



MANEJO ACTUAL DEL GLIOBLASTOMA MULTIFORME

CURRENT MANAGEMENT OF GLIOBLASTOMA MULTIFORME

Moscote Salazar LuíS Rafael¹Meneses García Carlos²Sáenz Amuruz Miguel³Penagos Pedro⁴Zubieta Camilo⁴Romero Alfredo⁵

Correspondencia: neuromoscote@aol.com

Recibido para evaluación: febrero – 20 – 2010 – Aceptado para publicación: septiembre – 29 – 2010

RESUMEN

El glioblastoma multiforme es el más común y más agresivo tumor del sistema nervioso central y se asocia con la mas baja sobrevida de todos los canceres en humanos. A pesar del tratamiento agresivo multimodal que comprende la resección quirúrgica, quimioterapia local y sistémica, la sobrevida media está en el rango de los 12 meses. Los pacientes con glioblastomas multiformes son considerados a recibir únicamente tratamiento de carácter paliativo sin ninguna esperanza de curación. La resección quirúrgica se basa en la premisa de la máxima posible que provea y alargue la sobrevida pero con el menor déficit neurológico. La radioterapia incrementa la duración de la sobrevida pero no es curativa y los agentes quimioterapéuticos como la carmustina ofrecen, basado en metanálisis, un discreto incremento en la sobrevida pero su uso todavía no se ha generalizado. Presentamos una revisión del estado actual del manejo del glioblastoma multiforme para el personal de ciencias de la salud. **Rev.cienc. biomed.2010; 1 (2): 237 - 245**

PALABRAS CLAVES

Glioblastoma. Tumores cerebrales. Gliomas malignos.

SUMMARY

The glioblastoma multiforme is a aggressive tumor in the brain. Despite aggressive multimodal treatment including surgical excision, local and systemic chemotherapy, median survival is in the range of 12 months. Patients with glioblastoma multiforme are considered to receive only palliative treatment with no hope of cure. Surgical resection is based on the premise that provides the maximum possible lengthen survival but with lower neurological deficit. Radiation therapy increases the duration of survival but is not curative and chemotherapeutic agents such as carmustine-based meta-analysis provide a discreet increase in survival but its use has not been widespread. We present a review of the current management of glioblastoma multiforme to the staff of Health Sciences

KEYWORD

Glioblastoma. Malignant gliomas. Brain tumors.

¹ Médico. Neurocirujano. Universidad de Cartagena. Colombia

² Médico. Estudiante de posgrado servicio de neurocirugía. Universidad del Rosario. Bogotá. Colombia

³ Médico. Estudiante de posgrado servicio de neurocirugía. Universidad JN Corpas. Bogotá. Colombia

⁴ Médico. Especialista en Neurocirugía. Instituto Nacional de cancerología. Bogotá. Colombia

⁵ Médico. Especialista en Patología. Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá. Colombia

INTRODUCCIÓN

El glioblastoma multiforme es el tumor primario más frecuente en el sistema nervioso central, y una de las malignidades más difíciles de tratar. De hecho solo siete meses de sobrevida han sido añadidos en las últimas siete décadas. La localización del tumor impacta sobre la pobre penetración de las drogas para cruzar la barrera hematoencefálica y también dentro del tumor. Durante mucho tiempo se ha considerado que el tratamiento del glioblastoma multiforme (GBM) es de índole paliativo, sin esperanza de cura, convirtiéndose en una patología de significativa mortalidad. (1,2)

El glioblastoma multiforme ocurre mas frecuentemente en negros, latinos y asiáticos; se pueden diferenciar básicamente dos tipos de glioblastoma: el glioblastoma de novo o lesión tipo II, que se manifiesta tardíamente con una media de 55 años y una historia clínica de corta duración y el glioblastoma secundario o también producto de progresión, que afecta principalmente a personas jóvenes con una media de 40 años y es un glioblastoma, originado de la progresión histológica de una lesión de menor grado (II,III) hasta grado IV. La evidencia ha revelado que en estos dos tipos de glioblastoma tiene diferentes vías genéticas para desarrollarse. (3,4,5)

Entre las diversas entidades que se asocian a gliomas se encuentra el Síndrome de Li Fraumeni, esclerosis tuberosa y síndrome de Turcot. Se ha identificado una asociación entre la radicación ionizante y el desarrollo de gliomas, igualmente se ha determinado que los niños que han recibido radiación ionizante a baja dosis presentan una aumentada prevalencia de astrocitomas.

En los Estados Unidos el glioblastoma multiforme se constituye en el más frecuente tumor primario del sistema nervioso como también en Europa, con alrededor de 3/100.000 personas nuevas diagnosticadas, representando esto mas del 51% de todos los gliomas. Los gliomas son categorizados por la Organización Mundial de la Salud, basados sobre sus características histológicas, correlacionado esto con el pronóstico y la

sobrevida. El glioblastoma que representa en la clasificación de la OMS el grado IV es el más agresivo. Es conocida una característica en relación a la propiedad de los tumores de bajo grado de recurrir, progresar y transformarse en glioblastomas.(6,7,8)

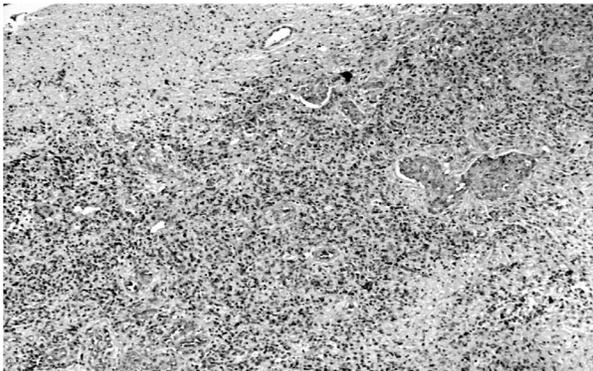
La edad media de aparición de los glioblastomas es alrededor de los 62 años y del glioblastoma secundario es 45 años. La edad de distribución de los glioblastoma varía con el tipo secundario.

Resulta interesante que el estudio CE3 realizado por el Instituto Nacional de Cáncer de Canadá y la organización europea para la investigación y el tratamiento del cáncer haya mostrado el beneficio de la terapia adyuvante para gliomas con diagnóstico de primera vez, básicamente enmarcados en el uso concomitante de temozolamida y radioterapia seguida por uso de seis meses de temozolamida. La aplicación terapéutica de la temozolamida a la radioterapia se asoció a un incremento de 2.5 veces en la tasa de sobrevida a los dos años, la sobrevida se incremento en 2.5 meses y la reducción relativa del riesgo de muerte en 37%.

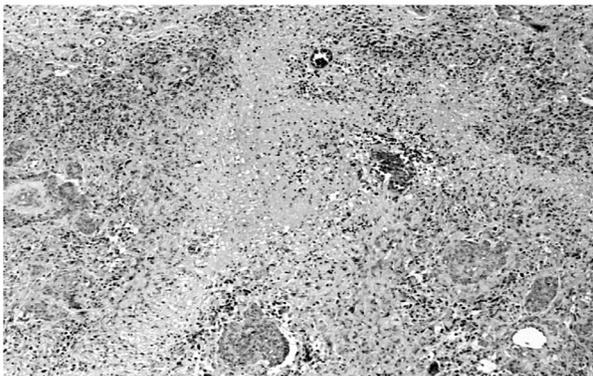
Muchos glioblastomas se originan de forma esporádica excepto los asociados a entidades como el síndrome de Turcot o síndrome de Li-Fraumeni, se han estudiado factores como el tabaco, la dieta, la radiación ionizante, teléfonos celulares, exposición a campos electromagnéticos, estatus socioeconómico y nivel educativo, como también factores de riesgo médicos como alergias, estatus inmunológico e infecciones virales. No ha surgido evidencia de ninguna las anteriores excepto la exposición a radiones ionizante. Es importante mencionar que pacientes jóvenes y un buen puntaje en la escala de Karnofsky al momento del diagnóstico de asociación con mayor sobrevida. (9,10)

Histológicamente los glioblastomas presentan múltiples patrones arquitecturales y citológicos que están en correlación con su apellido de multiforme. Independientemente de tipo de glioblastoma, el origen de la célula es glial, sin embargo este puede originarse sobre tejido glial astrocitario,

oligodendroglial o ependimario. Los tumores varían en un espectro de células monomórficas (incluso pequeñas) hasta células francamente pleomórficas con bizarro e hiperchromatismo nuclear. Asociado se reconoce incremento de la actividad mitótica, proliferación endotelial vascular de patrón glomeruloide (Imag. 1) y necrosis, esta última casi siempre en patrón de empalizada (imag.2). Resulta interesante que a pesar de las propiedades altamente invasivas y proangiogénicas del glioblastoma no metastatiza fuera del sistema nervioso. (11,12,13,14,15,16)



IMAG.1. GLIOBLASTOMAMULTIFORME. PROLIFERACION ENDOTELIAL VASCULAR.



IMAG.2. GLIOBLASTOMAMULTIFORME. NECROSIS Y PROLIFERACIÓN ENDOTELIAL VASCULAR.

ANOTACIONES ACERCA DE LA BIOLOGÍA MOLECULAR

Estudios de genética molecular han confirmado que en las células de glioblastoma se evidencian diversas alteraciones cromosómicas, particularmente las regiones más comúnmente afectadas son pérdida de las áreas 1p, 6q, 9p, 10p, 13q, 14q, 15q,

17p, 17p, 18q, 19q, 22q, y Y. Algunas de estas alteraciones genéticas representan pérdida de genes supresores específicos de tumores con efectos directos sobre la gliomagenesis, al menos algunas de estas pérdidas probablemente representan una inestabilidad genómica inherente que conduce al desarrollo de células tumorales. La pérdida de la heterocigidad en el cromosoma 10 es la alteración más frecuente en los glioblastomas ocurriendo en 60-80% de los casos. Se ha demostrado que la gliomagenesis implica errores en la replicación del ADN, en la reparación del mismo, en la segregación cromosómica y alteración de numerosas cascadas de señalización no directamente atribuidas a mutaciones genómicas. En los GM de novo la principal alteración molecular está dada en la amplificación y sobreexpresión del EGFR. Otras alteraciones incluyen las mutaciones en el gen de supresión tumoral PTEN, deleciones homocigóticas del CDKN2A (p16). Las mutaciones en p53 son poco comunes, sin embargo la amplificación del MDM2 si constituye un factor muy importante en la regulación y control ejercido por el p53. Sin embargo, la amplificación del EGFR y la sobreexpresión del p53 aparecen con casi mutuamente excluyentes. La pérdida de la heterocigidad en el cromosoma 10 es en muchos casos asociados con la amplificación del EGFR, mientras que en el cromosoma 19 la pérdida de la heterocigidad se observa en los glioblastomas secundarios y no en los de novo. (17, 18, 19, 20).

ENFOQUE DEL TRATAMIENTO

El tratamiento actual del glioblastoma multiforme es una combinación de diferentes modalidades de tratamiento, tales como la cirugía, quimioterapia y radiación.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Uno de los pilares de la neurocirugía oncológica es obtener una sobrevida con una importante resección de la lesión tumoral. Con el advenimiento de nuevas técnicas imagenológicas y un mayor conocimiento neuroanatómico, se ha obtenido una mayor morbilidad durante el procedimiento resectivo. El tratamiento estándar aceptado actualmente es cirugía más radioterapia y

quimioterapia con temozolamida. Se hace radioterapia con plantación tridimensional mediante fraccionamiento de 2 Gy/día, 5 días/semana adjunto temozolamida 75 mg/m²/día por 7 días/semana, las 6 semanas de la radioterapia seguido de temololamida adyuvante, 6 ciclos de 5 días cada 28 días a 150-200 mg/m²/día.

En cuanto a la resección de glioblastoma guiada se evaluó la microcirugía convencional versus la cirugía guiada con ácido aminolevulínico (ALA) para determinar la profundidad de la resección en 408 pacientes con glioblastoma multiforme seguidos de radioterapia, la resección con ALA se asocio con resecciones mayores pero mayor tasa de secuelas neurológicas a las 48 horas de postcirugía. (21).

Un estudio que evaluó la relación entre el contenido tumoral de MGMT y la sobrevida sugiere que no hubo beneficio para la sobrevida en los pacientes que sobreexpresaron MGMT.

ROL DE LA RADIOTERAPIA

La utilidad de la radioterapia ha demostrado eficacia cuando se ha agregado a la cirugía o en combinación con cirugía y quimioterapia, prolongando la sobrevida de los pacientes. Existe controversia en el beneficio de la radioterapia en los casos de radioterapia recidivante.

TRATAMIENTO CON QUIMIOTERÁPICOS

WAFERS DE CARMUSTINA: Los polímeros de liberación controlada han sido diseñados para llevar agentes quimioterapéuticos directamente dentro de los lugares de resección de un glioma maligno. Estos sistemas permiten una exposición local prolongada pero con exposición sistémica limitada.

Los gliomas de alto grado son los tumores cerebrales mas comunes en el cerebro de los adultos. De manera invariable todos los pacientes con glioblastoma progresan o recurren despues del tratamiento, con una media de sobrevida de seis meses después de la recurrencia, a pesar de un tratamiento quimioterapeutico agresivo y esquema de radioterapia. Entre el 80 o 90% de la recurrencia postoperatoria.

En la pasada década se obtuvieron dos importantes logros en la neurooncología en relacion al manejo de tumores de alto grado. Por un lado, el desarrollo de polímeros impregnados de BCNU o carmustina que permiten proporcionar altas dosis de quimioterapia en el lecho tumoral al momento de la reseccion quirúrgica, disminuyendose así los efectos de la toxicidad sistémica. El gliadel es una de los medicamentos aprobados para el tratamiento del glioblastoma multiforme que está basado en el mecanismo anteriormente mencionado. El otro avance capital fue el desarrollo de la temozolamida, un agente alquilante que penetra la barrera hematoencefálica. La carmustoina hace parte de una familia llamada mostaza que ha sido un medicamento quimioterapéutico utilizado en una variedad de tumores malignos tales como astrocitoma, medulblastoma, glioblastoma, mieloma múltiple y linfomas. La carmustina tiene una biodisponibilidad del 5 al 28% y una vida media entre 15 a 30 minutos, debido a sus propiedades lipofílicas y relativa falta de ionización en pH fisiológico. La carmustina cruza en algún grado la barrera hematoencefálica, es importante vigilar el cuadro hemático por los potenciales efectos de mielosupresión. Los ciclos no deben ser dados más frecuentes a seis semanas, además un efeco adverso conocido es la toxicidad a nivel pulmonar enmarcada en fibrosis pulmonar que puede aparecer desde el noveno día de tratamiento hasta los 43 meses. En la actualidad a pesar de la llegada intersticial de carmustina con los biopolimeros, invariablemente todos los pacientes experimentan recurrencia localmente. Por otro lado, existe interés en la utilización de los biopolímeros en las metástasis cerebrales, más del 30 % de los pacientes con cáncer desarrollan extensión hematológica de la enfermedad al cerebro, en este punto se han realizado algunos estudios donde el gliadel puede ofrecer una ayuda para las alternativas convencionales de tratamiento, pero mas estudios deberán realizarse para esclarecer este punto.

Una nueva aproximación al tratamiento del glioblastoma multiforme es el uso de citotoxinas manipuladas molecularmente. Las citotoxinas recombinantes son dirigidas a las células tumorales de glioblastoma por

medio de un ligando o anticuerpo que se une a un receptor internalizado en la membrana plasmática. Entre las citotoxinas ensayadas se encuentran las derivadas de la exotoxinas A de *Pseudomonas* (PE38QQR) y la IL-13.

Es importante mencionar aquí en estudio ASPECT, un ensayo que evaluó la eficacia de un vector adenoviral HSV-tk (*Cerepro*) y el ganciclovir sistémico para glioblastoma de diagnóstico nuevo. El fundamento es la capacidad de transferencia del adenovirus sobre la timidina-cinasa e inducir la expresión de la misma y de esta manera se produce una sensibilización al ganciclovir sistémico. Este estudio aleatorizado de 251 paciente concluyó que el *Cerepro* tenía un impacto positivo en la enfermedad, si bien el grupo tratado con *Cerepro* presentó algunos síntomas neurológicos tales como hemiparesia, disfasia entre otros cuando en relaciona al otro grupo.

QUIMIOTERAPIA INTRAARTERIAL: esta técnica basada en la colocación del agente quimioterapéutico en el sistema arterial y tiene la ventaja de incrementar la recaptación durante el primer pasos de la droga a través de los capilares. La administración intraarterial de etoposido se cree que puede alterar de manera transitoria la barrera hematoencefálica. (29). En instituciones americanas como Stony Brook University Hospital en Nueva York desde 1990 se utiliza quimioterapia intraarterial con cisplatino y etoposido administrado previo a la radioterapia en el manejo de pacientes con glioblastoma multiforme. Con sobrevida media de 20 meses es uno de los logros más importantes en cuanto a estrategias de tratamiento. La quimioterapia intraarterial para glioblastoma no ha sido aprobada por la FDA debido a la carencia de ensayos randomizados que comparen esta estrategia con la quimioterapia sistémica (intravenosa) para los tumores cerebrales. (30)

TERAPIA ANGIOGÉNICA: dos diferentes procesos han sido descritos para describir la formación de la vasculatura, la vasculogenenesis se refiere al proceso de la formación de vasos sanguíneos primitivos a partir del mesodermo por diferenciación de los angioblastos durante el desarrollo embriogénico. En el siglo pasado se determinó

la asociación entre la angiogenesis y el cáncer. Folkman y cols fueron los primeros en mostrar que los tumores para crecer necesitaban la formación de nuevos vasos sanguíneos. La angiogenesis se ha reconocido como pieza clave para la progresión de los gliomas. Entre estos el glioblastoma multiforme se conoce como el más antigénico por mostrar gran proliferación vascular e hiperplasia de células endoteliales, esta hipervasculización es parcialmente responsable de las propiedades de este tumor maligno incluyendo el edema peritumoral resultante de la disrupción de la barrera hematoencefálica. Estos vasos neoformados se han asociado a incremento de riesgo de hemorragia intratumoral y también son responsables del aumento del contraste en las neuroimágenes. La proliferación microvascular es un criterio de diagnóstico que ayuda a distinguir a los astrocitomas de bajo y alto grado y es una propiedad histopatológica del glioblastoma. Aunque es incierta si la proliferación microvascular es la causa del comportamiento de los tumores malignos, la neovascularización en los gliomas se correlaciona de manera positiva con su agresividad biológica, el grado de malignidad y la recurrencia clínica e inversamente con la sobrevida posoperatoria de los pacientes. La angiogenesis implica una serie de eventos secuenciados que se inician con la expresión de factores angiogénicos con el VEGF con posterior unión a su receptor afín sobre las células endoteliales. El VEGF incrementa la permeabilidad vascular, lo cual conduce a la extravasación de proteínas plasmáticas y alteración de los pericitos. La degradación de la membrana basal vascular y la matrix extracelular ocurre simultáneamente la alteración de esta última involucra a la catepsina B, metaloproteinasas de la matrix y otras enzimas además de la expresión de proteínas de la matrix como la fibronectina, laminina, tenascina-C y vitronectina. (20)

Se conoce igualmente que la homeostasis vascular es gobernada por un balance entre factores antigénicos y antiangiogénicos. Más de 25 factores de crecimiento y citoquinas diferentes se han identificado capaz de inducir angiogenesis. La producción de factores de crecimiento antigénicos es el resultado de alteraciones genéticas o son inducidos por hipoxia.

La familia VEGF que corresponde a los factores de crecimiento vascular y sus receptores son los mediadores más importantes de la angiogenesis en los gliomas. Esta familia VEGF incluye seis glicoproteínas conocidas como VEGF- A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E y el factor de crecimiento placentario. El VEGF-A ha sido el mejor caracterizado. La expresión del gen VEGF-A es sobrerregulado por la hipoxia, mediado por la transcripción del factor HIF y el producto de el gen de supresión tumoral de von Hippel-Lindau. Otros son: Angiopoyetinas, factores de crecimiento fibroblasticos, Factor de crecimiento derivados de plaquetas, factor de crecimiento epidérmico/ factor de crecimiento transformante alfa, factor de crecimiento transformante beta, factor de crecimiento del hepatocito, interleucina 6 y 8, Factor de crecimiento tumoral alfa, inductor 61 rico en cisteina, factor de crecimiento conectivo tisular y factor de crecimiento relacionado a la insulina 1, integrinas, metaloproteinasas de la matrix, celulas progenitoras endoteliales, inhibidores angiogenicos endógenos.

En la actualidad están en curso diversos estudios en Fase I usando la perspectiva desde la terapia antiangiogénica para el manejo de los gliomas malignos; la estrategias pueden ir dirigidas a bloqueo de la producción de factores de crecimiento, neurotralización de factores de crecimiento circulante, inhibición y supresión de cascadas relacionadas con el RTK (receptor de tirosina kinasa). En la actualidad se han reportado datos en relación al Bevacizumab solo o en combinación con el Irinotecan (CPT-11) los cuales han demostrado tasa de respuestas y supervivencia global. Estos fármacos están actualmente bajo investigación y se espera que en un futuro pueden abrir una esperanza basados en esta estrategia terapéutica. (Ver Tabla 1).

PRONOSTICO DE LOS PACIENTES CON GLIOBLASTOMA MULTIFORME

En cuanto a la pregunta, si el volumen tumoral está asociado con la sobrevida? Es importante comentar que el astrocitoma anaplasico y el glioblastoma multiforme tienen la tendencia característica de infiltrar microscópicamente tejido cerebral

perilesional y es claro que la tomografía cerebral y la resonancia magnética no pueden fácilmente diferenciarla. La mayoría de estudios no ha mostrado efecto directo del volumen tumoral y el pronóstico. Un alto nivel de vascularización ha sido reconocido como indicador de potencial maligno, puesto que este refleja el grado de angiogenesis tumoral, reflejando la relación entre angiogenesis y la habilidad del tumor para alimentarse y aumentar la masa tumoral. En los tumores de alto grado, la proliferación de células endoteliales es un evento clave, en los gliomas de bajo grado este suceso es más bien raro. La densidad de microvasos, un medidor histológico de la vascularidad, ha sido estudiada y se ha demostrado que en los gliomas de bajo grado fue un indicador de sobrevida. En dicho estudio se incluyeron pacientes con gliomas de alto grado. A pesar del tratamiento agresivo multimodal que comprende la resección quirúrgica, quimioterapia local y sistémica, la sobrevida media está en el rango de los doce meses, se ha encontrado un grupo de pacientes, aunque pequeña con sobrevida de mas de 36 meses, que son conocidos como los sobrevivientes a largo plazo.

TABLA No. 1

Ensayos Clínicos de Drogas Angiogénicas (2009)

| Mecanismo de Acción | Fármaco | Ensayo |
|--|---|--|
| Anticuerpos Monoclonales Anti-VEFG | Bevacizumab | Fase II |
| Inhibidores RTK VEGFR, PDGFR,Raf, c-Fms VEGFR VEGFR, PDGFR,-Kit, c-Fms VEGFR2,EGFR,HER2 | Sorafenib AZD 2171 Vatalanib AEE788 | Fase I/II Fase II Fase I Fase I |
| Otros inhibidores Inhibidor mTOR Inhibidor mTOR Inhibidor mTOR Inhibidor de Proteosomas Inhibidor PKC Inhibidor MMP Inhibidor de HIF alfa y Polimerización de tubulina Intensificador de estostatina Antagonista integrina Inhibidor de MMP, II-8,bFGF | Temsirolimus Everolimus AP23573 Bortezomib Enzastaurin Prinomastat 2-metoxiestradiol Celecoxib Cilengitide INF - a | Fase II Fase I/II Fase I Fase I Fase I/II Fase II Fase II Fase I/II Fase I/II Fase I/II |

Resulta interesante mencionar a los sobrevivientes a largo plazo, los cuales son raros, y en donde se han identificado diversas variables tamaño del tumor y localización, edad de presentación, estado funcional (Karnofsky) al momento del diagnóstico, hallazgos histológicos, factores genéticos y moleculares. Solo el 2% de los pacientes logra vivir hasta tres años. (35)

Diversos estudios han mostrado una relación negativa entre la edad avanzada y la supervivencia postoperatoria, algunos estudios han revelado que los pacientes menores de 40 años sobrevivirán alrededor de 34% a los 5 años comparados con los pacientes mayores de 40 años. (36)

En relación a los pacientes ancianos, ésta ejerce una fuerte influencia negativa sobre la supervivencia, la cual es realmente pobre. Analizando datos del registro de tumores cerebrales en los Estados Unidos se revela que las tasas de supervivencia a 1 año están alrededor del 16.9 % en pacientes entre los 65 y 74 años de edad y en 8.2 % en pacientes mayores de 75 años. A los 2 años la tasa de supervivencia disminuye a 2.7 % y 1.3% respectivamente.

Un trabajo reciente propone que los pacientes con glioblastomas multiforme manejados con medicamentos antiepilépticos inductores enzimáticos sobreviven más tiempo, además de ocurrir de manera interesante un enlentecimiento de la progresión de la enfermedad que cuando se comparan con pacientes manejados con otras drogas antiepilépticas, estos inductores enzimáticos son el fenobarbital, fenitoína, carbamazepina y la primidona, los cuales modulan enzimas microsomales como la P450 que mejoran la función de los agentes quimioterapéuticos, siendo este un factor predictivo independiente de supervivencia libre de progresión en gliomas de alto grado.

Se ha conceptualizado también que pacientes con mayores puntajes de Karnofsky pueden tener mejor pronóstico. Es importante definir un concepto reciente conocido como pseudoprogresión, el cual denota la aparente progresión después del tratamiento incluido radioterapia y temozolamida y es mayormente definido por la resonancia magnética posradioterapia. (31, 32, 33). La pseudoprogresión fue inicialmente descrita por Hoffman y cols. en pacientes con glioblastoma diagnosticado de primera vez y en tratamiento de radioterapia con o sin carmustina. De los pacientes observados experimentaron progresión de la enfermedad después de radioterapia 28 a 51% y del 38 al 33% revelaron mejoría o estabilización de la enfermedad. (34)

CONCLUSIONES

Finalmente, es importante mencionar la utilidad de estudios de imágenes como la tomografía por emisión de positrones en el manejo de gliomas, esta técnica usa radiotrazadores de vida media corta, a concentraciones micro o nanomolares para obtener información cuantitativa sobre procesos de transporte, metabolismo y expresión de receptores como también el efecto de fármacos sobre los tejidos humanos. Esta técnica se puede fusionar con la resonancia magnética obteniéndose imágenes en 3D. Trazadores como la 18 F-Desoxiglucosa son capaces de diferenciar gliomas de bajo y alto grado y la C 11-metionina es capaz de mejorar el contraste de las imágenes para determinar la extensión de los gliomas y es mejor para determinar la actividad cerebral normal cuando se compara con la 18 F-desoxiglucosa. (22, 23, 24, 25, 26, 27, 28).

CONFLICTOS DE INTERESES: ninguno que declarar.

FINANCIACIÓN: recursos propios de los autores.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR, et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival, *J Neurosurg*, 2001;95:190-98.
2. Stewart LA, Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials, *Lancet*, 2002;359:1011-18
3. O'Reilly SM, Newlands ES, Glaser MG, et al., Temozolomide: a new oral cytotoxic chemotherapeutic agent with promising activity against primary brain tumours, *Eur J Cancer*, 1993;29A:940-42
4. Stupp R, Dietrich PY, Ostermann Kraljevic S, et al. Promising survival for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme treated with concomitant radiation plus temozolomide followed by adjuvant temozolomide, *J Clin Oncol*, 2002;20:1375-82.
5. Stummer W, Reulen HJ, Meinel T, Pichlmeier U, Schumacher W, Tonn JC, Rohde V, Opperl F, Turowski B, Woiciechowsky C, Franz K, Pietsch T; ALA-Glioma Study Group. Neurosurgery. Extent of resection and survival in glioblastoma multiforme: identification of and adjustment for bias. 2008 Mar;62(3):564-76; discussion 564-76
6. Glioblastomas: correlation between oligodendroglial components, genetic abnormalities, and prognosis. Pinto LW, Araújo MB, Vettore AL, Wernersbach L, Leite AC, Chimelli LM, Soares FA. *Virchows Arch*. 2008 May;452(5):481-90.
7. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma, *N Engl J Med*, 2005;352:987-96.
8. Westphal M, Hilt DC, Bortey E, et al., A phase III trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma, *Neuro Oncol*, 2003;5:79-88.
9. Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE II, et al., Phase II trial of bevacizumab and irinotecan in recurrent malignant glioma, *Clin Cancer Res*, 2007;13:1253-9.
10. Maxwell JA, Johnson SP, Quinn JA, et al., Quantitative analysis of O6-alkylguanine-DNA alkyltransferase in malignant glioma, *Mol Cancer Ther*, 2006;5:2531-9.
11. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92:205-16.
12. Walker MD, Alexander E Jr, Hunt WE, MacCarty CS, Mahaley MS Jr, Mealey J Jr, et al. Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. A cooperative clinical trial. *J Neurosurg*. 1978;49:333-43.
13. Brada M, Thomas DG, Bleehan NM, Roberts JT, Senanayake F, Abram P, et al. Medical Research Council (MRC) randomized trial of adjuvant chemotherapy on high grade glioma (HGG)-BR05. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 1998;17: A1543.
14. Levin VA, Silver P, Hannigan J, Wara WM, Gutin PH, Davis RL, et al. Superiority of post-radiotherapy adjuvant chemotherapy with CCNU, procarbazine, and vincristine (PCV) over BCNU for anaplastic gliomas: NCOG 6G61 final report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1990;18:321-4.
15. Cavazos CM, Keir ST, Yoshinari T, Bigner DD, Friedman HS. Therapeutic activity of the topoisomerase I inhibitor J-107088 [6-N-(1-hydroxymethyl)-2-hydroxyl) ethylamino- 12,13-dihydro-13-(beta-D-glucopyranosyl) -5H-indolo [2,3-a]-pyrrolo[3,4-c]-carbazole-5,7(6H)-dione]] against pediatric and adult central nervous system tumor xenografts. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2001;48:250-4.
16. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, Hamou MF, de Tribolet N, Weller M, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med*. 2005;352:997- 1003.
17. Pech IV, Peterson K, Cairncross JG. Chemotherapy for brain tumors. *Oncology*. 1998;12:537-43.
18. Williston Park. Russell D, Rubinstein L. Pathology of Tumors of the Central Nervous System. 5th ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1989, p. 1012.
19. Helseth A, Mark SJ. Neoplasms of the central nervous system in Norway: III. Epidemiological characteristics of intracranial gliomas according to histology. *A.P.M.I.S.* 1989; 97: 547-55.
20. Wong ML, Prawira A, Kaye AH, Hovens CM. Tumour angiogenesis: its mechanism and therapeutic implications in malignant gliomas. *J Clin Neurosci*. 2009 Sep;16(9):1119-30.
21. Chang SM, Parney IF, McDermott M, et al. Perioperative complications and neurological outcomes of first and second craniotomies among patients enrolled in the Glioma Outcome Project. *J Neurosurg*. 2003; 98(6): 1175-81.
22. Beany RP. Positron emission tomography in the study of hu-man tumors. *Sem Nucl Med* 1984;14:324-41.
23. Silverman DHS, Hoh CK, Seltzer MA, Schiepers C, Cuan GS Gambir SS, et al. Evaluating Tumor Biology and Oncological Disease with Positron Emission Tomography. *Seminars in Radiation Oncology* 1998;3:183-96.
24. Hawkins RA, Hoh C, Dahlbom M, Choi Y, Glaspy J, Tse N, et al. PET cancer evaluations with FDG. *J Nucl Med* 1991;32(8): 1555-8.

25. Rigo P, Paulus P, Kaschten BJ, Hustinx R, Bury T, Jerusalem G, et al. Oncologic applications of positron emission tomography with fluorine-18 fluorodeoxyglucose. *Eur J Nucl Med* 1996;23:1641-74.
26. Heiss WD, Wienhard K, Wagner R, Lanfermann H, Thiel A, Herholz K, et al. F-Dopa as an amino acid tracer to detect brain tumors. *J Nucl Med* 1996;37(7):1180-2.
27. Inoue T, Koyama K, Oriuchi N, Alyafei S, Yuan Z, Suzuki H, et al. Detection of Malignant Tumors: whole-body PET with fluorine 18 alpha-methyl tyrosine versus FDG-preliminary study. *Radiology* 2001;220:54-62.
28. Weber WA, Wester HJ, Grosu AL, Herz M, Dzewas B, Feldmann HJ, et al. O-(2-[18F] fluoroethyl)-L-tyrosine and L-[methyl-11C]methionine uptake in brain tumours: initial results of a comparative study. *Eur J Nucl Med* 2000;27(5):542-9
29. Cairncross JG, Ueki K, Zlatescu MC, et al. Specific genetic predictors of chemotherapeutic response and survival in patients with anaplastic oligodendrogliomas. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1473-1479
30. Madajewicz S, Chowhan N, Tfayli A, Roque C, et al. Therapy for patients with high grade astrocytoma using intraarterial chemotherapy and radiation therapy. *Cancer*. 2000 May 15;88(10):2350-6
31. Robins HI, Lassman AB, Khuntia D. Therapeutic advances in malignant glioma: current status and future prospects. *Neuroimaging Clin N Am*. 2009 Nov;19(4):647-56.
32. Brandes AA, Franceschi E, Tosoni A, et al: MGMT promoter methylation status can predict incidence and outcome of pseudoprogression after concomitant radiochemotherapy in newly diagnosed glioblastoma. *J Clin Oncol* 26:2192- 2197, 2008
33. Taal W, Brandsma D, de Bruin HG, et al: Incidence of pseudo-progression in a cohort of malignant glioma patients treated with chemoirradiation with temozolomide. *Cancer* 113:405- 410 , 2008
34. Hoffman WF, Levin VA, Wilson CB. Evaluation of malignant glioma patients during the post-irradiation period. *J Neurosurg* 50:624-628, 1979
35. Scott JN, Rewcastle NB, Brasher PM, et al. Which glioblastoma multiforme patient will become a long-term survivor? A population-based study. *Ann Neurol* 1999 Aug;46(2):183-8.
36. Korshunov A, Sycheva R, Golanov A. The prognostic relevance of molecular alterations in glioblastomas for patients age < 50 years. *Cancer* 2005 Aug 15;104(4):825-32.



GRUPO DE INVESTIGACIÓN: BIOQUÍMICA Y ENFERMEDADES

LÍNEAS: Biología celular y molecular del cáncer. Bioquímica clínica de las enfermedades cardiovasculares. Bioquímica de las enfermedades infecciosas. Errores innatos del metabolismo. Estrés Oxidativo

Email: cmonerizpretel@yahoo.com