

Glioblastoma multiforme: actualidad en marcadores biomoleculares como factores de pronóstico a propósito de una serie de casos con sobrevivencia mayor a 2 años en el Instituto Nacional de Cancerología. INC- Colombia.

Multiform glioblastomas: current discussions on biomolecular markers as factors for prognosis regarding a series of cases with a survival rate over 2 years in the Instituto Nacional de Cancerología INC-Colombia.

Fernando González Trujillo (1), Camila Castro Noriega.(2), Oscar Javier Castro Ramírez (3), Natalia Olaya (4), Pedro José Penagos González (5), Camilo Zubieta Vega (6), Gonzalo Melo Gómez (7)

RESUMEN

Los glioblastomas multiformes son tumores agresivos del sistema nervioso central cuya morbilidad y mortalidad permanecen muy elevadas a pesar del tratamiento. Se han reportado numerosas alteraciones moleculares asociadas, pero solo unas pocas se asocian con la supervivencia. En el artículo se revisan las alteraciones moleculares y las perspectivas de diagnóstico y tratamiento en relación con el tema. Se presentan siete pacientes del Instituto Nacional de Cancerología- INC que superaron los dos años de sobrevivencia, reportando las características clínicas y de tratamiento que fueron importantes para la sobrevivencia. Se resalta también la importancia de estandarizar los marcadores biomoleculares junto a los hallazgos histológicos para mejorar el conocimiento de estos tumores.

PALABRAS CLAVE. Glioblastoma Multiforme, marcadores biomoleculares, clasificación, factores de pronóstico. (DECS).

SUMMARY

Multiform glioblastomas are aggressive tumors of the central nervous system, the morbidity and mortality of which remain very high despite treatment. Numerous associated molecular alterations have been reported, but only a few are associated with survival. This paper reviews molecular alterations and prospects for diagnosis and treatment related to this subject. Seven patients in the National Institute in Cancerología INC who surpassed a two year survival period are presented, reporting the clinical characteristics and the treatment which were important for survival. We also emphasize the importance of standardizing both the biomolecular markers and the histological findings in order to improve the knowledge about these tumors.

KEY WORDS. Multiform Glioblastoma, biomolecular markers, classification, prognostic factors. (MeSH)..

(1) Neurología Clínica, Profesional observador en Neurología Oncología. Instituto Nacional de Cancerología, Hospital Simón Bolívar, Médicos Asociados Clínica Fundadores.

(2) Médica interna Hospital Simón Bolívar. Universidad Del Magdalena.

(3) Residente Neurocirugía IV año. Fundación. Universitaria Juan N. Corpas. Instituto Nacional de Cancerología.

(4) MD. PhD. Grupo de patología Oncológica. Instituto Nacional de Cancerología.

(5) Neurocirugía Oncología. Coordinador Unidad de Neurocirugía-Oncología. Instituto Nacional de Cancerología, Organización Sanitas Clínica Reina Sofía.

(6) Neurocirugía Oncología. Instituto Nacional de Cancerología, Clínica de Occidente.

(7) Neurología Oncología. Instituto Nacional de Cancerología, Clínica Navarra.

Recibido: 22/05/14. Aceptado: 3/10/14.

Correspondencia: Fernando González: fernando.gonzaleztrujillo@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Los glioblastomas multiformes (GBMs) representan entre el 12% y el 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, la mayoría son tumores primarios (de novo) y menos del 10% emergen de un tumor de bajo grado de malignidad (secundario) que compromete más los pacientes menores a 45 años (1).

Se localizan en los hemisferios cerebrales, el compromiso del tallo cerebral es infrecuente y los reportes de casos han sido en niños. El cerebelo y la médula espinal se afectan poco, pueden infiltrar núcleos grises profundos y diseminarse por los tractos largos de la sustancia blanca hacia otras áreas.

Los mejores resultados en sobrevida se reportan con pacientes jóvenes que tienen un estado funcional bueno al momento del diagnóstico, más la realización de una resección amplia del tumor –en lo posible– seguido por el esquema combinado de quimioterapia (temozolamida) y radioterapia. Se reportan sobrevidas totales hasta de 15 meses y hay datos excepcionales entre el 2% y el 5% con sobrevidas que llegan a exceder los 3 años (1-3).

La histología describe la presencia de un patrón heterogéneo con alto grado de celularidad, pleomorfismo, una actividad mitótica prominente con proliferación microvascular y necrosis. Los cambios vasculares prominentes y la necrosis son los principales marcadores para diferenciar los GBMs de los astrocitomas grado III y difusos. Se reporta la existencia de tres variantes histológicas para los GBMs: gliosarcoma, glioblastoma de células gigantes y glioblastoma de células pequeñas; la sobrevida total de estos subtipos no varía con respecto al GBM típico (1, 2).

Alteraciones moleculares

Los GBMs se reportan como primarios y secundarios, no obstante, establecer las diferencias por los métodos de histopatología es difícil aunque con los marcadores moleculares se facilita esta clasificación. Las diferentes alteraciones moleculares encontradas en los GBMs se suceden en un orden secuencial, hay una suma de alteraciones genéticas que son las responsables de la iniciación y progresión de los gliomas, explicando así la heterogeneidad genética que exhiben. Por ejemplo, las mutaciones que inactivan la IDH1 ocurren tempranamente durante la gliomagenesis, mientras que las mutaciones para PTEN y la LOH 10q son hallazgos relevantes en los gliomas que sufren progresión y no se encontraron en las fases tempranas (1, 4). Para el GBM primario se reportan alteraciones en el EGFR, duplicación

para MDM2, mutación en PTEN y la deleción homocigota de CDKN2A. Para el GBM secundario se reconocen hallazgos como la amplificación de MET, sobre-expresión de PDGFRA, y mutaciones en IDH1 y TP53 (2, 3).

Los GBMs, con el intrincado complejo genético que exhiben, reportan aberraciones genéticas constantes como son la amplificación del receptor tirosina quinasa (RTK) y otras nuevas como la vía de señalización Wnt que tiene un importante papel en la auto renovación de las células madre de GBM. Así mismo, las mutaciones somáticas en FAT1 (Fat1protocadherin) que al unirse con b-catenin antagoniza su localización nuclear, activan la vía de señalización Wnt favoreciendo el desarrollo tumoral. En la auto renovación celular de los GBMs se involucran los telómeros; se identificaron mutaciones en el promotor del gene TERT (transcriptasa reversa telomerasa) y para ATRX (alfa talasemia/síndrome de retardo mental ligado X) que es un regulador de cromatina, los cuales intervienen en el mantenimiento de los telómeros. El gen TERT se expresó más en los GBMs primarios (80%) y la mutación ATRX en los GBMs que emergen de un tumor astrocitario de bajo grado (Tablas 1 y 2) (5).

Los GBMs pediátricos, en comparación con los que presentan los adultos, expresan diferentes mutaciones genéticas. Se reportan las mutaciones en el gen H3F3A (son K27M, G34R o G34V) que codifica para la histona H3.3 en el 30% de los GBMs pediátricos analizados; la mutación en el complejo ATRX–DAXX que media el depósito de ATRX–DAXX en las regiones teloméricas. Así, por los trabajos realizados, puede verse que el 40% de los GBMs pediátricos expresaran todas o algunas de las mutaciones H3F3A, ATRX o DAXX (5).

En la actualidad se comprenden mejor las alteraciones moleculares y los cambios patológicos que se suceden, los avances en investigación permitieron crear el Atlas del Genoma en Cáncer (en inglés TCGA) que fue la base para proponer una clasificación complementaria a la histológica para los glioblastomas (GBMs) en los subtipos proneural, neural, clásico y mesenquimal (Tabla 1) (2,4). El subtipo proneural se caracteriza por mutaciones en la IDH1 (isocitrato deshidrogenasa 1) y por alteraciones en TP53 y PDGFRA (receptor factor de crecimiento derivado de plaquetas); ambas se vinculan con los pacientes más jóvenes y con un mejor pronóstico. La variante clásica se diferencia por la amplificación del EGFR (receptor factor de crecimiento epidérmico), monosomía del cromosoma 10, deleción de CDKN2A (quinasas dependiente de ciclinas 2A). El subtipo neural expresa más los marcadores neuronales. La forma mesenquimal presenta la deleción o mutación NF1 (neurofibromatosis 1) y la expresión de YKL-40/CHI31 y MET. Cuando se compara la respuesta de los diferentes subtipos propuestos a los tratamientos con temozolamida y radiote-

Tabla 1. Principales marcadores moleculares y subtipos de Glioblastomas.

NOMBRE	FUNCION	PRONEURAL	NEURAL*	CLASICO	MESENQUIMAL	% PRESENTACION
EGFR	Regulador celular: proliferación, sobrevida, señalización		+	+	+	34
IDH1	Producción NADPH	+			+	12-20
NF1	Regulador celular: proliferación, sobrevida, señalización				+	15-17
PIK3CA	Regulador celular: proliferación, sobrevida, señalización	+				7-10
PTEN	Regulador celular: proliferación, sobrevida, señalización	+		+	+	69
RB1	Regula ciclo celular					23
TP53	Apoptosis	+			+	31-38
CDKN2AP14	Regula ciclo celular	+		+		44
MGMT	Reparar DNA					44
CD44	Glicoproteína transmembrana para adhesión celular, matriz intercelular				+	alta
PDGF	Regulan crecimiento, división celular, angiogénesis	+		12-53		

Adaptado de referencias 2 y 4. EGFR receptor factor de crecimiento epidérmico, IDH1 Isocitrato dehidrogenasa 1, NF1 Neurofibromin 1, PIK3CA Fosfoinositide 3 kinasa, PTEN Homologo fosfatasa-tensina, RB1 Retinoblastoma 1, TP53 Proteína tumor p53, CDKN2AP14 Kinasa dependiente de ciclina inhibidor 2A, MGMT metil-guanin-metil-transferasa, CD44, PDGF Factor crecimiento derivado plaqueta.

*Expresa marcadores neuronales: NEFL (neurofilamento liviano), GABRA1 (receptor subunidad alfa 1-ácido gama-amino-butirico), SYT1 (sinaptotagmin 1), SLC12A5 (transportador de potasio-cloro).

Tabla 2. Glioblastoma Multiforme: principales alteraciones genómicas en su desarrollo en adultos y niños.

Glioblastoma Multiforme primario	Glioblastoma Multiforme secundario	Glioblastoma Multiforme pediátrico
Adulto mayor	Adulto joven	Pediatría/ cerebro
Amplificación RTK (PDGFR/EGFR/MET)	Mutación IDH 1/2	Mutación TP53
Amplificación CDK4	Mutación TP53	Mutación H3F3A G34R (hemisferio cerebral)
Perdida TP53	Mutación ATRX	Ø
Mutación RB1	Sobre-expresión PDGF RA	Mutación H3F3A K27M/Hist 1 H3B (tallo cerebral)
Mutación PTEN		Mutación ATRX
Perdida CDKN2A		Mutación DAXX
Mutación promotor TERT		
Pérdida heterocigocidad de 10		
	Astrocitoma grado II	
	Amplificación CDK 4/5	
	Mutación RB1	
	Perdida CDKN2A	
	Amplificación MDM	
	Astrocitoma grado III	
	Amplificación RTK	
	Mutación PTEN	
	Pérdida heterocigocidad de 10	

Adaptado de referencias 2 y 5. Las abreviaturas consultarlas en la tabla 1.

rapia hay diferencias: los tipos clásico y mesenquimal tienen mejor supervivencia con respecto al subtipo proneural (2, 3).

Seguidamente se reportan los hallazgos relevantes encontrados por estudios de epigenética, transcripcional y proteómica que son aplicados a los GBMs que han facilitado entender mejor estos tumores (1,2).

La amplificación del gen EGFR es un hallazgo característico en los GBMs primarios (60%) y se vincula con la activación de la vía de señalización PI3K/AKT (fosfo-inositol 3 quinasa/ timidin-quinasa A). La sobre-regulación de esta vía se asocia con un pronóstico pobre. Es destacable que la ganancia del cromosoma 7 y la amplificación del EGFR se han encontrado en pacientes que tienen una supervivencia corta, pero no se ha establecido que la amplificación de EGFR tenga relevancia pronóstica. La identificación de EGFR y la mutación variante III EGFR se consideran indicativos de un tumor con alto grado de malignidad. Estos han sido objetivo de intervención terapéutica con medicamentos inhibidores como erlotinib, gefitinib con resultados malos que no impactan el crecimiento del tumor (1).

Las deleciones reportadas son varias, la más frecuente encontrada en los GBMs primarios y secundarios es la pérdida de heterocigosidad en el cromosoma 10q que se asocia con una supervivencia 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 supervivencia larga (1).

Las mutaciones reportadas son TP53, EGFR y PTEN, pero no tienen repercusión importante en el pronóstico. En GBMs recurrentes después del tratamiento con agentes alquilantes se reportó un fenotipo hipermutado ocasionado por la metilación de MGMT (metil-guanin-metil-transferasa) o la inactivación mutacional de las enzimas que se encargan de reparar al DNA. La mutación del gen IDH1 (enzima isocitrato deshidrogenasa (1,3) involucrado en el metabolismo energético se identifica más en los GBMs secundarios y gliomas de bajo grado hasta en el 70% de casos reportados, es útil para diferenciar los GBMs y se propone como un marcador de pronóstico positivo independiente. El estado de la IDH y las condiciones de hipoxia condicionan la catalización de alfa ketoglutarato e hidroxiglutarato que intervienen en los mecanismos de control epigenético generando los cambios de expresión en varios genes. El evento se sucede temprano dentro del proceso de gliomagenesis, lo que expande la alteración y se postula como el mecanismo clave de los tumores que expresan la mutación IDH1. En el año 2010 se desarrolló un anticuerpo que reconoce específicamente la proteína mutada IDH1-R132H, la cual es representativa para la mayoría de las mutaciones IDH (90%) reportadas en gliomas. Esto ha facilitado conocer mejor la mutación y su relación con los tumores que la expresan (1).

Referirse al perfil de expresión génica implica reportar los factores relacionados con unión a proteínas como el factor de crecimiento similar a la insulina IGF1R, factores angiogénicos VEGFA (factor de crecimiento endotelial vascular tipo A), y marcadores mesenquimales (YKL-40/CHI311) que con frecuencia están presentes y son de pésimo pronóstico. En oposición, los genes de señalización como el NOTCH indican mejor supervivencia. Se reportan kinasas que regularían puntos de chequeo del ciclo celular (WEE1 en G2) con gran sobre expresión que se correlacionan con un pronóstico pésimo (1, 2).

El estado de metilación del DNA se relaciona con la expresión de genes supresores tumorales, en estado hipermetilado se silencian varios como los siguientes: CDKN2A, CDKN2B, PTEN, P53. El estado de metilación de la enzima MGMT ha generado interés por ser un factor predictivo de respuesta en los pacientes que reciben quimioterapia con temozolamida y radioterapia. Se encontró entre el 40% y el 57% de GBMs, predominando en los secundarios, los recurrentes lo tienen en menos del 5% de los casos, la población femenina y los pacientes que alcanzan supervivencias largas también lo expresan. Los agentes alquilantes (temozolamida) ocasionan lesiones al DNA que repercuten en la proliferación celular, la enzima MGMT repara la cadena removiendo los grupos alquilo, tornándose en un estado de resistencia para la acción del medicamento. Lo opuesto sucede cuando el promotor de la enzima MGMT se metila, no hay transcripción y no se genera la reparación de la cadena de DNA lesionada por el medicamento (1-4).

El estado de metilación de la enzima MGMT también se asocia con la presentación de pseudo-progresión posterior al tratamiento de radio-quimioterapia concomitante y con los patrones de recurrencia del tumor (respecto al tiempo en que sucede) y la localización de este (local o distante). Los tumores con el estado metilado del promotor del gen para la enzima se vinculan más con la presencia de pseudoprogresión en comparación con los tumores que no lo tienen (3, 4). El método recomendado para valorar el estado de metilación es la reacción en cadena de polimerasa específica para metilación (los promotores identificados más importantes son FNDC3B, TBX, DGKI, FSD) (4).

Los doctores Hegi y cols. valoraron el estado del promotor del gen para la MGMT en pacientes que recibieron como tratamiento temozolamida y radioterapia concomitante contra los que recibieron solo radioterapia. Fueron 106 pacientes tratados con temozolamida (46 con tumores metilados, 60 con no metilados): 46% de los pacientes con tumores metilados permanecieron vivos a los 2 años y solo el 23% de los pacientes con tumores no metilados sobrevivió (3).

Los tratamientos con temozolamida se asocian positivamente con sobrevividas libres de progresión largas; con estos resultados se expandió su uso como medicamento de primera línea—cuando otras alternativas terapéuticas no son viables— en los pacientes con tumores que no tienen el promotor en estado metilado y se han reportado resultados beneficiosos (1).

Los biomarcadores moleculares mejor estudiados en los GBMs con implicaciones en pronóstico son la metilación del promotor de la enzima MGMT y el estado de mutación de la enzima IDH1. Respecto al promotor de la enzima MGMT, hay que decir que entre el 30% y el 40% de los GBMs primarios lo expresan positivamente. Recientes estudios han mostrado que el estado de metilación del promotor no depende de la edad y en la población anciana se reporta como un marcador de pronóstico positivo para la sobrevida total y sirve para predecir la respuesta a los tratamientos con temozolamida (1-10). Los GBMs secundarios, cuya incidencia en la población disminuye con la edad, tienen la mejor sobrevida total independiente de los esquemas de tratamiento, expresan más la mutación IDH1 comparados con los GBMs primarios y en la población anciana es infrecuente encontrar una expresión positiva para esta enzima (< 2%) (5). Otras alteraciones genéticas valoradas, tales como la mutación TP53 y la amplificación en el receptor Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR) tienen un pésimo pronóstico. Estos cuatro biomarcadores no se han validado en estudios prospectivos (4) y no tienen influencia en decisiones clínicas, excepto la MGMT por su asociación con mejores respuestas a los tratamientos con temozolamida.

En los GBMs las proteínas con mayor expresión valoradas por los grupos de trabajo son (9): el receptor factor de crecimiento epidérmico (EGFR), la proteína de superficie celular CD44, el proto-oncogen tirosina quinasa c-mer (MERTK), el receptor A factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFRA), la proteína de supresión tumoral P53, factor de transcripción 2 oligodendrocito (OLIG2), isocitratodehidrogenasa R132H, estado de metilación del promotor de la enzima metilguaninmetiltransferasa (MGMT). Se ha propuesto con esta lista de proteínas estandarizar la clasificación biomolecular (proneural, neural, clásica, mesenquimal) paralela a la histológica y aplicarla en todos los especímenes de GBMs con el objetivo de mejorar el conocimiento de este tumor; es de notar, además, que la medición no requiere de una infraestructura en laboratorio costosa (Tabla 1).

En GBMs los cambios moleculares más prevalentes han permitido identificar potenciales objetivos terapéuticos, los más importantes son: p53 (64%-87%), RB (retinoblastoma 68%-78%), PI3K/AKT (fosfo-inositol 3 quinasa/timidinquinasa A 50%), vía de señalización “corriente

abajo” relacionada con el receptor de tirosin-quinasa (88%), sobre-expresión de VEGFA (factor de crecimiento endotelial vascular tipo A) (3, 6-13). Los medicamentos enfocados hacia estos objetivos terapéuticos moleculares son complementarios a los esquemas estandarizados en los protocolos de tratamiento.

La inmunoterapia como opción de tratamiento en cáncer se enfoca en el reconocimiento de las mutaciones específicas en el tumor, por lo tanto, estas son los objetivos para eliminar por una respuesta inmune que es específica evitando el daño al tejido sano. Un ejemplo es 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 GBMs. Se desarrolló la vacuna para este marcador tumoral denominada como PEPvIII, se evaluó en un estudio fase II multicéntrico en 18 pacientes con GBM primario que expresaron este marcador. 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 fue 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. Se destacó que los mejores resultados se presentaron en los pacientes con MGMT sin metilar. 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. Estudios adicionales con vacunas están en desarrollo para verificar la utilidad clínica (7, 14).

Las terapias génicas con los trabajos enfocados en las timidin-quinasa en los pacientes con GBMs primarios (248) mostraron una sobrevida total a 12 meses de 50% para el grupo de terapia génica contra 55% en el grupo de terapia estándar; en conclusión, los resultados fueron poco beneficiosos (7).

Las terapias anti-angiogénicas han mostrado una mejor experiencia, el medicamento Bevacizumab es un agente que actúa inhibiendo el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y otros agentes con mecanismos de acción similar (como cediranib, cilenglitide, lenalidomide, vandetanib) mostraron resultados promisorios en los estudios iniciales. Con los trabajos complementarios mejoró el conocimiento de los anti-angiogénicos comprobándose la modesta actividad anti tumoral. Se explicó aludiendo al hecho de que la formación de vasos en el GBM no depende de un solo tipo de factor pro-angiogénico y se desarrollaban mecanismos de resistencia paralela con la activación de otras vías de señalización pro-angiogénica, reclutamiento de células mieloides derivadas de médula ósea para el soporte y protección de

las células vasculares, incremento de pericitos en los vasos sanguíneos y la estimulación de invasión tumoral (6, 7, 12).

Las diferentes vías que promueven el crecimiento celular son objetivos terapéuticos; está la vía rapamicin en mamíferos (mTOR), que es un mediador de la vía de señalización fosfatidil inositol-3-quinasa. La regulación en esta vía es esencial para el crecimiento, metabolismo, proliferación y supervivencia celular. Una mutación genera la activación descontrolada de esta vía de señalización. Tensirolimus y Everolimus son los medicamentos inhibidores de la vía mTOR que combinados con otras terapias no mostraron ningún beneficio clínico (7). 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-ribosapolimerasa (PARP-1) (6, 7).

Discusión de serie de casos

Se revisan siete pacientes con diagnóstico de glioblastoma multiforme confirmado por patología con supervivencia mayor a dos años, cuyas características epidemiológicas se muestran en la Tablas 3 y 4.

La distribución por sexo es: cinco mujeres, dos hombres. Cinco de siete pacientes son menores de 30 años, con una mediana de 18 años. Llama la atención esta distribución de edad debido a que el GBM predomina en pacientes entre los 50 y 60 años (15).

En relación con el tratamiento, cinco de siete casos fueron sometidos a resección parcial, uno con resección amplia y uno con resección total. Tanto en pacientes sometidos a resección parcial o total hubo casos en los que no fue necesaria reintervención quirúrgica. La supervivencia no varió entre los pacientes cuando se valoró el grado de extensión de la resección, lo que es similar con lo reportado en la literatura por estudios que valoraron lo volumétrico y no reportaron beneficio significativo con la resección tumoral

ampliada. Sin embargo, hay controversia por otros estudios realizados que sí muestran resultados importantes sin valor estadístico, y que promueven la resección tumoral ampliada (16, 17). Se destaca que en cuatro pacientes de los siete se realizó reintervención quirúrgica y tres de estos mostraron los mejores resultados en supervivencia.

Todos recibieron radioterapia focal con dosis entre los 50 Gy y 66 Gy como tratamiento complementario a la cirugía. Respecto a la quimioterapia, cuatro de los casos recibieron temozolamida como primera elección, seguido de carmustina y vincristina (Tabla 5). La supervivencia reportada previa a la introducción de temozolamida en el mercado estaba entre 9 y 12 meses, los rangos se mejoraron con este medicamento y, entre los casos presentados, tres pacientes de los siete lograron una supervivencia mayor a 7 años. (18)

En todos los casos se observa una supervivencia de más de 2 años con una mediana en tiempo de 5 años (rango: 3–11 años); los pacientes de menor edad tuvieron supervivencia más

Tabla 3. Características epidemiológicas

Caso	Sexo	Edad	Diagnóstico inicial
Nº 1	H	39	GBM
Nº 2	M	10	Tumor pleomórfico de células gigantes, sugestivo de alto grado. Revisión GBM con áreas G III
Nº 3	M	12	GBM
Nº 4	M	18	GBM
Nº 5	M	39	Astrocitoma de alto grado Revisión GBM
Nº 6	M	19	GBM
Nº 7	H	14	GBM

GBM: Glioblastoma multiforme; H: Hombre; M: Mujer; ND: No dato

Tabla 4. Localización y características clínicas.

Caso	Localización	Síntomas	Signos
Nº1	Fronto-caloso (Izq)	Cefalea, ptosis, hipoestesias Izq	Disfasia
Nº2	Parieto-occipital derecho	Cefalea, amaurosis fugax.	Trastornos de la conducta
Nº3	Fronto-parietal derecha	Cefalea, emesis, convulsión, paresia Izq	Paresia hemie cuerpo Izq
Nº4	Parieto-occipital derecho	Cefalea, parestesias, convulsiones.	Paresia MSD
Nº5	Fronto parietal Izq	ND	ND
Nº6	Occipital Izq	Hemianopsia homónima Izq	ND
Nº7	Parieto-occipital Izq	Convulsión, alteraciones visuales	Disco óptico pálido

Izq: Izquierdo; MSD: Miembro superior derecho; ND: No dato

Tabla 5. Tipo de tratamiento, reintervención y sobrevida.

Caso	Tipo de cirugía	Quimioterapia	Radioterapia	Reintervención	Sobrevida (años)
Nº1	Resección parcial	CMT	64 Gy	Si	5
Nº2	Resección total	TMZ	56.31 Gy	No	8
Nº3	Resección parcial	TMZ	54 Gy	Si	11
Nº4	Resección parcial	TMZ	50 Gy	Si	7
Nº5	Resección amplia	CMT	60 Gy	No	3
Nº6	Resección parcial 3	TMZ	60 Gy (C/d 2 Gy)	Si	
Nº7	Resección parcial	VCT - CMT	66.6 Gy	No	4

CMT: Carmustine; TMZ: Temozolamida; VCT: Vincristina; Gy: Gray.

larga que los mayores. Este hallazgo llama la atención por ser un tiempo de evolución mucho mayor a lo esperado en pacientes con este diagnóstico. Los mejores resultados en pronóstico reportados por los grupos de trabajo fueron encontrados en los pacientes de edad joven, con buen estado funcional al momento del diagnóstico, una resección quirúrgica ampliada seguida de quimioterapia con temozolamida y radioterapia (3, 19). En los casos presentados los pacientes 2, 3 y 4 presentaron la mejor sobrevida y fueron los más jóvenes del grupo.

CONCLUSIÓN

Los glioblastomas multiformes (GBMs) son tumores agresivos con una sobrevida corta, la cual se ha mejorado con los esquemas de tratamiento actuales que involucran la resección quirúrgica amplia más el protocolo del Dr. Stupp (radioterapia y quimioterapia combinada y un esquema continuo con quimioterapia hasta por seis meses que puede prolongarse de acuerdo a la respuesta observada con temozolamida). Los avances en cirugía han permitido mejorar las resecciones con cito-reducciones amplias preservando una mejor funcionalidad en el paciente, los protocolos actuales

de manejo aceptan la re-intervención quirúrgica cuando hay recidiva tumoral si la condición clínica del paciente justifica realizarlo, como sucedió con los pacientes referenciados de la muestra de casos del INC.

Considerando que la muestra de pacientes recolectada es pequeña, podemos destacar que hay casos excepcionales de pacientes cuyos tumores exhiben “una conducta biológica” diferente y que se hace necesario definir qué factores se involucran desde lo epidemiológico hasta lo inherente al aspecto inmuno-genético del tumor. Con la clasificación histológica actual para estos tumores, proveniente de la Organización Mundial de Salud OMS, proponemos que es importante adicionar y estandarizar la clasificación biomolecular en las variantes clásica, mesénquimal, proneural y neural, puesto que dicha adición mejora la información sobre estos tumores y permite predecir factores de pronóstico. Así mismo, posibilita identificar probables objetivos terapéuticos, frente a los cuales ya se han desarrollado medicamentos que se están aplicando, muchos en protocolos de investigación. En la Tabla 1 se proponen los bio-marcadores mejores estudiados.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. HUTTNER A. Overview of primary brain tumors pathologic classification, epidemiology, molecular biology, and prognostic markers. *Hematol Oncol Clin N Am.* 2012; 26:715–732.
2. HOLDHOFF M, YOVINO SG, BOADU O, GROSSMAN SA. Blood-based biomarkers for malignant gliomas. *J Neurooncol.* 2013; 113:345–352.
3. BLEEKER FE, MOLENAAR RJ, LEENSTRA S. Recent advances in the molecular understanding of glioblastoma. *J Neurooncol.* 2012; 108:11–27.
4. JANSEN M, YIP S, LOUIS DN. Molecular pathology in adult gliomas: Diagnostic, prognostic, and predictive markers. *Lancet Neurol.* 2010; 9: 717–26.
5. SUVA ML, LOUIS DN. Next-generation molecular genetics of brain tumours. *Curr Opin Neurol.* 2013; 26:681–687.
6. HOLDHOFF M, CHAMBERLAIN MC. Controversies in the treatment of elderly patients with newly diagnosed glioblastoma. *J Natl Compr Canc Netw.* 2013; 11:1165–1173.
7. ANTON K, BAEHRING JM, MAYER T. Glioblastoma Multifforme Overview of Current Treatment and Future Perspectives. *Hematol Oncol Clin N Am.* 2012; 26:825–853.
8. TABATABAIA G, STUPP R, WICK W, WELLER M. Malignant astrocytoma in elderly patients: Where do we stand? *Curr Opin Neurol.* 2013; 26:693–700.
9. POPOVA S, BERGQVIST M, DIMBERG A, EDQVIST P, EKMAN S, HESSELAGER G, ET AL. Subtyping of gliomas of various WHO grades by the application of immunohistochemistry. *Histopathology.* 2014; 64:365–379.
10. YANA K, YANGA K, RICH J. The evolving landscape of glioblastoma stem cells. *Curr Opin Neurol.* 2013; 26:701–707.
11. THOMAS R, XU LX, LOBER R, GORDON LI G, NAGPAL S. The incidence and significance of multiple lesions in glioblastoma. *J Neurooncol* (2013) 112:91–97.
12. HUNDSBERGER T, BRUGGE D, PUTORA P, WEDER P, WEBER J, PLASSWILM L. Re-irradiation with and without bevacizumab as salvage therapy for recurrent or progressive high-grade gliomas. *J Neurooncol.* 2013; 112:133–139.
13. HERMANSEN S, DAHLROT R, NIELSEN B, HANSEN S, KRISTENSEN B. MiR-21 expression in the tumor cell compartment holds unfavorable prognostic value in gliomas. *J Neurooncol.* 2013; 111:71–8.
14. HEGIA M, RAJAKANNIA P, WELLER M. Epidermal growth factor receptor: A re-emerging target in glioblastoma. *Curr Opin Neurol.* 2012; 25:774–779.
15. BLAKE L, MARAVILLA K. Computed Tomography. In: Berger M, Wilson CB, eds. *The gliomas.* Philadelphia: WB Saunders, 1999. p. 242–74.
16. SANAI N. Emerging operative strategies in neurosurgical oncology. *Curr Opin Neurol.* 2012; 25:756–766.
17. DUTZMANN S, GESSLER F, BINK A, QUICK J, FRANZ K, SEIFERT V ET AL. Risk of ischemia in glioma surgery: comparison of first and repeat Procedures. *J Neurooncol.* 2012; 107:599–607.
18. MALKOUN N, CHARGARI C, FOREST F, FOTSO M, CARTIER L, AUBERDIAC P. ET AL. Prolonged temozolomide for treatment of glioblastoma: preliminary clinical results and prognostic value of p53 overexpression. *J Neurooncol.* 2012; 106:127–133.
19. VAN MEIR E, HADJIPANAYIS C, NORDEN A, SHU H, WEN P, OLSON J. Exciting New Advances in Neuro-Oncology: The Avenue to a Cure for Malignant Glioma. *CA Cancer J Clin.* 2010; 60:166–193,