

PROTOCOLO DE ACTUACIÓN EN LOS GLIOMAS CEREBRALES. ESTUDIO PRELIMINAR

Estefanía Utiel Monsálvez. Máster en Neurobiología.

1. Introducción

Los gliomas cerebrales son lesiones ocupantes de espacio, tumores cerebrales que tienen como génesis la glia, pudiendo derivar de células astrocitarias, oligodendrocitos, neuroepiteliales entre otros. Los gliomas cerebrales suponen aproximadamente el 30-45% de los tumores cerebrales primarios, siendo el 85% glioblastoma multiforme, el más agresivo y común. Éstos, se caracterizan por ser infiltrantes, de rápido crecimiento, muy agresivo localmente y en la mayoría de las ocasiones unicéntricos y raramente metastatizantes.

A pesar de la incorporación de nuevos tratamientos agresivos que combinan cirugía, radioterapia y quimioterapia el fracaso al tratamiento continúa siendo local, bien en forma de persistencia o de recidiva tumoral, coincidiendo con la localización primaria o en 2-3 cm. de tejido cerebral inmediatamente adyacente a la misma, obteniéndose medianas de supervivencia y supervivencia a 5 años en astrocitomas anaplásicos de 36 meses y 18%, y en glioblastoma multiforme de sólo 10 meses y menos del 5%, respectivamente.

Historia

En el año 1884 se diagnosticó y trató quirúrgicamente un glioma por Hughes Bennett y Godlee siendo desde entonces uno de los más grandes retos neuroquirúrgicos seguidos de oncólogos y biólogos. Tuvo gran impacto en el mundo médico debido a que se publicó con detalle la exploración, la cirugía, aspecto macro y microscópico como evolución postoperatoria y supervivencia que fue de 28 días. Posteriormente Dandy 1928 describió cinco hemisferectomías. Scherer en 1940 realiza un estudio de autopsias de 120 pacientes con gliomas concluyendo “crecimiento infiltrativo siendo imposible la completa extirpación”¹. A principios de siglo XXI es Pallud en 2010 publica

una serie de 16 pacientes con gliomas observando estudios histológicos el MIB-1 se encuentra presente entre 2 y 3 cm. de la resección tumoral de aquellos de alto grado.

Históricamente, la primera técnica de imagen excluyendo a la radiografía simple de cráneo, nombraré a la ventriculografía obra de Dandy que permitió uno de los numerosos avances en el campo de la neurocirugía. En España, en 1940 Luis Estella Bermúdez de Castro, publica un libro dedicado a la pneumoencefalografía. Berger en 1924 idea la electroencefalografía para el diagnóstico de la epilepsia y tumores antes del TC y RMN cerebral. Ramón Carrillo en 1937 publica “Yodoventriculografía (Fosa craneal posterior)” no teniendo gran difusión debido a la aracnoiditis y efectos secundarios más graves que los debidos al aire. La arteriografía cerebral fue utilizada por Moniz en 1929 siendo desde entonces utilizada para diagnóstico, localización de malformaciones vasculares y aneurismas cerebrales; así como también utilizada para controles y resultados de cirugías. Por otra parte el empleo de radioisótopos fue un gran avance para la localización de tumores.

La tomografía axial computarizada constituyó la primera técnica diagnóstica en neurocirugía en el año 1972 gracias a Hounsfield. La resonancia magnética en 1973 por Sauterbur y desde 1980 se aplica a la clínica. Finalmente, el PET y SPECT incorporados a finales de los años 80 tienen utilidad en varias enfermedades neurodegenerativas y tumores siendo complementarias en muchos casos al TC y RMN. Watanabe introdujo la neuronavegación de gran ayuda para la localización de tumores subcorticales naciendo así la cirugía estereotáxica .

Clasificación

En el año 2007 se establece según la WHO 7 categorías de tumores del sistema nervioso. Así pues; tumores de nervios periféricos y craneales, de las meninges, linfomas y células hematopoyéticas, germinales, de la región selar, metástasis y derivados de tejido neuroepitelial, estos últimos siendo de naturaleza:

Astrocitaria (grado I hasta IV)	Derivados del epéndimo	Parénquima pineal
Oligodendrogial	Plexos coroideos	Embrionarios
Mixtos (oligoastrocitaris)	Neural y mixtos con glia	

Dentro de los tumores astrocitaris, existe un amplio grupo diferenciándose por su localización en el cerebro, según la edad, género, potencial de crecimiento, tendencia a la progresión y evolución clínica. Así entre los astrocitomas se distinguen el difuso, anaplasico y glioblastoma multiforme (de células gigantes y gliosarcoma). La proteína glial fibrilar ácida es el marcador más característico en la mayoría de los astrocitomas neoplásicos. La vimentina también está presente. El índice mitótico está marcado por el MIB1/ki-67 siendo éste menor del 4% en los astrocitomas de grado II. Por otro lado, el glioblastoma multiforme (grado IV) está constituido por células astrocitarias neoplásicas pobremente diferenciadas. Histológicamente se incluye polimorfismo celular, atípia nuclear y actividad mitótica elevada e intensa proliferación vascular y necrosis; presentan gran positividad variable para PGFA, la vimentina es muy positiva y el ki-67 es alto mayor del 15-20%. Macroscópicamente están mal delimitados del tejido cerebral sano y presentan zonas desde grisáceas, rojizas y hemorragia en distintos estadíos. Los glioblastomas pueden derivan de un astrocitoma difuso grado II o grado III pero con mayor frecuencia son apariciones de novo sin evidencia de lesión previa menos agresiva.

Diagnóstico clínico

El diagnóstico clínico es muy variado y depende de la localización como de la velocidad de crecimiento, provocando mayor alteración aquellos con crecimiento rápido o localizados en áreas motoras. Se caracteriza por un comienzo insidioso y progresivo de déficit focales o generales. Puede en

ocasiones debutar simulando una lesión vascular con hemorragia o ser poco sintomáticos si se encuentran en áreas “silentes”. El mecanismo por el que el tumor puede producir clínica puede ser debido a: la destrucción, compresión, infiltración o desplazamiento de tejido cerebral sano, por hipertensión intracraneal, por alteración electroquímica y secundariamente producir crisis epilépticas o por alteración en el flujo sanguíneo cerebral⁴.

La cefalea se presenta entre el 40-60 % de los procesos intracraneales,⁵ suele ser intermitente y de intensidad variable, pero puede estar ausente. Suele predominar matutinemente y/o nocturnamente y agravarse con Valsalva estando esto presente solo en la cuarta parte de los pacientes. El debut también puede ser simulado por un síndrome depresivo o estados confusionales. El edema de papila sugiere signos de hipertensión intracraneal y no es constante en todos los procesos expansivos. Por ejemplo, un síndrome de Foster-Kennedy, está presente en meningiomas de localización subfrontal presentando atrofia del nervio óptico del lado del tumor y papiledema contralateral. Puede aparecer también diplopia por paresia del VI par o por la hipertensión endocraneal, alexias, agnosias visuales etc. Alteraciones de la marcha, ataxia o hemiplejias, aquellas por lesiones en cerebelo o por lesiones supratentoriales. Las náuseas y vómitos suelen estar asociados a el aumento de la presión. La rigidez nuchal puede estar presente. Disfunciones endocrinas y alteraciones en el sistema nervioso autónomo.

Aquellos gliomas localizados en el lóbulo frontal, producen trastornos cognitivos, de la memoria o alteraciones de la personalidad; más concretamente en la región prefrontal. Pueden producir crisis parciales motoras contralaterales o déficit motor progresivo si se encuentran en región precentral. Afasias y disfasias motoras en la región frontobasal cercanas a Silvio. Los situados en el lóbulo parietal son causa de déficit sensitivos corticales contralaterales o extinción sensitiva. La hemianopsia homónima contralateral puede estar presente. Las crisis sensitivas parciales simples y complejas así como apraxias o síndromes como el de Gertsman. En el lóbulo occipital es causa de cuadrantanopsia o hemianopsias homónimas con o sin respeto de la visión macular, cegueras corticales, prosopagnosias, acromatopsias o agnosias

visuales. Aquellos localizados en el lóbulo temporal pueden presentar afasia de Wernicke si se trata del hemisferio dominante, alucinaciones auditivas, crisis parciales sensoriales. Si se trata del lado no dominante puede presentar una clínica anodina o nada llamativa, salvo cuadrantanopsias homónima superior contralateral o alteraciones inespecíficas de la memoria.

Diagnóstico radiológico

El diagnóstico suele presentarse ante la sospecha clínica realizadas una historia clínica y examen neurológico complementándose con una prueba de neuroimagen como el TC cerebral o RM. Con el Scanner podemos visualizar estructuras como el parénquima, LCR, vasos y hueso con ventana ósea, además, de cambios de densidades, lesiones extraaxiales o intraaxiales como gliomas. Si, se administra un contraste yodado se observarán estructuras con mayor densidad vascular o realces de contraste como en los glioblastomas multiformes. Éste en RM se comporta como una masa heterogénea con edema vasogénico y efecto masa asociado. Las áreas celulares son hipointensas en T2. Los cambios necrótico-quísticos poseen una hiperintensidad en T2, además de características específicas en la espectroscopia (con aumento característico del pico de colina con descenso en el n-acetilaspartato (NAA). Se debe realizar un diagnóstico diferencial con las metástasis, los abscesos y la necrosis por radiación si ha recibido radioterapia ⁶. Con la RM se obtienen imágenes de mayor definición para tejidos blandos potenciando las imágenes T1, T2, gadolinio, perfusión, difusión o espectroscopia; mediante esta última se obtiene información bioquímica, complementaria a la información puramente obtenida por anatomía. Se puede detectar y cuantificarse distintos metabolitos intracelulares. Tras alteraciones matemáticas se obtiene una gráfica o espectro, donde se representan diversas curvas o picos correspondiendo éstos a un metabolito, y la altura o el área bajo el pico representa una medida proporcional de la concentración de protones del metabolito en cuestión. Las alteraciones visibles en la espectroscopia para los glioblastomas consiste en una disminución de n-acetil-aspartato (NAA) y mio-inositol y una elevada concentración de colina (Cho), todo ello de forma progresiva al aumentar el grado de malignidad tumoral. Se ha establecido una correlación entre el pico de

Cho y los niveles del índice de Ki-67¹². También se ha demostrado útil para diferenciar entre recidiva tumoral y radionecrosis.

Otro concepto introducido en el año 2009; son los criterios de RANO en el que se establece el término de pseudoprogresión como una falsa progresión clínica o radiológica que es reversible con tratamiento activo (dexametasona +/- manitol), y que ocurre de 1-3 meses tras el tratamiento concomitante. Ocurre en el 30% de pacientes (2 de cada 3). No hay ningún método radiológico con suficiente sensibilidad y especificidad por sí mismo para realizar el diagnóstico diferencial con la progresión real de la enfermedad. Pueden aparecer incrementos de volumen e incluso nuevas imágenes en la radiología, debidas probablemente a los cambios en la BHE que permiten el paso de contraste y mayor captación de gadolinio. Ante la aparición de estos cambios radiológicos inmediatamente tras el tratamiento inicial es necesario mantener un alto índice de sospecha de pseudoprogresión. En una serie de pacientes que fueron reintervenidos al identificar imágenes sugestivas de progresión se constató la presencia de necrosis en el 50% de los casos¹³. La aparición de pseudoprogresión se ha relacionado con un aumento de supervivencia para los pacientes que presentan dicha reacción al tratamiento, y es más frecuente en los que presentan metilación de MGMT. Es decir, la pseudoprogresión parece ser la expresión de la efectividad del tratamiento, y por lo tanto el tratamiento adyuvante con TMZ ha de continuar. Debido a la dificultad para diferenciar radiológicamente este proceso de la progresión real, se recomienda continuar la TMZ adyuvante como mínimo 3 meses y no incluir al paciente en un ensayo clínico, dado que podría confundirse la reversibilidad del cuadro clínico con una respuesta al nuevo tratamiento y sobreestimar su efectividad.

Genética

Se desconocen las células de las que se originan los gliomas aunque se ha postulado que los astrocitomas derivan de los astrocitos. En modelos animales y en gliomas humanos han abierto la posibilidad de que los gliomas deriven de células progenitoras neurales. Se ha descrito alteraciones

citogenéticas en gliomas. Las características de las nuevas alteraciones genéticas responsables de la génesis tumoral y los perfiles de expresión génica permitirán definir con más precisión las características moleculares así como la aparición y los nuevos tratamientos.

Los astrocitomas de alto grado (anaplásico y glioblastoma multiforme) aunque suelen aparecer de “novo” suelen ocurrir en pacientes que han sufrido previamente astrocitomas de bajo grado y se suelen considerar como resultado final de la progresión tumoral. Los cambios más frecuentes son las pérdidas alélicas de los cromosomas 9p, 11p, 13q y 19 q. Implicados, en la regulación del ciclo celular. En los glioblastomas multiformes, hasta un 50% se encuentra la pérdida del gen CDKN2 que codifica las proteínas INKA/p16 y ARF/p14 localizadas en el cromosoma 9p. Las alteraciones en genes que codifican proteínas aparecen mutadas en hasta en un 80% de los glioblastomas y en la mitad de los astrocitomas anaplásicos; cualquier mutación dentro de la misma tiene efectos equivalentes.

En los glioblastomas multiforme primarios se observa una rápida progresión y por lo tanto, debe existir alteraciones genéticas específicas. Así, mutaciones en el gen CDKN2, mayoritariamente son pérdidas homocigotos (hasta en un 40%) y sólo en 4% de los secundarios. Por otra parte, la mutación en p53, está presente en más del 60% de los glioblastomas secundarios frente a un 10% de los primarios. La presencia de ambas mutaciones son excluyentes entre sí⁷. La rápida progresión de los glioblastomas de novo podría ser explicada por pérdidas homocigotos del locus de CDKN2 que afectaría tanto la vía de INK4A/p16 como ARF/p14 desregulando las rutas de p53 y Rb⁸. El 40% de los glioblastomas primarios, presentan amplificación del gen que codifica el receptor de Factor de Crecimiento Epitelial (EGFR), se detecta también reordenamientos intragenéticos activándose continuamente la proteína EGFRvIII que confiere un crecimiento para la célula tumoral⁹. La pérdida del brazo largo del cromosoma 10 es la alteración más común asociada a los glioblastomas multiformes. Esta pérdida, confiere la mutación en PTEN que funciona como regulador negativo de la ruta de señalización del crecimiento de PI3K-AKT.

La metilación de islas CpG localizadas en las regiones promotoras de los genes es una de las alteraciones frecuentes. La metilación de los genes supresores supone su silenciamiento y, en consecuencia, la pérdida de la función de la proteína codificada por estos genes. Los mecanismos de resistencia a los agentes alquilantes es la presencia de niveles elevados de MGMT que les confiere una susceptibilidad al tratamiento pero aumenta la incidencia de mutaciones, para el desarrollo tumoral como p53 ¹⁰.

Se ha demostrado que el gen EMP3, se localiza en la región 19q, se encuentra metilado en gliomas lo que puede sugerir que se comporte con un gen supresores de tumores ¹¹.

2. Objetivos

En primer lugar, se trata de realizar un protocolo de actuación en un servicio de Neurocirugía para el manejo y tratamiento de los gliomas de alto grado supratentoriales. Por otro lado, mejorar el pronóstico de estos enfermos, debido a la baja supervivencia que presentan en general; intentando beneficiarnos de la genética, concretamente en relación a la metilación de los gliomas.

3. Material y métodos

Se trata de un estudio prospectivo, para la realización de un protocolo de actuación en los gliomas supratentoriales en Neurocirugía. El tamaño muestral son pacientes ingresados en el servicio de Neurocirugía del Hospital Clínico Universitario de Valladolid durante el período de Octubre 2011 hasta Agosto de 2012 diagnosticados de una única lesión intraaxial aparecida de novo, localizada en región supratentorial y confirmada posteriormente por anatomía patológica de naturaleza glial de alto grado. Son seguidos durante el postoperatorio, y se realiza una prueba de neuroimagen preoperatorio, la resonancia magnética con espectroscopia y postoperatoriamente trascurridas

48-72 horas. Además, de ser vistos al mes, y 3 meses al alta hasta la fecha del exitus. Todo ello recogido en una base de datos de Microsoft Access (Tabla).

Nº Pacientes	Karnofsky previo	Volumen residual	Fecha recibida
Inicio síntoma	Volumen tumoral	Radioterapia	Volumen recidiva
F. de Ingreso	Localización	Quimioterapia	Exitus
Síntoma 1,2,3	F. de Cirugía	D.Anatomopatológico	

F: fecha; D:diagnóstico.; Síntoma 1: primer síntoma paciente, 2º y 3º.

Se recoge un total de 15 pacientes, síntoma inicial o debut, la fecha de ingreso, un segundo y tercer síntoma, Karnofsky (tabla 1) previo, es una escala utilizada universalmente que valora el estado general del paciente, siendo 100 estado normal, descendiendo de 10 en 10 hasta estado moribundo. El volumen tumoral en resonancia magnética, y secuencia T1 con gadolinio, calculado como $A \times B \times C / 2$; siendo A diámetro anteroposterior donde la lesión es mayor, en un plano perpendicular a A siendo B, y el que se obtiene multiplicando el nº de cortes es el que la masa es visible por el espesor de los cortes (C); todo esto es en cm^3 , dividido entre 2. La fecha de la cirugía, el volumen residual pasados 48-72 horas postcirugía mediante resonancia magnética con contraste y potenciada en secuencia T1; que sirve para estudio basal de tratamientos posteriores y respuesta al tratamiento. La razón de ser tan precoz en la neuroimagen, y si el estado del paciente lo permite es debido a que después de 3 o 4 días pueden aparecer captaciones de contraste en el lecho quirúrgico que no reflejen un tumor residual sino simples cambios debidos a la cirugía. Estas captaciones pueden persistir hasta 3 meses e interferir en la valoración del tumor después de la radioterapia. El Karnofsky al mes, el tratamiento adyuvante con radioterapia y quimioterapia. Diagnóstico definitivo anatomopatológico (clasificación histológica de los gliomas, se ha utilizado la de la OMS; tabla 2) recogiendo sólo aquellos que son Glioblastomas Multiformes. Fecha, volumen de la recidiva y exitus.

Tabla 1. Escala funcional de Karnofsky

100 Normal
90 Vida normal. Síntomas menores
80 Vida normal con esfuerzo. Síntomas menores
70 Cuida de sí mismo pero no puede hacer vida normal
60 Requiere asistencia ocasional
50 Requiere asistencia considerable
40 Requiere asistencia especializada
30 Precisa estar hospitalizado
20 Hospitalizado, requiere tratamiento activo
10 Moribundo

Tabla 2. Clasificación histológica de la OMS

Grado	OMS Anaplasia
1	Astrocitoma pilocítico
2	Astrocitoma; mínima hiper celularidad y anaplasia. Pocas o ninguna mitosis
3	Anaplásico: hiper celularidad moderada con anaplasia y mitosis frecuentes. PMV posible
4	Glioblastoma multiforme: hallazgos de astrocitoma anaplásico más necrosis

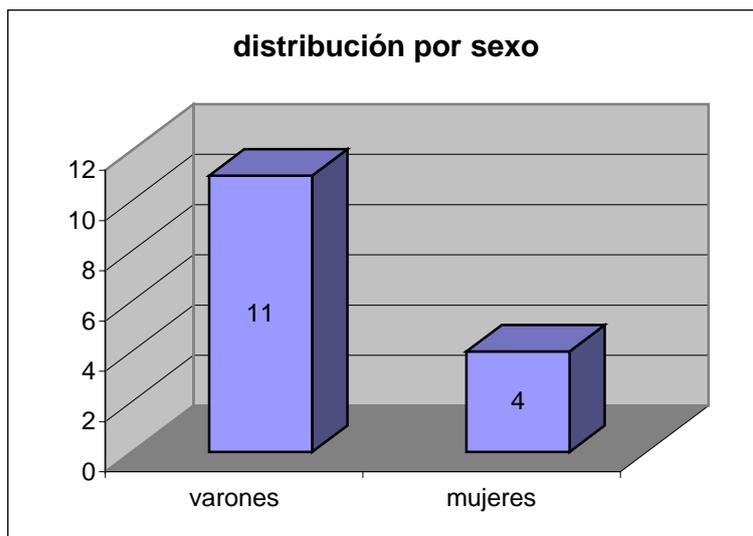
4. Resultados

En nuestras muestras recogidas, un total de 15; existe una leve preferencia por los varones; aunque no hay que pasar por alto del tamaño muestral que disponemos. Por otro lado, se localizan en hemisferio derecho con algo más frecuencia que en el izquierdo con predominio en lóbulos

temporales y frontales. Encontramos tres recidivas al mes y cinco días de la fecha del diagnóstico de ingreso y diagnóstico de glioblastoma, a los 4 meses y 5 meses; estos dos últimos sin volumen residual previo, un exitus trascurridos 8 meses del diagnóstico.

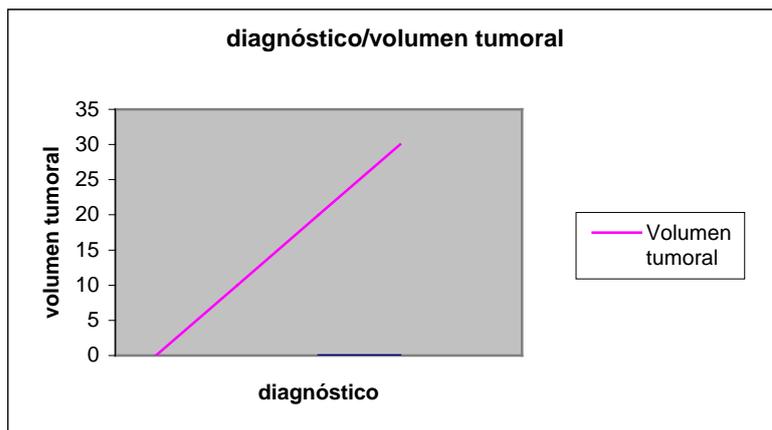
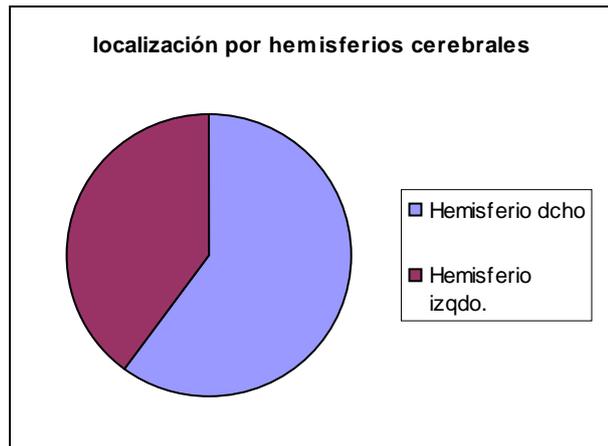
En todos ellos, el volumen al diagnóstico fue superior al 33 cc; excepto uno de ellos que fue diagnosticado secundariamente a prueba de neuroimagen tras trastorno del comportamiento.

A continuación, se muestra gráficamente los resultados:



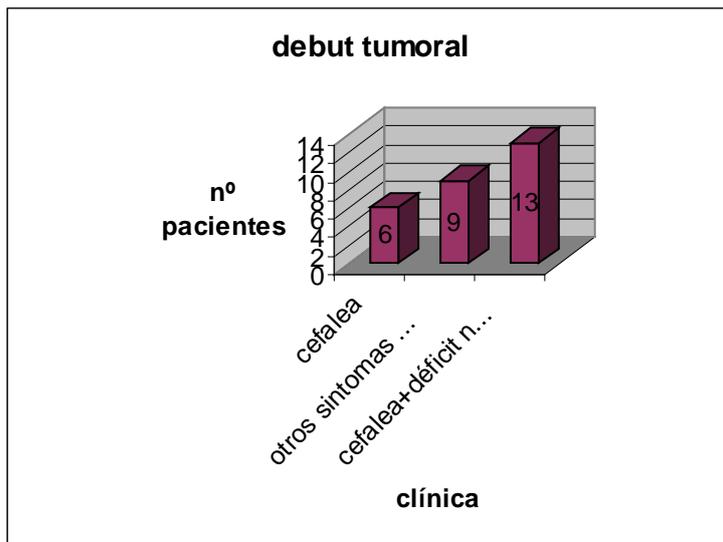
Sobre un tamaño de 15; se muestra ligera preferencia en los varones (11) frente a mujeres (4).

Aquí observamos una preferencia por los hemisferios cerebrales derechos; además, siendo más frecuentes como en nuestra casuística los localizados en los lóbulos frontales y temporales.



El diagnóstico clínico se establece tras alcanzar un volumen tumoral de unos 32 cc; el 93.3% de los pacientes (14) presentan clínica neurológica y el 100% (diagnóstico radiológico).

Los tumores crecen dentro de una cavidad inextensible compartiendo su espacio en el cráneo con el cerebro, que ocupa aproximadamente unos 1200 cc. Unos 100 cc de tumor son letales en la mayoría de los casos y la sintomatología aparece como en nuestras muestras cuando tiene un volumen entre 30-50 cc.



Se muestra gráficamente la clínica neurológica al debut tumoral. Solo 6 (de 15) pacientes mostraron cefalea como primer síntoma y sólo 2 de ellos era de predominio matutino, y se agravaba con Valsalva; lo más frecuente era el debut de cefalea y algún déficit neurológico asociado.

La medida de edad en nuestra muestra tumoral fue de 53.4 años, como en el resto de la literatura, sin un claro predominio por sexo y sin poder establecerse una relación causal entre exposición y enfermedad.

5. Discusión

Tratamiento y pronóstico

El papel de la cirugía es crucial para obtener el diagnóstico histológico y para lograr una descompresión inmediata del cerebro. Su objetivo principal es conseguir la máxima resección del tumor, manteniendo al mismo tiempo la mejor función neurológica posible para preservar la calidad de vida. La edad del paciente y su estado general son factores considerados en la selección del tratamiento quirúrgico. La posibilidad de resección depende de la 'no localización del tumor en áreas elocuentes'. La exéresis de un área elocuente produciría una pérdida definitiva de la función neurológica correspondiente. En estudios retrospectivos, la radicalidad de la cirugía ha demostrado ser un factor pronóstico en gliomas si la resección es superior al 98% del tumor ¹⁴. Por definición, la cirugía nunca es radical en el GB, debido a la naturaleza infiltrante

del tumor. La supervivencia de un paciente con un GB intervenido de forma 'radical' sin tratamiento posterior es de aproximadamente 2 meses.

Se debe realizarse una RM en el post-operatorio inmediato (máximo a las 72 horas) tras la resección, pues si se realiza más tarde de dicho periodo los cambios post-quirúrgicos no permiten una evaluación correcta de la enfermedad residual. El 30% de los pacientes con GB es sólo subsidiario de una biopsia de la lesión, debido a la situación del tumor en áreas elocuentes. Estos pacientes tienen una supervivencia limitada de 6-9 meses, incluso con radio y quimioterapia posterior ¹⁵ .

Radioterapia

La radioterapia postoperatoria (focal, 60Gy, tumor +/- edema con margen) es el tratamiento estándar. Incluso los pacientes mayores de 70 años con buen estado general se benefician del tratamiento con irradiación. En pacientes ancianos o muy afectados neurológicamente, pautas de tratamiento más cortas con hipofraccionamiento de dosis (focal, 40Gy) consiguen un efecto paliativo similar, sin afectar la supervivencia .

Quimioterapia

Los fármacos habituales tienen dificultades para alcanzar el tumor a niveles terapéuticos efectivos debido a la existencia de la BHE. Las nitrosoureas, que atraviesan la BHE debido a su liposolubilidad, como carmustina (BCNU), lomustina (CCNU), y procarbazona, un agente alquilante que se combina con CCNU y vincristina en el régimen de combinación PCV, han sido ampliamente utilizadas en los gliomas de alto grado. Con BCNU se había observado un aumento de supervivientes a los 18 meses de los pacientes con GB tratados de forma adyuvante. Sin embargo, 3 metaanálisis, uno en 1992, otro en 2003 y el último en el 2007, mostraron un beneficio de supervivencia para los pacientes tratados con quimioterapia tras la cirugía y la irradiación, con un aumento de la supervivencia a los 12 y los 24 meses del 10,1% y el 8,6%, respectivamente y una modesta pero clara disminución del riesgo de muerte del 15%, que se traduce en dos meses de aumento de la mediana de supervivencia para los

pacientes tratados con quimioterapia. El beneficio de la quimioterapia se extiende en los metaanálisis a todos los subtipos histológicos, a todos los grupos de edad y a todos los tipos de cirugía.

En el año 2005 se publican los resultados del estudio internacional de la EORTC-NCI Canadá, el tratamiento estándar del GB es la irradiación a dosis de 60 Gy con temozolomida (TMZ) administrada por vía oral diariamente durante 42 (o hasta 49) días y posteriormente 6-12 ciclos de TMZ a dosis de 150-200 mg/m²/d durante 5 días cada 28 días. La TMZ es un derivado de segunda generación de la imidazoltetrazinona, que es hidrolizada espontáneamente bajo condiciones fisiológicas en el metabolito activo y actúa como un agente metilador de ADN. Es el tratamiento con temozolamida el establecido actualmente en nuestro centro y a nivel nacional.

Se recomienda profilaxis para las infecciones oportunistas facilitadas por la linfopenia secundaria a la TMZ y a los corticoides. La mediana de supervivencia según los resultados del estudio fue de 14,6 meses con el tratamiento, frente a 12,1 meses si no se añade la quimioterapia a la radioterapia. Los resultados tras 5 años de seguimiento siguen confirmando un beneficio en supervivencia para el grupo de pacientes tratados con TMZ.

Otra modalidad de tratamiento aceptada en el GB es el tratamiento local con agentes aplicados en la cavidad de resección tras una cirugía radical. El único aprobado en nuestro país es Gliadel. Se trata de obleas impregnadas de carmustina que se colocan en la cavidad quirúrgica y difunden en los bordes de la cavidad. Sólo el 25% de pacientes pueden beneficiarse de dicho tratamiento. Son aquellos con enfermedad localizada en área no elocuente y candidatos a resección radical. Este tratamiento produce un discreto aumento de complicaciones post-quirúrgicas (infección local, aumento de crisis comiciales, edema, etc). El seguimiento radiológico de los pacientes tratados con carmustina intracavitaria es más complicado, pues produce cambios que dificultan la distinción radiológica entre necrosis o recidiva.

Los corticoides, la utilizada dexametasona es útil para disminuir edema cerebral y por lo tanto, mejorar la sintomatología neurológica. Se utiliza la mínima dosis necesaria para evitar los efectos secundarios. Además, la

utilización de anticomiciales, aunque no exista evidencia si el paciente nunca ha presentado crisis se utilizan como profilaxis. En general, son administrados durante el período prequirúrgico y después de la cirugía, retirándose aproximadamente después de 6-7 meses de la cirugía si no ha presentado crisis. Tanto los corticoides como los antiepilépticos son fármacos para tratar la sintomatología del paciente, ampliamente utilizados en Neurocirugía.

6. Conclusiones

En el diagnóstico de glioblastoma multiforme es importante en primer lugar la historia clínica del paciente, así como su edad, sexo, antecedentes quirúrgicos y enfermedades, hábitos tóxicos, la evolución cronológica del debut de la enfermedad y la fecha del diagnóstico. A continuación, se recomienda un estudio analítico con hemograma, coagulación, bioquímica, enzimas hepáticas, radiografía de tórax; TC cerebral y RMN cerebral con espectroscopia. Así pues, en el TC cerebral se realiza una aproximación al diagnóstico inicial y sospecha de lesión intraaxial. A continuación ante una gran sospecha de patología tumoral, en nuestro caso, concretamente de glioblastoma multiforme, se realiza una RMN cerebral con espectroscopia y neuronavegación y si es posible se decide indicación quirúrgica, teniendo en cuenta el estado del paciente, Karnofsky previo, edad y localización tumoral. Posteriormente, en una segunda fase, es decir, postcirugía se realiza un TC craneal precoz si existe mala evolución en las primeras horas o si aparece un nuevo síntoma neurológico que nos haga sospechar complicación postcirugía. La RMN cerebral con gadolinio se plantea trascurridos las 48-72 horas tras la cirugía si el paciente se encuentra en planta de hospitalización y con buena tolerancia para la prueba de neuroimagen. La razón de esta realización tan precoz es para identificar áreas nodulares captantes sospechoso de resto tumoral o inicio de cambios postquirúrgicos, así se confirma mediante la perfusión. Finalmente, tras el tratamiento post-radio-quimioterapéutico se realiza una nueva RMN con Gadolinio para objetivar respuesta al tratamiento y tras 4 meses tras finalizar el tratamiento si no hay empeoramiento clínico. El paciente es seguido conjuntamente por Oncología Médica, Radioterapia y Neurocirugía, en ésta

última trascurridos 15 días del alta hospitalaria, al mes y 3 meses tras tratamiento adyuvante y fecha del exitus.

El principio de la radioterapia es administrar una dosis homogénea sobre el volumen tumoral con un gradiente importante de dosis de tejido sano; se administra una dosis en torno a 60 Gy con fraccionamiento convencional durante 6 semanas. Junto con la quimioterapia parece haber un pequeño beneficio y actualmente el fármaco mejor tolerado es la temozolomida 75mg/día + la radioterapia seguido de temozolomida 150-200mg/m²/día x 5 ciclos cada 28 días x 6 ciclos sólo 1 mes después de la Radioterapia.

El tratamiento del glioma maligno dista de ser óptimo, pero el hecho de que no se pueda curar al paciente no implica que se pueda incidir en múltiples aspectos para mejorar su calidad de vida y asegurar que recibe en todo momento el tratamiento más adecuado. La creación de grupos multidisciplinarios, neurólogos, radioterapeutas, oncólogos, neurorradiólogos, neuropatólogos y neurocirujanos son seguramente, la mejor garantía para asegurar una asistencia de calidad a este tipo de pacientes.

7. Bibliografía:

1. Han M.D; Michael E; Surgnme. H. The Rise and Fall of “Biopsy and Radiate”. A History of Surgical Nihilism in Glioma treatment. *Neurosurgery Journal* 23 (2012) 207-214.
2. Reyes Oliveros F; Lema Bouzas M. Gliomas del encéfalo. Universidad Santiago de Compostela, ed: Campus universitario sur Santiago Compostela, 2007.
3. Greenberg Mark S. *Handbook of Neurosurgery*, Seventh Edition 2010.
4. Romper A.H; Brown R.H. *Adam’s and Victor’s Principles of Neurology*, New Cork. Mc Graw-Hill; 2005; 546-591.
5. *Handbook of Neurosurgery*, seventh Edition, Chapter 21, Tumor 2010.
6. Lucas J; Zada Gabriel; Radiology: Criteria for Determining Response to treatment and recurrence of high-grade gliomas. *Neurosurgery Clin North American* 23 (2012) 269-276.
7. Fulci G et al; p53 gene mutation and INK4-ARF deletion appear to be mutually exclusive events in human glioblastoma. *Oncogene* 2000; 19: 3816-3822.
8. Zhu Y, Parada LF. The molecular and genetic basis of neurological tumours. *Nature Rev. Cancer* 2002, 2: 616-626.
9. Sansón M, Thillet J, Hoang-Xuan K. Molecular changes in gliomas. *Curr. Opin. Oncol.* 2004, 16 : 607-613.
10. Esteller M, García-Foncillas J, Andino E et al. Inactivation of the DNA-repair gene MGMT and the clinical response of gliomas to alkylating agents. *N. England Jounal Medical.* 2000; 343: 1350-1354.
11. Alaminos M, Dávalos V, Ropero S. el al. EMP3; a myelin – related gene located in the critical 19q13.3 region, is epigenetically silenced and exhibits features of a candidate tumor supresor in glioma and neuroblastoma. *Cancer Res.* 2005; 65: 2565-2571.
12. Shmimizu H, Kumabe T. Shirane R, et al. Correlation between choline level measured by proton MR spectroscopy and Ki-67 labelig index in gliomas. *AJNR* 2000; 21: 659-665.
13. Nagasawa D, Chow F, Yew A, Kim W, et al. Temozolomide and other potential agents for the treatment of glioblastoma multiforme. *Neurosurgery Clinic North American* 23 (2012) 271-284.

14. Grang F, Cerdá M, Piquer J, Reynes G. Recomendaciones sobre la atención multidisciplinar del paciente con glioma maligno. Med. Clinica 2001; 116: 271-275.
15. Jahangiri A, Manis K, Aghi. Pseudoprogession and Treatment effect. Neurosurgery Clinic North American 23 (2012) 277- 288.