

CAPÍTULO VIII

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL GLIOBLASTOMA MULTIFORME. REVISIÓN SISTEMÁTICA.

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF GLIOBLASTOMA MULTIFORME: A SYSTEMATIC REVIEW.

AUTORES:

Joselyn Natalia Cárdenas Estrella

Médico general por la Universidad Católica de Cuenca
jossynaty85@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-3758-5105>
Azogues, Ecuador

Larry Miguel Torres Criollo

Profesor de Neurología y Fisiopatología, Universidad Católica de Cuenca
larry.torres@ucacue.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0002-5321-7516>
Azogues, Ecuador

María de los Ángeles Estrella González

Directora de la carrera de Enfermería, Universidad Católica de Cuenca
maestrellag@ucacue.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0001-7170-7888>
Azogues, Ecuador

Dayana Estefanía Sacta Rivera

Médico general por la Universidad Católica de Cuenca
dayanasacta99@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-3897-1094>
Azogues, Ecuador

Cristina Salome Crespo Loyola

Médico general por la Universidad Católica de Cuenca
criscrespo15@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-3380-0146>
Azogues, Ecuador



<https://doi.org/10.58995/lb.redlic.26.214>

1. Introducción

El glioblastoma multiforme (GBM) es uno de los tumores cerebrales primarios más frecuente, el mismo que es de carácter maligno. Existen dos características fundamentales que distinguen a los glioblastomas de los otros tipos en base al aspecto histológico, y son la presencia de células muertas de es decir necrosis y un aumento de los vasos sanguíneos que rodean al tumor. Este tipo de tumor al ser de IV grado tienen un alto nivel de malignidad y una progresión de crecimiento mucho más rápida (1).

En los últimos años, se ha visto un aumento considerable de casos en hombres más que en mujeres, cuyas cifras indican: que existe 5,06 por cada 100000 mujeres; mientras que en hombres hay 7,14 por cada 100000 a nivel mundial. En EE-UU, también existe una cifra considerable sobre la incidencia de los tumores cerebrales primarios se estima 18 por cada 100,000 en una proporción hombre-mujer 6:4, lo que significa que cada año hay 40,000 casos nuevos. Otro dato importante es que en relación a otros países la tasa de mortalidad está directamente relacionado con el tamaño de la población (3). Por causas poco no tan conocida, su incidencia parece haber aumentado, sobre todo en la población mayor de 65 años (2,3).

Por otra parte, en Ecuador, en base a estudios publicados según el registro nacional sobre tumores cerebrales se mostró que existe una prevalencia de 47 por cada 100.00 hombres afectados en comparación con las mujeres, de las cuales se evidencio una taza de 3,7 por 100.000 mujeres estos datos entre el año 2006-2010 (4).

Otro estudio realizado en nuestro país sobre prevalencia de los tumores cerebrales en el Hospital Naval Guayaquil del año 2010 al año 2018, con 103 pacientes que fueron diagnosticados con neoplasia cerebral demostró que, el tumor cerebral con mayor prevalencia fue el astrocitoma de grado II (27,18%),

además comprobó también que existe una mayor prevalencia en pacientes en un rango de edad de 39-58 años (42,7 %), de igual manera se mostró que hay mayor predominio en el género masculino con 51.45%. Dentro de lo que corresponde con el plan terapéutico y diagnóstico, el método que más se uso fue la biopsia más resección con un 85,44% y en cuanto al tratamiento coadyuvante con mayor prevalencia fue la quimioterapia con un 23,3% (5,6).

La base del tratamiento está orientado a la resección total del tumor, pese a las dificultades que se presenten durante el procedimiento. Pues en sí, este método quirúrgico busca reducir el déficit neurológico e intentar prologar el tiempo de vida del paciente y su calidad de vida. Posterior a la cirugía se continúa con radioterapia y quimioterapia adyuvante. A parte de estos planes terapéuticos, existen otros tratamientos como los inhibidores del angiogénesis mostrando un beneficio en aquellos pacientes que fueron intervenidos previamente (7).

Para lo antes expuesto este estudio tiene como objetivo determinar las principales técnicas y, alternativas empleadas en el diagnóstico y tratamiento del glioblastoma multiforme, mediante una revisión sistemática de la literatura científica publicada en el periodo 2019-2023.

2. Metodología

2.1. Diseño

Revisión sistemática, la misma que se adherirá a las directrices proporcionadas por la guía Prisma 2020.

2.2. Estrategia de búsqueda

Se empezó con la búsqueda en la plataforma de la biblioteca virtual de la Universidad Católica de Cuenca en donde se utilizaron artículos publicados los últimos 5 años, es decir, desde el 2019, los mismos estaban en idiomas como el

español, francés, portugués e inglés, además las bases de datos más usadas fueron: *Web of Science, Scielo, Scopus, Pubmedy Google Académico*. Para limitar la búsqueda se utilizaron ciertos términos clave como: glioblastoma, tumor cerebral, multiforme, GBM, astrocitoma. Además, se utilizó conectores booleanos como *AND, OR* y *NOT* para simplificar la búsqueda de información

2.3. Criterios de selección

Criterios de inclusión

Se buscará artículos de los últimos cinco años, que se encuentren en el idioma de inglés, español, francés o portugués, que dispongan de información actual sobre glioblastoma multiforme diagnóstico y tratamiento. Los artículos contarán con introducción, métodos, resultados y discusión. Los artículos deberán poseer un nivel de evidencia 1a, 1b, 1c o 2a de acuerdo a escala propuesta por "Centre for Evidence Based Medicine, Oxford". Se incluirán estudios que se encuentren entre el cuartil Q1 - Q4, consensos médicos y artículos de casos clínicos.

Criterios de exclusión

Los artículos excluidos serán aquellos que se publicarán antes del año establecido, artículos que no cumplan con la estructura necesaria, artículos sin validez científica que se encuentren fuera del rango de nivel de evidencia establecida previamente (Nivel de evidencia "Centre for Evidence Based Medicine, Oxford"), estudios tipo tesis como licenciaturas, simposios, ensayos argumentativos.

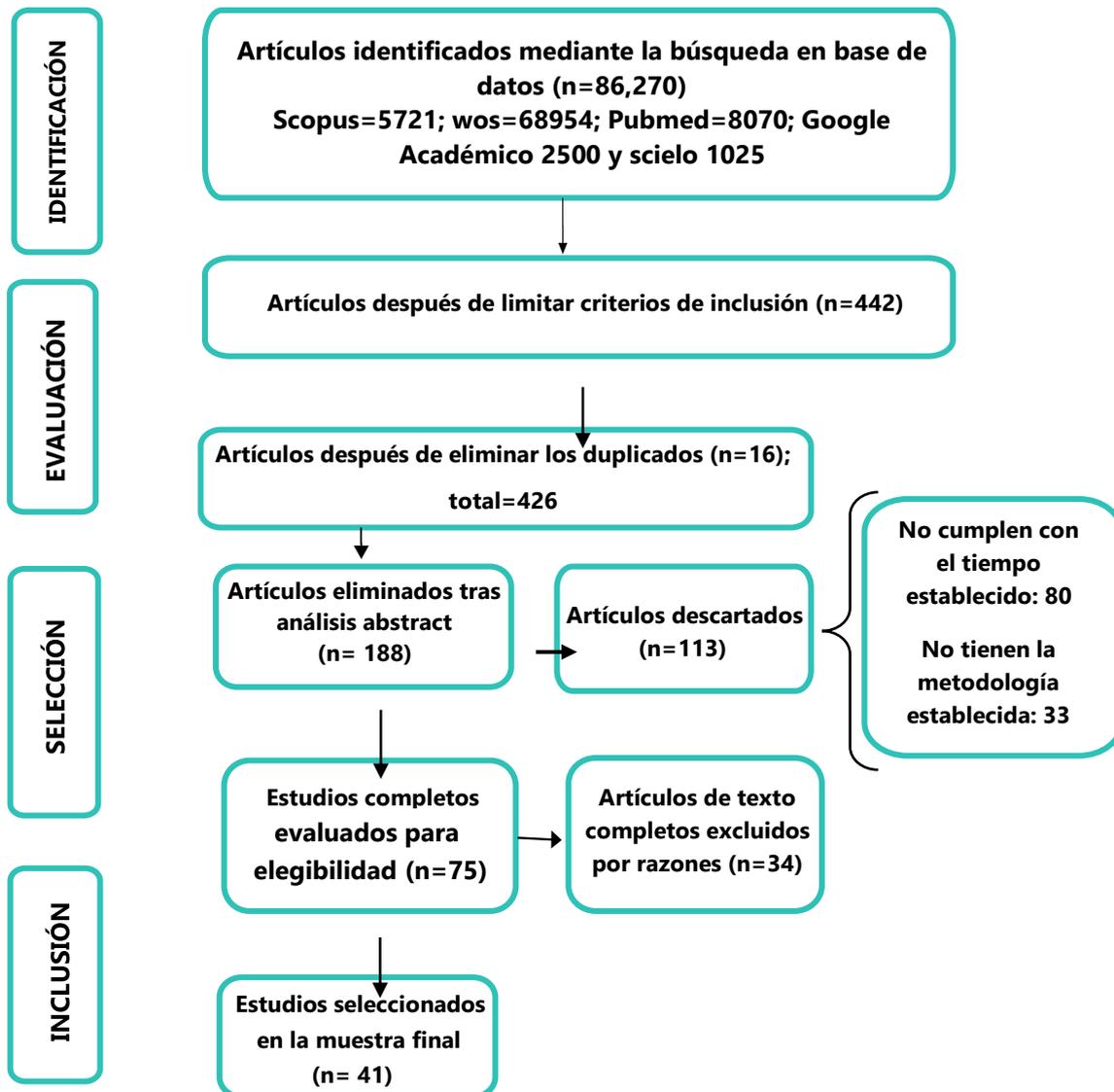
2.4. Organización y análisis de la información

La información será organizada a través de una matriz, que incluirá número de artículo, autores, título, revista en donde se ha publicado, año de publicación, donde se encuentra el artículo, resumen del artículo, palabras claves, base de datos, temáticas abordadas, idea central y URL-enlace donde se pueda encontrar

el artículo. Además, se utilizará el gestor bibliográfico Zotero. El proceso de cribado constará de dos etapas:

- 1.** Luego de haber buscado los artículos en las diferentes bases de datos mediante la estrategia de búsqueda antes mencionada, se procedió en primer lugar a realizar un cribado mediante la filtración de ciertos artículos en base al idioma y lectura de los títulos, de las diferentes bases de datos científicas que cumplen con los criterios de inclusión y objetivos propuestos en el trabajo de investigación.
- 2.** Como segundo paso de la elaboración del cribado, se realizó un análisis más exhaustivo en relación a la lectura del título y resúmenes, así como también en base a la lectura de los artículos completos.

Luego de una búsqueda exhaustiva mediante la estrategia de búsqueda y en base a los cribados realizados se incluyó 41 artículos originales, los cual se resume a continuación:



Nota: Fuente: Joselyn Natalia Cárdenas Estrella (2023)

Tabla 1. Banco de artículos clasificados según: la base de datos, autores, año de publicación, temática.

Base de datos/ revista	Autores	Año	Tipo de estudio	Niveles de evidencia	Cuartiles	Título
Scopus/ Frontiers in Oncology	Long et al.	2023	Ensayo clínico	1b	Q2	Las características radiómicas de RM del edema peritumoral pueden predecir los sitios de recurrencia del glioblastoma multiforme.
Scopus/ Neuro-oncology advances	Han et al.	2022	Revisión sistemática	1b	Q1	Las imágenes de espectro basadas en la difusión como complemento de la RMN convencional conducen a un diagnóstico más temprano de la progresión tumoral del glioma de alto grado frente al efecto del tratamiento.
Scopus/Neuro-oncology	Jonh et al.	2019	Ensayo clínico	1b	Q1	Subregiones definidas por imágenes multimodales en el glioblastoma recién diagnosticado: impacto en la supervivencia general.
Scopus/ Neuro-oncology advances	Blobner et al.	2023	Estudio retrospectivo.	1b	Q1	<u>Importancia del diagnóstico molecular para la</u>

<u>toma de decisiones terapéuticas en el glioma recurrente.</u>						
Scopus/ Journal Neuro-oncology	Gatson et al	2020	Revisión retrospectiva	1b	Q1	Marcador de imagen temprana del glioblastoma progresivo: una ventana de oportunidad.
Scielo/ Revista Médica Clinica de Los Condes	Okuma et al.	2019	Revisión sistemática	1b	Q1	Evaluación de gliomas por técnicas avanzadas de resonancia magnética.
Scopus/ Neuro- oncology advances	Ballesteros et al.	2019	Artículo de revisión	2a	Q1	Valoración mediante resonancia magnética del Glioblastoma.
Google académico/ Revista Cubana de Investigaciones biomédicas	Torres et al.	2022	Revisión bibliográfica	3b	Q4	Inmunopatología del Glioblastoma Multiforme y su importancia en el ámbito clínico.
Google académico/ Progaleno-revista científico estudiantil	Díaz et al.	2020	Revisión sistemática	1b	Q1	Medios diagnósticos y tratamientos actuales del glioblastoma multiforme.

PubMed/ Jorunal of Neurology	Kanderi et al.	2022	Revisión sistemática	1b	Q1	Glioblastoma Multiforme.
Scopus/ Neuro-oncology practice	Noch et al.	2021	Revisión sistemática	1a	Q2	A case series of extraneural metastatic glioblastoma at Memorial Sloan Kettering Cancer Center.
PubMed/ Journal of oncology	Sierra et al.	2019	Revisión bibliográfica	3a	Q1	Comportamiento de los gliomas de alto grado en el servicio Neurocirugía de Matanzas. 2017-2019.
PubMed/ Frontiers in Oncology	Contreras et al.	2019	Revisión bibliográfica	3a	Q2	Epidemiología de los Tumores Cerebrales.
Scopus/ <u>Journal of Neuro-Oncology</u>	Matsui et al.	2023	Revisión bibliográfica	3a	Q1	Factores pronósticos para pacientes pediátricos, adolescentes y adultos jóvenes con gliomas de grado 4 sin DIPG: una experiencia institucional combinada contemporánea.
Scopus/Frontiers in Oncology	Liu et al.	2022	Ensayo clínico	1b	Q2	GNG12 como nuevo marcador molecular para el diagnóstico y tratamiento del glioma.

Web of science/Celda	Neftel et al.	2019	Revisión sistemática.	1b	Q1	Un modelo integrador de estados celulares, plasticidad y genética para Glioblastoma.
PubMed/Jama Oncology	Reardon et al.	2020	Ensayo clínico, aleatorizado.	1a	Q1	Efecto de nivolumab frente a bevacizumab en pacientes con glioblastoma recurrente.
Google Académico/Acta médica.	Pérez et al.	2022	Revisión bibliográfica	3b	Q1	Caracterización de los pacientes con diagnóstico de glioblastoma multiforme.
Scielo/ Neurociencias Journal	Grochans et al.	2022	Revisión bibliográfica	3b	Q1	Epidemiología del glioblastoma multiforme– Revisión de la literatura.
PubMed/ lancet Oncology	Herrliger et al.	2019	Ensayo clínico, aleatorizado.	1a	Q1	Tratamiento combinado con lomustina-temozolomida versus tratamiento estándar con temozolomida en pacientes con glioblastoma recién diagnosticado con promotor de MGMT metilado (CeTeG/NOA-09): un ensayo aleatorizado, abierto, de fase 3.
PubMed/ Clinical Cáncer Research	Nayak et al.	2021	Ensayo clínico	1b	Q1	Estudio aleatorizado de fase II y biomarcadores de pembrolizumab más

						bevacizumab versus pembrolizumab solo para pacientes con glioblastoma recurrente.
PubMed/Lancet Oncology	Lombardi et al.	2019	Ensayo clínico, aleatorizado multicentrico.	1a	Q1	Regorafenib comparado con lomustina en pacientes con glioblastoma recidivante (REGOMA): un ensayo multicéntrico, abierto, aleatorizado, controlado, de fase 2.
PubMed/Clin Cáncer Re.	Lassman et al.	2022	Ensayo clínico	1b	Q1	Estudio de fase II de la eficacia y seguridad del selinexor oral en el glioblastoma recurrente.
PubMed/Journal of experimental clinical cancer research.	Bota et al.	2022	Ensayo clínico, milimétrico	1a	Q1	Estudio de fase 2 de AV-GBM-1 (una vacuna de células dendríticas dirigidas a células iniciadoras de tumores) en pacientes con glioblastoma recién diagnosticados: evaluación de seguridad y eficacia.

PubMed/Journal Neuro-oncology	Fariña et al.	2020	Estudio observacional retrospectivo	1b	Q1	Resección del glioblastoma multiforme recurrente en pacientes de edad avanzada: un análisis pseudoaleatorio reveló un beneficio clínico
PubMed/ Journal Neuro-oncology	Sharma et al.	2019	Ensayo clínico	1b	Q1	Estudio de fase II de dovitinib en glioblastoma recidivante.
Scopus/ Journal of Neuro-Oncology	Quach et al.	2023	Ensayo clínico- retrospectivo.	1b	Q1	Tratamiento fotodinámico intersticial para el glioblastoma recién diagnosticado.
Scopus/ Journal of Neuro-Oncology	Giussani et al.	2023	Descriptivo	2b	Q2	Perilesional resection technique of glioblastoma: intraoperative ultrasound and histological findings of the resection borders in a single center experience
Scopus/ Neuro- Oncology Advances	Gallia et al.	2021	Ensayo clínico.	1b	Q1	Mebendazol y temozolomida en pacientes con gliomas de alto grado recién diagnosticados: resultados de un ensayo clínico de fase 1.

Scopus/ Neuro- Oncology Advances	Müller et al.	2021	Estudio de cohorte multicentrico.	1a	Q1	Momento de la cirugía de glioblastoma y resultados del paciente: un estudio de cohorte multicéntrico.
Web of science/Elsevier	Tulika et al.	2023	Ensayo clínico aleatorizado	1b	Q2	La quimioterapia guiada por ensayo con células madre del cáncer mejora la supervivencia de los pacientes con glioblastoma recidivante en un ensayo aleatorizado.
Web of Science/ New England Journal of Medicine	Stupp et al.	2019	Ensayo clínico	1b	Q1	Radioterapia más temozolomida concomitante y adyuvante para el glioblastoma.
Scielo/ Neuro- oncology	Sierra et al.	2019	Revisión sistemática	1c	Q1	Avances neuroquirúrgicos y biología molecular en el tratamiento del glioblastoma multiforme.
Web of science/ Neuro-oncology	Lim et al.	2022	Ensayo clínico	1a	Q1	Ensayo de fase III de quimiorradioterapia con temozolomida más nivolumab o placebo para

						recién diagnosticados glioblastomas con promotor MGMT metilado.
PubMed/Neurología Argentina	Ugarte et al.	2020	Estudio descriptivo	2b	Q4	Espectroscopia por resonancia magnética en pacientes con tumores gliales cerebrales.
Scielo/ Revista Argentina de Radiología	Surur et al.	2020	Estudio prospectivo	1c	Q4	Aportes de la espectroscopía por resonancia magnética en las lesiones cerebrales.
PubMed/ British journal of radiology	Laino et al.	2020	Ensayo clínico	1b	Q2	Imagen espectroscópica por resonancia magnética en gliomas: diagnóstico clínico y planificación de radioterapia.
Google Académico/ Lancet Oncology	Sgarbi et al.	2019	Revisión sistemática	1b	Q1	Aportes de la espectroscopia por resonancia magnética en la diferenciación entre metástasis encefálica única y glioma de alto grado.
PubMed/Neurosurgical review	Acerbi et al.	2021	Revisión bibliográfica	3b	Q1	Cirugía guiada por fluoresceína para los gliomas malignos: una revisión.

PubMed/ Neurosurgical review	Hohne et al.	2019	Estudio prospectivo	1c	Q1	Fluoresceína sódica en el tratamiento quirúrgico del glioblastoma multiforme recidivante.
PubMed/ British journal of neurosurgery	Koc et al.	2022	Estudio prospectivo	1c	Q3	Cirugía guiada por fluoresceína sódica en el glioblastoma multiforme: una evaluación prospectiva.

Nota: Fuente: Joselyn Natalia Cárdenas Estrella (2023)

3. Discusión

Principales alternativas de tratamiento del glioblastoma multiforme a través de la Medicina Basada en la Evidencia.

En un artículo publicado por Giussani et al, en el año 2023 titulado "Técnica de resección perilesional del glioblastoma: ecografía intraoperatoria y hallazgos histológicos de los bordes de resección en un solo centro", refiere que en tratamiento del glioblastoma consiste en la extirpación máxima del tumor, en este estudio participaron n=40 pacientes diagnosticados de glioblastoma y fueron operados mediante la técnica de disección perilesional en el Hospital San Gerardo entre 2018 y 2021. Como resultados se obtuvo que 34 pacientes correspondientes al 85% se les realizó una resección total macroscópica, y el 7,5% de los pacientes recibieron una resección subtotal y parcial, respectivamente. Durante la cirugía, se obtuvieron un total de 76 márgenes, de los cuales 51 (67.1%) estaban libres de tumor y 25 (32.9%) estaban infiltrados. La mediana de la Supervivencia Sin Progresión (SSP) fue de 13.4 meses, siendo de 15.3 meses en el grupo con resección total (GTR) y de 9.6 meses en el grupo con resección subtotal (STR-PR) (8).

A este ensayo se asemeja un estudio de cohorte multicéntrico publicado por Müller et al, en el año 2021 en el cual se incluyeron 1033 pacientes de los cuales 729 se sometieron a la resección y 304 a una biopsia ya sea porque no era un sitio seguro para extirpar el tumor completo. A 235 pacientes que representan el 23% se les practicó la cirugía a los 3 días, en comparación con 889 (86%) que se les hizo en un mes (9).

Dentro del panorama del tratamiento para el glioblastoma multiforme (GBM), la resección quirúrgica del tumor se establece como la norma de oro. Es crucial mencionar una técnica que ha revolucionado la identificación de la localización tumoral: el uso de fluoresceína. Acerbi et al. (2021) presentó un estudio que destaca

tres aplicaciones principales de la fluoresceína durante la cirugía de gliomas malignos (MG): la resección guiada por fluoresceína de las MG con iluminación de luz blanca, la resección guiada por fluoresceína de las MG con un microscopio quirúrgico equipado con un filtro dedicado para la fluoresceína y la microscopía confocal para el análisis histopatológico intraoperatorio de las MG. Los datos recopilados sugieren que esta técnica, la cirugía guiada por fluoresceína, es segura y efectiva, logrando una alta tasa de eliminación total en las MG (10).

Este hallazgo se respalda con la investigación de Hohne et al. (2019), que incluyó a 106 pacientes con GBM recurrente. Los resultados revelaron la presencia de una tinción fluorescente brillante en todos los pacientes, mejorando significativamente la visibilidad del tumor y facilitando la resección tumoral. En la resonancia magnética (RM) posoperatoria, 17 pacientes (16 %) aún mostraron tejido tumoral residual. Sin embargo, en 89 pacientes (84%) se logró una resección total macroscópica. Es importante destacar que no se reportaron eventos adversos en el período postoperatorio. Estos estudios demuestran la utilidad y seguridad de la cirugía guiada por fluoresceína como una técnica efectiva para la resección tumoral en pacientes con GBM (11).

Algo semejante ocurre en el estudio realizado por Koc et al. en 2019, se llevaron a cabo dos grupos: el grupo 1, compuesto por 47 pacientes a los que se les administró fluoresceína, y el grupo 2, con 33 pacientes a los que no se les aplicó fluoresceína. Los resultados revelaron una mediana de supervivencia de 43.9 semanas en los pacientes que recibieron fluoresceína, en comparación con las 41.8 semanas en el grupo que no la recibió. A pesar de estas diferencias, no se encontraron disparidades estadísticamente significativas en la supervivencia entre los dos grupos (12).

La radiocirugía estereotáxica implica administrar una dosis elevada de radiación a un área reducida de tejido cerebral, utilizando haces delgados de radiación generados por unidades de megavoltaje como el Acelerador Lineal o el Gamma Knife. Estos haces se aplican desde múltiples ángulos convergentes y conformados, lo que crea un alto gradiente de dosis y evita la irradiación innecesaria del tejido cerebral circundante. Esta técnica ha demostrado mejorar significativamente la supervivencia de los pacientes. Sin embargo, en comparación, ambas técnicas no difieren mucho en términos de cambios en la calidad de vida del paciente (12).

Quach et al, en su estudio sobre el tratamiento fotodinámico intersticial para el GBM revela que, 16 pacientes fueron tratados inicialmente con terapia fotodinámica intersticial (TFDI) como terapia local, seguida de quimiorradiación estándar. Se compararon retrospectivamente los resultados después de la TFD iPDT con los de una cohorte de 110 pacientes seleccionados positivamente, internamente, que fueron sometidos a resección tumoral completa seguida de quimiorradiación. La supervivencia libre de progresión fue de 16,6 meses con un valor $P= 0,04$ siendo clínicamente significativo en relación con la SG que fue de 28 meses con un valor $p= 0,07$ que no tiene relevancia clínica (13).

Como otras opciones terapéuticas que hoy en día se han venido poniendo a prueba en diversos ensayos clínicos, está el uso de fármacos principalmente la temozolomida y el bevacizumab los mismos que han demostrado una buena respuesta, pero que gracias a los avances de las investigaciones se empezó a combinar con otros fármacos como lo indica en un estudio realizado por Reardon et al. en 2020 en Boston, se evaluó la respuesta al combinar nivolumab y bevacizumab en pacientes con glioblastoma multiforme (GBM) recurrente. El estudio incluyó un total de 369 pacientes, divididos aleatoriamente en dos cohortes: 184 pacientes tratados con nivolumab y 185 pacientes tratados con bevacizumab. Además, se

analizó el estado de metilación del promotor MGMT, un indicador genético del tumor que puede predecir la respuesta al tratamiento. Se encontró que el promotor MGMT estaba metilado en el 23,4% de los pacientes tratados con nivolumab y en el 22,7% de los pacientes tratados con bevacizumab, mientras que el resto de los pacientes no mostraba metilación (14).

Después de un seguimiento de 9,5 meses, se comparó la mediana de la supervivencia general entre los dos grupos. Los resultados indicaron que la tasa de respuesta fue mayor en el grupo tratado con bevacizumab en comparación con el grupo tratado con nivolumab. Estos hallazgos sugieren que la combinación de bevacizumab podría ser más efectiva en pacientes con GBM recurrente, especialmente en aquellos con ciertas características genéticas específicas, como la metilación del promotor MGMT (14).

Contrariamente se publicó un estudio aleatorizado realizado por Nayak et al. en 2021, en el cual se evaluó la eficacia del pembrolizumab, tanto como monoterapia como en combinación con bevacizumab, en pacientes con glioblastoma recurrente. El estudio incluyó un total de 80 participantes con glioblastoma recurrente, que fueron asignados aleatoriamente a dos grupos: el grupo A recibió pembrolizumab junto con bevacizumab, mientras que el grupo B recibió pembrolizumab como monoterapia (15).

En el grupo A, que consistió en 50 pacientes, se observó una mediana de supervivencia general de 8,8 meses con un intervalo de confianza del 95%, y una tasa de supervivencia libre de progresión del 26%. Por otro lado, en el grupo B, compuesto por 30 pacientes, la mediana de supervivencia general fue de 10 meses, y la tasa de supervivencia libre de progresión fue del 6,7% (15).

Los resultados del estudio llevaron a la conclusión de que el pembrolizumab resultó ser ineficaz tanto como monoterapia como en combinación con bevacizumab

para el tratamiento del glioblastoma recurrente. Estos hallazgos indican que esta combinación de tratamientos no proporcionó beneficios significativos en términos de supervivencia y control de la progresión del tumor en comparación con otras opciones terapéuticas disponibles para los pacientes con glioblastoma recurrente (15).

En esta perspectiva se publicaron artículos que usaban temozolomida con otros biomarcadores, En el estudio de fase III realizado por Lim et al. en 2022, se encontró que la combinación de nivolumab, radioterapia (R) y temozolomida (TMZ) no produjo una mejora significativa en la supervivencia de los pacientes recién diagnosticados con glioblastoma multiforme (GBM) que tenían metilación indeterminada o metilación en el promotor MGMT. Los resultados del estudio indicaron que esta combinación de tratamiento no proporcionó beneficios significativos en términos de supervivencia para este grupo específico de pacientes con GBM (16).

Dicho de otra manera, el ensayo clínico titulado "Tratamiento combinado con lomustina-temozolomida versus tratamiento estándar con temozolomida en pacientes con glioblastoma recién diagnosticado con promotor de MGMT metilado (CeTeG/NOA-09)" realizado por Herrlinger et al. en 2019, se seleccionaron aleatoriamente 129 pacientes. De ellos, 66 recibieron temozolomida sola, mientras que el resto recibió la combinación de temozolomida y lomustina ($p=0,0492$). Los resultados indicaron que la quimioterapia con lomustina-temozolomida podría mejorar la supervivencia en comparación con el tratamiento estándar solo con temozolomida en pacientes recién diagnosticados con glioblastoma que presentan metilación del promotor de MGMT (17).

En comparación con el estudio anterior que evaluó el uso de lomustina, un estudio multicéntrico aleatorizado publicado por Lombardi et al. en 2019 comparó el uso de

Regorafenib con lomustina en pacientes con recurrencia de glioblastoma. En total, se seleccionaron 119 pacientes para recibir estos tratamientos, con una mediana de seguimiento de 15 meses. Al final del análisis, se observó que, de los 119 participantes, el 83% había fallecido, siendo un 71% del grupo de tratamiento con regorafenib y un 95% del grupo de lomustina. Esto sugiere que el tratamiento con regorafenib se asoció con una supervivencia significativamente mayor. En cuanto a los efectos adversos, se registró un 56% en el grupo de regorafenib y un 40% en el grupo de lomustina. En resumen, ambos estudios indican que la combinación de lomustina con ciertos biomarcadores puede aumentar la supervivencia de pacientes con glioblastoma multiforme (18).

En un estudio reciente llevado a cabo por Lassman et al. en 2022, se evaluó el uso de Selinexor oral en pacientes con varios tipos de tumores sólidos y hematológicos. Se encontró que la mediana de las concentraciones en los tumores extirpados de los pacientes que recibieron Selinexor antes de la cirugía fue de 105.4 nmol/L, con un rango que varió entre 39.7 nmol/L y 291 nmol/L. En los grupos B, C y D, se observaron tasas de supervivencia libre de progresión (SPL) del 10.7%, 7%, y 17% respectivamente, y además se registró una reducción del tumor del 28%. Sin embargo, se reportaron eventos adversos graves en 26 pacientes, representando el 34% del total de participantes, y lamentablemente, uno de estos eventos (1.3%) resultó en un desenlace fatal. Entre los efectos adversos más frecuentes relacionados con el tratamiento se incluyeron fatiga (61%), náuseas (59%), disminución del apetito (43%) y trombocitopenia (43%). Afortunadamente, estos efectos se pudieron controlar mediante cuidados de apoyo y ajuste de la dosis del tratamiento (19).

El estudio realizado por Gallia et al. se encuentra en la fase I de investigación y ha arrojado resultados prometedores en el tratamiento del glioblastoma. Según este estudio, la combinación de mebendazol y temozolomida ha mostrado una excelente

supervivencia en pacientes con glioblastoma. La supervivencia media fue de 21 meses, con un impresionante 41.7% de los pacientes sobreviviendo a los 2 años y un 25% a los 3 y 4 años. Además, se observó que los pacientes que recibieron el tratamiento durante un período más prolongado experimentaron significativamente una mayor supervivencia libre de progresión en comparación con aquellos que recibieron el tratamiento durante un tiempo más corto. Estos resultados preliminares sugieren un posible avance en el tratamiento del glioblastoma, aunque se necesita más investigación para confirmar estos hallazgos y determinar la eficacia a largo plazo de esta combinación de medicamentos (20).

El estudio llevado a cabo por Tulika et al. se enfocó en la quimioterapia guiada por células madre del cáncer para evaluar su impacto en la supervivencia de pacientes con glioma recurrente. Los resultados mostraron una supervivencia media de 9 meses, lo que indicó una mejora significativa en comparación con el grupo de control ($p=0.010$). Los pacientes tratados con quimioterapia guiada por células madre del cáncer también mostraron un riesgo significativamente reducido de mortalidad en comparación con el grupo de control, lo que sugiere que este enfoque terapéutico puede ser beneficioso para los pacientes con glioma recurrente (21).

En contraste, el estudio realizado por Stupp et al. en 2019 se centró en la combinación de radioterapia y temozolomida para el tratamiento del glioblastoma multiforme (GBM). En este estudio, se observó que los pacientes que fueron sometidos a cirugía citorrreductora y recibieron radioterapia junto con temozolomida tuvieron una supervivencia media de 14.6 meses. Por otro lado, cuando solo se utilizó radioterapia, la supervivencia se redujo a 12 meses. Estos resultados subrayan la importancia de la combinación de radioterapia y temozolomida en el tratamiento del GBM para mejorar la supervivencia de los pacientes (22).

4. Conclusiones

Es fundamental reconocer que el tratamiento de los tumores cerebrales requiere la colaboración interdisciplinaria y un enfoque integral para cubrir todas las necesidades del paciente. Según este análisis, el tratamiento estándar para el glioblastoma multiforme implica la extirpación máxima del tumor y la radioterapia adyuvante la misma que resulto eficaz al aplicar dosis altas de radiación aumentando la supervivencia de los pacientes con GBM recidivante luego de una cirugía. De la misma manera se demostró el beneficio en la sobrevida de los enfermos al realizar radiocirugía intraoperatoria y estereotáxica. Además, se han llevado a cabo ensayos clínicos que investigan nuevas estrategias terapéuticas, como la combinación de fármacos como temozolomida y bevacizumab, que han demostrado aumentar la supervivencia y ralentizar la progresión de la enfermedad. Se espera que en el futuro se encuentre un camino para detener la progresión tumoral y, finalmente, lograr una cura definitiva para el glioblastoma.

5. Contribución de los autores

JNCE: recolección de datos, análisis de resultados, discusión

LMTC: revisión final del capítulo de libro.

MDAEG: corrección y adaptación a la plantilla editorial

CSCL: corrección y adaptación a la plantilla editorial

SESR: corrección y adaptación a la plantilla editorial

6. Referencias Bibliográficas

1. Torres Rodríguez M, Murcia García K, Cruz Baquero C, & Infante Cruz A. Inmunopatología del Glioblastoma Multiforme y su importancia en el ámbito clínico. *Rev. Cienc Bioméd.* 2022; 11(2): 163- 178. <https://doi.org/10.32997/rcb-2022-3738>
2. Phuphanich S. Glioblastoma y astrocitoma maligno. *American Brain Tumor Association* [Internet]. 2019; 3-20. <https://n9.cl/h6w14y>
3. Coasaca-Torres J, Alzamora Jiménez A. Glioblastoma multiforme de larga sobrevida sin recurrencia, reporte de caso. [Artículo de Caso].2019;18 (2):81-87. <https://doi10.25176/rfmh.v18.n2.1290>.
4. Díaz-Ojeda J, Reyes-Tápanes M, Rodríguez-Sánchez L, Sierra-Benítez E. Medios diagnósticos y tratamientos actuales del glioblastoma multiforme. **Progaleño** [revista en Internet]. 2020;3(2). <https://n9.cl/6tjn3>
5. Tejada Solís S, Plans Ahicart G, Iglesias Lozano I, de Quintana Schmidt C, Fernández Coello A, Hostalot Panisello C, et al. Consenso sobre guías de tratamiento de los glioblastomas elaborado por el Grupo de Trabajo de Neurooncología (GTNO) de la SENE. *Neurocir (Engl Ed)* [Internet]. 2020;31(6):289–98. <https://n9.cl/3cgli>
6. Sinning O, Fariña B, Valenzuela M Raúl, Bennett C, Riveros P, Torres Francisco et al. Consenso Chileno Para el Diagnóstico y Tratamiento De Gliomas del Adulto. *Rev. chil. neuro-psiquiatr.* 2022; 60(1): 102-115. <https://n9.cl/ftht4>
7. González C, Martínez-Tlahuel J, Juárez A, Arellano A. Tratamiento del paciente con glioblastoma multiforme: nuevas alternativas para el abordaje multidisciplinario, enero 2020. <https://n9.cl/oig21>
8. Giussani, C., Carrabba, G., Rui, C.B. *et al.* Técnica de resección perilesional del glioblastoma: ecografía intraoperatoria y hallazgos histológicos de los

- bordes de la resección en una sola experiencia de centro. *J Neurooncol* 161, 625–632 (2023). <https://doi-org.vpn.ucacue.edu.ec/10.1007/s11060-022-04232-z>
9. Müller DMJ, De Swart ME, Ardon H, Barkhof F, Bello L, Berger MS, et al. Timing of glioblastoma surgery and patient outcomes: a multicenter cohort study. *Neurooncol Adv* [Internet]. 2021;3(1). <http://dx.doi.org/10.1093/noajnl/vdab053>
 10. Acerbi F, Cavallo C, Broggi M, Cordella R, Anghileri E, Eoli M, et al. Fluorescein-guided surgery for malignant gliomas: a review. *Neurosurg Rev* [Internet]. 2019;37(4):547–57. <http://dx.doi.org/10.1007/s10143-014-0546-6>
 11. Höhne J, Schebesch K-M, de Laurentis C, Akçakaya MO, Pedersen CB, Brawanski A, et al. Fluorescein sodium in the surgical treatment of recurrent glioblastoma multiforme. *World Neurosurg*. 2019;125:58–64. <http://dx.doi.org/10.1016/j.wneu.2019.01.024>
 12. Koc K, Anik I, Cabuk B, Ceylan S. Fluorescein sodium-guided surgery in glioblastoma multiforme: a prospective evaluation. *Br J Neurosurg*. 2008;22(1):99–103. <http://dx.doi.org/10.1080/02688690701765524>
 13. Quach, S., Schwartz, C., Aumiller, M. *et al.* Terapia fotodinámica intersticial para el glioblastoma recién diagnosticado. *J Neurooncol* **162**, 217–223 (2023). <https://doi-org.vpn.ucacue.edu.ec/10.1007/s11060-023-04284-9>
 14. Reardon DA, Brandes AA, Omuro A, Mulholland P, Lim M, Wick A, et al. Effect of nivolumab vs bevacizumab in patients with recurrent glioblastoma: The CheckMate 143 phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* [Internet]. 2020;6(7):1003. <http://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.1024>
 15. Nayak L, Molinaro AM, Peters K, Clarke JL, Jordan JT, de Groot J, et al. Randomized phase II and biomarker study of pembrolizumab plus

- bevacizumab versus pembrolizumab alone for patients with recurrent glioblastoma. Clin Cancer Res. 2021;27(4):1048–57. <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-20-2500>
16. Lim M, Weller M, Idbaih A et al. Ensayo de fase III de quimiorradioterapia con temozolomida más nivolumab o placebo para recién diagnosticados glioblastomas con promotor MGMT metilado. Neuro-Oncology. 2022; 24: 1935-1949. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noac116>.
17. Herrlinger U. Tratamiento combinado con lomustina-temozolomida versus tratamiento estándar con temozolomida en pacientes con glioblastoma recién diagnosticado con promotor de MGMT metilado (CeTeG/NOA-09): un ensayo aleatorizado, abierto, de fase 3 [Internet]. Lancet Oncology. 2019 [citado 2023 de octubre de 14]. Disponible en: <https://ichgcp.net/es/clinical-trials-registry/NCT01149109>
18. Lombardi G, De Salvo GL, Brandes AA, Eoli M, Rudà R, Faedi M, et al. Regorafenib compared with lomustine in patients with relapsed glioblastoma (REGOMA): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2019;20(1):110–9. [http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045\(18\)30675-2](http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045(18)30675-2)
19. Lassman AB, Wen PY, van den Bent MJ, Plotkin SR, Walenkamp AME, Green AL, et al. A phase II study of the efficacy and safety of oral selinexor in recurrent glioblastoma. Clin Cancer Res. 2022;28(3):452–60. <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-21-2225>
20. Gallia GL, Holdhoff M, Brem H, Joshi AD, Hann CL, Bai R-Y, et al. Mebendazole and temozolomide in patients with newly diagnosed high-grade gliomas: results of a phase 1 clinical trial. Neurooncol Adv. 2021;3(1). <http://dx.doi.org/10.1093/noajnl/vdaa154>
21. Tulika R, Sengupta S, Glantz MJ, Green RM, Yu A, Aregawi D, et al. Cancer stem cell assay-guided chemotherapy improves survival of patients with

recurrent glioblastoma in a randomized trial. *Cell Rep Med.* 2023;4(5):101025. Disponible en:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.xcrm.2023.101025>

22. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, Belanger K, Brandes AA, Marosi C, Bogdahn U, Curschmann J, Janzer RC, Ludwin SK, Gorlia T, Allgeier A, Lacombe D, Cairncross JG, Eisenhauer E, Mirimanoff RO; Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer, Tumores Cerebrales y Grupos de Radioterapia; Grupo de Ensayos Clínicos del Instituto Nacional del Cáncer de Canadá. Radioterapia más temozolomida concomitante y adyuvante para el glioblastoma. *N Engl J Med.* 2019 10; 352(10):987-96. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043330>

INDICE DE AUTORES

A

Alvarez Naspud Nathaly Mariana

Médico general

nathalyta.an@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-2044-746X>

Azogues, Ecuador.

B

Bajaña Huilcapi Cynthia Katuska

Médica Intensivista Hospital General Babahoyo "IESS", Magister en Gerencia en Salud

<https://orcid.org/0000-0003-3490-975X>

dracynthiabh@gmail.com

Bustos Gomezcoello Helen Betzabe

Universidad Católica de Cuenca

helenbusg@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-6591-8216>

Azogues, Ecuador.

C

Calle León Richye Santiago

Médico general

richicallesantiago1930@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-2699-4472>

Azogues, Ecuador

Cárdenas Estrella Joselyn Natalia

Médico general por la Universidad Católica de Cuenca

jossynaty85@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-3758-5105>

Azogues, Ecuador.

Libro 4. Ciencias de la Salud

Castillo Peñafiel Flor Sofía

Universidad Católica de Cuenca

sc464024@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-3158-9730>

Azogues, Ecuador.

Celdo Suña Cristian Adrián

Médico general

caceldos70@est.ucacue.edu.ec

<https://orcid.org/0000-0002-2239-8772>

Azogues, Ecuador.

Celdo Suña Víctor Alfredo

Universidad Católica de Cuenca

victor.celdo@est.ucacue.edu.ec

<https://orcid.org/0000-0003-4816-295X>

Azogues, Ecuador.

Crespo Loyola Cristina Salome

Médico general por la Universidad Católica de Cuenca

criscrespo15@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-3380-0146>

Azogues, Ecuador.

Cuenca Rivera Ginger Edith

Médico general

ginger.cuenca12@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-3525-7255>

Azogues, Ecuador.

D

Duque García Liena

Especialista en Imagenología/Radiología, responsable de Servicio de Imágenes,

Hospital General Liborio Panchana Sotomayor

lienaduquegarcia@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0007-5872-8458>

Salinas, Santa Elena.

E

Estrella González María de los Ángeles

Directora de la carrera de Enfermería, Universidad Católica de Cuenca

maestrellag@ucacue.edu.ec

<https://orcid.org/0000-0001-7170-7888>

Azogues, Ecuador.

F

Fernández Martínez Rogelio

Especialista en Neurocirugía., Hospital general IESS Babahoyo.

rogeliofernandezmartinez@gmail.com,

<https://orcid.org/0000-0003-2522-6949>

Salinas, Santa Elena.

G

García Guaman Luis David

Médico General por la Universidad Católica de Cuenca

ldavidgg@hotmail.com.

<https://orcid.org/0000-0003-3137-5238>

Cañar, Ecuador

I

Ibujes David Alejandra Nicole

Médico General por la Universidad Católica de Cuenca

alejandra.ibujes@gmail.com.

<https://orcid.org/0009-0002-8743-601X>

Cañar, Ecuador.

J

Jaigua Gualpa Jenny Patricia

Universidad Católica de Cuenca

jpjaigua2015@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-5535-5501>

Azogues, Ecuador.

Jaime Tito Josselyn Dayana

Universidad Católica de Cuenca

dayajossejaime@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-9957-3962>

Azogues, Ecuador.

M

Molina Verdugo Jimmy Javier

Médico General por la Universidad Católica de Cuenca

jimmymolina2000@gmail.com.

<https://orcid.org/0000-0001-5038-6800>

Cañar, Ecuador.

O

Ochoa Valdez Marco Alexander

Universidad Católica de Cuenca

marco.ochoa@est.ucacue.edu.ec

<https://orcid.org/0009-0005-2958-5967>

Azogues, Ecuador.

R

Rambay Ayala Francisco Antonio

Médico Residente/UCI Hospital General Babahoyo "IESS", Magister en Medicina
Ocupacional

<https://orcid.org/0000-0002-7405-1869>

ciscoantonio20@gmail.com

Rivas Palacios Jhosue Israel

Médico general por la Universidad Católica de Cuenca

josueirp199@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0008-0949-2917>

Azogues, Ecuador.

Romero Guillen Martin

Especialista en Neurocirugía, Hospital general Liborio Panchana Sotomayor

martinromeroguillen@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0007-3972-2472>

Salinas, Santa Elena.

S

Sacta Rivera Dayana Estefanía

Médico general por la Universidad Católica de Cuenca

dayanasacta99@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-3897-1094>

Azogues, Ecuador.

Saldarriaga Basurto Bryan Stalin

Médico general

bryanrayo26@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-8912-4223>

Azogues, Ecuador.

T

Torres Criollo Larry Miguel

Docente, Universidad Católica de Cuenca, Carrera de Medicina, sede Azogues;

larry.torres@ucacue.edu.ec

<https://orcid.org/0000-0002-5321-7516>

Azogues, Ecuador.

Torres Naspud María Cristina

Médico general por la Universidad Católica de Cuenca

tititorres899@gmail.com.

<https://orcid.org/0000-0001-5026-2533>

Cañar, Ecuador.