

## Caracterización de los pacientes con diagnóstico de glioblastoma multiforme

Characterization of patients diagnosed with glioblastoma multiforme

Peggys Oleydis Cruz Pérez<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0001-7086-3897>

Alejandro Eugenio Varela Baró<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-1765-1112>

Juan Eduardo Martínez Suárez<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-9135-4968>

Pedro Pablo Gutiérrez Crespo<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-0828-2323>

Adriana Vivian Varela Baró<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-8406-2780>

Alejandro Enrique Coronado Rosales<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-1886-474X>

<sup>1</sup>Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”. La Habana, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [vdq@hha.sld.cu](mailto:vdq@hha.sld.cu)

### RESUMEN

**Introducción:** El glioblastoma es la forma más agresiva de glioma de alto grado y constituye el 45,6 % de las neoplasias primarias malignas del sistema nervioso central. Esta enfermedad, dadas sus características clínico epidemiológicas y su alta resistencia terapéutica, presenta una morbilidad y una mortalidad elevadas.

**Objetivo:** Caracterizar a los pacientes con glioblastoma multiforme.

**Métodos:** Se realizó un estudio observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo de 34 pacientes diagnosticados con glioblastoma tratados en el Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras” desde enero de 2014 a marzo de 2018.

**Resultados:** Predominaron los pacientes masculinos entre 50 y 59 años. El síndrome deficitario motor fue el más frecuente con el 32,4 % de la muestra. La supervivencia media fue de 9,14 meses.

**Conclusiones:** La quinta década de la vida, el sexo masculino, la raza blanca y el defecto motor como manifestación clínica son variables frecuentes en el glioblastoma multiforme. El tratamiento multimodal asociado a la resección máxima segura constituye la modalidad terapéutica que logra mayor supervivencia en estos pacientes.

**Palabras clave:** gliomas de alto grado; glioblastoma; astrocitoma grado IV.

## ABSTRACT

**Introduction:** Glioblastoma is the most aggressive form of high-grade glioma and accounts for 45.6% of primary malignant neoplasms of the central nervous system. Given its clinical-epidemiological characteristics and its high therapeutic resistance, the disease presents high morbidity and mortality.

**Objective:** To characterize patients with glioblastoma multiforme.

**Methods:** An observational, descriptive, cross-sectional and retrospective study was carried out with 34 patients diagnosed with glioblastoma treated at Hermanos Ameijeiras Clinical-Surgical Hospital from January 2014 to March 2018.

**Results:** There was a predominance of male patients aged 50-59 years. Motor deficiency syndrome was the most frequent, accounting for 32.4% of the sample. The mean survival was 9.14 months.

**Conclusions:** The fifth decade of life, the male sex, the white race and motor deficiency as clinical manifestation are frequent variables in glioblastoma multiforme. Multimodality treatment associated with maximal safe resection is the therapeutic modality by means of which best survival outcomes are achieved in these patients.

**Keywords:** high-grade gliomas; glioblastoma; grade-IV astrocytoma.

Recibido: 10/12/2021

Aprobado: 17/01/2022

## Introducción

En Cuba desde hace más de tres décadas los tumores malignos constituyen la segunda causa de muerte, antecedida solo por las enfermedades cardiovasculares. El cáncer cerebral

en los últimos años ha tenido una incidencia que oscila entre 300 y 600 nuevos casos anuales. En 2021 se presentaron 548 casos y 616 en 2016, para una tasa de 3,1 y 5,8 por cada 100 000 habitantes. Las cifras de mortalidad se mantienen cercanas a la tasa de incidencia.<sup>(1)</sup>

Los tumores primarios del sistema nervioso central (SNC) representan la tercera causa de mortalidad por cáncer y corresponden aproximadamente al 1 % de todas las lesiones malignas en los adultos.<sup>(2)</sup> Más de la mitad de estos tumores son gliomas de alto grado de malignidad (GAG), o sea, extremadamente agresivos, por lo que los pacientes, invariablemente, presentan recurrencia tumoral.<sup>(2,3)</sup>

El término astrocitoma de alto grado incluye a los gliomas grado III (anaplásico) y IV (glioblastoma) de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2021.<sup>(4)</sup> Estos representan un eterno desafío para los neurocirujanos, radiólogos, oncólogos, radioterapeutas, enfermeros y familiares de pacientes debido a su capacidad invalidante y pronóstico desfavorable.

La incidencia del glioblastoma multiforme (GBM) es aproximadamente de 3,19 por cada 100 000 habitantes.<sup>(5,6)</sup> Cuba no cuenta con un reporte estadístico que refleje la casuística nacional de pacientes con este padecer. El anuario estadístico solo recoge de forma global el cáncer encefálico en función del sexo y grupo de edad.

El Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras” atiende anualmente un alto número de pacientes con la enfermedad. Esta institución ha dado un paso de avance en la conducta a los pacientes con tumores cerebrales, por la implementación de una consulta central de tumores con equipo multidisciplinario. También ha permitido que la toma de decisiones sobre el paciente no solo competa al neurocirujano sino también al oncólogo y al radioterapeuta. A pesar de los avances médicos y tecnológicos constituye aún un reto en nuestro país.

Con este trabajo se propuso caracterizar a los pacientes con diagnóstico de glioblastoma multiforme en el Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras” en el periodo de enero de 2014 a marzo de 2018 para poder tomar decisiones futuras relacionadas con una mejor conducta terapéutica.

## Métodos

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y de corte transversal a pacientes con diagnóstico de glioblastoma multiforme tratados en el Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras” desde enero de 2014 hasta marzo de 2018. La muestra estuvo constituida por 34 pacientes que siguieron los siguientes criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico anatomopatológico de glioblastoma multiforme.
- Pacientes con seguimiento clínico e imagenológico en la institución.
- Pacientes con edad mayor de 18 años.

Solo se excluyeron las pacientes gestantes.

Toda la información recogida de las historias clínicas se llevó a una base de datos, la cual fue codificada. Se utilizó el Statistical Pack Age for the Social Sciences (SPSS) versión 20 para Windows, donde se evaluaron las diferentes variables. La información fue llevada a tablas para su tabulación en números y por cientos. Se utilizaron medidas de resumen para variables cualitativas y el análisis tradicional de tablas de contingencia a través de la prueba de Chi cuadrado, con la finalidad de describir el comportamiento de los pacientes con GBM y la relación entre la modalidad de tratamiento y la supervivencia. Los resultados obtenidos según los objetivos planteados fueron discutidos y analizados.

Durante la realización de esta investigación se cumplieron los principios bioéticos. A los pacientes evaluados en consulta durante este estudio se les informó detalladamente sobre los elementos básicos de la investigación y sobre el impacto del tratamiento. Esto se llevó a cabo mediante un consentimiento informado, firmado por los pacientes y un familiar como testigo.

## Resultados

El grupo de edad más frecuente fue de 50 a 59 años con el 55,8 % de la muestra y la media de presentación al debut de la enfermedad fue de 52 años. Predominó el sexo masculino con 19 pacientes (55,9 %), sobre el femenino con 15 (44,1 %). Se observó una evidente

preponderancia de esta neoplasia en pacientes de color de piel blanca (29), lo que representa el 85,3 % (Tabla 1).

**Tabla 1** - Distribución de pacientes con diagnóstico de glioblastoma multiforme según variables socio-demográficas

Variables socio demográficas		Número de pacientes	%
Edad	18-29	3	23,3
	30-39	2	8,6
	40-49	7	30
	50-59	13	55,8
	60-69	5	21,5
	70 o más años	4	17,2
	Total	34	100
Sexo	femenino	15	44,1
	masculino	19	55,9
	Total	34	100
Color de la piel	blanco	29	85,3
	negro	2	5,9
	mestizo	3	8,8
	Total	34	100

Fuente: Historias clínicas.

Las formas clínicas más frecuentes fueron el síndrome deficitario motor con 11 pacientes (32,4 %), seguido por el síndrome de hipertensión intracraneal con siete casos (20,6 %) y el síndrome convulsivo con cinco pacientes (14,7%) (Tabla 2).

**Tabla 2** - Distribución de pacientes según forma de presentación clínica

Forma de presentación clínica	Número de pacientes	%
Cefalea	3	8,8
Afasia-disfasia	1	2,9
Síndrome deficitario motor	11	32,4
Síndrome frontal	1	2,9
Síndrome temporal	3	8,8
Síndrome convulsivo	5	14,7
Síndrome meníngeo por HSA	1	2,9
Síndrome parietal dominante	1	2,9
Síndrome de hipertensión intracraneal	7	20,6
Síndrome sensitivo (hemiparesia)	1	2,9
Total	34	100

El análisis de la supervivencia evidenció que 20 pacientes vivieron más de nueve meses, lo que representa el 58,9 %, y de estos, 11 tuvieron más de un año. Los 14 restantes mostraron supervivencia menor de nueve meses, y cuatro de ellos presentaron menos de tres meses. Los pacientes tratados con esquemas de tratamiento multimodal presentaron mayor supervivencia, sobre todo los que utilizaron los esquemas de resección tumoral, radioterapia, quimioterapia e inmunoterapia. A saber, dos pacientes con supervivencia entre 6-8 meses y 29 días, seis entre 9-11 meses y 29 días y nueve con más de 12 meses. Cuando se emplearon esquemas de monoterapia, como la resección tumoral (dos pacientes), la supervivencia estuvo en el rango de 0 a 2 meses y 29 días. En aquellos en que se utilizó la biopsia como modalidad quirúrgica (cuatro pacientes), los mejores resultados se obtuvieron cuando se empleó el esquema de tratamiento multimodal con biopsia, radioterapia, quimioterapia e inmunoterapia (Tabla 3).

Se evidenció asociación estadísticamente significativa ( $p=0,002$ ). Esto se debe a que cuando se emplean los esquemas de tratamiento multimodal se actúa de forma conjunta sobre diversos sitios diana del tumor. Se logra detener la progresión tumoral y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

**Tabla 3** - Relación entre la modalidad de tratamiento y sobrevida

Modalidades de tratamiento	Supervivencia					Total
	0 a 2 meses y 29 días	3 a 5 meses y 29 días	6 a 8 meses y 29 días	9 a 11 meses y 29 días	Más de 12 meses	
Biopsia y radioterapia	1	1	-	-	-	2
Biopsia, radioterapia, inmunoterapia y quimioterapia	-	-	-	1	-	1
Biopsia, radioterapia y quimioterapia	-	-	1	-	-	1
Resección tumoral	2	-	-	-	-	2
Resección tumoral y radioterapia	1	-	2	1	2	6
Resección tumoral, radioterapia y inmunoterapia	-	-	1	-	-	1
Resección tumoral, radioterapia y quimioterapia	-	-	3	1	-	4
Resección tumoral, radioterapia, quimioterapia e inmunoterapia	-	-	2	6	9	17
Total	4	1	9	9	11	34

De los pacientes que tuvieron resección total, 15 presentaron una supervivencia mayor a nueve meses y de estos, nueve con más de 12 meses (Tabla 4).

**Tabla 4** - Relación entre el grado de resección y sobrevida

Grado de resección	Supervivencia					Total
	0 a 2 meses y 29 días	3 a 5 meses y 29 días	6 a 8 meses y 29 días	9 a 11 meses y 29 días	Más de 12 meses	
Biopsia	1	1	1	1	-	4
Resección parcial	1	-	7	3	2	13
Resección total	2	-	1	5	9	17
Total	4	1	9	9	11	34

## Discusión

El análisis de la variable edad mostró que con más frecuencia se presenta sobre los 54 años, momento en que las personas se encuentran siendo útiles a la sociedad, con plena capacidad intelectual y laboral. Esto representa un problema actual si se tiene en cuenta el vertiginoso envejecimiento poblacional que sufre nuestra sociedad. Estos resultados guardan relación con otros autores como *Ostrom*,<sup>(5)</sup> *Rodríguez*,<sup>(6)</sup> y *Yuile* y otros,<sup>(7)</sup> quienes plantean la aparición de este tumor en pacientes mayores de 50 años.

En cuanto al predominio del sexo masculino se corresponde con otros investigadores como *Ostrom*,<sup>(5)</sup> y *Rodríguez*,<sup>(6)</sup> quien en su serie muestra que esta afección es 1,6 veces más frecuente en hombres que en mujeres.

El predominio en pacientes blancos guarda relación con autores como *Ostrom*,<sup>(5)</sup> y *López* y otros,<sup>(8)</sup> los cuales sostienen que los gliomas son más habituales en blancos y que los meningiomas lo son en afroamericanos. Es importante destacar las diferencias entre ambos grupos étnicos al acceso a los servicios de salud. La presente investigación mostró un patrón de comportamiento similar al de estos autores y vale la pena destacar que Cuba cuenta con un servicio de salud gratuito, con iguales posibilidades de acceso entre todos los ciudadanos sin importar la raza.

Los resultados encontrados en el análisis de las formas de presentación clínica se relacionan con lo expuesto en los trabajos de autores como *Yuile* y otros<sup>(7)</sup> en el que el síndrome

deficitario motor corresponde al 20 % de su muestra. La cefalea en la serie estudiada, como único síntoma, tiene una incidencia baja en comparación con otros autores que la reportan hasta en un 77 %. Se considera que esto se debe a un subregistro, dado que este síntoma forma parte de la triada del síndrome de hipertensión intracraneal, que en nuestra serie ocupa el segundo lugar dentro de las formas de debut. Se observó una baja incidencia del síndrome convulsivo con un 11,6 % de la muestra, en comparación con otros autores como *Chaichana* y otros<sup>(9)</sup> que presentan una incidencia en sus series de un 24,68 %.

Al evaluar la supervivencia media de los pacientes de la serie estudiada se encontró que fue de 9,14 meses, menor que los datos reportados por *Chen* y otros,<sup>(2)</sup> *Roberts*<sup>(3)</sup> y *David* y otros,<sup>(4)</sup> los cuales evidencian tasas de supervivencia media de 12,2 a 18,2 meses. Esto pudiese estar relacionado con los vertiginosos avances diagnósticos y terapéuticos con los que se cuenta en los países desarrollados donde se publican estos estudios y el empleo de la temozolamida como único agente quimioterápico capaz de mejorar la supervivencia de estos pacientes. Este medicamento, junto a la radioterapia, logró mejorar la supervivencia de estos pacientes a más de dos años, según reportes de *Chaichana* y otros<sup>(9)</sup> y *Stupp*.<sup>(10)</sup>

Cuando se analizan las investigaciones relacionados con la modalidad de tratamiento y la supervivencia en pacientes con GBM (*Stupp* y otros<sup>(10)</sup> y *López* y otros,<sup>(8)</sup>) se aprecia que el tratamiento multimodal aporta los mejores resultados en cuanto a la supervivencia, al igual que en la serie estudiada.

Existen varios factores que pueden influir en la supervivencia. Entre los más significativos se encuentran la edad (más de 60 años), el Índice de Karnofsky mayor de 80, la ausencia de defecto motor o del lenguaje y la localización no periventricular. Recientemente, estudios moleculares y genéticos permitieron conocer qué pacientes se pudieran beneficiar con la inmunoterapia o la quimioterapia.<sup>(11)</sup>

La tendencia actual es la personalización de los tratamientos en función de las características moleculares de cada tumor. La determinación de la expresión del factor de crecimiento epidérmico permite conocer qué pacientes se beneficiarían con el tratamiento con nimotuzumab.

Otro elemento que puede señalarse es la ausencia de la temozolamida en el protocolo de tratamiento nacional. Este es un fármaco de probada eficacia y que en pacientes con codeleción 1p/19q, mutación isocitrato deshidrogenasa (IDH) y metilación de la

metilguaninametiltransferasa (MGMT), junto a la extirpación quirúrgica, aporta los mejores beneficios. En su lugar se emplea una modificación del esquema PVC (procarbina, vincristina y cisplatino). Este último agente se utiliza para sustituir a la carmustina o lomustina, medicamentos de elección en este esquema, con los que no se cuenta en Cuba. Este factor se consideró que influyó en la supervivencia de los pacientes estudiados.

En general la resección quirúrgica muestra mejor supervivencia que la biopsia. Se evidenció asociación estadísticamente significativa ( $p=0,012$ ). Esto se justifica porque cuando se realiza una resección total se reduce la carga celular a menos de  $0,175 \text{ cm}^3$ , lo que permite una mejor acción de los agentes coadyuvantes. Para lograr esto, se usan diversas herramientas neuroquirúrgicas, entre ellas la neuronavegación, la tinción tisular y la magnificación endoscópica. Además, la atención de los pacientes en la consulta central de tumores garantiza un proceso de tratamiento personalizado.

Los resultados guardan relación con las publicaciones revisadas al respecto. En el marco nacional *Solomón y otros*<sup>(12)</sup> y en el ámbito internacional *Krivosheya y otros*<sup>(13)</sup> corroboran que la resección quirúrgica total es la mejor opción. Logra una resección máxima segura, mejora el efecto de masa, lleva a las células a un mismo estadio de división celular y elimina el tejido necrótico, el cual es quimio y radioresistente.

La quinta década de la vida, el sexo masculino, la raza blanca y el defecto motor como manifestación clínica son variables frecuentes en el glioblastoma multiforme. El tratamiento multimodal, asociado a la resección máxima segura constituye la modalidad terapéutica que logra mayor supervivencia en estos pacientes.

## Referencias bibliográficas

1. Ministerio de Salud Pública de Cuba. Programa integral para el control del cáncer en Cuba. Anuario de incidencia de cáncer en Cuba. 2015. La Habana, Cuba: ECIMED; 2012.
2. Chen B, Wang H, Ge P, Zhao J, Li W, Gu H, *et al.* Gross total resection of glioma with the intraoperative Fluorescence-guidance of fluorescein sodium. *Int J MedSci.* 2012 [acceso: 22/01/2020];9(8):708-14. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3477680/>

3. Roberts DW. Applications of fluorescent technology in neurosurgery. *Neurosurg Focus*. 2014 [acceso: 22/01/2020];36(2):E2. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24484255>
4. David NL, Arie Perry, Wseling P, Brat DJ, Cree Ian A, Figarella Branger D. Clasificación 2021 de la OMS de tumores del sistema nervioso central: resumen 2021. *Neuro Oncology*. 2020;23(8):1231-51. DOI: <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab106>
5. Ostrom QT, Gittleman H, Liao P. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2007-2011. *Neuro Oncology*. 2014 [acceso: 22/01/2020];16(4):iv1-iv63. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25304271>
6. Rodríguez Robinson LK, Roldan Gloria SJ. Glioblastoma multiforme cerebral hemisférico: análisis de sobrevida de 65 casos tratados en el Departamento de Oncología del Hospital de Clínicas, desde 1980 a 2000. *Rev Med Urug*. 2012 [acceso: 18/01/2020]; 8(4):250-61. Disponible en: <http://www.scielo.edu.uy/scielo.php>
7. Yuile P, Dent O, Cook R. Survival of glioblastoma patients related to presenting symptoms, brain site and treatment variables. *J Clin Neuroscic*. 2006 [acceso: 22/01/2020];13(7):747-51. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0967586806002785>
8. López Piloto O, Salva Camaño S, González González J, Cruz Hernández T, Martínez Suarez E, López Arbolay O, *et al*. Cirugía radiofluoro guiada en los gliomas de alto grado. *Rev Chil Neuroc*. 2015 [acceso: 30/01/2020];41:174-89. Disponible en: [https://www.neurocirugiachile.org/pdfrevista/v41/lopez\\_p174\\_v41n2\\_2015.pdf](https://www.neurocirugiachile.org/pdfrevista/v41/lopez_p174_v41n2_2015.pdf)
9. Chaichana KL, Parker SL, Olivi A. Long-term seizure outcomes in adult patients undergoing primary resection of malignant brain astrocytomas. *Clinic J Neurosurg*. 2009 [acceso: 22/01/2020];111:282-92. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19344222>
10. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med*. 2005 [acceso: 30/01/2020];352:987-96. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa043330>
11. Aminoff J, Boller F, Swaab F. *Handbook Neurol*. Amsterdam: Elsevier; 2008. Disponible en: <https://www.elsevier.com/jp/online-tools/sciencedirect/books>

12. Solomón MT, Ardisana E, Cabrera E. Controversias en el tratamiento quirúrgico de los gliomas lobares de alto grado. Rev Cubana Neurol Neurocir. 2018 [acceso: 30/01/2020];8(1):1-20. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revcubneuro/cnn-2018/cnn181g.pdf>
13. Krivosheya D, Prabhu SS, Weinberg JS, Sawaya R. Technical principles in glioma surgery and preoperative considerations. J Neuro Oncol. 2016 [acceso: 30/01/2020];130(2):243-52. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27317446>

### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

### **Contribución de los autores**

*Conceptualización:* Peggys Oleydis Cruz Pérez.

*Curación de datos:* Alejandro Eugenio Varela Baró, Pedro Pablo Gutiérrez Crespo.

*Análisis formal:* Peggys Oleydis Cruz Pérez.

*Investigación:* Peggys Oleydis Cruz Pérez, Alejandro Eugenio Varela Baró, Pedro Pablo Gutiérrez Crespo.

*Metodología:* Juan Eduardo Martínez Suárez.

*Administración del proyecto:* Peggys Oleydis Cruz Pérez.

*Software:* Adriana Vivian Varela Baró, Alejandro Enrique Coronado Rosales.

*Redacción del borrador original:* Peggys Oleydis Cruz Pérez, Alejandro Eugenio Varela Baró, Pedro Pablo Gutiérrez Crespo.

*Redacción, revisión y edición:* Juan Eduardo Martínez Suárez.