenia moderada a grave (<15%). Anemia aplásica, mielodisplasia, linfoma plasmablástico y leucemia mieloide aguda Náuseas Anorexia Fatiga Emesis moderada Estreñimiento Hepatotoxicidad grave Neumonitis por hipersensibilidad Reacciones cutáneas alérgicas Infecciones oportunistas Teratogénico	-Se debe suspender la TMZ si las plaquetas <100.000/mcL o el recuento absoluto de neutrófilos <1500/mcL, -En la quimioterapia adyuvante con TMZ: hemograma completo los días 22 y 29 de cada ciclo + panel metabólico básico mensual + pruebas de función hepática al inicio, a la mitad del primer ciclo, antes de cada ciclo subsiguiente y de dos a cuatro semanas después de la última dosis de TMZ.

		-Se puede continuar la RT cuando hay trombocitopenia leve a moderada. -Trombocitopenia grave: pueden requerir factor de crecimiento y transfusión de plaquetas. -Debe administrarse Ondansetrón 8mg VO 30 min antes de cada dosis de TMZ. -Profilaxis antimicrobiana para neumonía neumocística. -Se debe asesorar a las pacientes en edad fértil sobre métodos anticonceptivos eficaces, así como las opciones para preservar la fertilidad antes de comenzar el tratamiento, si es posible
--	--	--

En el tratamiento en el GBM recurrente, encontramos varias opciones, aunque la sobrevida no sea muy alentadora:

Los pacientes deben ser seguidos por medio de revisiones clínicas, estudios de RM y laboratorio con el fin de evaluar la respuesta al tratamiento. Las imágenes de RM se revisarán mediante los criterios propuestos por el grupo de trabajo Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) 2010, que permiten diferenciar la pseudoprogresión de la enfermedad recurrente. El esquema de seguimiento se refleja en esta tabla.

GBM recurrente					
Re-resección		Radiación		Quimioterapia y corticoesteroides	
Confirma la recidiva tumoral versus pseudoprogresión o necrosis por radiación	Muestras para pruebas moleculares para identificar posibles nuevos agentes dirigidos	La tolerancia del tejido cerebral sano es limitada debido al mayor riesgo de necrosis	Nuevas técnicas Radiocirugía: Se ha observado que la supervivencia es de 8-10 meses. última opción de tratamiento	Tasas de respuesta objetiva pésimas y el tiempo hasta la progresión es de solo tres a seis meses	Bevacizumab anticuerpo monoclonal inhibidor de angiogénesis Incremento en la sobrevida libre de progresión de 3-4 meses, Sin beneficio en la sobrevida global.

CONTROL POSTOPERATORIO	RM para calcular volumen residual de la lesión
FINALIZACIÓN RT	RM 2-6 semanas después para evaluar la respuesta inicial, si sale estable, se realiza posteriormente cada 2-4 meses durante 2 o 3 años.
EN CASO DE DUDA CON RM CONVENCIONAL	RM con secuencias de difusión, perfusión (rCBV) y espectroscopia, y PET

Se están explorando una variedad de terapias en ensayos clínicos para pacientes con glioblastoma recién diagnosticado y glioblastoma recurrente. La mayoría de los estudios están probando agentes dirigidos molecularmente o enfoques biológicos como inmunoterapia, terapias basadas en vacunas o terapia génica local.

OBJETIVOS TERAPEÚTICOS	JUSTIFICACIÓN	RESULTADOS
Factores angiogénicos: factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) + receptor	La neovascularización se correlaciona de manera positiva con el grado de malignidad y la recurrencia clínica, y negativamente con la sobrevida posoperatoria de los pacientes. Bevacizumab solo o en combinación con el Irinotecan (CPT-11) y otros agentes con mecanismos de acción similar (cediranib, cilenglitide, lenalidomide, vandetanib), mostraron resultados prometedores en los estudios iniciales en cuanto a la tasa de respuestas y supervivencia global. Actualmente, el bevacizumab (Avastin) se recomienda tanto en el tratamiento del glioblastoma recién diagnosticado como en la terapia del glioblastoma recurrente.	Dirigirse contra estos objetivos permite disminuir potencialmente la resistencia del GBM Aumentar la supervivencia global
Ligando del factor de crecimiento de	Mejora la angiogénesis tumoral independiente de los niveles de oxígeno	

fibroblastos 1 (FGF1)	Están implicados en la resistencia a la radio y la quimioterapia	
GJB1	Tiene una expresión elevada en el margen invasivo del tumor, contribuyendo a la neovascularización.	
ABCG2 y ALDH1A1	Las células madre cancerosas (CMC) tienen la expresión más alta de estos genes que están implicados en la resistencia a la radio y la quimioterapia, por permitir niveles más bajos de actividad mitótica y expresar canales transportadores ABC, que expulsan fármacos.	
RNA largos no codificantes (LncRNA) + PR-LncRNA (firma supresora de tumores regulada por p53 de LncRNA)	Regulan la expresión de SOX2 SOX9 y especialmente SOX1, miembros de la familia SOX, reguladores de células madre y factores de transcripción, por lo tanto, la eliminación de su expresión reduce drásticamente las actividades prooncogénicas ya que disminuye la proliferación celular.	
Receptor del factor de crecimiento epidérmico	Marcador tumoral que se expresa en 1/3 de los pacientes con GBM	

variante III (EGFRIII)	Medicamentos inhibidores como erlotinib, gefitinib dieron resultados malos que no impactaron en el crecimiento del tumor. Vacuna PEPvIII: Resultados contradictorios en un estudio fase II multicéntrico los resultados en las personas vacunadas dieron una media en la sobrevida total de 26 meses contra 15 meses en el grupo que recibió solo temozolamide, y una sobrevida libre de progresión de 14.4 contra 6.3. Y los que desarrollaron anticuerpos específicos contra EGFRvIII tuvieron una media de sobrevida total en 47.7 meses contra 22.8 meses en los que no desarrollaron una respuesta inmune. Pero en otro ensayo clínico no hubo beneficio en la supervivencia.	
Antígeno 4 del linfocito T citotóxico (CTLA-4) y receptores de la proteína de muerte celular muerte	Bloqueo de estas moléculas de control inmunológico, mediante de terapia génica basada en vectores virales, inhibe la reducción de la respuesta inmune.	Regresión del tumor y la promoción de la supervivencia a largo plazo

programada 1 (PD-1) y su ligando (PD-L1)		
---	--	--

También se está empezando a implementar las nanopartículas poliméricas que penetran en el cerebro cargadas con medicamentos y agentes previamente utilizados y aprobados por la FDA para la entrega mejorada por convección intracraneal, que en su mayoría de ensayos se dirigen hacia las células madre tumorales cerebrales (BCSC), que se han visto más implicadas en las características progresivas del tumor.

Otras nanopartículas cuentan con propiedades ópticas, térmicas y magnéticas, que actúan como agentes teranósticos mejorando la visualización del área de resección llegando a zonas más profundas, la radioterapia y permiten la aplicación de una nueva terapia basada en hipertermia magnética.

Se demostró que este nuevo abordaje terapéutico, fue clínicamente efectivo ya que permite amplificar los efectos de la terapia, prevenir la recurrencia local del tumor y mejorar la tasa de supervivencia con un efecto secundario mínimo.

OBJETIVO 6: Indagar el pronóstico de los pacientes con esta patología

La mediana de sobrevida de los pacientes con glioblastoma multiforme es de 14-16 meses. Y gracias a los avances en el diagnóstico y tratamiento, la sobrevida ha ido aumentado sin embargo el porcentaje de pacientes será inversamente proporcional a este aumento. Como vemos en la siguiente tabla.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA	PORCENTAJE DE PACIENTES
1 año	33-50%
5 años	<10%
> 5 años	<5%

Adicional a esto, existen factores de buen o peor pronóstico que podrán aumentar o disminuir respectivamente la sobrevida de los pacientes.

FACTORES DE BUEN PRONÓSTICO DEL GBM	FACTORES DE BAJO PRONÓSTICO DEL GBM
Edad del paciente por debajo de 40-65 años (edad joven) al momento del diagnóstico	Edad media elevada (>60años)
Estado funcional al momento del diagnóstico (índice de Karnofsky)	-IRM: presencia de necrosis e invasión vascular, realce en anillo, compromiso de la línea media por el tumor, lesiones satélites o multifocales, metilación del gen promotor de la metilguanina-DNA metiltransferasa (MGMT) y la presencia del receptor tirosin quinasa c-Met, -Análisis de espectroscopia: Valores altos en las regiones 0,98 y 1,25, de grupos metil y metileno de los lípidos y el lactato, valores bajos en el pico 3.67. -Análisis de perfusión: Valores altos de rCBV (angiogénesis tumoral) y de K-trans (grado de permeabilidad endotelial) GBM de más de 5-6 cm.

Resecciones totales.	-Sobrerregulación de la vía de señalización PI3K/AKT (fosfo-inositol 3 kinasa/ timidin-kinasa A) -Amplificación del EGFR -Unión a proteínas como el factor de crecimiento similar a la insulina IGFBP, factores angiogénicos VEGFA (factor de crecimiento endotelial vascular tipo A), y marcadores mesenquimales (YKL-40/ CHI311) -Sobreexpresión de cinasas que regulan puntos de chequeo del ciclo celular (WEE1 en G2)
GB tipo 2	GBM de células pequeñas
Mutación IDH1	-Ganancia del cromosoma 7 -Deleciones de heterozigosidad en el cromosoma 10q, del cromosoma 9p, cromosoma 1p y el 19q.
GBM supratentoriales (cerebro) y cerebelosos	GBM en corteza elocuente, tronco encefálico o ganglios basales.

CONCLUSIONES

El glioblastoma multiforme es el más común y más agresivo tumor del sistema nervioso central, que afecta principalmente a los adultos del sexo masculino con una incidencia ligeramente mayor en caucásicos, latinos y asiáticos en relación con otras etnias, su etiología aún es desconocida, sin embargo, se encuentra asociado a otras enfermedades y entre sus principales factores de riesgo está la radiación ionizante y actualmente ha tomado gran relevancia las alteraciones moleculares ya que explica la diversidad de éste y además nos proporciona una nueva visión para mejorar las estrategias terapéuticas existentes.

Para el diagnóstico inicialmente se debe realizar un estudio imagenológico tipo IRM de secuencias avanzadas, el cual permite evaluar los cambios en la hemodinámica, la arquitectura tisular y el metabolismo celular de los glioblastomas, con el fin de detectarlo oportunamente y así iniciar de inmediato el tratamiento adecuado. Aun así, el diagnóstico definitivo del glioblastoma multiforme es establecido por medio del análisis patológico y los parámetros moleculares.

El paso inicial del tratamiento es la resección quirúrgica máxima compatible con la preservación de la función neurológica, a partir de allí la selección de la terapia posoperatoria adecuada depende cada vez más de la caracterización molecular del tumor, sin dejar de lado la edad del paciente y su estado general.

La exploración actual en ensayos clínicos sobre terapias que utilizan agentes dirigidos molecularmente ha mostrado resultados favorables con un importante, aunque aún insuficiente, progreso en el tratamiento efectivo del GBM, que pueden conducir a una mayor supervivencia y una mejor calidad de vida para los pacientes.

A pesar del manejo eficaz de los síntomas y de la variedad de terapias modernas contra la GBM, sigue siendo una enfermedad mortal con un pronóstico extremadamente precario, con una mediana de supervivencia de aproximadamente 14 a 16 meses desde el diagnóstico. No obstante, los continuos esfuerzos de investigación ayudarán a proporcionar mejores opciones de tratamiento para combatir la enfermedad en el futuro.

REFERENCIAS

1. Medelo Ballesteros, H., Espinosa Castro, J., Rodríguez, J., Pazmiño Calero, A., Palacios Serrano, S., Pérez Granja, A., . . . Bermúdez, V. (2019). Valoraciones mediante resonancia magnética del glioblastoma. *AVFT Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*, p. 382 - 386.
2. TRUJILLO, F. G. NEUROLOGIA CLINICA-OBSERVADOR EN NEURO-ONCOLOGIA INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA, INC. BOGOTÁ COLOMBIA. Correo: fernando.gonzaleztrujillo@ gmail. com Dirección: Instituto Nacional de Cancerología ESE Avenida 1 No. 9-85. Unidad de Neurología Oncología. Bogotá DC Colombia. Teléfono: 33411111.
3. Vega Molina, A. (2016). Caracterización clínica e imagenológica de pacientes con glioblastoma o astrocitoma anaplásico atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología durante el periodo enero 2007–diciembre 2013. *Departamento de Imágenes Diagnósticas*.
4. Salazar, L. R. M., García, C. M., Amuruz, M. S., Penagos, P., Zubieta, C., & Romero, A. (2010). Manejo actual del glioblastoma multiforme. *Revista Ciencias Biomédicas*, 1(2), 237-245.
5. Navia, M. I. O., Vega, J. C. G., & Lee, O. H. F. (2019). Epidemiología y caracterización general de los tumores cerebrales primarios en el adulto. *Universitas médica*, 60(1).
6. Quezada, C., Peigñan, L., Segura, R., Riquelme, F., Melo, R., Rojas, D., ... & Cárcamo, J. G. (2011). Glioblastoma multiforme y estudio de la resistencia a la quimioterapia mediada por transportadores ABC. *Revista médica de Chile*, 139(4), 415-424.

7. Rodríguez, R., Lombardo, K., Roldán, G., Silvera, J., & Lagomarsino, R. (2012). Glioblastoma multiforme cerebral hemisférico: análisis de sobrevida de 65 casos tratados en el Departamento de Oncología del Hospital de Clínicas, desde 1980 a 2000. *Revista Médica del Uruguay*, 28(4), 250-261.
8. Hanif, F., Muzaffar, K., Perveen, K., Malhi, S. M., & Simjee, S. U. (2017). Glioblastoma multiforme: a review of its epidemiology and pathogenesis through clinical presentation and treatment. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*, 18(1), 3.
9. Davis, M. E. (2016). Glioblastoma: overview of disease and treatment. *Clinical journal of oncology nursing*, 20(5), S2.
10. Castañeda, C. A., Casavilca, S., Orrego, E., García-Corrochano, P., Deza, P., Heinike, H., ... & Ojeda, L. (2015). Glioblastoma: análisis molecular y sus implicancias clínicas. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 32, 316-325.
11. Celis, M. Á., Alegría-Loyola, M. A., González-Aguilar, A., Martínez-Tlahuel, J., Green-Renner, D., Reyes-Soto, G., ... & Álvarez-Avitia, M. Á. (2015). Primer consenso mexicano sobre recomendaciones de la atención multidisciplinaria del paciente con glioblastoma multiforme (GBM). Grupo Interdisciplinar Mexicano de Investigación en Neurooncología (GIMINO). *Gaceta Médica de México*, 151(3), 403-415.
12. Li, Q. J., Cai, J. Q., & Liu, C. Y. (2016). Evolving molecular genetics of glioblastoma. *Chinese medical journal*, 129(4), 464.
13. Lieberman, F. (2017). Glioblastoma update: molecular biology, diagnosis, treatment, response assessment, and translational clinical trials. *F1000Research*, 6.

- 14.** Montemurro, N. (2020). Glioblastoma multiforme and genetic mutations: The issue is not over yet. An overview of the current literature. *Journal of Neurological Surgery Part A: Central European Neurosurgery*, 81(01), 064-070.
- 15.** Valdor, R., García-Bernal, D., Riquelme, D., Martinez, C. M., Moraleda, J. M., Cuervo, A. M., ... & Martinez, S. (2019). Glioblastoma ablates pericytes antitumor immune function through aberrant up-regulation of chaperone-mediated autophagy. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 116(41), 20655-20665.
- 16.** Pinel, S., Thomas, N., Boura, C., & Barberi-Heyob, M. (2019). Approaches to physical stimulation of metallic nanoparticles for glioblastoma treatment. *Advanced drug delivery reviews*, 138, 344-357.
- 17.** David, C. N., Frias, E. S., Elix, C. C., McGovern, K. E., Walker, A. M., Eichler, J. F., & Wilson, E. H. (2015). Antitumor activity of a polypyridyl chelating ligand: in vitro and in vivo inhibition of glioma. *ASN neuro*, 7(1), 1759091415572365.
- 18.** Schonberg, D. L., Miller, T. E., Wu, Q., Flavahan, W. A., Das, N. K., Hale, J. S., ... & Rich, J. N. (2015). Preferential iron trafficking characterizes glioblastoma stem-like cells. *Cancer cell*, 28(4), 441-455.
- 19.** Backes, C., Harz, C., Fischer, U., Schmitt, J., Ludwig, N., Petersen, B. S., ... & Meese, E. (2015). New insights into the genetics of glioblastoma multiforme by familial exome sequencing. *Oncotarget*, 6(8), 5918.
- 20.** Liu, A., Hou, C., Chen, H., Zong, X., & Zong, P. (2016). Genetics and epigenetics of glioblastoma: applications and overall incidence of IDH1 mutation. *Frontiers in oncology*, 6, 16.
- 21.** Korbecki, J., Gutowska, I., Kojder, I., Jeżewski, D., Goschorska, M., Łukomska, A., ... & Baranowska-Bosiacka, I. (2018). New extracellular factors in glioblastoma

multiforme development: Neurotensin, growth differentiation factor-15, sphingosine-1-phosphate and cytomegalovirus infection. *Oncotarget*, 9(6), 7219.

- 22.** Smith, S. J., Diksin, M., Chhaya, S., Sairam, S., Estevez-Cebrero, M. A., & Rahman, R. (2017). The invasive region of glioblastoma defined by 5ALA guided surgery has an altered cancer stem cell marker profile compared to central tumour. *International journal of molecular sciences*, 18(11), 2452.
- 23.** Torres-Bayona, S., Aldaz, P., Auzmendi-Iriarte, J., Saenz-Antoñanzas, A., Garcia, I., Arrazola, M., ... & Matheu, A. (2018). PR-LncRNA signature regulates glioma cell activity through expression of SOX factors. *Scientific reports*, 8(1), 1-12.
- 24.** Picariello, H. S., Kenchappa, R. S., Rai, V., Crish, J. F., Dovas, A., Pogoda, K., ... & Rosenfeld, S. S. (2019). Myosin IIA suppresses glioblastoma development in a mechanically sensitive manner. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 116(31), 15550-15559.
- 25.** Agemy, L., Friedmann-Morvinski, D., Kotamraju, V. R., Roth, L., Sugahara, K. N., Girard, O. M., ... & Ruoslahti, E. (2011). Targeted nanoparticle enhanced proapoptotic peptide as potential therapy for glioblastoma. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(42), 17450-17455.
- 26.** Zhang, P., Miska, J., Lee-Chang, C., Rashidi, A., Panek, W. K., An, S., ... & Lesniak, M. S. (2019). Therapeutic targeting of tumor-associated myeloid cells synergizes with radiation therapy for glioblastoma. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 116(47), 23714-23723.
- 27.** Zhou, J., Patel, T. R., Sirianni, R. W., Strohbehn, G., Zheng, M. Q., Duong, N., ... & Saltzman, W. M. (2013). Highly penetrative, drug-loaded nanocarriers improve

treatment of glioblastoma. Proceedings of the National Academy of sciences, 110(29), 11751-11756.

- 28.** Dietrich, J., & Wen, P. Y. (2021). Clinical presentation, diagnosis, and initial surgical management of high-grade gliomas. UpToDate.
- 29.** Batchelor, T., & Wen, P. Y. (2021). Initial treatment and prognosis of newly diagnosed glioblastoma in adults. Temozolomide. USA: Wolters Kluwer. UpToDate.
- 30..** Shih, H. A., & Wen, P. Y. (2019). Radiation therapy for high-grade gliomas. UpToDate
- 31.** Nabors, L. B., Portnow, J., Ahluwalia, M., Baehring, J., Brem, H., Brem, S., ... & Darlow, S. D. (2020). Central Nervous System Cancers, Version 3.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Journal of the National Comprehensive Cancer Network, 18(11), 1537-1570.

[illegible]

Anexo 2. Escala de Karnofsky

Estado funcional o de desempeño físico según Karnofsky		
Categorías generales	Porcentaje	Característica del paciente, nivel de actividad
Capaz de realizar actividades normales, no requiere cuidados especiales	100	Actividad normal. Sin síntomas ni evidencia de enfermedad
	90	Actividad normal. Signos y síntomas leves de enfermedad
	80	Actividad normal con esfuerzo. Algunos signos o síntomas de enfermedad
Incapaz de trabajar, puede vivir en casa y autocuidarse con ayuda variable	70	Cuida de sí mismo pero es incapaz de llevar a cabo una actividad o trabajo normal
	60	Necesita ayuda ocasional de otros pero es capaz de cuidar de sí mismo para la mayor parte de sus necesidades
	50	Requiere ayuda considerable de otros y cuidados especiales frecuentes
Incapaz de su autocuidado. Requiere cuidados especiales, susceptible de hospitalización. Probable avance rápido de la enfermedad	40	Incapacitado. Requiere cuidados especiales
	30	Severamente incapacitado. Indicación de hospitalización aunque no hay indicios de muerte inminente
	20	Gravemente enfermo. Necesita asistencia activa de soporte
	10	Moribundo
	0	Fallecido

Tomado de Batchelor, T., & Wen, P. Y. (2021). *Initial treatment and prognosis of newly diagnosed glioblastoma in adults*. UpToDate.

Anexo 3. Escala funcional Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)

Escala Funcional ECOG/OMS	
Actividad normal, sin limitaciones	0
Limitación de actividades que requieren un gran esfuerzo físico Capaz de realizar trabajos ligeros	1
Capaz de realizar todas las actividades de autocuidado No puede realizar trabajos aunque sean ligeros Permanece levantado más del 50% del día	2
Limitación en las actividades de autocuidado. Sintomático Confinado a vida de cama-sillón más del 50% del día	3
Completamente imposibilitado. Puede precisar hospitalización En cama la mayor parte del día	4
Exitus	5

Tomado de Gonzáles et al. 2006. *Valoración clínica en el paciente con cáncer*

Anexo 4. Criterios para la evaluación de la respuesta que incorporan la resonancia magnética y los factores clínicos.

Criterion	CR	PR	SD	PD
T1-Gd +	None	≥ 50% ↓	<50% ↓ to <25% ↑	≥ 25% ↑†
T2/FLAIR	Stable or ↓	Stable or ↓	Stable or ↓	↑†
New lesion	None	None	None	Present†
Corticosteroids	None	Stable or ↓	Stable or ↓	NA‡
Clinical status	Stable or ↑	Stable or ↑	Stable or ↑	↓†
Requirement for response	All	All	All	Any‡
Summary of HGG response criteria	Requires all of the following: complete disappearance of all enhancing measurable and nonmeasurable disease sustained for at least 4 weeks; no new lesions; stable or improved nonenhancing (T2/FLAIR) lesions; patients must be off corticosteroids (or on physiologic replacement doses only); and stable or improved clinically. Note: Patients with nonmeasurable disease only cannot have achieved CR; the best response possible is SD	Requires all of the following: ≥ 50% decrease compared with baseline in the sum of products of perpendicular diameters of all measurable enhancing lesions sustained for at least 4 weeks; no progression of nonmeasurable disease; no new lesions; stable or improved nonenhancing (T2/FLAIR) lesions on same or lower dose of corticosteroids compared with baseline scan; the corticosteroid dose at the time of scan evaluation should be no greater than the dose at time of baseline scan; and stable or improved clinically	Requires all of the following: Does not qualify for CR, PR or progression; stable nonenhancing (T2/FLAIR) lesions on the same or lower dose of corticosteroids compared with baseline scan. In the event that the corticosteroid dose was increased for new symptoms and signs without confirmation of disease progression on neuroimaging, and subsequent follow-up imaging shows that this increase in corticosteroids was required because of disease progression, the last scan considered to show SD will be the scan obtained when the corticosteroid dose was equivalent to the baseline dose	Defined by any of the following: ≥ 25% increase in the sum of the products of perpendicular diameters of enhancing lesions compared with the smallest tumor measurement obtained either at baseline (if no decrease) or best response on stable or increasing doses of corticosteroids†; significant increase in T2/FLAIR nonenhancing lesion on stable or increasing doses of corticosteroids compared with baseline scan or best response after initiation of therapy† not caused by comorbid events (e.g., radiation therapy, demyelination, ischemic injury, infection, seizures, postoperative changes or other treatment effects); any new lesion; clear clinical deterioration not attributable to other causes apart from the tumor (e.g., seizures, medication adverse effects, complications of therapy, cerebrovascular events, infection, etc.) or changes in corticosteroid dose; failure to return for evaluation as a result of death or deteriorating condition; or clear progression of nonmeasurable disease

†Progression occurs when this criterion is met.

‡Increase in corticosteroids alone will not be taken into account in determining progression in the absence of persistent clinical deterioration.

↓: decrease; ↑: increase; CR: Complete response; FLAIR: Fluid-attenuated inversion recovery; HGG: High-grade glioma; NA: Not applicable; PD: Progressive disease; PR: Partial response; SD: Stable disease; T1-Gd +: T1 postgadolinium.

Modified with permission from [4] © American Society of Clinical Oncology (2017). All rights reserved.

Tomado de: Chukwueke, U. N., & Wen, P. Y. (2019). Use of the Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) criteria in clinical trials and clinical practice. *CNS oncology*, 8(1), CNS28.