

**GACETA MÉDICA DE MÉXICO**

**ARTÍCULO ESPECIAL**

# **Primer consenso mexicano sobre recomendaciones de la atención multidisciplinaria del paciente con glioblastoma multiforme (GBM). Grupo Interdisciplinario Mexicano de Investigación en Neurooncología (GIMINO)**

Miguel Ángel Celis<sup>1\*</sup>, Marco Antonio Alegría-Loyola<sup>4</sup>, Alberto González-Aguilar<sup>1</sup>, Jorge Martínez-Tlahuel<sup>2</sup>, Dan Green-Renner<sup>3</sup>, Gervith Reyes-Soto<sup>2</sup>, Alfonso Arellano-Reynoso<sup>1</sup>, Jesús Manuel Flores-Castro<sup>2</sup>, Sergio Moreno-Jiménez<sup>1,3</sup>, María Adela Poitevin-Chacón<sup>3</sup>, Bernardo Cacho-Díaz<sup>2</sup>, Eduardo Olvera-Manzanilla<sup>2</sup>, Ana Ruth Díaz-Victoria<sup>1</sup>, Erika Aguilar-Castañeda<sup>1</sup>, Martín Granados-García<sup>2</sup>, Josana Rodríguez-Orozco<sup>2</sup>, Roberto Herrera-Goepfert<sup>2</sup> y Miguel Ángel Álvarez-Avitia<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, México, D.F., México; <sup>2</sup>Instituto Nacional de Cancerología (INCan), México, D.F., México; <sup>3</sup>Centro Médico ABC, México; <sup>4</sup>Academia Mexicana de Neurología A.C., México, D.F., México

## **Resumen**

*El GBM es uno de los tumores más agresivos y con peor pronóstico del sistema nervioso central. Los tratamientos aplicados hasta el momento han logrado aumentar sensiblemente la supervivencia de estos pacientes, dependiendo de la edad, el estado cognitivo y la autonomía de los propios individuos. En función de estos parámetros se realiza tanto el tratamiento inicial como en la recurrencia, así como el seguimiento de la enfermedad mediante estudios de imagen. Una vez que el paciente entra en fase terminal y se suspenden los tratamientos curativos, se ha de garantizar el respeto a la voluntad anticipada y el desarrollo y aplicación de las terapias paliativas.*

**PALABRAS CLAVE:** Glioblastoma multiforme. Astrocytoma grado IV. Bevacizumab. Tumor cerebral maligno.

## **Abstract**

*Glioblastoma multiforme is one of the most aggressive central nervous system tumors and with worse prognosis. Until now, treatments have managed to significantly increase the survival of these patients, depending on age, cognitive status, and autonomy of the individuals themselves. Based on these parameters, both initial or recurrence treatments are performed, as well as monitoring of disease by imaging studies. When the patient enters the terminal phase and curative treatments are suspended, respect for the previous wishes of the patient and development and implementation of palliative therapies must be guaranteed. (Gac Med Mex. 2015;151:403-15)*

**Corresponding author:** Miguel Ángel Celis, macelis@yahoo.com.mx

**KEY WORDS:** Glioblastoma multiforme. Brain malignant neoplasms. Brain tumor. Bevacizumab. Astrocytoma Grade IV.

**Correspondencia:**

\*Miguel Ángel Celis  
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía  
Manuel Velasco Suárez  
Av. Insurgentes Sur, 3877  
Col. Barrio La Fama, Del. Tlalpan, C.P. 14269, México, D.F.  
E-mail: macelis@yahoo.com.mx

Fecha de recepción en versión modificada: 06-10-2014  
Fecha de aceptación: 20-10-2014

## Introducción

El GBM es el tumor primario más frecuente del encéfalo; su principal característica es la diferenciación astrocítica predominante, aunque las formas secundarias de GBM pueden ser el resultado de la transformación de tumores astrocitarios, oligodendrogliales o mixtos.

Éste es el primer problema con el que nos encontramos al abordar los tumores primarios del sistema nervioso, ya que la clasificación morfológica parece no ser lo suficientemente satisfactoria como para entender la biología de los tumores y conocer de antemano las implicaciones terapéuticas y el pronóstico en cada caso.

La definición histopatológica del GBM sigue, sin embargo, los criterios propuestos por la Organización Mundial de la Salud (OMS), que lo define como «el tumor primario de encéfalo más frecuente con diferenciación astrocítica predominante». Está caracterizado fundamentalmente por atipia, pleomorfismo, actividad mitótica, trombosis vascular, proliferación microvascular y necrosis.

El glioblastoma maligno ocupa un porcentaje muy importante de las neoplasias intracraneanas, si bien no hay una casuística establecida. A día de hoy se sabe que el glioblastoma representa el 12-15% de las neoplasias intracraneanas y el 60-75% de los tumores astrocíticos.

La prevalencia de glioblastoma en EE.UU. y Europa es de 3-4 casos nuevos por cada 100.000 habitantes por año, aunque estos datos pueden variar según los países. En el caso de EE.UU., por ejemplo, el número de nuevos casos se sitúa en 2.96, mientras que en Suiza está en torno a 3.55. Un estudio poblacional realizado en Zúrich (Suiza) informó de un pico de incidencia de glioblastoma a los 61.3 años, y también se vio que más del 80% de los pacientes afectados eran mayores de 50 años. Por otro lado, sólo el 1% de las personas diagnosticadas con glioblastoma tenían menos de 20 años. Este estudio también concluyó que este tipo de tumor era más frecuente en hombres que en mujeres<sup>1</sup>.

El glioblastoma se puede presentar de dos maneras: primario, sin lesiones precursoras evidentes, o secundario, a partir de la transformación de un tumor glial difuso de grado menor.

Es característico de este tipo de tumor que, debido a su naturaleza infiltrativa y a las relaciones funcionales cerebrales, no pueda ser extraído del todo; debido

a su alta capacidad de extenderse, la supervivencia es menor a un año en el 50% de los casos.

La supervivencia, una vez que se ha realizado el diagnóstico de glioblastoma primario o secundario, es similar, aunque en estos últimos la supervivencia total depende del grado de lesión original que dio lugar al glioblastoma.

Si analizamos los aspectos relacionados con la genética del tumor, observamos que se da una gran cantidad de mutaciones; por un lado, se ganan factores oncogénicos y, por otro, se pierden factores protectores de oncogenes. La lista de mutaciones genéticas es extensa, tanto en el caso del glioblastoma primario como en el del glioblastoma secundario.

Respecto a la localización del glioblastoma, puede observarse en la región subcortical, en cualquiera de los dos hemisferios. La localización del tumor varía según la región del cerebro: en el 31% de los casos se encuentra en el lóbulo temporal; en el 24%, en el lóbulo parietal; en el 23%, en el lóbulo frontal, y en el 16%, en el lóbulo occipital. La presencia del glioblastoma en el área frontotemporal también es frecuente.

A partir de la localización original, el tumor infiltra a través de los tractos de la sustancia blanca y, por medio del cuerpo calloso, invade el hemisferio contralateral. En niños no es raro que el glioblastoma se localice en los ganglios basales y el tálamo. Otras localizaciones raras del tumor son los ventrículos, el tallo, el cerebelo y la médula espinal, que corresponden a regiones excepcionales en donde puede encontrarse el glioblastoma.

El cuadro clínico de los pacientes afectados con glioblastoma es variado. Varios de los signos que pueden presentar son consecuencia de la hipertensión intracraneana (cefalea, náuseas, vómitos, alteraciones del estado de alerta) o de la afectación locorregional por compresión, invasión y edema (crisis convulsivas, déficit neurológico, cambios de las funciones mentales superiores o cualquier otro dato de focalización neurológica).

## Evaluación clínica del paciente con glioblastoma

La evaluación clínica de los pacientes afectados por glioblastoma se realiza de forma integral tomando en cuenta el examen físico general, neurológico y de las funciones mentales superiores.

Cuando el paciente se presenta con datos de hipertensión intracraneana, se debe realizar un abordaje rápido y eficiente con el fin de asegurar el bienestar

del paciente, ofreciéndole estudios auxiliares de diagnóstico y medidas terapéuticas tempranas.

Tras el establecimiento de estas medidas, puede observarse una mejoría del estado clínico del paciente tanto en los datos de hipertensión intracraneana como en los de focalización neurológica, por lo que la evaluación del paciente debe ser dinámica en función de la respuesta, o no, al manejo inicial.

Con la mejoría del estado clínico del paciente se puede pasar a la indicación de estudios más complejos, como la valoración neuropsicológica, los estudios del lenguaje o los estudios en los que la participación del paciente sea definitiva, como la resonancia magnética (RM) funcional.

Cuanto más completo sea el estudio de un paciente, mejores datos se tendrán para hacer una propuesta terapéutica y más datos para proyectos de investigación.

El estado general del paciente se reporta de manera consensuada en base al índice de Karnofsky (IK); también de manera consensuada se considera que un paciente en «buenas condiciones» es aquél que presenta un índice superior a 70, o tiene un puntaje en la escala *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de 0 a 1, lo que significa que conserva su autonomía y puede desarrollar sus actividades cotidianas con normalidad<sup>29,30</sup>.

## Evaluación clínica y seguimiento

La evaluación clínica neurológica es la base de la evaluación del estado del paciente portador de una lesión tumoral. De ésta se desprenden el estado funcional y la calidad de vida. La evaluación neurológica debe registrarse de manera objetiva, además de las escalas antes mencionadas de desempeño y estado general.

Los pacientes deben someterse también a una encuesta sobre calidad de vida y a un examen sobre aspectos neurocognitivos, es decir, hay que evaluar aquellas manifestaciones neurocognitivas relacionadas con el estado pretratamiento y posterior a todas las modalidades del tratamiento complementario<sup>3,4</sup>.

El objetivo es doble: por una parte, evaluar la calidad de vida con la progresión de la enfermedad (PE) y el tratamiento complementario y, por otra, evaluar el estado neurocognitivo del paciente. Para realizar esta evaluación clínica y el seguimiento, contamos con una batería de evaluación neurocognitiva, en la que se realizan pruebas como la de Hopkins, el *trail making test* o la examinación de afasia multilingüal.

## Perfiles de tratamiento

En la elección del tratamiento, resulta fundamental realizar una diferenciación en función de la edad, el estado de desempeño del paciente (IK), su estado médico general, tamaño y localización de la lesión, las posibilidades de resección máxima segura y la voluntad del paciente de acuerdo con las probabilidades supervivencia y los riesgos funcionales.

## Consideraciones quirúrgicas

En el tratamiento del glioblastoma la cirugía tiene tres objetivos:

- Fuente de muestra para el estudio histopatológico. Ya sea por medio de cirugía abierta o de biopsia guiada por navegación o estereotaxia (mínima invasión), se debe procurar la obtención de material útil (en cantidad y calidad) para el diagnóstico histopatológico. En el caso de biopsias por mínima invasión, se debe procurar realizar la toma de los sitios que, de acuerdo con los estudios imagen, más información darán sobre la naturaleza de la lesión biopsiada. Se debe evitar la toma de muestras de áreas con necrosis, áreas con edema cerebral, áreas cercanas al espacio subaracnoideo o cualquier área cuyo compromiso directo o por sangrado ponga en riesgo la vida y función del paciente. Es de gran importancia la participación de todos los miembros del grupo multidisciplinario de neurooncología en la selección de la mejor región a biopsiar.
- Disminución de la presión intracraneana y de la compresión sobre las estructuras cerebrales adyacentes. Cuando el efecto compresivo de la lesión compromete la vida o la función del paciente, está indicada la resección de la misma. Está demostrado que la cirugía puede, y debe, ofrecer una mejoría de las condiciones del paciente respecto a la sola realización de biopsia por mínima invasión<sup>28,7,8</sup>. La mejoría de las condiciones clínicas del paciente por medio de la cirugía, así como la reducción del tamaño de la lesión, le permiten tener acceso a otros métodos terapéuticos complementarios con mejores oportunidades de respuesta a los mismos<sup>27</sup>.
- Mejoría del pronóstico de supervivencia total. Bajo el término resección máxima segura se encuentra comprendido el concepto de hacer la resección de la mayor cantidad de tumor posible preservando la función del paciente. Una resección

agresiva a expensas del deterioro clínico y funcional del paciente no está justificada. Hay que realizar los estudios necesarios y utilizar las técnicas quirúrgicas necesarias para conseguir este objetivo. Se debe discutir de manera multidisciplinaria las probabilidades de resección y el tipo de preparación y abordaje para lograr dicha meta. En caso de no contar con los recursos tecnológicos y humanos necesarios, se referirá al paciente a un centro que cuente con ellos.

Los datos que hacen suponer que es necesario realizar un abordaje funcional diagnóstico y terapéutico de la lesión son:

- Cercanía con áreas elocuentes (motora, lenguaje, sensitiva, visual).
- Datos de focalización neurológica del paciente.
- Localización profunda de la lesión (núcleos de la base, ventrículos, tallo cerebral).

## Tratamiento primario del glioblastoma

### Pacientes menores de 70 años con autonomía (IK > 70)

#### Resección del tumor

La elección del tratamiento de los pacientes menores de 70 años se realiza en base a las recomendaciones de las guías americanas<sup>5</sup>. En primer lugar, se practica la escisión o resección quirúrgica de la manera más extensa posible. Aunque hace años se ponía en duda el impacto pronóstico de la cirugía<sup>6</sup>, diversos estudios confirman que en gliomas de grado alto la cirugía extensa está relacionada con un mejor pronóstico<sup>7-9</sup>.

De manera posterior a la cirugía, se puede seguir la recomendación 2B (no estándar), con el relleno de la cavidad postoperatoria con tabletas de carmustina<sup>10</sup>. Este paso se realiza sólo en aquellos pacientes en los que la resección quirúrgica se haya podido realizar de manera completa. No se lleva a cabo en pacientes con resección quirúrgica parcial, puesto que pueden ocurrir problemas relacionados con edema cerebral que conducirían al aumento de la presión intracraneana.

#### Tratamiento complementario del glioblastoma

De forma posterior a la cirugía, en pacientes menores de 70 años que presenten un IK superior al 70%, el tratamiento farmacológico a practicar se determina

en base a los resultados del trabajo clásico de Stupp, et al. de 2009<sup>12</sup>, en el que se daban a conocer los resultados de un estudio clínico de fase III internacional, multicéntrico, abierto, aleatorizado y controlado. Las conclusiones de este trabajo permitieron definir el considerado como el tratamiento estándar en pacientes con glioblastoma menores de 70 años y con una autonomía adecuada, según los resultados del IK. En el estudio, los participantes fueron divididos en dos brazos: el primero fue tratado con radioterapia y el segundo, con radioterapia concomitante con temozolomida, a dosis de 75 mg/m<sup>2</sup>, y posteriormente con seis ciclos de temozolomida a dosis de 150-200 mg/m<sup>2</sup>.

El impacto de este estudio permitió observar una mejoría en la supervivencia de los pacientes del segundo brazo de tratamiento (14.6 vs. 12.1 meses). Aunque esta mejoría no fue muy grande, la elección de este tratamiento como estándar se debe a que las conclusiones del estudio de Stupp, et al. arrojaron otros resultados importantes. Por un lado, el 1% de los pacientes que siguieron este tratamiento continuaban vivos a los cinco años del diagnóstico de glioblastoma, mientras que, por otro lado, se consiguió la supervivencia del 25% de los pacientes transcurridos dos años. Además, el impacto en la supervivencia fue mayor en los pacientes que presentaron metilación en el promotor de la *O6-methylguanine-DNA-methyltransferase* (MGMT)<sup>13</sup>.

#### Terapias antiangiogénicas como tratamiento primario

Otra de las posibilidades estudiadas en los últimos tiempos ha sido la de usar tratamientos cuyo blanco farmacológico se dirige a la detención de la angiogénesis. En particular, el estudio AVAGLIO es un ensayo clínico de fase III, multicéntrico, internacional y aleatorizado, que ha mostrado buenos resultados en pacientes con glioblastoma de reciente diagnóstico<sup>31,32</sup>. Los pacientes participantes en el estudio fueron divididos de manera aleatoria en dos brazos de tratamiento. En el primero, recibieron la terapia estándar establecida en el estudio de Stupp, et al., junto con placebo, a una dosis de 10 mg/kg intravenosos (iv.) cada dos semanas, para continuar con un tratamiento con placebo durante tres semanas más. El segundo brazo siguió el tratamiento estándar de Stupp, et al., junto con una dosis concomitante de bevacizumab de 10 mg/kg iv. cada dos semanas, para continuar con el tratamiento con este fármaco durante tres semanas más.

Los resultados obtenidos demostraron una mejoría en la supervivencia libre de progresión (SLP) de los pacientes, así como en los parámetros asociados con la calidad de vida, en buena parte por la reducción del uso de esteroides asociada al tratamiento con bevacizumab. Sin embargo, no se observó una mejoría global de la supervivencia, por lo que, según las guías americanas, ha de considerarse como una terapia alternativa en algunos casos, pero no se debería tomar como el tratamiento estándar<sup>31-33</sup>.

Actualmente, el bevacizumab se recomienda tanto en el tratamiento del glioblastoma recién diagnosticado como en la terapia del glioblastoma recurrente. En el primer caso, la dosis de Avastin, en combinación con temozolomida y radioterapia durante seis semanas, es de 10 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada dos semanas. Tras interrumpir el tratamiento durante cuatro semanas, se reinicia la terapia de bevacizumab (10 mg/kg de peso corporal administrados una vez cada dos semanas) en combinación con temozolomida hasta seis ciclos con una duración de cuatro semanas. Después de completar estos seis ciclos de tratamiento, se sigue administrando Avastin (15 mg/kg de peso corporal administrados una vez cada tres semanas) como agente en monoterapia, hasta la PE.

Bevacizumab también está indicado en el tratamiento del glioblastoma recurrente, a una dosis de 10 mg/kg de peso corporal administrados una vez cada dos semanas o 15 mg/kg de peso corporal administrados una vez cada tres semanas. En este caso, se recomienda mantener el tratamiento con Avastin hasta la PE subyacente.

### **Pacientes mayores de 70 años**

#### **Pacientes mayores de 70 años con IK > 70**

En el caso del tratamiento de pacientes con edad avanzada que conserven su autonomía (es decir, que presentan una puntuación IK superior a 70), la terapia estándar sigue la propuesta derivada del estudio clínico RSP/ANOCEF<sup>14</sup> (ensayo en fase III, nacional, multicéntrico, aleatorio, abierto y controlado). Se recomienda seguir este tratamiento además si el glioblastoma ha sido diagnosticado de manera reciente.

La base de la terapia estándar de estos pacientes utiliza radioterapia (50 Gy); sin la necesidad de agregar temozolomida en el tratamiento, los individuos participantes en este estudio tuvieron una mejoría en la supervivencia<sup>14</sup>.

Otros ensayos clínicos valoraron la posibilidad de reducir la radioterapia empleada (en el caso estándares de 60 Gy). Un estudio clínico en fase III realizado en Canadá, nacional, multicéntrico, aleatorizado, abierto y controlado, que reclutó a personas mayores de 60 años con IK > 50, evaluó, como brazos de tratamiento, utilizar radioterapia 60 Gy en 30 sesiones, por un lado, y, por otro, 40 Gy en 15 sesiones<sup>15</sup>. Los resultados no mostraron diferencias significativas en términos de supervivencia entre los dos grupos de tratamiento y los requerimientos de esteroides fueron menores en el grupo sometido al curso acelerado de radioterapia.

Un segundo estudio clínico realizado por el grupo NORDIC (fase III, internacional, multicéntrico, aleatorizado, abierto y controlado) reclutó a pacientes mayores de 60 años para probar tres opciones de terapia: 60 Gy en 30 sesiones, 34 Gy en 10 sesiones y seis ciclos de temozolomida. Los resultados de este estudio, en el que se comparó el uso estándar de radioterapia con la utilización hipofraccionada de radioterapia frente a temozolomida, tampoco mostraron diferencias significativas. Lo que está claro es que en este tipo de pacientes el tratamiento estándar se basa fundamentalmente en la radioterapia<sup>34</sup>.

#### **Pacientes mayores de 70 años con IK < 70**

En el caso de individuos mayores de 70 años sin autonomía propia (IK < 70) el tratamiento será diferente al de los casos citados anteriormente. De manera convencional, la terapia estándar se basaba únicamente en cuidados paliativos. Sin embargo, en la actualidad, parece que el tratamiento más adecuado consiste en utilizar temozolomida. El uso de esta quimioterapia ofrece una supervivencia global de seis meses; además, en el 25% de los casos los pacientes recuperan su autonomía<sup>34</sup>.

### **Otras alternativas de quimioterapia**

Existen otras alternativas de fármacos de quimioterapia que pueden ser consideradas. Por ejemplo, el protocolo combinado de procarbazina, lomustina y vincristina (PCV)<sup>16</sup>, utilizado en el tratamiento del glioma anaplásico, es considerado como la alternativa más favorable, aunque la lomustina no se pueda conseguir de manera directa en México.

Otra alternativa terapéutica estudiada, que resulta interesante desde el punto de vista de los costos económicos del tratamiento, consiste en el uso de carboplatino<sup>17</sup>.

Los malos resultados del estudio (respuesta parcial [RP] del 12%, estabilización del 19% de los pacientes o PE en el 69% de los casos) hacen que, a pesar de que pueda situarse como tratamiento alternativo, sea preferible la utilización del protocolo PCV.

## Seguimiento del tratamiento

Los pacientes en tratamiento complementario deben ser seguidos por medio de revisiones clínicas, estudios de RM y laboratorio y, en casos especiales, estudios de tomografía por emisión de positrones (PET). El seguimiento se inicia con la RM de control postoperatorio (véase el apartado de evaluación por neuroimagen), que es de suma utilidad para calcular el volumen residual de la lesión tras la realización de la cirugía. Posteriormente los pacientes deberán ser evaluados con RM no multimodal cada 2-3 meses para conocer la respuesta al tratamiento y evaluar el comportamiento del tumor.

Mientras los pacientes se encuentren bajo tratamiento con quimioterapia, deberán ser evaluados clínicamente y por medio de estudios de laboratorio antes de cada una de las dosis de quimioterapia (cada 3-4 semanas), con la finalidad de evaluar la ausencia de efectos secundarios provocados por la quimioterapia.

En caso de que haya dudas acerca del comportamiento de la lesión por medio de los estudios de RM de rutina, se puede indicar la realización de una RM multimodal que incluya las secuencias de difusión, perfusión (rCBV) y espectroscopia de las zonas dudosas a evaluar. Además, se puede complementar la información de la actividad metabólica de la lesión con el uso de PET con fluorotimidina o metionina, todo ello con la finalidad de esclarecer la naturaleza de las captaciones de contraste en la secuencia de T1 o las zonas de hipointensidad en la secuencia de T2.

Siempre es recomendable realizar una evaluación multidisciplinaria de neurooncología en los casos de controversia para determinar, mediante consenso, el tipo de evolución del tumor y la conducta terapéutica seguir.

## Tratamiento secundario del glioblastoma mediante radioterapia

### Radioterapia para pacientes menores de 70 años

La radioterapia es un tratamiento que se ha aplicado desde la década de 1970, una vez completada la resección quirúrgica. Aunque, como se ha comentado

anteriormente, el factor pronóstico principal de estos pacientes es la cirugía, lo cierto es que existía un conocimiento empírico de que la radioterapia ofrecía buenos resultados. Sin embargo, es importante reseñar que el pronóstico de los pacientes es distinto en función de la edad y el estado funcional, dos parámetros a tener muy en cuenta tanto en la elección del tratamiento como en el seguimiento posterior.

Actualmente, la radioterapia se emplea como tratamiento estándar y complementario a la cirugía. En general, como se ha mencionado ya, la terapia estándar consiste en radioterapia de 60 Gy (era la que mejores resultados de supervivencia ofrecía, puesto que la morbilidad apenas se tenía en cuenta)<sup>18</sup>, aunque existen varios estudios que buscan avanzar en nuevas aproximaciones radioterapéuticas con distintas dosis y fraccionamientos.

Cabe apuntar que la tolerancia de este tratamiento secundario ha mejorado mucho en los últimos años, debido a los propios avances de la técnica. Además, el tratamiento con radioterapia se asocia con quimioterapia desde hace años, puesto que las nitrosoureas tienen una mejor respuesta con compuestos alquilantes.

Por otra parte, a pesar de que la radioterapia estándar se aplica a 60 Gy, lo cierto es que en los últimos años han surgido iniciativas que tratan de demostrar la posible eficacia de este tratamiento secundario con otras dosis. En particular, un estudio publicado en 2002 realizó el escalamiento de dosis de radioterapia en 70, 80 y 90 Gy<sup>19</sup>, con una supervivencia media (SVM) de 12 meses. No se observó necrosis, y la supervivencia encontrada fue similar a la de estudios anteriores. Sin embargo, el patrón de fallo en este caso fue local.

Otra estrategia se basa en usar el hipofraccionamiento, que supone el aumento de la dosis biológica a base de incrementar la fracción diaria. El escalamiento de la dosis en este caso resulta interesante, ya que los efectos agudos son bien tolerados, pero los efectos crónicos son devastadores. En los últimos años ha habido diversos estudios que han probado el efecto del hipofraccionamiento hasta llegar a una dosis total de radioterapia de 60 Gy, mediante la variación del tamaño de la fracción. Los resultados obtenidos fueron interesantes, ya que se observó una mejora en la SVM de 14 meses<sup>20</sup>, por lo que pasó a la fase II. Sin embargo, las conclusiones de estos estudios, a pesar de ser buenas, no indican que esta aproximación terapéutica cuente con el suficiente potencial como para convertirse en el tratamiento estándar.

## Radioterapia para pacientes seniles

En el tratamiento de pacientes mayores de 70 años, considerados como seniles, se tiene muy en cuenta el estado de autonomía del paciente: si es bueno ( $\text{IK} > 70$ ), la terapia convencional es la más adecuada, pero si presenta un  $\text{IK} < 70$ , independientemente de la edad y de otros posibles tratamientos, la radioterapia emerge como una alternativa terapéutica muy interesante.

En estos casos, la radioterapia se planea en función de los resultados obtenidos en los estudios de neuroimagen, por RM. Las guías europeas recomiendan que la resonancia se practique antes de 2-3 semanas, para así comprobar si existe o no edema; en ese caso, se darían dos fases de tratamiento (la primera con edema y la segunda con tumor). Las guías americanas, por el contrario, recomiendan que los estudios de resonancia se practiquen antes de que transcurran 72 h desde la intervención quirúrgica, para no ver el edema. La diferencia entre unas guías y otras no está en la distinta respuesta al tratamiento, sino más bien en la facilidad con la que se realiza la planeación de la intervención posterior.

## Tratamiento secundario del glioblastoma mediante radiocirugía

### Introducción

Al considerar el tratamiento secundario a través de radiocirugía se deben interpretar dos mensajes importantes. Por un lado, la radiocirugía no es la terapia ideal, pero en un pequeño porcentaje de casos en que se observe además recurrencia tumoral, se puede emplear esta técnica como estrategia de tratamiento.

Los principios de la radiocirugía son fundamentalmente dos: reoxigenación y redistribución, aunque también existen otros factores relacionados de menor importancia (regeneración, radiosensibilidad y reposición).

En cuanto a la reoxigenación, se debe tener en cuenta que, dado el rápido crecimiento del tumor y la lentitud del proceso de neoangiogénesis, en la parte central tumoral se produce necrosis e hipoxia. En estas células, por tanto, hay poco oxígeno, por lo que el mecanismo por radicales libres (vía indirecta de actuación de la radiación) no funciona adecuadamente. Ésa es la causa de que estas células neoplásicas sean fundamentalmente resistentes a este tratamiento.

Teniendo en cuenta el segundo parámetro, la redistribución, se debe analizar qué ocurre en las diferentes

fases del ciclo celular. Y es que cada una de estas etapas también altera el resultado de la radiación. Una célula en fase de síntesis (S) es más resistente a la acción de los radicales libres que, por ejemplo, una célula que se encuentre en fase de mitosis (M).

En este contexto, si tras la resección quirúrgica queda  $1 \text{ cm}^3$  residual y se aplica radiación, algunas células serán resistentes al tratamiento (en particular, las que estén en fase de síntesis y con bajo nivel de oxígeno). Por el contrario, si se aplican varias sesiones de radiación, habrá más posibilidades de que la mayoría de las células se encuentren en distintas fases y, por ello, podamos eliminar más células que si sólo damos una única sesión. Ésta es la gran diferencia entre la radioterapia y la radiocirugía, y también por este motivo la radiocirugía es menos recomendada, salvo en casos excepcionales.

### Aplicación de la radiocirugía

Para aplicar la radiocirugía, algunos autores opinan que es preferible considerar un *planning-target volume* (PTV) de  $2 \text{ cm}$ , mientras que otros discuten sobre la conveniencia de que sea de  $4 \text{ cm}$ . En cualquier caso, actualmente se toma como medida estándar la siguiente:  $2 \text{ cm}$  más allá de la formación del propio edema.

En este sentido, cabe destacar la utilidad de la técnica conocida como PET (utilizada especialmente con timidina)<sup>21</sup>, ya que ayuda a reducir el campo por radiar, al mejorar la localización tumoral. Gracias a esta innovadora tecnología, los profesionales sanitarios son capaces de definir la región más activa metabólicamente, para radiar sólo la zona que lo necesite, aunque esta metodología también puede provocar la aparición de falsos positivos.

En el momento de considerar el tratamiento mediante radiocirugía, ocurre lo mismo que en el caso de la radioterapia, y es que existen dos guías en función de si las recomendaciones son europeas o americanas. En el caso de la escuela europea, se consideran hasta cinco fracciones, mientras que las guías americanas sólo recomiendan una dosis. En cualquier caso, la radiocirugía puede ser aplicada como terapia adyuvante inicial o bien como tratamiento tras la recurrencia del tumor.

### Terapia inicial con radiocirugía

Existe una gran variedad de estudios en función del tiempo y la dosis a aplicar, además del volumen que

se considere radiar. El diseño del tratamiento con radiocirugía será muy diferente en función de estos tres parámetros.

Se han evaluado diferentes combinaciones terapéuticas<sup>22</sup>. Por ejemplo, se analizó el éxito tras aplicar radiocirugía seguida de radioterapia, pero ya no se utiliza porque no aporta resultados beneficiosos. Una aproximación diferente, en la que la radiocirugía iría después de la radioterapia, parece indicar que en las primeras ocho semanas de tratamiento tampoco tiene beneficio. En otras palabras, aún es pronto para determinar claramente el papel de la radiocirugía, por lo que se necesitan más ensayos clínicos que confirmen o desmientan estos trabajos iniciales.

Hasta ahora, los estudios están mal diseñados metodológicamente, ya que presentan sesgos de selección. Ése es el caso de un ensayo en el que se comparaba la radioterapia con radioterapia más radiocirugía. La supervivencia fue de 13 versus 25 meses<sup>23</sup>, una diferencia que no se puede considerar como significativa, si el diseño del estudio no es el más apropiado desde una perspectiva metodológica.

### Tratamiento de la recurrencia tumoral con radiocirugía

En el caso del glioblastoma recurrente, una vez realizado el estudio por neuroimagen, se puede aplicar radiocirugía (normalmente, a dosis de 18 Gy); en ese caso, se ha observado que la supervivencia es de 8-10 meses. Sin embargo, es importante considerar que se trata de estudios deficientes metodológicamente, ya que no se trata de ensayos clínicos, y, por último, el volumen a radiar varía mucho en función de cada caso.

Si el tumor recurrente presenta un volumen pequeño (menor de 4 cm<sup>3</sup>), el beneficio de la radiocirugía observado es mayor. También es cierto que la posibilidad de complicaciones aumenta, pero, a cambio, el beneficio sobrepasa el riesgo dado el mal pronóstico de los pacientes. Actualmente hay varios estudios prometedores que demuestran el beneficio de la radiocirugía en combinación con la terapia blanca, pero sus resultados deben analizarse con más profundidad.

### Criterios de inclusión en el tratamiento con radiocirugía

Como se ha comentado anteriormente, la terapia con radiocirugía no es muy frecuente, y los pacientes que la reciban deben cumplir ciertos requisitos<sup>24</sup>.

En primer lugar, deben tener un grado de autonomía específico (IK > 60) y un volumen tumoral pequeño, que ha de ser siempre menor de 4 cm (diámetro mayor); además, no se debe observar diseminación subependimaria, y, por último, la localización no ha de estar adyacente al tallo cerebral o las vías ópticas. Este criterio final se recomienda por el posible riesgo de que el paciente sufra radionecrosis, que puede afectar sobremanera a su calidad de vida.

En cualquier caso, podemos considerar la radiocirugía como la última opción de tratamiento, y sólo en aquellos casos donde la recurrencia sea local y no se prefiera practicar la resección quirúrgica. Por estos motivos, el porcentaje de pacientes beneficiados por esta técnica es realmente pequeño. Su impacto pronóstico se centra sobre todo en el factor de la supervivencia, bien al ser administrada sola, o con una terapia blanca o con quimioterapia (se necesitan estudios clínicos que confirmen alguna de estas opciones).

Por último, actualmente también se trabaja en la reconstrucción matemática del crecimiento neoplásico, que podría ayudar a aplicar de una manera más precisa la radiocirugía. De esta manera, evitaríamos su extensión hacia otras regiones del encéfalo.

### Evaluación por neuroimagen

#### Consideraciones técnicas

#### Calendario de controles de RM

El primer estudio de RM del postoperatorio debe realizarse dentro de las primeras 48 h de finalizada la cirugía. Además de las secuencias de seguimiento habituales, se realiza una secuencia de difusión para constatar la presencia de zonas de isquemia que pudieran ser fuente de captaciones de contraste subagudas y pudieran pasar por progresión y para considerarlas en el caso de iniciar el tratamiento con antiangiogénicos como primera línea de tratamiento complementario<sup>25</sup>.

Existe controversia respecto a la necesidad de realizar un control de RM al finalizar el tratamiento de radioterapia, pero se considera indispensable realizar el primer control de RM después del 2.<sup>º</sup>-3.<sup>er</sup> ciclo de quimioterapia coadyuvante. Posteriormente se deben practicar controles de RM cada dos o tres meses para evaluar la respuesta de los pacientes a los tratamientos realizados.

## Características técnicas de la RM

Los estudios de RM de control deben ser realizados en el mismo equipo de RM, con el mismo protocolo para la adquisición de las secuencias, la misma cantidad de contraste y las mismas referencias anatómicas del topograma, todo ello con la finalidad de que los estudios sean comparables desde el punto de vista técnico.

Las secuencias utilizadas en los controles de seguimiento habitual son:

- T1 3D *spoiled gradient recalled* (SPGR) para la reconstrucción en tres planos y el cálculo de volúmenes por segmentación.
- T1 3D *spoiled gradient recalled* (SPGR) contrastada con gadolinio para la reconstrucción en tres planos y el cálculo de volúmenes por segmentación.
- T2 o T2 *fluid attenuated inversion recovery* (FLAIR) de cortes finos.

No se requiere la realización de más secuencias para el seguimiento habitual de un paciente en vigilancia, salvo que se justifique por un protocolo de investigación clínica.

En el caso de que haya dificultades para diferenciar entre pseudoprogresión, progresión o radionecrosis, se puede realizar un estudio de resonancia multimodal con perfusión (rCBV), espectroscopia (índice de colina) y difusión/apparent diffusion coefficient (ADC) (celularidad), además de las secuencias habituales. Puede ser de ayuda la realización de una PET con fluorotimidina o metionina. Cabe aclarar que ninguno de estos estudios posee la sensibilidad ni especificidad suficientes para ser considerados como el estándar diagnóstico de estas situaciones particulares.

La tomografía computarizada simple o contrastada no tiene lugar en el seguimiento de los pacientes, salvo para la detección de complicaciones como hidrocefalia o hemorragia.

## Criterios de respuesta/criterios de Response Assessment in Neuro-oncology (RANO)

La valoración de la respuesta en neurooncología se realiza mediante los criterios de RANO<sup>26</sup>, que toman como base la evaluación por RM (antes se apoyaban en los resultados de la tomografía computarizada).

La respuesta radiológica a un agente se evalúa comparando las medidas del tumor en el estudio basal, justo antes de empezar el tratamiento, con la imagen del tumor obtenida después de la administración de la terapia, lo que permitirá determinar la respuesta tumoral<sup>26</sup>.

Se debe tener en cuenta que la evaluación de la respuesta radiológica después del tratamiento con fármacos (especialmente, con antiangiogénicos) es compleja, debido sobre todo a los cambios en la permeabilidad. En este caso, es necesario realizar un análisis por RM de confirmación a las cuatro semanas de observarse una respuesta radiológica.

En los estudios de neuroimagen, se debe tomar en cuenta la estandarización de las evaluaciones; en otras palabras, las lesiones deben medirse con la misma técnica y, mientras sea posible, con el mismo equipo de RM empleado en el estudio basal.

En función de los análisis por resonancia, definiremos una serie de términos importantes para entender el desarrollo del tumor y realizar su seguimiento de la manera más adecuada:

- Respuesta completa (RC): se produce cuando todas las lesiones que captan contraste (medibles y no medibles) han desaparecido durante al menos cuatro semanas, no se presentan nuevas lesiones, se observa estabilidad o mejoría de las lesiones no captantes en T2/FLAIR y el paciente no tiene que tomar corticoides (excepto si son requeridos como terapia sustitutiva de una hipofunción). Es importante tomar en cuenta que, de no realizarse la RM de confirmación a las cuatro semanas, la respuesta no ha de entenderse como completa, y sólo se podría hablar de enfermedad estable (EE).
- Respuesta parcial: cuando se observa una reducción del  $\geq 50\%$  en la suma de los productos de los diámetros máximos de todas las lesiones captantes medibles respecto al estudio basal (al menos durante cuatro semanas). Tampoco se ha de ver la progresión de lesiones no medibles, y es importante que no aparezcan nuevas lesiones. Además, debe haber una mejoría o estabilidad de las lesiones no captantes en T2/FLAIR, una estabilidad o mejoría clínica y una reducción o mantenimiento de la dosis administrada de corticoides, en comparación con los resultados del estudio basal. De la misma manera que con la RC, si no se realiza una RM de confirmación a las cuatro semanas, sólo ha de considerarse como EE, y no como RP.
- Enfermedad estable: cuando no se cumplen los criterios de RC, RP o progresión. Para ello, debe haber estabilidad de las lesiones no captantes en T2/FLAIR, las dosis administradas de corticoides han de ser menores o iguales que en el estudio basal y los pacientes deben experimentar estabilidad o

mejoría clínica. En particular, de acuerdo con la administración de corticoides, en el caso de que se hayan aumentado las dosis por la aparición o el empeoramiento de síntomas, y no se observe, sin embargo, un empeoramiento en la neuroimagen, ha de realizarse un seguimiento con RM cada cuatro semanas. Si finalmente se demuestra la progresión radiológica, se debe considerar como EE la última evaluación con dosis de corticoides iguales o inferiores a la dosis en la situación basal.

- Progresión de la enfermedad: cuando hay un aumento del  $\geq 25\%$  en la suma de los productos de los diámetros perpendiculares de las lesiones que captan contraste con dosis de corticoides estables o en aumento, respecto al estudio basal o a uno previo en el que se hubiese objetivado un tamaño del tumor menor. Como condición también debe observarse el aumento significativo de las lesiones no captantes en T2/FLAIR con dosis de corticoides estables o el aumento respecto al estudio basal o a uno previo en el que se hubiese demostrado el tamaño menor del tumor. Si se ve la aparición de nuevas lesiones, aumento del tamaño de las lesiones no medibles o deterioro clínico no atribuible a otras causas que no sean la progresión tumoral, también hablaremos de PE. También se considera PE si se observa un incremento de los corticoides, y si no se realiza la evaluación programada debido a un deterioro grave o al fallecimiento del paciente.

En el momento de realizar la evaluación y el seguimiento de la enfermedad, también resulta necesario hacer varias consideraciones respecto al tipo de lesiones que podemos encontrar. En particular, es importante comprender las siguientes definiciones:

- Hablamos de enfermedad medible en el caso de que se puedan delimitar, mediante RM (mejor con esta técnica), los diámetros máximos perpendiculares entre sí de al menos una lesión que mida 10 mm, visible en dos o más cortes axiales de 5 mm. De forma específica, se escoge el diámetro mayor y para la segunda medida se traza la línea perpendicular a la anterior en el punto de mayor diámetro. Es importante aclarar que en la RM el tamaño de la lesión medible ha de ser dos veces mayor que el grosor del corte. Si una lesión surge alrededor de un quiste o una cavidad quirúrgica, se considera en general como lesión no medible, a no ser que exista un componente nodular de 10 mm de diámetro como

mínimo (teniendo en cuenta, por otra parte, que el quiste o la cavidad no deben incluirse nunca en la medición).

- Las lesiones no medibles son aquéllas en las que sólo se puede calcular una dimensión, como en el caso de las captaciones lineales de contraste o la captación fina alrededor de una cavidad. Además, se consideran lesiones no medibles las masas sin límites fácilmente definibles o aquellas lesiones que no alcanzan un tamaño de 10 mm.
- Las lesiones satélites que se encuentren a menos de 1 cm de la lesión principal y dentro de un mismo territorio deben considerarse como una sola lesión (y se mide la totalidad de ésta). En el caso de que existan múltiples lesiones medibles, se ha de evaluar al menos las dos lesiones mayores. La medición de la enfermedad consistirá, como ya se ha mencionado, en la suma de los productos de los diámetros máximos perpendiculares de cada lesión. El número máximo de lesiones a medir será de cinco por cada caso, incluyendo las de mayor tamaño, aunque en ocasiones las lesiones mayores sean muy abigarradas en la forma y sus diámetros no puedan determinarse con precisión. En estos casos, se deberán seleccionar las siguientes lesiones en tamaño que puedan ser medidas. A pesar de los criterios y definiciones propuestos, existen diversos problemas asociados a estos estudios de neuroimagen. Por ejemplo, en el caso de pacientes con enfermedad recurrente a tratamientos previos, y que cuenten con varias lesiones medibles, deben evaluarse aquéllas que hayan aumentado de tamaño en las últimas pruebas de RM. Por otro lado, ha de informarse del resto de lesiones, pero no deben considerarse como lesiones principales o «blanco». En el caso de que haya un crecimiento significativo de las lesiones que no son «blanco», estaremos ante una progresión tumoral, aun si el resto de lesiones no han aumentado de tamaño. Por último, es importante destacar la existencia de dificultades para delimitar el volumen de tratamiento con radioterapia, aunque la técnica más adecuada sea la RM potenciada en T1 postoperatoria.
- Pseudoprogresión. Cuando se observan algunas de estas características:
  - Signos relacionados con la reacción tisular temprana (en los primeros tres meses) y asociados con el tratamiento subagudo, junto con edema, aumento de captación de contraste, efectos de

masa o síntomas sugestivos parecidos a los de la progresión tumoral.

- Todo lo anterior seguido de resolución clínica y radiográfica espontánea sin intervención.
- Presencia de factores de riesgo, tales como alta dosis de radiación, administración concomitante de radiación o quimioterapia y estado metilado del promotor de la MGMT.

Dada la dificultad de la evaluación de los pacientes tras la administración de radioterapia, se debe considerar un plazo de 12 semanas tras la irradiación, en el entendido de que este tiempo es un periodo vulnerable en el que las captaciones de contraste no son fácilmente consideradas como progresión. En otras palabras, se observa un alto índice de pseudoprogresión (en torno al 20-30% de los casos), debido a que en algunos pacientes se observan captaciones de contraste sin que este hecho represente realmente una progresión tumoral.

Algunos factores que se deben tomar en cuenta para diagnosticar una verdadera progresión son:

- Que se presente o continúe la captación de medio de contraste después de 12 semanas de finalizada la radioterapia.
- Que se observe captación de medio de contraste en una región que previamente no haya sido irradiada.
- En el caso de administrar antiangiogénicos como bevacizumab, que haya un aumento en el área no captante e hiperintensa en T2/FLAIR.
- Se debe descartar que no haya una causa subyacente de los cambios en el T2/FLAIR, como isquemia, cambios posradioterapia, crisis epilépticas, infecciones o desmielinización.
- Los cambios en T2/FLAIR que pueden sugerir infiltración tumoral incluyen efecto de masa, infiltración del ribete cortical y localización fuera del campo de irradiación.

## **Voluntad anticipada**

### **Derechos de los enfermos en situación terminal**

En México, la voluntad anticipada está regulada por el Capítulo II del Título Octavo Bis de la Ley General de Salud de 1984 (su última reforma se llevó a cabo en 2013), que determina los derechos de los enfermos en situación terminal.

En particular, el artículo 166 Bis 4 establece la posibilidad de que «toda persona mayor de edad, en

pleno uso de sus facultades mentales, pueda, en cualquier momento e independientemente de su estado de salud, expresar su voluntad por escrito ante dos testigos de recibir o no cualquier tratamiento, en caso de que llegase a padecer una enfermedad y estar en situación terminal y no le fuera posible manifestar dicha voluntad». Esta decisión podrá ser revocada en cualquier momento.

La imposibilidad de manifestar la última voluntad se debe a que el propio desarrollo de la enfermedad puede afectar directamente a las capacidades mentales del sujeto, desde el punto de vista jurídico. Esta información es precautoria, no tiene relación directa con el estado de salud del paciente.

El Bis 5 del mismo artículo ampara el «derecho a la suspensión voluntaria del tratamiento curativo y como consecuencia al inicio del tratamiento estrictamente paliativo», que supondrá, de acuerdo con el Bis 6, la suspensión de cualquier terapia dirigida a frenar el desarrollo de la enfermedad, manteniendo únicamente los tratamientos cuyo objetivo sea la disminución del dolor y algunos otros síntomas asociados al curso de la enfermedad.

Se habla de manera directa de la suspensión directa del tratamiento curativo, y en un momento determinado serán los profesionales sanitarios y los Comités de Bioética los responsables de tomar una decisión. Sin embargo, este marco jurídico deja varios vacíos legales en cuanto a la responsabilidad de los profesionales de salud.

## **Voluntad anticipada**

De acuerdo con el Reglamento de la Ley de Voluntad Anticipada para el Distrito Federal publicado en 2008 y modificado varias veces (incluso en 2013), podemos definir la voluntad anticipada como aquella «decisión personal de ser sometido o no a medios, tratamientos o procedimientos médicos que pretendan prolongar la vida cuando se encuentre en etapa terminal y por razones médicas sea imposible mantenerla de manera natural, protegiendo en todo momento la dignidad de la persona». La definición de voluntad anticipada cuenta con un gradiente temporal, poniendo en un supraorden la calidad de vida y, por supuesto, la calidad de muerte.

En este documento, el paciente confirma cuáles serían sus deseos expresos en caso de encontrarse en una situación terminal y le fuera imposible expresarse por sí mismo. Este documento puede ser revocado en cualquier momento por el paciente.

Dada esta situación, el propio marco jurídico define al enfermo terminal como aquella persona que «padece una enfermedad mortal, que tiene una esperanza de vida menor a seis meses y se encuentra imposibilitado para mantener su vida de manera natural».

El objetivo, en todo caso, de esta legislación sobre la voluntad anticipada es proteger la dignidad de la persona en la etapa final y garantizar asimismo que se cumplen las mejores condiciones físicas, psicológicas y sociales para que el paciente pueda tener una muerte digna.

Tras garantizar el cumplimiento estricto de la voluntad anticipada del enfermo, y en el caso de que decidiera no someterse a más tratamientos para frenar la enfermedad y prolongar su vida, diremos que comienzan los cuidados paliativos, que se explican a continuación.

Existen cuestiones particulares en varios de los artículos, pero se observa que la voluntad anticipada involucra a muchas personas y perspectivas. No se trata sólo de atender y acompañar al paciente, sino también de que desde las instituciones de salud se planifique cómo se va a cuidar al paciente, con la responsabilidad, en todo caso, de que éste alcance una muerte digna.

## Cuidados paliativos

Muchas de las manifestaciones neurooncológicas que se observan en los pacientes caen dentro del área de las neurociencias, y los síntomas son muy diversos.

Por un lado, puede haber problemas dentro del parénquima, alteraciones vasculares, alteraciones del líquido cefalorraquídeo que pueden provocar de manera secundaria el aumento de la presión intracraneana. Por otro lado, a veces se dan fenómenos de compresión e irritación (caracterizados en ocasiones como epilepsia o delirios), fenómenos de destrucción (con síntomas de déficit focales) o procesos obstrutivos que pueden condicionar el desarrollo del deterioro rostrocaudal. Este tipo de sintomatologías conducen finalmente a la muerte del paciente.

Por este motivo, los objetivos de los cuidados paliativos son realmente importantes: asegurar la comunicación con el paciente y su familia, al tiempo que se trata de calmar y controlar los síntomas del enfermo, apoyando a su entorno familiar.

En esta última etapa de la enfermedad, se debe actuar con la menor agresividad posible, mediante el uso de fármacos que provoquen los menores efectos adversos. Por este motivo, se suele recomendar la

utilización de la vía transdérmica en lugar de la oral (especialmente si se observan problemas al deglutar), o la subcutánea (vía de administración sencilla y no dolorosa mediante la cual podemos dar al paciente fármacos como dexametasona, morfina, haloperidol o paracetamol).

Una vez que se llega a la fase de cuidados paliativos, hay que evitar al máximo los posibles efectos gastrointestinales y problemas cognitivos, para así seleccionar y regular la administración de los fármacos. Entre los principales síntomas a tratar está el dolor, que se evalúa mediante la escala visual análoga, que es la evaluación más utilizada.

También se han de tratar los problemas respiratorios asociados, tales como la disnea, una condición por la que el paciente presenta una sensación de ahogo y falta de aire. Ante esta situación, es importante dar apoyo psicológico al paciente para evitar más angustia y, en el caso de que se observe anemia o de que los problemas a nivel respiratorio continúen, hay que administrar morfina y oxígeno. El tratamiento debe ser rápido y oportuno, ya que este tipo de situaciones crean una sensación de angustia importante entre los pacientes y sus familias.

Los síntomas de agitación y confusión, por otro lado, provocan alteraciones del lenguaje, desarrollo de comportamientos agresivos, etc. En ese sentido, la actuación médica debe evaluar primero si existe una causa tratable que provoque estos síntomas, como podría ser la fiebre, la alteración de los electrolitos, el estreñimiento, la constipación o la deshidratación. Algunas aproximaciones terapéuticas paliativas se basan en el uso de benzodiacepinas y haloperidol o risperidona.

Otros signos que pueden observarse son náuseas y vómitos, que se alivian con terapias convencionales y que a veces son consecuencia del propio aumento de la presión intracraneana. Si aparece fiebre, es importante no administrar antibióticos empíricamente, pero sí usar benzodiacepinas, por ejemplo en el tratamiento del insomnio (en muchas ocasiones es responsable de situaciones de delirio). En la fase terminal, donde se practican los cuidados paliativos, también se pueden ver síntomas como cansancio, anemia, diarrea o incluso problemas al deglutir y la aparición de cuadros de epilepsia.

En esta última situación, muchas veces se acuerda con la familia sedar al paciente, para así procurar la máxima tranquilidad al paciente y su familia en los últimos tiempos de fase terminal de la persona afectada por glioblastoma. El último objetivo en ese momento es, sin duda, proporcionar y garantizar las mejores

condiciones para una muerte digna, como se ha explicado con anterioridad.

## Conclusiones

El GBM es una de las neoplasias más frecuentes del sistema nervioso central. Aunque actualmente su caracterización es principalmente histológica, lo cierto es que en el futuro los estudios genéticos irán cobrando cada vez más importancia.

El tratamiento de los pacientes se realiza en función de la edad, el estado funcional y el estado cognitivo. De este modo se cuenta con terapia estándar de resección quirúrgica acompañada de quimioterapia y radioterapia en pacientes menores de 70 años con buen estado cognitivo. En pacientes seniles se suele aplicar, por norma general, radioterapia y cuidados paliativos. La radiocirugía, por último, se usa sólo en casos bien seleccionados.

El pronóstico de esta enfermedad es muy malo, dada la agresividad de este tipo de cáncer. Por ese motivo, es importante garantizar no sólo la SLP, sino también una buena calidad de vida. Cuando el paciente entra en fase terminal, es imprescindible garantizar el respeto a su voluntad anticipada. En aquellos casos en los que se suspenda el tratamiento curativo, se deben iniciar las terapias paliativas, que tienen por objeto reducir algunos síntomas de la enfermedad en fase terminal y garantizar para el paciente y sus familias una muerte digna.

## Bibliografía

1. Ohgaki H, Dessen P, Jourde B, et al. Genetic pathways to glioblastoma: a population-based study. *Cancer Res.* 2004;64(19):6892-9.
2. Duffau H, Capelle L. Preferential brain locations of low-grade gliomas. *Cancer.* 2004;100(12):2622-6.
3. Henriksson R, Asklund T, Poulsen HS. Impact of therapy on quality of life, neurocognitive function and their correlates in glioblastoma multiforme: a review. *J Neurooncol.* 104(3):639-46.
4. Scherling CS, Smith A. Opening up the window into «chemobrain»: a neuroimaging review. *Sensors (Basel).* 2013;13(3):3169-203.
5. NCCN Guidelines Version 2.2013. Anaplastic Gliomas and Glioblastoma.
6. Dandy WE. Physiological studies following extirpation of the right cerebral hemisphere in man. *Bulletin of The Johns Hopkins Hospital.* 1933;53.
7. Hart MG, et al. Biopsy versus resection for high grade glioma. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2011
8. Sanai N, Berger MS. Glioma extent of resection and its impact on patient outcome. *Neurosurgery.* 2008;62(4):753-64.
9. Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, et al. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol.* 2006;7(5):392-401.
10. Westphal M, Hilt DC, Bortey E, et al. A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma. *Neuro Oncol.* 2003;5(2):79-88.
11. Forsyth PA, Petrov E, Mahallati H, et al. Prospective study of postoperative magnetic resonance imaging in patients with malignant gliomas. *J Clin Oncol.* 1997;15(5):2076-81.
12. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolamide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol.* 2009;10(5):459-66.
13. Sanai N, Alvarez-Buylla A, Berger MS. Neural stem cells and the origin of gliomas. *N Engl J Med.* 2005;353(8):811-22.
14. Keime-Guibert F, Chinot O, Taillandier L, et al. Radiotherapy for glioblastoma in the elderly. *N Engl J Med.* 2007;356(15):1527-35.
15. Roa W, Brasher PM, Bauman G, et al. Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol.* 2004;22(9):1583-8.
16. Wick W, Hartmann C, Engel C, et al. NOA-04 randomized phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with procarbazine, lomustine, and vincristine or temozolamide. *J Clin Oncol.* 2009;27(35):5874-80. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2010;28(4):708.
17. Kaloshi G, Petrela M. Carboplatin chemotherapy in patients with recurrent high-grade glioma. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2011;23(7):495.
18. Walker MD, Strike TA, Sheline GE. An analysis of dose-effect relationship in the radiotherapy of malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1979;5(10):1725-31.
19. Chan JL, Lee SW, Fraass BA, et al. Survival and failure patterns of high-grade gliomas after three-dimensional conformal radiotherapy. *J Clin Oncol.* 2002;20(6):1635-42.
20. Reddy K, Damek D, Gaspar LE, et al. Phase II trial of hypofractionated IMRT with temozolamide for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;84(3):655-60.
21. Levivier M, Wikler D Jr, Massager N, et al. The integration of metabolic imaging in stereotactic procedures including radiosurgery: a review. *J Neurosurg.* 2002;97(5 Suppl):542-50.
22. Binello E, Green S, Germano IM. Radiosurgery for high-grade glioma. *Surg Neurol Int.* 2012;3(Suppl 2):S118-26.
23. Nwokedi EC, DiBiase SJ, Jabbour S, Herman J, Amin P, Chin LS. Gamma knife stereotactic radiosurgery for patients with glioblastoma multiforme. *Neurosurgery.* 2002;50(1):41-6.
24. Nagai H. Results Following Stereotactic Radiosurgery for Patients with Glioblastoma multiforme. *Radiosurgery.* 2004;5:91-9.
25. Cairncross JG, Pexman JH, Rathbone MP. Post-surgical contrast enhancement mimicking residual brain tumour. *Can J Neurol Sci.* 1985;12(1):75.
26. Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol.* 2010;28(11):1963-72.
27. Sanai N, Berger MS. Intraoperative stimulation techniques for functional pathway preservation and glioma resection. *Neurosurg Focus.* 2010; 28(2):E1.
28. Salvati M, Pichierri A, Piccirilli M, et al. Extent of tumor removal and molecular markers in cerebral glioblastoma: a combined prognostic factors study in a surgical series of 105 patients. *J Neurosurg.* 2012; 117(2):204-11.
29. Karnofsky DA Burchenal JH. The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer. En: MacLeod CM, ed. *Evaluation of Chemotherapeutic Agents.* Columbia Univ Press. 1949. p. 196.
30. Oken MM, Creech RH, Torrey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982;5(6):649-55.
31. Chinot O, Wick W, Mason W, et al. Phase III trial of bevacizumab added to standard radiotherapy and temozolamide for newly diagnosed glioblastoma: mature progression-free survival and preliminary overall survival results in AVAGlio. *Neuro-Oncology.* 2012;14(Suppl 6):vi101-5.
32. Gilbert MR, Dignam J, Won M, et al. RTOG 0825: Phase III double-blind placebo-controlled trial evaluating bevacizumab (Bev) in patients (Pts) with newly diagnosed glioblastoma (GBM). *J Clin Oncol.* 2013;31(Suppl) [abstract 1].
33. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Central Nervous System Cancers, Version 1. 2014. NCCN.org.
34. Malmström A, Grönberg BH, Marosi C, et al. Temozolamide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(9):916-26.