



DOI: <https://doi.org/10.23857/dc.v9i4.3618>

Ciencias de la Salud
Artículo de Investigación

Pronóstico de los pacientes operados de glioblastoma tras la protocolización de la resonancia magnética cerebral postquirúrgica precoz

Prognosis of patients operated on for glioblastoma after protocolization of early post-surgical brain MRI

Prognóstico de pacientes operados de glioblastoma após protocolização de ressonância magnética cerebral pós-cirúrgica precoce

Bustamante Chica Eddy Anthony^I

edyan18@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0009-5313-6431>

Aguilar Santana Andrea Nicole^{II}

nicole21aguilar@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0004-6970-8821>

Busquets Insuaste María Isabel^{III}

medicog22@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0002-8138-7528>

Arévalo Rodríguez Dalton Arturo^{IV}

daltonarturo@hotmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-8364-7077>

Correspondencia: edyan18@gmail.com

***Recibido:** 20 de agosto de 2023 ***Aceptado:** 05 de septiembre de 2023 * **Publicado:** 08 de octubre de 2023

- I. Médico, Investigador Independiente, Ecuador.
- II. Médico, Investigador Independiente, Ecuador.
- III. Médico, Investigador Independiente, Ecuador.
- IV. Maestro en Gestión de los Servicios de Salud, Médico, Investigador Independiente, Ecuador.

Resumen

El glioblastoma es el tumor cerebral primario más frecuente y agresivo. La cirugía resectiva seguida de radioterapia y quimioterapia se considera el tratamiento “gold-standar”. A pesar de ello, se trata de un tumor incurable, con un 100% donde el objetivo quirúrgico debe ser la resección completa comprobada mediante resonancia magnética cerebral post-quirúrgica. Sin embargo, no existe consenso en la literatura sobre lo que se considera resección completa y ningún estudio valora la posibilidad de reintervenir precozmente, en el mismo ingreso, a aquellos pacientes con restos tumorales en la resonancia magnética post-quirúrgica. La baja supervivencia de los pacientes no necesariamente se acompaña de un mal estado funcional. Aunque lamentablemente no existe una cura, existen tratamientos para el glioblastoma. Estos tratamientos alivian los síntomas y prolongan cómodamente su vida.

Palabras Claves: glioblastoma; tumor cerebral; radioterapia; quimioterapia; resonancia magnética.

Abstract

Glioblastoma is the most common and aggressive primary brain tumor. Resective surgery followed by radiotherapy and chemotherapy is considered the “gold-standard” treatment. Despite this, it is an incurable tumor, with 100% where the surgical objective should be complete resection proven by post-surgical brain MRI. However, there is no consensus in the literature on what is considered complete resection and no study assesses the possibility of early reoperation, in the same admission, in those patients with tumor remains in the post-surgical magnetic resonance imaging. Low patient survival is not necessarily accompanied by poor functional status. Although unfortunately there is no cure, there are treatments for glioblastoma. These treatments relieve symptoms and comfortably prolong your life.

Keywords: glioblastoma; brain tumor; radiotherapy; chemotherapy; magnetic resonance.

Resumo

O glioblastoma é o tumor cerebral primário mais comum e agressivo. A cirurgia ressectiva seguida de radioterapia e quimioterapia é considerada o tratamento “padrão ouro”. Apesar disso, é um tumor incurável, sendo 100% onde o objetivo cirúrgico deveria ser a ressecção completa comprovada por ressonância magnética cerebral pós-cirúrgica. Contudo, não há consenso na literatura sobre o que é

Pronóstico de los pacientes operados de glioblastoma tras la protocolización de la resonancia magnética cerebral postquirúrgica precoz

considerado ressecção completa e nenhum estudo avalia a possibilidade de reoperação precoce, na mesma internação, naqueles pacientes com restos tumorais na ressonância magnética pós-cirúrgica. A baixa sobrevida do paciente não é necessariamente acompanhada por um mau estado funcional. Embora infelizmente não haja cura, existem tratamentos para o glioblastoma. Esses tratamentos aliviam os sintomas e prolongam confortavelmente sua vida.

Palavras-chave: glioblastoma; tumor cerebral; radioterapia; quimioterapia; ressonância magnética.

Introducción

Los tumores cerebrales a nivel mundial, se consideran, con una estimación de 13.110 muertes al año, uno de los más resistentes y malignos en la especie humana, con una proyección futura de incremento en ambas variables. Entre los tumores cerebrales primarios, el glioblastoma (GB) se considera el más frecuente y más agresivo de todos. Supone el 40% de todos los tumores primarios y el 80% de todos los tumores malignos en el sistema nervioso central (SNC). En una clasificación de la OMS I a IV (Organización Mundial de la Salud), siendo IV el más agresivo, el glioblastoma se clasifica como grado IV. Los factores de riesgo para la aparición del glioblastoma son poco conocidos. Al igual que otros tipos de cáncer, comienza cuando las células crecen salvajemente y forman tumores. Menos del 1% de los glioblastomas pueden estar asociados con el síndrome de cáncer hereditario, incluida la neurofibromatosis tipo 1 y 2, el síndrome de Turcot y el síndrome de Li Fraumeni. Por lo general, el glioblastoma puede surgir de una transformación de un astrocitoma de grado II o III. La radiación ionizante es el único factor de riesgo externo conocido para el desarrollo de glioblastoma.

DESARROLLO

Glioblastoma

Tipo de tumor del sistema nervioso central de crecimiento rápido que se forma a partir del tejido glial (de sostén) del encéfalo y la médula espinal; tiene células cuyo aspecto es muy diferente al de las células normales. Por lo general, el glioblastoma se presenta en adultos y afecta más al encéfalo (cerebro) que a la médula espinal. También se llama astrocitoma de grado IV, GBM, glioblastoma multiforme y glioma maligno. El glioblastoma es un tipo de cáncer que comienza con el desarrollo de células en el cerebro o en la médula espinal. Las células se desarrollan rápidamente, y pueden invadir y destruir tejidos sanos. El glioblastoma se forma a partir de células denominadas astrocitos, que brindan soporte a las neuronas.

Pronóstico de los pacientes operados de glioblastoma tras la protocolización de la resonancia magnética cerebral postquirúrgica precoz

El glioblastoma puede ocurrir a cualquier edad, pero tiende a aparecer con mayor frecuencia en adultos mayores y en hombres. Los síntomas del glioblastoma incluyen dolores de cabeza que empeoran, náuseas y vómitos, visión borrosa o doble y convulsiones. No existe cura para el glioblastoma, también llamado glioblastoma multiforme. Los tratamientos pueden reducir la velocidad de desarrollo del cáncer y disminuir los síntomas.

Síntomas del glioblastoma

Los síntomas del glioblastoma varían, pero pueden incluir:

- Dolores de cabeza persistentes
- Visión doble o borrosa
- Vómitos
- Pérdida de apetito
- Cambios de humor y personalidad.
- Cambios en la capacidad de pensar y aprender.
- Nueva aparición de convulsiones
- Dificultad del habla de inicio gradual

Diagnóstico

Entre los exámenes y los procedimientos que se hacen para diagnosticar el glioblastoma se incluyen los siguientes:

- **Examen neurológico.** En este tipo de examen, se controla la visión, la audición, el equilibrio, la coordinación, la fuerza y los reflejos. Un problema en una o más de estas áreas puede ofrecer pistas sobre la parte que el glioblastoma afecta en el cerebro.
- **Pruebas por imágenes.** Las pruebas por imágenes pueden ayudar a determinar la ubicación y el tamaño de un glioblastoma. La resonancia magnética se utiliza con frecuencia para diagnosticar el glioblastoma. Otras pruebas por imágenes podrían incluir tomografías computarizadas y tomografías por emisión de positrones.
- **Extracción de una muestra de tejido para análisis.** Una biopsia es un procedimiento en el que se extrae una muestra de tejido para análisis. Se puede hacer con una aguja antes de la cirugía o durante la operación para extirpar el glioblastoma. La muestra se envía a un laboratorio para análisis. Los exámenes pueden indicar si las células son cancerosas y si son células de glioblastoma.

Pronóstico de los pacientes operados de glioblastoma tras la protocolización de la resonancia magnética cerebral postquirúrgica precoz

Los exámenes específicos de las células cancerosas pueden brindar al equipo de atención médica más información sobre el glioblastoma y tu pronóstico. El equipo utiliza esta información para crear un plan de tratamiento.

Tratamiento

Las opciones de tratamiento para el glioblastoma incluyen las siguientes:

- **Cirugía para extraer el glioblastoma.** Un cirujano del cerebro, también conocido como neurocirujano, trabaja para extirpar la mayor cantidad posible del tumor. A menudo, el glioblastoma se desarrolla en el tejido sano del cerebro, por lo que podría no ser posible extirpar todas las células cancerosas. La mayoría de las personas reciben otros tratamientos después de la cirugía para llegar a las células cancerosas que quedaron.
- **Radioterapia.** La radioterapia utiliza poderosos haces de energía para destruir las células cancerosas. La energía puede provenir de fuentes como los rayos X y los protones. Durante la radioterapia, te recuestas sobre una camilla mientras una máquina se mueve a tu alrededor. La máquina dirige la radiación a ciertos puntos de tu cerebro.

La radioterapia por lo general se recomienda después de la cirugía. Podría combinarse con quimioterapia. En el caso de las personas que no pueden realizarse una cirugía, el principal tratamiento puede ser la radioterapia y quimioterapia.

- **Quimioterapia.** La quimioterapia usa medicamentos fuertes para destruir células cancerosas. A menudo se usa un medicamento de quimioterapia que se toma en forma de pastilla después de la cirugía, y durante y después de la radioterapia. Otros tipos de quimioterapia administrados a través de una vena podrían ser el tratamiento para el glioblastoma que regresa.

A veces, es posible que se coloquen en el cerebro durante la cirugía obleas circulares y delgadas que contienen el medicamento de quimioterapia. Las obleas son de disolución lenta y liberan el medicamento para destruir las células cancerosas.

Pronóstico del glioblastoma

Aunque lamentablemente no existe una cura, existen tratamientos para el glioblastoma. Estos tratamientos alivian los síntomas y prolongan cómodamente su vida. La mayoría de las personas viven en promedio de 12 a 18 meses después del diagnóstico. Aproximadamente el 7% de las personas siguen vivas en cinco años.

Pronóstico de los pacientes operados de glioblastoma tras la protocolización de la resonancia magnética cerebral postquirúrgica precoz

No obstante, las terapias de ensayos clínicos que se dirigen a genes de células cancerosas específicas son prometedoras, y los investigadores están trabajando activamente en cómo administrar quimioterapia directamente al tumor.

Clasificación

Tradicionalmente los gliomas se han clasificado en astrocitomas, oligodendrogliomas u oligoastrocitomas, según las células tumorales derivasen de los astrocitos, oligodendrocitos o ambos, respectivamente. Actualmente, la clasificación “gold standar” es la establecida por la WHO/OMS (World Health Organization/ Organización Mundial de la Salud) la cual otorga un grado histológico (del II al IV) basándose en características histopatológicas y moleculares.

A partir de 2021 hay sólo 3 posibles tipos de gliomas dentro de los astrocitomas difusos de los adultos:

- 1) Astrocitomas, IDH-mutados
- 2) Oligodendrogliomas, IDH-mutados y 1p/19q codeleccionado
- 3) Glioblastoma, IDH-wildtype

En la clasificación de 2016 los tumores IDHmutados podían ser 3: Astrocitoma difuso, IDH-mutado (grado II), astrocitoma anaplásico, IDHmutado (grado III) y glioblastoma, IDH-mutado (grado IV). Desde 2021 pasan a llamarse astrocitoma, IDH-mutado y posteriormente se le da grado 2, 3 o 4 según las características histológicas. Con esta nueva clasificación desaparece el término glioblastoma, IDH-mutado (desde 2021 se considera astrocitoma, IDH-mutado grado 4).

Principales características clínicas de los gliomas según su grado tumoral.

Gliomas difusos de bajo grado.

Grado II WHO. Clásicamente dentro de los gliomas grado II encontramos el astrocitoma difuso grado II, el oligodendroglioma difuso grado II y el oligoastrocitoma difuso grado II. Nomenclatura de los tumores gliales según las últimas clasificaciones de la WHO 4 Histológicamente se caracterizan por ser neoplasias hipercelulares bien diferenciadas con un pleomorfismo celular mínimo y con atipia nuclear (característica que le otorga la propiedad de glioma difuso). El índice mitótico es bajo, hay ausencia de necrosis y de proliferación microvascular. Los bordes de la lesión entre tejido tumoral y tejido cerebral sano están mal definidos, existe infiltración de la sustancia gris por células tumorales. En resonancia magnética nuclear (RMN) estos tumores son hipointensos en T1 y sin captación de contraste tras la administración de gadolinio. La secuencia más idónea para visualizar la lesión es el

Pronóstico de los pacientes operados de glioblastoma tras la protocolización de la resonancia magnética cerebral
postquirúrgica precoz

FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery) ya que se visualiza una lesión ocupante de espacio hiperintensa

El tratamiento general para los gliomas difusos es la resección quirúrgica. Por su naturaleza infiltrante la resección completa no suele ser posible y se aboga por una resección lo más amplia posible. En cuanto al uso o no de tratamiento adyuvante con radioterapia +/- quimioterapia está en continua revisión dado lo controvertido del tema. Hay autores que defienden la resección quirúrgica seguida de una observación estrecha mientras que otros defienden el tratamiento adyuvante tras la resección.

Gliomas malignos.

Grados III y IV de la WHO. Glioblastoma. Dentro de los tumores gliales malignos o de alto grado existen 4 variedades histológicas: los astrocitomas anaplásicos (grado III), los oligodendrogliomas anaplásicos (grado III), los oligoastrocitomas anaplásicos (grado III) y los glioblastomas (grado IV). Los glioblastomas son los tumores gliales malignos más frecuentes y suponen casi la mitad de todos ellos. Dada la alta capacidad infiltrativa a otras zonas cerebrales, el tratamiento curativo en este tipo de tumores no es posible. Histológicamente, los gliomas de alto grado se caracterizan por hiper celularidad, pleomorfismo celular, atipia nuclear y proliferación microvascular, con células tumorales individuales que se infiltran en el parénquima cerebral sano. Mientras que los criterios anteriores aparecen en cualquier grado (III y IV) de tumor glial maligno, la necrosis es una característica patognomónica del grado IV o glioblastoma de acuerdo a la clasificación de la WHO. La supervivencia en los gliomas de alto grado es drásticamente menor que en los gliomas de bajo grado. A medida que aumentamos en grado, la supervivencia es menor. Los gliomas malignos grado III WHO aparecen entre la 3^a-4^a década de la vida (media de edad de 41 años) con una supervivencia media de 24-36 meses. En los glioblastomas grado IV WHO la supervivencia es de 6-15 meses. Una vez que los gliomas de alto grado recurren, la supervivencia no es mayor a un año.

El glioblastoma grado IV es el tumor glial más frecuente en adultos y el más agresivo. Este comportamiento agresivo conlleva la infiltración del cerebro adyacente o la afectación a distancia y/o del hemisferio contralateral a través del cuerpo calloso.

Generalmente aparecen a nivel supratentorial, aunque pueden afectar a cualquier localización del sistema nervioso central. Pueden afectar un solo lóbulo, varios lóbulos contiguos o varios lóbulos no contiguos. La clínica va a estar relacionada con la localización, siendo la cefalea, náuseas y crisis epiléptica las presentaciones más frecuentes. Radiológicamente los glioblastomas muestran un realce

Pronóstico de los pacientes operados de glioblastoma tras la protocolización de la resonancia magnética cerebral postquirúrgica precoz

periférico tras la administración de contraste. No obstante, existen raras ocasiones en los que puede haber escasa o nula captación tras la administración de gadolinio. En la secuencia T1 sin contraste aparecen como una masa hipointensa rodeada de edema vasogénico. En la secuencia T2 y FLAIR muestran una zona de hiperintensidad correspondiente a edema e infiltración tumoral.

Respecto al tratamiento, el régimen más utilizado incluye la intervención quirúrgica para exéresis de la lesión o para biopsia diagnóstica seguido de radioterapia y quimioterapia. La cirugía se considera el pilar básico e inicial en el tratamiento de los glioblastomas. Los beneficios de la exéresis tumoral incluyen: disminución de la carga tumoral, del efecto masa y de la necesidad de corticoides. Además, proporciona mayor cantidad de tejido tumoral para analizar, lo cual es muy útil dada la heterogeneidad intratumoral de estas lesiones. La radioterapia ha demostrado también ser un tratamiento eficaz administrado tras la resección quirúrgica.

Los glioblastomas pueden ser lesiones primarias, es decir, aparecen de nuevo sobre un tejido cerebral sano o pueden ser lesiones secundarias, siendo la progresión maligna de un glioma de bajo grado. Los glioblastomas primarios aparecen en edades mayores (en torno a los 65 años) y tienen un peor pronóstico. Los glioblastomas secundarios, al provenir de gliomas difusos, aparecen en edades más tempranas (en torno a los 45 años) y suelen tener un mejor pronóstico. La diferencia de pronóstico entre el primario y el secundario se debe a la presencia de diferentes mutaciones en cada uno de los tipos. Macroscópicamente suelen ser grandes y mal definidos. En el corte histológico macroscópico tienen una apariencia grisácea con zonas amarillentas correspondientes a la necrosis y, en ocasiones, zonas de color rojo debido a micro hemorragias intratumorales.

Estas características tumorales que se visualizan ya en el corte macroscópico, dan una idea de la heterogeneidad de los glioblastomas, los cuales se han llamado clásicamente glioblastoma multiforme. Microscópicamente es una neoplasia altamente vascularizada y pobremente diferenciada compuesta por astrocitos pleomorfos. Los núcleos pueden ser hipercromáticos, con células de diferentes formas y tamaño. Una característica típica de estos tumores es la visualización de células malignas infiltrando fibras de sustancia blanca de cerebro sano. Esta característica no es posible apreciarla macroscópicamente durante la resección tumoral. Debido a ello, los límites entre tejido tumoral y tejido sano son difíciles de encontrar conllevando un reto quirúrgico. Los glioblastomas siempre muestran un aumento del pleomorfismo celular con un alto índice mitótico, necrosis y proliferación microvascular.

Gliomagénesis de los glioblastomas

La definición de Gliomagénesis es la disfunción o alteración de las vías de regulación celular que hacen que se produzca una transformación compleja en el fenotipo de las células, con la consiguiente aparición de un tumor glial. Esta transformación supone una amplificación o sobreexpresión de oncogenes junto con una pérdida o bloqueo de expresión de genes supresores de tumores. No obstante, el mecanismo por el cual aparecen y se desarrollan los gliomas (de bajo o alto grado) continúa siendo desconocido. La primera teoría descrita defiende que estos tumores aparecen por la acumulación de alteraciones genéticas producidas en una célula glial ya diferenciada (en los astrocitos u oligodendrocitos). La división de estas células mutadas daría lugar al crecimiento y perpetuación del tumor cerebral. La segunda teoría, más moderna y cada vez más defendida, es que existen células madre tumorales las cuales aparecen por mutaciones en las células madre neuronales. Estas células madre tumorales tienen la capacidad de diferenciarse en cualquier estirpe celular neuronal dando lugar a células tumorales ya diferenciadas. Por otro lado, tienen la capacidad de dividirse y auto-renovarse para crear más células madre tumorales, lo cual explicaría la perpetuidad, resistencia y recidiva a pesar del tratamiento.

Existen multitud de alteraciones genéticas presentes en todos los gliomas en general, y en los glioblastomas en particular. Existe una sobreexpresión de oncogenes, entre los que destacan el factor de crecimiento derivado de plaquetas y sus receptores (PDGF y PDGFR), el factor de crecimiento epidérmico y sus receptores (EGF y EGFR), Ras, alteración de la vía Akt, mTOR. Existe también una disminución o bloqueo en la expresión de los genes supresores de tumores como el p53, retinoblastoma, PTEN. Además de estas y otras alteraciones genéticas, existen también fenómenos epigenéticos (no cambian la genética, pero son capaces de alterar la expresión de enzimas y proteínas que protegen el ADN) como es la metilación de MGMT.

Marcadores genéticos y epigenéticos

La caracterización de los tumores malignos suele hacerse a través del análisis molecular y la detección de biomarcadores tumorales. Existen dos clases de marcadores: los pronósticos y los predictivos. Los marcadores pronósticos son los que proporcionan información sobre la historia natural de la enfermedad, independientemente del tratamiento recibido. Los marcadores predictivos son los que proporcionan información sobre el pronóstico esperado tras la realización de alguna intervención terapéutica. Un biomarcador se considera predictivo cuando la eficacia de los

Pronóstico de los pacientes operados de glioblastoma tras la protocolización de la resonancia magnética cerebral postquirúrgica precoz

tratamientos es diferente para los pacientes con marcador positivo que para los pacientes con marcador negativo.

Alteraciones mesenquimales

En los últimos años se está empezando a hablar en la literatura de si, además de las células tumorales propiamente dichas, existe algún otro componente que influya en la formación y pronóstico de los glioblastomas. Los glioblastomas se forman de la interacción entre las células madre tumorales y el estroma. Las células madre mesenquimales se han aislado tanto en el cerebro sano como en los glioblastomas. De hecho, en cerebros con glioblastomas se han aislado células madre mesenquimales tumorales, sugiriendo que estas células juegan un importante papel a la hora de crear un microambiente para el desarrollo y la progresión tumoral.

Radiogenómica y técnicas de resonancia magnética avanzadas

La Radiogenómica es la parte de la ciencia que se encarga de investigar la relación entre los hallazgos radiológicos y el perfil genético tumoral como un sustituto no invasivo de la confirmación histológica. Llegar a conocer los genes que expresa un determinado tumor a través de las características radiológicas y el pronóstico asociado al mismo conllevaría un gran avance en el tratamiento de los pacientes. Como ejemplo, aquel paciente con características radiogenómicas de mal pronóstico podría ser candidato a entrar directamente en un ensayo clínico acorde a sus características genéticas.

A pesar de que existen ya muchas relaciones entre la genética, el tamaño, la localización y el pronóstico, no son suficientes para que los neurorradiólogos puedan ofrecer un diagnóstico sobre la agresividad, el comportamiento tumoral y la respuesta al tratamiento. Además, las secuencias anatómicas (T1, T2 y FLAIR) están sujetas a una gran variabilidad interobservador y a la limitación ofrecida por los propios cambios radiológicos post-tratamiento. Con el fin de superar estas limitaciones, se ha propuesto el uso de técnicas avanzadas para diagnosticar y monitorizar la respuesta al tratamiento, prediciendo el éxito o fracaso de la terapia antes de que las medidas anatómicas convencionales se vean alteradas. La perfusión es una secuencia de resonancia magnética empleada desde hace años en el diagnóstico diferencial entre gliomas de alto y de bajo grado. Sin embargo, se siguen realizando estudios para intentar sacar la máxima información posible de esta secuencia, no sólo en el diagnóstico, sino también en el seguimiento y la relación que tiene con el pronóstico del paciente. Las imágenes de perfusión dan información sobre la vascularización tumoral en términos de volumen cerebral sanguíneo relativo (rCBV).

Pronóstico de los pacientes operados de glioblastoma tras la protocolización de la resonancia magnética cerebral postquirúrgica precoz

Existen estudios que investigan la utilidad pronóstica del valor rCBV en la zona peri tumoral, la zona de hiperintensidad en T2 y FLAIR. El concepto se basa en el conocimiento de que la zona peri tumoral está compuesta por células tumorales, vasos sanguíneos anormales y edema intersticial.

Una de las recientes incorporaciones radiológicas al estudio del pronóstico en los glioblastomas son las secuencias de difusión (imágenes potenciadas en difusión, IPD), clásicamente empleadas para el diagnóstico precoz de los infartos cerebrales. Estas imágenes se basan en determinar la capacidad del entorno celular para la difusión acuosa. Existe la secuencia IPD y su secuencia inversamente proporcional: la CDA (coeficiente de difusión aparente). Es decir, que, si hay una imagen en la que IPD es alto, el CDA será bajo. La secuencia CDA (o mapa ADC, según las siglas en inglés y coloquialmente utilizadas) proporciona un valor numérico objetivo según la zona tumoral en la que midamos la capacidad de difusión acuosa (según el ROI).

Tratamiento de los glioblastomas de reciente diagnóstico

La heterogeneidad del glioblastoma hace que sea un tumor ideal para el tratamiento individualizado. Sin embargo, a pesar del alto número de estudios y ensayos clínicos que se han realizado y que están en marcha, aún estamos muy lejos de conseguir este objetivo. El tratamiento de los glioblastomas sigue siendo básico y común a todos los pacientes, tal como describen en una reciente actualización del grupo de trabajo de Neuro-Oncología de la Sociedad Española de Neurocirugía: tratamiento quirúrgico (resección quirúrgica cuando sea posible) seguido de radioterapia (60 greys) y quimioterapia (temozolamida). La variabilidad y diversidad de tratamientos y oportunidades en pacientes con glioblastomas es muy limitada; de ahí la importancia de intentar ofrecer el tratamiento óptimo a nuestros pacientes con las herramientas disponibles actualmente.

Tratamiento quirúrgico de los glioblastomas de reciente diagnóstico

El primer paso en el tratamiento de la mayoría de los pacientes con glioblastoma es la cirugía. Cuando hablamos de tratamiento quirúrgico nos referimos a cualquier intervención realizada sobre un paciente con glioblastoma, bien sea biopsia o la realización de una craneotomía para la exéresis tumoral. La biopsia se ofrece a los pacientes cuyo tumor está localizado en una zona profunda e inaccesible para la resección quirúrgica o pacientes con un mal estado clínico y neurológico que contraindique una cirugía agresiva. En estos pacientes, una vez confirmado el diagnóstico histológico se comienza el tratamiento de radioterapia (RT) y quimioterapia (QT) el cual, en la mayoría de los casos, es el mismo que se ofrece a los pacientes intervenidos para la exéresis tumoral.

Herramientas intra y postoperatorias para el control de la exéresis tumoral

Cada vez es más común y frecuente, sobre todo en países desarrollados, la presencia de herramientas quirúrgicas que ayudan al cirujano a conseguir la resección completa, o la más completa posible. El objetivo final de la resección quirúrgica siempre es aumentar la supervivencia del paciente sin aumentar los déficits neurológicos. Se sabe que un déficit neurológico nuevo tras la cirugía se asocia a una menor supervivencia (0-8% de los pacientes vivos en 2 años, comparado con hasta un 23% en pacientes sin déficits).

Entre las herramientas disponibles se encuentran la navegación con imágenes de RMN prequirúrgicas, la RMN intra-operatoria, la fluorescencia con ácido 5-aminolevulínico (5ALA), la ecografía y la monitorización neurofisiológica. Todas ellas tienen ventajas y desventajas y la utilización de una u otra no siempre es elección del neurocirujano, sino del centro en el que se desarrolle la intervención.

Ecografía intraoperatoria

Dadas las características visco elásticas del parénquima cerebral, la señal ecográfica es capaz de visualizar las tumoraciones intra cerebrales una vez realizada la craneotomía. En las dos últimas décadas la ecografía ha evolucionado de manera favorable adquiriendo cada vez más calidad en la visualización de estructuras. Las sondas de alta frecuencia (7-10Mhz) tienen una alta resolución y capacidad de visualizar estructuras en superficie, disminuye la calidad de imagen en estructuras profundas. Por el contrario, las sondas de baja frecuencia (3-5Mhz) son ideales para ver estructuras en profundidad (pudiendo llegar hasta 15-30cm de profundidad con buena calidad). Podemos destacar su bajo coste y la capacidad de visualizar los tumores en tiempo real. Es una herramienta ideal para localizar el tumor y su relación con las estructuras cerebrales adyacentes sin consumir tiempo quirúrgico. Las desventajas principales de la ecografía es que requiere de una curva de aprendizaje y que, en fases avanzadas de la resección tumoral, aumenta la dificultad para diferenciar tumor de edema cerebral.

Clásicamente, la ecografía utilizada era la 2D o modo-B considerando tumor cuando la hiperecogenicidad es mayor a 3 mm y edema cerebral cuando es menor de 3 mm. Para mejorar la calidad de la imagen ofrecida por esta ecografía se ha desarrollado la ecografía 3D la cual integra las imágenes de ecografía con las imágenes de RMN pre-quirúrgica que se utilizan para la navegación. De esta forma disponemos de una ecografía navegada que ayuda tanto a distinguir mejor el límite

Pronóstico de los pacientes operados de glioblastoma tras la protocolización de la resonancia magnética cerebral postquirúrgica precoz

tumoral como a orientarnos mejor con las estructuras adyacentes. Otro avance disponible es la utilización de ecografía con contraste. El SonoVue® (hexafloruro de azufre) es el contraste inyectado a 2,4 ml/5 mg/ ml el cual realza los vasos sanguíneos tumorales. El 36% de los neurocirujanos europeos que utilizan ecografía emplean la ecografía 2D navegada, el 35% la imagen clásica 2D, el 16% la ecografía 3D navegada y el 13% la ecografía con contraste.

Navegación intra-operatoria

Con la navegación podemos localizar el tumor correctamente, lo cual permite hacer una planificación exacta de la craneotomía y la corticotomía. La principal desventaja es que, a medida que la resección avanza, el efecto Brain shift hace que las imágenes dejen de ser fiables. Cuando el tumor está cercano a zona elocuente puede ser necesario añadir imágenes de RMN funcional y tractografía con el objetivo de localizarlas una vez hecha la craneotomía. Bello y colaboradores proponen que, tras identificar el tumor y la zona elocuente, la resección siga el siguiente orden. Si el tumor es parietal, aconsejan comenzar por la parte anterior (la más cercana a la zona elocuente) y continuar hacia posterior. Si el tumor fuese frontal, el orden sería el contrario. De esta manera, cuando la resección tumoral deformase el parénquima cerebral y las imágenes de RMN pre quirúrgica ya no fueran fiables, la zona tumoral más peligrosa ya estaría resecada.

Monitorización neurofisiológica intra operatoria

Clásicamente, el empleo de la monitorización intra-operatoria estaba basado en el “resultado positivo”. Consiste en hacer una gran exposición cerebral para detectar el tumor y también la zona elocuente que nos interese. Actualmente se prefiere una monitorización basada en “zona negativa”. En esta, la exposición es la necesaria para la resección tumoral. Una vez localizado el tumor se monitorizan las zonas de alrededor en busca de ausencia de señal, lo cual nos permite hacer una resección segura de toda esa zona. La monitorización neurofisiológica consta de 2 partes principalmente: el mapeo y la monitorización continua. El mapeo consiste en estimular de manera puntual (con un estimulador a 60Hz) zonas cerebrales que anatómicamente son similares pero que tienen un comportamiento electrofisiológico y funcional diferente.

Generalmente, se utiliza para localizar puntualmente la zona motora a nivel cortical y la vía piramidal a nivel subcortical durante la resección quirúrgica con el fin de evitar dañarlas. La monitorización es la técnica que permite un registro continuo neurofisiológico de una zona concreta del cerebro aportando información al cirujano durante toda la resección. Generalmente, la zona elocuente que

Pronóstico de los pacientes operados de glioblastoma tras la protocolización de la resonancia magnética cerebral postquirúrgica precoz

más interesa su monitorización continua es la motora y la sensitiva a través de lo que se conoce como potenciales evocados somato sensoriales y motores. Para ello, se coloca una tira de 4-8 electrodos en la región anatómica que consideramos corresponde al giro motor y al sensitivo. El neurofisiólogo obtiene una respuesta determinada (inversión de fase) que confirma que estamos en la zona deseada. Cuando el tumor se relaciona no solo con la vía motora y sensitiva sino también con el área del lenguaje, es necesaria la realización de una cirugía despierto.

Dentro de las primeras 72 horas tras la finalización de la cirugía, independientemente a la técnica empleada y herramientas utilizadas, es preciso realizar una resonancia magnética de control para valorar el resultado quirúrgico: grado de resección y posibles complicaciones. Debe hacerse dentro de las primeras 72 horas ya que posteriormente comienzan a aparecer artefactos derivados de la manipulación quirúrgica y los materiales hemostáticos empleados. Además, esta RMN debe ser de alto campo (>1,5T) e incluir secuencias volumétricas T1 con y sin contraste. Es decir, incluir al menos 100-120 cortes para poder apreciar de manera adecuada los restos tumorales y las características morfológicas de los mismos. Para hacer una correcta valoración de la cavidad quirúrgica en la RMN postquirúrgica se debe comparar la secuencia T1 con contraste pre-quirúrgica, con la secuencia T1 sin contraste postquirúrgica y la secuencia T1 con contraste postquirúrgica. Tras la resección, suelen quedar restos hemáticos en el lecho quirúrgico que pueden generar artefacto en la RMN. En la secuencia T1 sin contraste la hiperintensidad corresponderá a los restos hemáticos. En la secuencia T1 con contraste la hiperintensidad corresponderá a los restos hemáticos y a los restos tumorales (comparando ambas secuencias podemos deducir la hiperintensidad de T1 con contraste que corresponde únicamente a zona de resto tumoral).

Es posible ver 4 tipos de patrones radiológicos en relación a los márgenes de la cavidad quirúrgica: 1) ausencia completa de captación, 2) captación lineal fina, 3) captación lineal gruesa o lineal-nodular (>5 mm), y 4) captación nodular.

La importancia de la RMN post-quirúrgica no radica únicamente en conocer el resultado quirúrgico sino en aportar información pronóstica y terapéutica. Los estudios sobre el valor pronóstico de las imágenes postquirúrgicas coinciden en que:

a) la captación lineal es benigna y puede desaparecer en las RMN de control en los siguientes 3-12 meses

Pronóstico de los pacientes operados de glioblastoma tras la protocolización de la resonancia magnética cerebral postquirúrgica precoz

b) la captación lineal gruesa y la nodular son restos tumorales y, en las RMN de control, se verá una recidiva precoz en esa misma zona (< de 6 meses de supervivencia libre de enfermedad en el 75% de los casos)

c) el patrón de captación influye en el pronóstico: 20,3 meses en los lineales fines, 14,4 meses en los lineales gruesos y 10,6 meses en los restos nodulares (no existe diferencia estadísticamente significativa entre el resto lineal grueso y el nodular). Respecto a la actuación terapéutica tras la realización de la RMN de control post-quirúrgica existen algunos estudios que defienden que aquellos pacientes con restos en la RMN de control postquirúrgica se someten a una re-intervención precoz en el mismo ingreso hospitalario.

Factores pronósticos

Existen factores que por sí mismos pueden influir en el pronóstico de los pacientes y favorecer una supervivencia más larga. Salvo los relacionados con el tratamiento, el resto son factores no modificables. A pesar de ser factores sobre los que no podemos interferir, es útil conocerlos para saber qué pacientes tendrán más probabilidades de sobrevivir más tiempo y, por tanto, individualizar las decisiones terapéuticas en cada caso según las características propias de cada paciente. Los factores aquí presentados son aquellos que, en los análisis multivariantes de los estudios, son significativos.

Complicaciones postquirúrgicas y estado funcional

Cada vez está tomando mayor relevancia la conservación del estado funcional en los pacientes con tumores cerebrales. La mayoría de los signos y síntomas que presentan los pacientes son el resultado de un aumento de la presión intracraneal o del edema cerebral causando: cefalea, náuseas, vómitos, mareos, somnolencia. Los déficits neurológicos vienen determinados por el tamaño y localización del tumor. Debido a que todos estos signos y síntomas tienen un gran impacto en la calidad de vida, el interés en este tema está aumentando progresivamente. La OMS define la salud como un estado de bien estar físico, mental y social, y no únicamente la ausencia de patología. Para medir el estado funcional hay escalas simples como la de Karnofsky y otras más complejas como el EORTC Core Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) y específicas como el Brain Cancer Module (BN20). Estas últimas escalas estudian la calidad de vida general del paciente y son las que emplean la mayoría de los estudios publicados. Sin embargo, son pocos los estudios cuyo objetivo principal sea valorar la calidad de vida de pacientes con glioblastoma. La mayoría de las publicaciones se centran en objetivos

Pronóstico de los pacientes operados de glioblastoma tras la protocolización de la resonancia magnética cerebral postquirúrgica precoz

secundarios de ensayos clínicos realizados sobre nuevos quimioterápicos o la combinación de quimioterapias ya existentes. Esto supone la valoración del estado funcional y cognitivo del paciente únicamente en una parte del proceso terapéutico, obviando la influencia que pueda tener la cirugía o la radioterapia.

Conclusiones

El glioblastoma es un cáncer agresivo que se encuentra en el cerebro o la médula espinal. El glioblastoma se forma a partir de células llamadas astrocitos que sostienen las células nerviosas. El glioblastoma, también conocido como glioblastoma multiforme, a menudo es imposible de curar. Tiende a ocurrir con más frecuencia en personas mayores y puede causar convulsiones, dolores de cabeza, náuseas y vómitos.

A pesar de la corta esperanza de vida de los pacientes con glioblastoma, la resección completa con un volumen residual que favorecen una mayor supervivencia y buen estado funcional durante más tiempo. La morfología lineal-gruesa y nodular en la RMN de control postquirúrgica precoz deben considerarse como resto tumoral. La reintervención precoz es una opción terapéutica que ayuda a conseguir la resección completa sin empeorar el estado funcional de los pacientes. El tratamiento de la recidiva mediante quimioterapia tipo nitrosourea mejora el pronóstico tanto vital como funcional por encima de la cirugía y de otros quimioterápicos

Referencias

1. Moton S, Elbanan M, Zinn PO, Colen RR. Imaging Genomics of Glioblastoma: Biology, Biomarkers, and Breakthroughs. *Top Magn Reson Imaging*. 2015;24(3):155-63.
2. Ray SK, editor. *Glioblastoma: molecular mechanisms of pathogenesis and current therapeutic strategies*. Dordrecht ; New York: Springer; 2010. 431 p.
3. Karsy M, Gelbman M, Shah P, Balumbu O, Moy F, Arslan E. Established and emerging variants of glioblastoma multiforme: review of morphological and molecular features. *Folia Neuropathol*. 2012;50(4):301-21.
4. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *NeuroOncology*. 2021;23(8):1231-51.
5. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol*. 2016;131(6):803-20.
6. Nakazato Y. [The 4th Edition of WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System published in 2007]. *No Shinkei Geka*. 2008;36(6):473-91.
7. Masui K, Mischel PS, Reifenberger G. Molecular classification of gliomas. *Handb Clin Neurol*. 2016;134:97-120.
8. Weller M, van den Bent M, Tonn JC, Stupp R, Preusser M, Cohen-Jonathan-Moyal E, et al. European Association for Neuro-Oncology (EANO) guideline on the diagnosis and treatment of adult astrocytic and oligodendroglial gliomas. *The Lancet Oncology*. 2017;18(6):e315-29.
9. Balañá C, Alonso M, Hernandez A, Perez-Segura P, Pineda E, Ramos A, et al. SEOM clinical guidelines for anaplastic gliomas (2017). *Clinical and Translational Oncology*. 2018;20(1):16-21.
10. Moritani T, Ekholm S, Westesson P-L. *Diffusion-weighted MR imaging of the brain: with 11 tables*. Berlin: Springer; 2005. 229 p.
11. Pineda E, Martinez-Garcia M, Estival A, Gil-Gil M, Del Barco S, Gallego O, et al. Longterm survivors (LTS) in glioblastoma (GBM) patients (pts) homogeneously treated with the Stupp

Pronóstico de los pacientes operados de glioblastoma tras la protocolización de la resonancia magnética cerebral
postquirúrgica precoz

- regimen, clinical and molecular characteristics (MGMT and IDH1 status). Initial results from the GLIOCAT study. *Annals of Oncology* [Internet]. 2016 ;27(suppl_6). 347p. 156
12. Anil R, Colen RR. Imaging Genomics in Glioblastoma Multiforme: A Predictive Tool for Patients Prognosis, Survival, and Outcome. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2016;24(4):731-40.
13. Sawaya R, Hammoud M, Schoppa D, Hess KR, Wu SZ, Shi WM, et al. Neurosurgical outcomes in a modern series of 400 craniotomies for treatment of parenchymal tumors. *Neurosurgery*. 1998;42(5):1044-55.
14. Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR, Gokaslan ZL, Shi W, DeMonte F, et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *Journal of Neurosurgery*. 2001;95(2):190-8.
15. Shergalis A, Bankhead A, Luesakul U, Muangsins N, Neamati N. Current Challenges and Opportunities in Treating Glioblastoma. *Pharmacol Rev*. 2018;70(3):412-45.
16. Roger Stupp, M.D., Warren P. Mason, M.D., Martin J. van den Bent, M.D., Michael Weller, M.D, et al. Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma. *The New England Journal of Medicine*. 2005;352: 987-96
17. Phillips HS, Kharbanda S, Chen R, Forrest WF, Soriano RH, Wu TD, et al. Molecular subclasses of high-grade glioma predict prognosis, delineate a pattern of disease progression, and resemble stages in neurogenesis. *Cancer Cell*. 2006;9(3):157-73.
18. Yoon S-J, Shim J-K, Chang JH, Moon JH, Roh T-H, Sung KS, et al. Tumor Mesenchymal Stem-Like Cell as a Prognostic Marker in Primary Glioblastoma. *Stem Cells Int*. 2016;2016:6756983. 7p
19. Shahar T, Rozovski U, Hess KR, Hossain A, Gumin J, Gao F, et al. Percentage of mesenchymal stem cells in high-grade glioma tumor samples correlates with patient survival. *Neuro-Oncology*. 2016; 19(5): 660-68.
20. Karsy M, Neil JA, Guan J, Mahan MA, Mark MA, Colman H, et al. A practical review of prognostic correlations of molecular biomarkers in glioblastoma. *Neurosurg Focus*. 2015;38(3):E4.
21. Siegal T. Clinical impact of molecular biomarkers in gliomas. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2015;22(3):437-44.

Pronóstico de los pacientes operados de glioblastoma tras la protocolización de la resonancia magnética cerebral postquirúrgica precoz

22. Ohno M, Narita Y, Miyakita Y, Matsushita Y, Arita H, Yonezawa M, et al. Glioblastomas with IDH1/2 mutations have a short clinical history and have a favorable clinical outcome. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2016;46(1):31-9.
23. Beiko J, Suki D, Hess KR, Fox BD, Cheung V, Cabral M, et al. IDH1 mutant malignant astrocytomas are more amenable to surgical resection and have a survival benefit associated with maximal surgical resection. *Neuro-oncology*. 2014;16(1):81-91.
24. Weller M, Butowski N, Tran DD, Recht LD, Lim M, Hirte H, et al. Rindopepimut with temozolomide for patients with newly diagnosed, EGFRvIII-expressing glioblastoma (ACT IV): a randomised, double-blind, international phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2017;18(10):1373-85. 8. Referencias 157
25. Schuster J, Lai RK, Recht LD, Reardon DA, Paleologos NA, Groves MD, et al. A phase II, multicenter trial of rindopepimut (CDX-110) in newly diagnosed glioblastoma: the ACT III study. *Neuro-Oncology*. 2015;17(6):854-61.
26. Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong TS, Wefel JS, Blumenthal DT, Vogelbaum MA, et al. A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med*. 2014;370(8):699-708.
27. Hong EK, Choi SH, Shin DJ, Jo SW, Yoo R-E, Kang KM, et al. Radiogenomics correlation between MR imaging features and major genetic profiles in glioblastoma. *European Radiology [Internet]*. 2018; 20 : 120-27
28. Zinn PO, Mahajan B, Majadan B, Sathyan P, Singh SK, Majumder S, et al. Radiogenomic mapping of edema/cellular invasion MRI-phenotypes in glioblastoma multiforme. *PLoS ONE*. 2011;6(10):e25451.
29. Zinn PO, Sathyan P, Mahajan B, Bruyere J, Hegi M, Majumder S, et al. A novel volumeage-KPS (VAK) glioblastoma classification identifies a prognostic cognate microRNA gene signature. *PLoS ONE*. 2012;7(8):e41522.
30. Gevaert O, Mitchell LA, Achrol AS, Xu J, Echegaray S, Steinberg GK, et al. Glioblastoma Multiforme: Exploratory Radiogenomic Analysis by Using Quantitative Image Features. *Radiology*. 2015;276(1):313.

Pronóstico de los pacientes operados de glioblastoma tras la protocolización de la resonancia magnética cerebral
postquirúrgica precoz

31. Ellingson BM. Radiogenomics and Imaging Phenotypes in Glioblastoma: Novel Observations and Correlation with Molecular Characteristics. *Current Neurology and Neuroscience Reports* [Internet]. 2015;15(1). 459-64
32. Wang K, Wang Y, Fan X, Wang J, Li G, Ma J, et al. Radiological features combined with IDH1 status for predicting the survival outcome of glioblastoma patients. *Neurooncology*. 2016;18(4):589-97.
33. Naeini KM, Pope WB, Cloughesy TF, Harris RJ, Lai A, Eskin A, et al. Identifying the mesenchymal molecular subtype of glioblastoma using quantitative volumetric analysis of anatomic magnetic resonance images. *Neuro-oncology*. 2013;15(5):626-34.
34. Hirai T, Murakami R, Nakamura H, Kitajima M, Fukuoka H, Sasao A, et al. Prognostic value of perfusion MR imaging of high-grade astrocytomas: long-term follow-up study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008;29(8):1505-10.
35. Romano A, Pasquini L, Di Napoli A, Tavanti F, Boellis A, Rossi Espagnet MC, et al. Prediction of survival in patients affected by glioblastoma: histogram analysis of perfusion MRI. *Journal of Neuro-Oncology* [Internet]. 2018
36. Bag AK, Cezayirli PC, Davenport JJ, Gaddikeri S, Fathallah-Shaykh HM, Cantor A, et al. Survival analysis in patients with newly diagnosed primary glioblastoma multiforme using pre- and post-treatment peritumoral perfusion imaging parameters. *Journal of Neuro-Oncology*. 2014;120(2):361-70.
37. Luca DSD, Stoisa D, Mondello E, Vietti J, Casas G, Florenzano N, et al. UTILIDAD DEL MAPA ADC EN LA CARACTERIZACIÓN DE TUMORES ENCEFÁLICOS. 2004;68:7.