

Tratamiento del glioma cerebral de alto grado en el paciente adulto

Treatment of high-grade brain glioma in the adult patient

Rodolfo Javier Rivero-Morey¹  , Carlos Adrián Ramírez-Morfa¹ , Jeisy Rivero-Morey¹ 

¹Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos. Facultad de Medicina. Cienfuegos, Cuba

Recibido: 20 de abril de 2019 | **Aceptado:** 15 de julio de 2019 | **Publicado:** 10 de enero de 2020

Citar como: Rivero-Morey RJ, Ramírez-Morfa CA, Rivero-Morey J. Tratamiento del glioma cerebral de alto grado en el paciente adulto. Univ Méd Pinareña [Internet]. 2020 [citado: fecha de acceso]; 16(1):e389. Disponible en: <http://www.revgaleno.sld.cu/index.php/ump/article/view/389>

RESUMEN

Introducción: en los últimos años se ha incrementado la incidencia a nivel mundial de los tumores del sistema nervioso central. Existen diferentes alternativas terapéuticas para su tratamiento.

Objetivo: describir el tratamiento del glioma cerebral de alto grado en el paciente adulto

Método: se realizó una revisión bibliográfica en las bases de dato SciELO, Scopus, ClinicalKey y PubMed. Se empleó como estrategia de búsqueda la combinación de términos, al emplear el nombre de la enfermedad, tratamientos y adulto. Se seleccionaron 25 referencias.

Desarrollo: el tratamiento del glioma cerebral se basa en cinco pilares fundamentales: la cirugía, radioterapia, quimioterapia, inmunoterapia y terapia génica. La cirugía constituye la principal alternativa terapéutica para el glioma cerebral, siempre y cuando el paciente reúna los criterios para su realización. La radioterapia y la quimioterapia constituyen tratamientos adyuvantes en el manejo del paciente con tumoración cerebral, aunque no siempre son utilizados. Existen tratamientos basados en la biología molecular y en la dinámica de la respuesta inmune como son las terapias con anticuerpos monoclonales.

Conclusiones: existen varios tratamientos para el glioma cerebral de alto grado en el paciente adulto, pero la cirugía continúa siendo el fundamental. Se deben tener en cuenta recomendaciones para la realización de buenas prácticas terapéuticas, así como las contraindicaciones en el uso de un tratamiento específico. Los anticuerpos monoclonales y estudio de la biología molécula abren nuevos caminos para el tratamiento de las enfermedades oncológicas.

Palabras clave: Glioma; Astrocitoma; Neoplasias Neuroepiteliales; Neoplasias de Tejido Nervioso.

ABSTRACT

Introduction: in recent years the worldwide incidence of tumors of the central nervous system has increased. There are different therapeutic alternatives for its treatment.

Objective: to describe the treatment of high-grade cerebral glioma in the adult patient.

Method: a bibliographic review was carried out in the SciELO, Scopus, ClinicalKey and PubMed data bases. The combination of terms was used as a search strategy, using the name of the disease, treatments and the adult. 25 references were selected.

Development: the treatment of brain glioma is based on five fundamental pillars: surgery, radiotherapy, chemotherapy, immunotherapy and gene therapy. Surgery is the main therapeutic alternative for brain glioma, as long as the patient meets the criteria for its performance. Radiation therapy and chemotherapy are adjuvant treatments in the management of patients with brain tumors, although they are not always used. There are treatments based on molecular biology and the dynamics of the immune response such as monoclonal antibody therapies.

Conclusions: there are several treatments for high-grade cerebral glioma in the adult patient, but surgery remains the fundamental one. Recommendations for the realization of good therapeutic practices, as well as contraindications in the use of a specific treatment should be taken into account. Monoclonal antibodies and study of the biology molecule open new paths for the treatment of oncological diseases.

Keywords: Glioma; Astrocytoma; Neoplasms, Neuroepithelial; Neoplasms, Nerve Tissue.

INTRODUCCIÓN

Los tumores primarios cerebrales y del sistema nervioso central corresponden en general al 2 % de todos los tipos de cáncer. La incidencia total de tumores cerebrales primarios corresponde a 21,42 por 100 000 habitantes, siendo de 5,42 por 100 000 en pacientes entre 0 y 19 años y 27,85 por 100 000 en pacientes de 20 años y más⁽¹⁾.

El tumor cerebral es el segundo más frecuente después del grupo formado por las leucemias y los linfomas en la edad pediátrica. La incidencia mundial anual se encuentra entre 10 y 18 casos por millón, la presentación más frecuente es en hombres, raza blanca y menores de cinco años. En el año 2010, se estimó 22 020 nuevos casos de tumores cerebrales (TC) primarios del sistema nervioso central diagnosticados en los Estados Unidos de América. Su incidencia ha ido aumentando en los últimos 30 años principalmente en personas adultas⁽¹⁾.

La expectativa de vida actual para estos pacientes es de 56 % a cinco años y depende de varios factores tales como la histología (anaplasia y glioblastoma multiforme), la localización (en tallo cerebral), los factores de crecimiento celular (sobrexpresión de factores de crecimiento), el índice mitótico y la expresión de los antígenos de proliferación, como el Ki67, entre otros^(1,2,3).

La incidencia de tumores malignos neuroepiteliales es 6,61 por cada 1 000 000 habitantes, de estos el glioblastoma corresponde aproximadamente al 45,6 % y el astrocitoma anaplásico al 6,1 %. El glioblastoma afecta con mayor frecuencia a adultos mayores, con un pico de incidencia entre la quinta y séptima década, es más común en hombres que mujeres 1,6 veces, y en personas de raza blanca 2 veces más que raza negra^(2,3).

Pueden originarse a partir de lesiones de menor grado histológico (astrocitomas grado II y III), sin embargo, en más del 90 % no se asocian a lesiones precursoras. Tienen un pobre pronóstico con una supervivencia global a 5 años de 5 a 9,8 % y una supervivencia media entre 12 y 16,9 meses. El astrocitoma anaplásico, ocupa el cuarto lugar en frecuencia dentro de los gliomas malignos, luego del GBM, astrocitoma difuso y gliomas malignos por lo demás no específicos; puede originarse a partir de tumores

astrocíticos grado II o surgir de novo; similar al GBM tiene un pobre pronóstico con una sobrevida global a 5 años del 28 % y una sobrevida media de 30 meses^(2,3).

Según refleja el Anuario Estadístico de Salud del año 2018⁽⁴⁾ en Cuba hubo 25 741 fallecidos por tumores malignos en este año, de ellos 995 correspondientes a la provincia de Cienfuegos, siendo la primera causa de muerte en edades de 40 a 64 años con 7459 defunciones. En cuanto a la localización, los tumores de encéfalo ocupan la duodécima causa de muerte dentro de este grupo.

De acuerdo a la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) los tumores del sistema nervioso central (SNC) pueden ser divididos en 7 grandes grupos según el tejido del cual se deriven, estos son: neuroepiteliales, nervios craneales y para espinales, meninges, hematopoyético y linfomas, células germinales, región selar y metástasis. Los más comunes son tumores derivados de las meninges y la hipófisis, seguidos en frecuencia por los neuroepiteliales; a su vez los últimos pueden originarse de varios tipos celulares siendo los astrocíticos los más comunes. Más de los dos tercios partes de estos tumores tienen su origen en los hemisferios cerebrales, el resto puede generarse en las estructuras diencefálicas o en el cerebelo⁽²⁾.

Además de esta división, se incluye el grado histológico (clasificación histológica de Kernohan) el cual busca aproximarse al comportamiento biológico del tumor, en una escala de I a IV, siendo el grado I lesiones con bajo potencial proliferativo y posiblemente curables luego de researlos, y los grado IV altamente malignos, mitóticamente activos, con necrosis, asociados a rápida evolución a pesar del tratamiento, con desenlace fatal. El astrocitoma anaplásico y el glioblastoma multiforme (GBM), son neoplasias grado III y IV respectivamente⁽¹⁾.

El diagnóstico clínico se sospecha por cefalea y vómito (cíclico o matutino) secundario a incremento de la presión intracraneana o a irritación del núcleo vagal o centro del vómito en el cuarto ventrículo, e incremento del perímetro cefálico en lactantes. Otros síntomas son edema de papila en los tumores localizados en cerebelo, cambios en el afecto, así como en los niveles de energía y motivación^(5,6,7).

Con el aumento de la esperanza de vida se ha incrementado la incidencia a nivel mundial de los tumores del sistema nervioso central, sin embargo, el pronóstico de cada tipo difiere. Dentro de los de peor pronóstico se encuentran los gliomas malignos (III y IV), los cuales se asocian a una morbilidad muy alta, siendo necesario ofrecer al profesional dedicado al cuidado de la salud elementos sobre el tratamiento oportuno de estos. Estos elementos justifican el desarrollo de la presente revisión bibliográfica que tiene como objetivo el tratamiento del glioma cerebral de alto grado en el paciente adulto.

MÉTODO

Se realizó una revisión narrativa mediante los artículos recuperados en las bases de datos SciELO, Scopus, ClinicalKey y PubMed en el periodo comprendido entre enero y abril de 2019. Se emplearon filtros para la selección de artículos en los idiomas inglés y español, y publicados entre 2015 y 2019. Se agregaron artículos externos al marco de tiempo, debido a su importancia para la redacción de la presente, donde la investigación presentó un porcentaje de actualización del 81,48 %.

Para la búsqueda se emplearon los términos “cirugía oncológica”, “radioterapia”, “quimioterapia”, “inmunoterapia” y “terapia génica”; así como sus traducciones al inglés: “Cancer surgery”,

“radiotherapy”, “chemotherapy”, “immunotherapy” y “gene therapy”. Además, se emplearon los DeCS (Descriptor en Ciencias de la Salud): “Glioma”, “Astrocitoma”, “Neoplasias Neuroepiteliales”, “Neoplasias de Tejido Nervioso” y sus equivalentes en idioma Inglés, los MeSH: “Glioma”, “Astrocytoma”, “Neoplasms, Neuroepithelial”, “Neoplasms, Nerve Tissue”. Se seleccionaron 25 artículos, empleándose como referencias bibliográficas en la presente investigación.

DESARROLLO

Los astrocitomas anaplásicos agrupan un grupo heterogéneo de tumores de infiltrativos y márgenes mal definidos. Por histología se diferencian de los astrocitomas II por presentar marcada hiper celularidad, atipia nuclear, pleomorfismo celular y división mitótica en las células tumorales y algunos vasos; frecuentemente se observa degeneración quística y hemorragias, pero ausencia de necrosis, la cual es característica típica del GBM. El glioblastoma tiene un estroma altamente vascularizado con necrosis central, presentando un aspecto heterogéneo macroscópicamente. Se caracteriza además por una alta actividad mitótica y atipia celular, múltiples áreas de necrosis con estructuras celulares en “pseudopalizada” formadas por células endoteliales con marcada proliferación y núcleos hiper cromáticos^(5,8).

La determinación de Ki67 permite diferenciar grupos de mayor agresividad, que justificaría en ellos una terapia más agresiva que la que le correspondería por sus características de estadio y grado. El antígeno Ki67 es una proteína nuclear no histona que se expresa en todas las fases del ciclo celular (G1, S, G2 y M), excepto en G0. Es una proteína nuclear de gran tamaño con numerosos dominios repetidos que interviene en el mantenimiento del ciclo celular. Es considerado un marcador de la proliferación de células neoplásicas. Su detección se realiza por inmunohistoquímica⁽³⁾.

La expresión de Ki67 se correlación bien con el grado y estadio tumoral. Diversos estudios han mostrado que la expresión de Ki67 es un marcador pronóstico independiente de recidiva y progresión. Se encontró que los pacientes que expresaban el antígeno Ki67 en más de 3 % de sus células tumorales y PCNA mayor de 4 %, tenían una supervivencia media de 23,5 y 26,5 meses, respectivamente, mientras que la supervivencia media general era de 4,4 años⁽³⁾.

En el tratamiento del glioma maligno (GM) existen varias modalidades: la cirugía, radioterapia, quimioterapia, inmunoterapia, terapia génica y medidas generales médicas. La cirugía ha mostrado gran eficacia en el tratamiento del GM, con enfoque inicial de diagnóstico y tratamiento, siempre y cuando el paciente reúna los criterios para su realización teniendo como objetivo una resección segura y máxima. Una resección más grande después de la biopsia inicial se deja a la discreción del cirujano, dependiendo de la localización del tumor y otros factores. Dentro de las modalidades terapéuticas del GM, la cirugía debe considerarse como primer línea terapéutica, individualizando cada caso^(5,9).

Las variedades quirúrgicas en el GM son: la biopsia, cirugía resectiva, extirpación parcial y extirpación total. Está indicada la realización de Biopsia en GM cuando sean tumores profundos, tumores localizados en áreas elocuentes o en caso de duda diagnóstica. También está indicada la biopsia cuando existan reportes histopatológicos previos dudosos, en la diferenciación entre progresión o pseudoprogresión y por motivos de investigación complementaria. En caso de duda diagnóstica entre radionecrosis y progresión puede ser útil la realización de una tomografía por emisión de positrones (PET)^(5,6).

La pseudoprogresión tumoral es la aparición de nuevas áreas de reforzamiento con el medio de contraste observadas en la resonancia magnética efectuada después de recibir el tratamiento adyuvante, no representa nueva actividad tumoral. El manejo de la pseudoprogresión en el paciente que se encuentre asintomático, debe ser solo vigilancia, en caso contrario, la cirugía debe ser considerada. La mejor manera de diferenciar entre progresión y pseudoprogresión es a través de la realización de tomografía por emisión de positrones con metionina⁽¹⁰⁾.

La cirugía resectiva tiene como objetivo la descompresión, mejoría del dolor y obtención de tejido tumoral para diagnóstico definitivo; así como disminución de la masa tumoral para una mejor respuesta a la radioterapia y/o quimioterapia. Dentro de las indicaciones de resección parcial tenemos a los tumores grandes o gigantes con invasión a áreas elocuentes, tumores que cruzan la línea media, para mejorar el efecto de la terapia adyuvante, para mejorar las condiciones clínicas del paciente y en neoplasias multilobulares o bilaterales^(5,10).

La extirpación parcial consiste en la resección de una porción de la lesión, mientras que la extirpación total se entiende por la resección total macroscópica del tejido neoplásico demostrado por la resonancia magnética contrastada preoperatoria. Las indicaciones de resección total son en lesión localizada a un solo lóbulo, preferentemente en hemisferio no dominante (frontal, temporal, occipital) y en tumor localizado en áreas no elocuentes⁽⁹⁾.

Es deseable que se haga el mayor esfuerzo quirúrgico para hacer una resección del mayor volumen tumoral posible, sin embargo, hay algunos sitios anatómicos dentro del cerebro que hacen de muy alto riesgo algún procedimiento quirúrgico resectivo por lo que solo es posible (siempre deseable), tomar solo un pequeño fragmento sobre todo en forma guiada por estereotáxia⁽⁵⁾.

Es recomendable contar previo y posterior a la cirugía con Tomografía y/o resonancia magnética y estudio histopatológico. Para determinar el plan terapéutico del GM se debe de contar por lo menos con biopsia y de preferencia resección de la mayor cantidad de volumen tumoral que sea posible sin comprometer las funciones neurológica con su respectivo reporte de patología. La resección total dentro del lóbulo parietal produce habitualmente secuelas neurológicas que perjudican la calidad de vida en forma importante, por lo que esta decisión debe ser individualizada. Aun y cuando se efectúe una resección macroscópica total no se puede garantizar la extirpación completa del tumor, lo cual debe ser informado a los pacientes y sus familiares^(5,11).

No se recomienda la cirugía resectiva en los pacientes con puntuación en la escala de Karnofsky menor de 60, la cual se puede relacionar con la escala ECOG, en el glioma multicéntrico o en enfermedades concomitantes graves⁽⁵⁾

Se considera que los pacientes con edad mayor de 75 años no deberían someterse a cirugía pues el pronóstico no es favorable debido a las características anatomofuncionales del paciente anciano y su respuesta al tratamiento quirúrgico.

La reintervención quirúrgica está indicada cuando existe tumor residual o recidiva del tumor si se encuentran pacientes menores de 50 años con las siguientes condiciones: un tumor localizado en área no elocuente, adecuada calidad de vida (escala de Karnofsky igual a 70)⁽⁵⁾, tumor accesible quirúrgicamente y en algunos casos de radionecrosis. El manejo peri-operatorio puede incluir: esteroides, anticonvulsivos,

profilaxis antitrombótica y antibióticos. En el caso de los anticonvulsivos es aconsejable evitar el uso de fenitoína y carbamazepina, ya que reducen el efecto de los agentes quimioterapéuticos⁽¹²⁾.

Se debe considerar en el tratamiento adyuvante del GM a la radioterapia y quimioterapia. No todos los pacientes con GM operados son candidatos a terapia adyuvante, considerándose que si el paciente tiene una escala de Karnofsky menor de 70 se valorara el tratamiento paliativo o en pacientes con secuelas neurológicas graves tampoco son candidatos. En el tratamiento paliativo (radioterapia y/o quimioterapia paliativa) la selección de los medicamentos quedará a criterio del médico especialista (Oncólogo) tratante según el caso^(7,12).

Algunas complicaciones quirúrgicas del GM son: el hematoma en el lecho quirúrgico, hematoma subdural y/o epidural, déficit neurológico inesperado, fístula de líquido cefalorraquídeo, neuroinfección, lesiones isquémicas, edema cerebral descontrolado, hidrocefalia, crisis convulsivas e infección de herida quirúrgica⁽⁵⁾.

Previo a un tratamiento con radiaciones se deberá hacer una valoración completa para determinar si está indicada o no la radioterapia, si el volumen de tratamiento es el adecuado, la dosis y tiempo óptimo del tratamiento y la valoración para tratamiento concomitante con temozolomida^(5,13).

La radioterapia generalmente le sigue a la cirugía en el tratamiento del glioma especialmente en el caso de gliomas de alto grado. La radiación utiliza haces de alta energía, como los rayos x o protones, para eliminar tumores. La radioterapia para el glioma proviene de una máquina externa al cuerpo. Existen muchos tipos de radiación con haz externo actualmente en uso y en estudio para el tratamiento del glioma. El tipo de glioma que tengas, su grado y otros factores de pronóstico se consideran para determinar el período y tipo de radioterapia que puedes recibir. Un médico especializado en radioterapia para el tratamiento del cáncer trabajará cerca de otros médicos para planificar y coordinar el tratamiento radiológico más adecuado.^(5,14)

Entre las opciones de radioterapia, se incluyen las siguientes:

- Radioterapia fraccionada de preferencia conformacional.
- Radioterapia estereostática.
- Radiocirugía.
- Braquiterapia con o sin hipertermia.
- Radioterapia usando con protones, neutrones.
- Radioterapia combinada con quimioterapia o radiosensibilizadores.
- Radioinmunoterapia^(5,11).

La radiocirugía no está indicada como manejo de primera línea en GM⁽¹⁵⁾, estando considerada posterior a tratamiento quirúrgico cuando el paciente fue candidato al mismo. Antes de iniciar radioterapia se deben excluir causas potencialmente reversibles que expliquen el estado neurológico como: bloqueo de una derivación ventrículo peritoneal (DVP) o derivación ventrículo auricular (DVA), edema peritumoral no tratado, parálisis post-ictal (posterior a un ictus), suspensión inadvertida de esteroides, hematoma post-biopsia o post-cirugía e hidrocefalia interna. El tratamiento de radioterapia de primera línea en los GM es Radioterapia conformacional 3D. El tratamiento de radioterapia en caso de recurrencia consiste en una radiocirugía en tumores pequeños, radioterapia estereotáctica fraccionada en tumores grandes^(5,13,16).

La opción más común es la radioterapia, preferentemente debe buscarse que sea con técnicas conformacionales. Una variante de ello es la radioterapia de intensidad modulada. Sin embargo, a pesar de este tipo de tecnologías que nos permiten dar dosis mayores y con mayor respeto por el tejido cerebral normal, lo cierto es que en lo que tiene que ver con el glioblastoma multiforme, no ha habido avances reales y como se mencionó al principio, la supervivencia se cuenta en meses^(12,17).

Las complicaciones de la radioterapia pueden ser agudas, subagudas y tardías. Dentro de las agudas encontramos la alopecia localizada, fatiga, edema cerebral, otitis, entre otras. Las subagudas son la somnolencia, fatiga, deterioro neurológico y tardías son la radionecrosis, leucoencefalopatía difusa, anacusia, retinopatía, catarata, alteraciones endócrinas, vasculopatías y trastornos cognitivos^(5,18).

Se han hecho numerosos estudios tratando de encontrar la causa de radiorresistencia, encontrando que, en los gliomas malignos, especialmente en el glioblastoma multiforme, hay varias causas que explican la falla al tratamiento, entre estas se encuentran: una gran fracción de células clonogénicas, fracción significativa de células hipóxicas, ausencia de inmunogenicidad del huésped para el tumor y radiorresistencia intrínseca de las células tumorales^(12,14,18,19).

En lo que tiene que ver con el hipofraccionamiento, la preocupación es la necrosis cerebral tardía. En esta, intervienen la dosis de radiación total, el tiempo de prostración, el volumen total irradiado, la vascularidad del área irradiada y lo más importante, la dosis por fracción. Sin embargo, aunque en campos teóricos hay una ventaja con el uso de esas dosis por fracción, en cuanto a resultados, no ha habido una ganancia real en cuanto a mayor supervivencia. La radioterapia hipo fraccionada teóricamente es una alternativa que se ha relacionado a menor radionecrosis, aunque las evidencias no han sido consistentes^(5,20).

El esquema quimioterapéutico de primera línea en el GM es la temozolomida a dosis de 75 mg/m² durante el curso de radioterapia, al término del cual se continúa con 6 ciclos de cinco días a dosis de 150 a 200 mg/2 (un ciclo cada 28 días). Los factores pronósticos favorables son: edad menor de 45 años, resección tumoral total, ausencia de áreas necróticas, mayor graduación en la escala de Karnofsky, metilación de la Metil-guanil-metil-transferasa (MGMT) y la delección cromosómica 1p-19q^(20,21).

La utilidad de la determinación de la metilación de la Metil-guanil-metil-transferasa radica en que si se encuentra presente, hay una respuesta mejor a la quimioterapia. Un hallazgo después del final del tratamiento, con radioterapia (en general asociado a temozolomida) es la pseudoprogresión tumoral, el cual se debe a empeoramiento de los síntomas por edema secundario al tratamiento y no a una progresión tumoral asociándose más frecuentemente en pacientes con metilación del gen MGMT. En recurrencia como terapia de rescate se cuenta con: Nitrosourea, combinación PCV, Bevacizumab más Quimioterapia (Irinotecan, BCNU/CCNU, Temozolomida), Ciclofosfamida y esquemas basados en Platino Etoposido. Existen otras modalidades de tratamiento en investigación, como: radioisótopos colocados por estereotáxia, termoterapia y la inmunoterapia^(5, 9,11).

La valoración postratamiento de los gliomas de alto grado debe ser realizada mediante resonancia magnética siguiendo los criterios de RANO (Response Assesment in Neuro-oncology). Los pacientes sometidos a cirugía, conviene realizarles control con resonancia magnética, idealmente en las primeras 48 horas pos intervención. Las áreas de realce y el aumento de la intensidad en los exámenes tomográficos, deben analizarse en el contexto del manejo realizado a los pacientes, con el fin de evitar errores en su interpretación⁽¹¹⁾. Entre las 48 a 72 horas posterior a la cirugía, la alteración de la

permeabilidad en la barrera hematoencefálica permite el paso de contraste lo cual hace al realce un signo poco confiable de presencia de viabilidad tumoral; durante el tratamiento de quimiorradioterapia y hasta 12 semanas una vez terminado el mismo, la diferenciación entre los cambios inducidos por el tratamiento frente a la recurrencia o progresión tumoral resultan difícil de realizar. Técnicas como la difusión, perfusión, espectroscopia y el PET pueden ayudar en la diferenciación entre estos^(5,8).

La investigación del cáncer de cerebro es un campo de estudio muy activo. Los investigadores están buscando nuevas formas de administrar medicamentos para los tumores de cerebros, como bombas que liberan un flujo lento y continuo de quimioterapia o terapias de medicamentos dirigidos a un tumor. Este tipo de tratamiento se denomina “Administración mejorada por convección”⁽²⁰⁾.

Los tratamientos con medicamentos dirigidos se enfocan en anomalías específicas presentes dentro de las células cancerosas. Al bloquear estas anomalías, los tratamientos con medicamentos dirigidos pueden producir la muerte de las células cancerosas.

Hay tipos diferentes de terapias de anticuerpos monoclonales. Está la terapia inhibidora del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF): Las células tumorales generan el VEGF, el cual favorece la angiogénesis o sea, la formación de nuevos vasos que ayudan en el aporte energético y con ello al crecimiento del tumor. Los inhibidores de VEGF, bloquean al mismo y disminuye así el crecimiento vascular. Esto puede matar las células cancerosas pues las mismas necesitan los nuevos vasos sanguíneos para crecer. Bevacizumab es un inhibidor de VEGF e inhibidor del crecimiento vascular. Otra terapia es la basada en el control inmune, su esencia radica que en la superficie de los linfocitos T está adherida una proteína PD-1, la cual interactúa mediante reconocimiento molecular con una proteína en la membrana de la célula tumoral (PDL-1) y esto impide una respuesta inmune eficiente; de esta manera se utilizan inhibidores de PD-1 o de PDL-1 (anti-PD-L1 o anti-PD-1) con el objetivo de interrumpir el reconocimiento y así aumentar la intensidad de la respuesta inmune efectora^(14,20,21,22,23).

Es evidente que en la actualidad se tienen disponibles técnicas imagenológicas funcionales (espectroscopia magnética, estudios de perfusión para determinar angiogénesis y de permeabilidad vascular y de difusión molecular, entre otros) para el diagnóstico y tratamiento de estos pacientes. El diagnóstico histopatológico se obtiene por estudio de microscopia de luz e inmunohistoquímica del espécimen obtenido por biopsia o por resección total o parcial^(8,9). En las tumoraciones en tallo cerebral donde el acceso quirúrgico es difícil, la biopsia se obtiene por esterotaxia^(5,20).

Existen otros tratamientos más avanzados y basados en la dinámica molecular, los cuales usan drogas y otras sustancias para identificar y atacar las células específicas del cáncer sin dañar las células normales. Muchos de estos utilizados en tumores neuroepiteliales con resultados muy significativos. En este grupo encontramos la terapia de anticuerpos monoclonales, los cuales son creados en el laboratorio de un solo tipo de célula del sistema inmunológico, para detener las células cancerosas. Estos anticuerpos pueden identificar mediadores químicos que facilitan la proliferación anormalmente alta de células y destruirlos evitando el crecimiento del tumor y su extensión. Los anticuerpos monoclonales se administran por vía intravenosa en el paciente. Ellos pueden usarse exclusivamente o para llevar toxinas y/o el material radiactivo directamente a las células tumorales^(14,16).

En otro tipo de terapia, se utiliza una tecnología denominada “campos de tratamiento tumoral” mediante la cual se envían campos eléctricos al cerebro, lo que ayuda a detener la proliferación de las células

cancerosas. Esta terapia se utiliza en combinación con temozolomida para el tratamiento de glioblastomas recientes diagnosticados en adultos⁽¹⁴⁾.

La terapia con obleas biodegradables implantadas consiste de un disco implantado que sirve para liberar la quimioterapia al tejido tumoral que permanece tras la cirugía. Además, en la terapia con un área de superficie inusualmente alta transportan la quimioterapia a través de la barrera hematoencefálica directamente al tumor^(5,14).

El tratamiento básico del tumor se basa en la neurocirugía, cuyos objetivos son el diagnóstico histopatológico, reducir el efecto de masa de la tumoración que ocasiona obstrucción, mejorar la circulación del líquido cefalorraquídeo y lograr la mayor resección tumoral posible, lo cual tiene significado pronóstico, seguido de quimioterapia preradioterapia con diferentes esquemas para lograr mayor reducción tumoral y la radiosensibilización del tumor. Por último, se utiliza radioterapia al tumor residual con 54 a 56 G y, excepto en pacientes menores de tres años^(13,24,25).

Debido a la complejidad de su sintomatología y al deterioro de calidad de vida de los pacientes que presentan una neoplasia cerebral, específicamente un glioma cerebral, se requiere que el equipo multidisciplinario ofrezca los recursos disponibles con fines de mejorar la calidad de vida de la población afectada. Como se ha evidenciado, si bien la cirugía continúa siendo el tratamiento de elección en estos pacientes, existen otras alternativas terapéuticas basadas en la biología celular, ya sea evitando la proliferación anormal de células o aumentando la respuesta inmunológica contra el tejido aberrante. Cabe destacar que muchos de los tratamientos innovadores en este campo no son accesibles a la mayoría de la población enferma de cáncer cerebral, debido a que por lo general son extremadamente costosos. Sin embargo la búsqueda de una alternativa cada vez más efectiva para combatir el cáncer es uno de los pilares de la comunidad científica internacional, por lo que resulta de vital importancia estar actualizados en los distintos avances terapéuticos.

CONCLUSIONES

El tratamiento del glioma cerebral se basa en cinco pilares fundamentales: la cirugía, radioterapia, quimioterapia, inmunoterapia, terapia génica y medidas generales médicas; los cuales contribuyen a mejorar el estado de salud y la calidad de vida del paciente. La cirugía constituye la principal alternativa terapéutica para el glioma cerebral, siempre y cuando el paciente reúna los criterios para su realización teniendo como objetivo una resección segura y máxima. La radioterapia y la quimioterapia constituyen tratamientos adyuvantes en el manejo del paciente con tumoración cerebral, aunque no siempre son utilizados luego del tratamiento quirúrgico. Existen tratamientos más avanzados basados en la biología molecular y en la dinámica de la respuesta inmune como son las terapias con anticuerpos monoclonales. Se deben tener en cuenta recomendaciones para la realización de buenas prácticas terapéuticas, así como las contraindicaciones en el uso de un tratamiento específico.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Todos los autores participaron en la redacción, revisión y aprobación del artículo y su versión final.

FINANCIACIÓN

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo de la presente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Katsuhara T, Moro N, Ohta T, Homma T, Yoshino A. Solitary primary intracranial leptomeningeal glioblastoma invading the normal cortex: Case report. *Mol Clin Oncol* [Internet]. 2018 Mar [citado 2019 Mar 15]; 8(3):466-470. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5867465/>
2. Bronk JK, Guha-Thakurta N, Allen PK, Mahajan A, Grosshans DR, McGovern SL. Analysis of pseudoprogression after proton or photon therapy of 99 patients with low grade and anaplastic glioma. *Clin Transl Radiat Oncol* [Internet]. 2018 [citado 2019 Mar 10]; 9:30-34. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405630817300964>
3. López-Aguilar E, Sepúlveda Vildósola AC, Rioscovián-Soto AP. Sobrevida de los pacientes con astrocitoma de alto grado que expresan el antígeno Ki67, atendidos en un hospital de pediatría. *Gac Méd Méx* [Internet]. 2010 [citado 2019 Mar 15]; 146(2): 35-57. Disponible en: https://www.anmm.org.mx/GMM/2010/n2/32_vol_146_n2.pdf
4. Ministerio de Salud Pública. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario estadístico, 2018 [Internet]. La Habana: Ministerio de Salud Pública. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud; 2018 [citado 2019 Mar 10] Disponible en: <http://files.sld.cu/bvscuba/files/2017/04/anuario-estadistico-de-salud-2018.pdf>
5. Instituto Mexicano del Seguro Social. Guía de Práctica Clínica Tratamiento del Glioma Cerebral de alto grado (Astrocitoma oligodendroglioma III-IV) en el Adulto. México: Instituto Mexicano del Seguro Social, 2013.
6. Vega Molina A. Caracterización clínica e imagenológica de pacientes con glioblastoma o astrocitoma anaplásico atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología durante el periodo enero 2007 - diciembre 2013 [Tesis en Internet]. Bogotá: Universidad Nacional de Colombia Facultad de Medicina; 2016. Disponible en: <https://repositorio.unal.edu.co/handle/unal/55690>
7. Okuma C, Fernández R. Evaluación de gliomas por técnicas avanzadas de resonancia magnética. *Rev Méd Clín Las Condes* [Internet]. 2017 [citado 2019 Mar 10]; 28(3):360-377. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864017300627>
8. Gommlich A, Raschke F, Wahl H, Troost EGC. Retrospective assessment of MRI-based volumetric changes of normal tissues in glioma patients following radio(chemo)therapy. *Clin Transl Radiat Oncol* [Internet]. 2017 [citado 2019 Mar 15]; 8(2018):17-21. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405630817300605>
9. Tejada S, Díez-Valle R, Domínguez PD, Patiño-García A, González-Huarriz M, Fueyo J. DNX-2401, an Oncolytic Virus, for the Treatment of Newly Diagnosed Diffuse Intrinsic Pontine Gliomas: A Case Report.

Front Oncol [Internet]. 2018 [citado 2019 Mar 15]; 8:61. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5858123/>

10. Zhao M, Zhao M, Fu C, Yu Y, Fu A. Targeted therapy of intracranial glioma model mice with curcumin nanoliposomes. Int J Nanomedicine [Internet]. 2018 [citado 2019 Mar 15]; 13: 1601-1610. Disponible en: <https://europepmc.org/article/PMC/5858816>

11. Valenzuela R. Nuevas terapias en el manejo de los gliomas de alto grado. Revista Médica Clínica Las Condes [Internet]. 2017 [citado 8 Ene 2019]; 28(3):401-8. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864017300652>

12. He XX, Du S, Gao SQ, Chen JY, Cao RJ, Xing ZK. Humanization of fibroblast growth factor 1 single-chain antibody and validation for its antitumorigenic efficacy in breast cancer and glioma cells. J Cell Mol Med [Internet]. 2018 [citado 2019 Mar 15];22(6): 3259-3263. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jcmm.13547>

13. Xu T, Wang H, Huang X, Li W, Huang Q, Yan Y, Chen J. Gene Fusion in Malignant Glioma: An Emerging Target for Next-Generation Personalized Treatment. Transl Oncol [Internet]. 2018 [citado 2019 Mar 15]; 11 (3):609-618. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1936523318300445>

14. Wang C, Kang L, Wang X, Liu Y, Zhao X. Expression of miR-200a and chemotherapeutic treatment efficacy of glioma. Oncol Lett [Internet]. 2018 [citado 2019 Mar 15];15(4):5767-5771. Disponible en: <https://www.spandidos-publications.com/ol/15/4/5767?text=fulltext#>

15. Gómez-Vega JC, Ocampo Navia MI, Feo Lee O. Epidemiología y caracterización general de los tumores cerebrales primarios en el adulto. Univ. Med. [Internet]. 2019 Mar [citado 2019 Mar 15] ; 60(1): 47-60. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2011-08392019000100047&lng=en

16. Moreno-Jiménez S, Martínez-Vaca N, Pérez-Aguilar B, Gómez-Calva B, Díaz-Chávez JJ, Mondragón-Soto MG. Utilidad y seguridad de la biopsia estereotáctica en lesiones de fosa posterior en pacientes adultos. Cir Cir [Internet]. 2019 [citado 2019 Dic 12]; 87 (5): 554-558. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=88917>

17. Jacob J, Feuvret L, Mazon JJ, Simon JM, Casanova CH, Riet FG. Radioterapia dei tumori cerebrali primitivi dell'adulto. EMC Neurologia [Internet]. 2019 [citado 2019 May 15]; 19(1):1-11. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1634707218415875>

18. Alert Silva J, Chon Rivas I, Ropero Toirac R. Use of radiotherapy in treating central nervous system tumors of children and adolescents. Rev Cubana Pediatr [Internet]. 2016 Jun [citado 2019 Jul 15] ; 88(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312016000200002&lng=es

19. Azorín-Vega EP. Papel de las proteínas de matriz extracelular en la radioresistencia de las células tumorales hipofisarias. Rev Iatonoam fís méd [Internet]. 2016 [citado 2019 Mar 15];(2):2:[aprox 10 pp.]. Disponible en: <http://revistaalfim.org/index.php/revistaalfim/article/view/51>

-
20. Franz DN, Leonard J, Tudor C, Chuck G, Care M, Sethuraman G, et al. Rapamycin causes regression of astrocytomas in tuberous sclerosis complex. *Ann Neurol* [Internet]. 2006 [citado 2019 Mar 10];59:490–8. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ana.20784>
21. Alegría M, Galnares JA. Tumores del sistema nervioso central. *Rev Med Inst Mex* [Internet]. 2017 [citado 2019 Mar 15]; 55(3): 330-340. <https://www.redalyc.org/jatsRepo/4577/457750970009/457750970009.pdf>
22. Busto Fiore A, Banguero Gutiérrez A, Guerrero Acosta L, Segura Cros C, Ramos de la Rosa R. Inmunoterapia en oncología: un nuevo desafío radiológico. *Radiología* [Internet]. 2019 [citado 2019 Jul 10]; 61(2):134-142. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0033833818302133>
23. Bermúdez Cajal K, Hidalgo Carrillo G, Mora Mata R, Rodríguez Mora K, Ysmael-Acle Sánchez B, Mora Román JJ. Anticuerpos monoclonales bioespecíficos: desarrollo, producción y uso como terapia a anticancerígena. *Rev Med Univ Costa Rica* [Internet]. 2019 [citado 2019 Jul 20]; 13(1):[aprox 16 pp.]. Disponible en: <https://revistas.ucr.ac.cr/index.php/medica/article/view/37573>
24. Acevedo Cardoso J, Sánchez Sánchez S, Suárez Guerrero Y, García Alfonso de Armas T, Gómez Menéndez W. Resultado de la cirugía a pacientes con tumor cerebral en Cienfuegos. *Rev. Finlay* [Internet]. 2017 Sep [citado 14 Feb 2019]; 7(3): [aprox. 13 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2221-24342017000300003&lng=es
25. López Piloto O, Salva Camaño S, Escuela Martín J, Hernández Cruz T, Ardisana Santana E. Cirugía guiada por radio-fluorescencia concomitante en glioma de alto grado. Estudio cohorte. *Rev Chile Neuroc* [Internet]. 2019 [citado 2019 Jul 15];45(1):26-33. Disponible en: <https://www.revistachilenadeneurocirugia.com/index.php/revchilneurocirugia/article/view/6>