



## Tratamiento quirúrgico del glioblastoma cerebral

Surgical treatment of cerebral glioblastoma

Dany José Hernández\*<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-5298-8477>

Alejandra Barbosa Pastor<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-6539-3082>

Roberto Verdial Vidal<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-3792-4322>

María Teresa Solomon Cardona<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0001-4057-4503>

<sup>1</sup>Hospital Universitario "General Calixto García", Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Facultad de Ciencias Médicas "General Calixto García". La Habana, Cuba.

<sup>2</sup>Centro Internacional de Restauración Neurológica. La Habana, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [maitesolomon2016@gmail.com](mailto:maitesolomon2016@gmail.com)

### Cómo citar este artículo

Hernández D, Barbosa Pastor A, Verdial Vidal R, Solomon Cardona M. Tratamiento quirúrgico del glioblastoma cerebral. Arch Hosp Univ Gen "Calixto García" [Internet]. 2022;10(3):474-90. Disponible en: <https://revcalixto.sld.cu/index.php/ahcg/article/view/1012>

---

## RESUMEN

**Introducción:** El glioblastoma es uno de los tumores primarios más frecuentes del sistema nervioso central. En la mayoría de los pacientes, la intervención quirúrgica es el procedimiento más importante en el tratamiento. Se debe indicar una resección tumoral máxima, sin añadir defectos neurológicos y esto se convierte en un reto para cada neurocirujano.

**Objetivo:** Describir las características clínico-epidemiológicas y los resultados en una serie de casos intervenidos quirúrgicamente de glioblastoma cerebral.

**Métodos:** Se realizó un estudio observacional, descriptivo y transversal en pacientes con diagnóstico de glioblastoma cerebral, intervenidos quirúrgicamente en el Hospital Universitario "General Calixto García", en un periodo de cuatro años. Se estudiaron variables relacionadas con cada paciente, con el tumor y con el tratamiento. Se correlacionaron las variables en función de la supervivencia.

**Resultados:** Fueron incluidos en este estudio 33 pacientes operados de un glioblastoma cerebral, donde predominó el sexo masculino en un 57,5 % y la edad promedio fue de 53 años. El estado funcional preoperatorio fue bueno en la mayoría de los pacientes. La resección tumoral total o subtotal se logró en el 54,5 % de los pacientes y el 84,8 % recibió terapia adyuvante. La mortalidad quirúrgica fue de 12,1 %. La supervivencia fue de 11,1 meses y los factores que la favorecieron fueron el alto valor del estado funcional preoperatorio y el cumplimiento del tratamiento adyuvante.

**Conclusiones:** Las variables epidemiológicas mostraron una incidencia similar a lo documentado en la literatura especializada, para esta serie de pacientes intervenidos quirúrgicamente de glioblastoma cerebral. La resección tumoral total/subtotal es factible realizarla, sobre todo para las localizaciones en áreas no elocuentes. El buen estado funcional posoperatorio de la mayoría de los casos conllevó a lograr el cumplimiento satisfactorio de la radioterapia y al menos, la dosis de inducción del nimotuzumab. Este grupo fue el más beneficiado en cuanto a prolongación del tiempo de supervivencia.

**Palabras clave:** Glioblastoma; supervivencia; mortalidad quirúrgica; neurocirugía oncológica.

---

## ABSTRACT

**Introduction:** Glioblastoma is one of the most frequent primary tumors of the central nervous system. In most patients, surgery is one of the most important procedure in the treatment. A maximum tumor resection must be indicated without adding neurological defects and this becomes a challenge for the neurosurgeons.

**Objective:** To describe the clinical-epidemiological characteristics and the surgical results in a glioblastoma series.

**Methods:** Observational, descriptive and cross-sectional study on cerebral glioblastoma patients operated on "General Calixto García" University Hospital over 4 years. Variables related to the patient, the tumor and the treatment were studied. Variables were correlated according to survival.

**Results:** A total of 33 patients were studied: the average age was 53.0 years and 57.5 % were men. The preoperative functional status was good in most of the patients. Total or subtotal tumor resection was achieved in 54.5 % of patients and 84.8 % received adjuvant therapy. Surgical mortality was 12.1 %.



Survival was 11.1 months and the factors that favored it were the good preoperative functional status and compliance with adjuvant treatment.

**Conclusions:** The epidemiological variables showed a behavior similar to that reported in the literature for this series of patients who underwent surgical treatment of cerebral glioblastoma. Total/subtotal tumor resection is feasible, especially for non-eloquent areas. High postoperative KPS value and satisfactory compliance with planned adjuvant treatment were factors related to the prolongation of survival time.

**Keywords:** Glioblastoma; survival; surgical mortality; neurosurgical oncology.

---

## INTRODUCCIÓN

El glioblastoma (GB) es uno de los tumores primarios más frecuentes del sistema nervioso central.<sup>(1,2,3)</sup> A pesar de los avances en la neuroimagenología, muchas veces se diagnostican en estadios avanzados y los novedosos tratamientos que van desde la intervención quirúrgica hasta la inmunoterapia, capaces de lograr resultados modestos en la supervivencia (SV) de pacientes.<sup>(3,4)</sup> De los tumores de estirpe glial, el GB es el de más alto grado de malignidad.

El Hospital Universitario "General Calixto García" es uno de los centros que recibe con mayor frecuencia a pacientes con esta grave enfermedad en la capital y por tanto, en Cuba.<sup>(5)</sup> Su situación geográfica, la atención durante 24 horas, y la alta disponibilidad de camas, lo favorece. La resección quirúrgica tumoral y total en estos pacientes se convierte en un reto para especialistas en neurocirugía, por la imposibilidad que se tiene en el cerebro de hacer extensas resecciones con márgenes oncológicos, sin deteriorar el estado neurológico de cada paciente. La resección quirúrgica, sin embargo, es la piedra angular del tratamiento, en muchos casos, para lograr respuesta a los tratamientos adyuvantes.<sup>(4,5)</sup>

El objetivo de este trabajo es describir las características clinicoepidemiológicas y los resultados quirúrgicos en una serie de casos operados de glioblastoma cerebral.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y transversal en pacientes con diagnóstico de glioblastoma cerebral, intervenidos quirúrgicamente en el Servicio de Neurocirugía del Hospital Universitario "General Calixto García", entre enero/2016 y diciembre/2019.

Se revisó el registro quirúrgico del Servicio de Neurocirugía, de donde se obtuvieron todos los datos de pacientes operados, con sospecha de glioma cerebral o tumor intraaxial intracraneal. Luego, se verificó



el resultado del informe de Anatomía Patológica de estos. Los que tenían como diagnóstico "glioblastoma", - de acuerdo a la clasificación de la OMS de 2007-,<sup>(6)</sup> fue considerada la población de estudio, conformada por 74 pacientes. Fueron excluidos 41, por diferentes causas: cirugías anteriores, descripción dudosa de la histología, no tenían descripción de estudio imagenológico posoperatorio y no había seguimiento al alta del paciente. La muestra estuvo constituida por 33 casos de ambos sexos, mayores de 18 años, que fueron intervenidos quirúrgicamente de tumores intraaxiales intracerebrales, con diagnóstico anatomopatológico de glioblastoma -como primer diagnóstico- en los cuatro años de estudio antes señalados.

Se estudiaron variables relacionadas con el paciente: edad, sexo, manifestaciones clínicas en el momento del ingreso, estado funcional preoperatorio y posoperatorio, así como supervivencia global (SV); variables relacionadas con el tumor (localización, tamaño y otros hallazgos imagenológicos); las relacionadas con el tratamiento -grado de resección tumoral (GRT), complicaciones y terapia adyuvante-

El estado funcional fue evaluado por la escala de Karnofsky (KPS, por sus siglas en inglés):<sup>(5)</sup> estado bueno, de 100 a 80 puntos; moderado de 70 a 50 puntos y pobre de 40 puntos o menos.

Para la evaluación del grado de resección tumoral, se tuvo en cuenta el informe del estudio imagenológico, contrastado en las primeras 72 horas posteriores a la intervención quirúrgica y comparado con el estudio preoperatorio contrastado (Total/subtotal: mayor del 70 % de resección; parcial: 10 a 70 %, y biopsia: solo muestra o resección  $\leq$  10 %).

La supervivencia se expresó en meses y se consideró el tiempo transcurrido entre la fecha de la intervención quirúrgica y la fecha de fallecimiento o últimas noticias del paciente.

Toda la información obtenida se plasmó en una planilla de Excel y luego se exportó al sistema SPSS para Windows, Versión 21. Para el resumen de los datos cuantitativos, se utilizó la media aritmética y la desviación estándar (DE), mientras que los datos cualitativos se expresaron en frecuencias absolutas y porcentaje. La estimación de la SV se realizó con el método de Kaplan-Meier y se definieron las tasas de supervivencia global a los seis meses (SV6m), 12 meses (SV12m), 18 meses (SV18m) y 24 meses. Se prefijó error de tipo I  $\alpha=0,05$ .

El estudio se realizó de acuerdo con lo establecido en la Declaración de Helsinki, modificación de Fortaleza, Brasil, sobre las investigaciones en seres humanos. Se presentó el protocolo ante el Servicio de Neurocirugía y el Comité de Ética del Hospital Universitario "General Calixto García", el cual fue aprobado. Se tuvo la responsabilidad y obligación de no divulgar la información recogida y mantener en estricta confidencialidad con respecto a los datos individuales de los sujetos participantes. En la presente investigación sólo se trabajó con la Historia Clínica como fuente de información. No se consideró pertinente la firma del consentimiento informado, aunque todos los pacientes operados tenían documentado su consentimiento para realizar el procedimiento quirúrgico.



## RESULTADOS

Las características epidemiológicas de la muestra se observan en la Tabla 1. La edad de los pacientes osciló entre 19 y 81 años, con una media de  $53,0 \pm 16,4$  años. El 54,5 % de los enfermos (n= 18) estuvieron entre los 40 y 69 años. Predominaron los hombres, con 57,5 % (n= 19). Las manifestaciones clínicas de debut más frecuentes fueron de tipo no focales, como el trastorno de conciencia, la cefalea, los trastornos cognitivos, vómitos, mareos y convulsiones. El déficit motor de tipo piramidal se evidenció en el 57,5 % de los pacientes. El KPS preoperatorio, se consideró bueno en el 81,8 % de los pacientes (n= 27). La localización del tumor fue encontrada en un solo lóbulo, respecto al total de los 17 pacientes (51,5 %). En esta muestra, el lóbulo frontal fue el más afectado y se consideró no encontrarse en área elocuente, en más del 60 % de los casos. El volumen del tumor presentó una mediana de  $12 \text{ mm}^3 \pm 18,4$ , con un rango entre 0,64 y  $65,57 \text{ mm}^3$ . Otros hallazgos imagenológicos observados fueron edema peritumoral en 32 enfermos (96,9 %), efecto de masa en 24 (72,7 %), desplazamiento de estructuras de la línea media en 22 (66,7 %) y necrosis, en 19 pacientes (57,6 %).

**Tabla 1.** Características clínicas e imagenológicas de pacientes intervenidos quirúrgicamente de glioblastoma cerebral

Variables	n	%	
Edad	Menores de 40	7	21,2
	40 - 69	18	54,5
	70 o más	8	24,3
Sexo	Masculino	19	57,5
	Femenino	14	42,5
Manifestaciones clínicas de debut*	Focales	19	57,5
	No focales (HTE)	33*	100*
Estado funcional (KPS)	Bueno	27	81,8
	Moderado	5	15,2
	Pobre	1	3,0
Localización del tumor	Un lóbulo	17	51,5
	Más de un lóbulo	16	48,5
Área elocuente	Si	12	36,3
	No	21	63,7
Otros hallazgos imagenológicos	Hemorragia	5	15,1
	Edema peritumoral	32	96,9
	Efecto de masa	24	72,7
	Necrosis	19	57,6
	Desplazamiento línea media	22	66,7

\* Un mismo paciente presentó más de un síntoma/signo.  
HTE: hipertensión endocraneana.



En relación al tratamiento: a 31 pacientes se les realizó craneotomía con el mayor grado de resección tumoral posible, y se tuvo en cuenta la premisa de preservar las funciones neurológicas, lo mayor posible. Sólo a dos pacientes se les ofreció biopsia, debido a sus condiciones clínicas e imagenológicas (6,1 % del total de la muestra). La resección tumoral total o subtotal se logró realizar en más de la mitad de los casos (54,5 %, 18 pacientes). (Tabla 2)

El 84,8 % de los pacientes recibió terapia adyuvante: el 60,6 % fue combinado el tratamiento de radioinmunoterapia: radioterapia con cobalto 60 (RT) + anticuerpo monoclonal (AcM) nimotuzumab. (Tabla 2).

**Tabla 2.** Tratamiento recibido por los pacientes intervenidos quirúrgicamente de glioblastoma cerebral

Cumplimiento del tratamiento		n=33	%	
Tipo de cirugía y GRT	Craneotomía	Total/subtotal	18	54,5
		Parcial	13	39,4
	Biopsia por estereotaxia	2	6,1	
Terapia adyuvante	RT + nimotuzumab > 6 dosis		20	60,6
	RT sola		5	15,1
	Nimotuzumab solo		3	9,1
	Sin tratamiento adyuvante		5	15,1

GRT: grado de resección tumoral; RT: radioterapia con Cobalto 60.

Texto.

Se presentaron 12 complicaciones posquirúrgicas en el primer mes de dicha intervención -en 10 pacientes (30,3 % de ellos)-, distribuidas como se expresan en la Tabla 3. La mortalidad quirúrgica, luego del primer mes de la cirugía fue de 12,1 %, para esta serie de pacientes

**Tabla 3.** Complicaciones quirúrgicas de pacientes intervenidos quirúrgicamente de glioblastoma cerebral

Complicaciones	n=33	%
TEP	1	3,0
Bronconeumonía	3	9,1
TVP	2	6,1
Hematoma	1	3,0
Infección HQ	1	3,0
HIC	1	3,0
Fístula de LCR	2	6,1
Distrés respiratorio	1	3,0
Total de pacientes con complicaciones*	10	30,3

\*Hubo más de una complicación en dos pacientes.

En la Tabla 4 se aprecian los valores de la mediana de supervivencia (SVm) para esta serie de pacientes y las tasas de supervivencia a los seis meses, a los 12 meses, a los 18 meses y a los 24 meses. Los supervivientes a la intervención quirúrgica fueron 29 pacientes.

**Tabla 4.** Supervivencia global y tasas de supervivencia de pacientes intervenidos quirúrgicamente de glioblastoma cerebral

Tasa de supervivencia			
6 meses	12 meses	18 meses	24 meses
n=24	n=12	n=4	n=0
82,8	41,4	13,8	0
Supervivencia global			
Mediana	Estimación	11,1	
	Error típico	0,478	
	IC 95 %	7,213 - 11,817	

De acuerdo a los grupos de edades, la supervivencia global SVm -para los pacientes menores de 40 años- fue de 10,8 meses. Para los pacientes entre 40 y 70 fue de 8,1 meses e igual resultado para los mayores de 70 ( $p=0,73$ ).

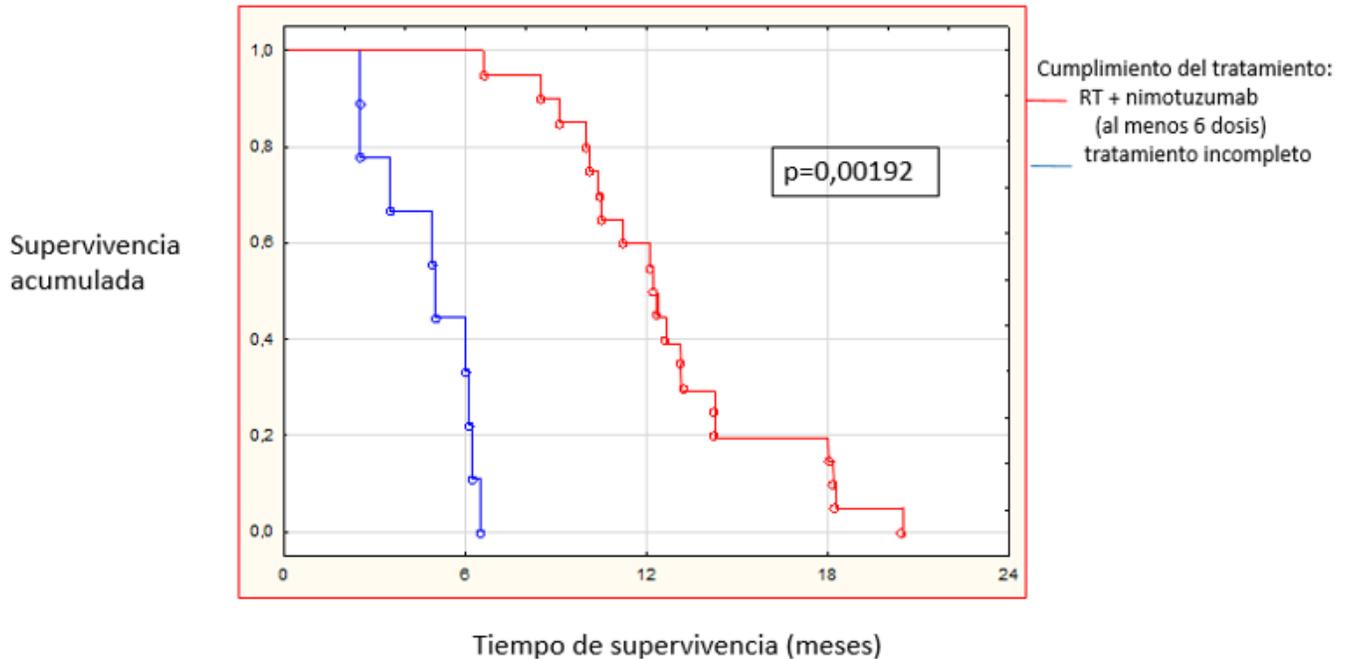
Según el grado de resección tumoral, los pacientes a quienes les fue factible realizarle una resección mayor del 70 %, tuvieron una supervivencia global SVm de 12,2 meses. Aquellos que recibieron sólo biopsia, la SVm fue de 6,0 meses y las resecciones parciales, 8,1 meses. Aunque se observan ciertas diferencias, estos resultados no fueron estadísticamente significativos ( $p=0,06$ ).

En cuanto a la evaluación de los resultados quirúrgicos -cuando se compara el estado funcional preoperatorio con el posoperatorio, evaluado por la escala de Karnofsky- se obtiene:

De los seis pacientes que fueron llevados al quirófano -en una puntuación menor de 70 puntos de escala de Karnofsky-, cuatro fallecieron en el primer mes de la intervención, a consecuencia de las complicaciones. El quinto sobrevivió el mes, pero con una baja puntuación. De los 27 pacientes que en el momento de ser operados tenían una puntuación mayor de 70 puntos -estado funcional bueno-, 24 (88,9 %) se mantuvieron con esa evaluación, al mes de ejecutada la intervención quirúrgica. La supervivencia media (SVm) fue de 12,2 meses, para los pacientes con un estado funcional preoperatorio bueno, resultado significativamente mayor que la mediana de supervivencia en ambos pacientes a quienes se les evalúa como moderado: 3,8 meses ( $p=0,005$ ).

En relación al cumplimiento del tratamiento, los pacientes que lograron cumplir el protocolo de radioterapia de 58 a 60 Gy -junto con la inmunoterapia concomitante con nimotuzumab (con un mínimo de seis dosis) fueron 20 pacientes, y lograron extender la SVm a 12,6 meses (Min. 6,6; Max. 20,4). Quienes no lograron completar el tratamiento, lograron una escasa SVm de 5,5 meses (Min. 2,5; Max. 6,0), resultados significativos desde el punto de vista estadístico ( $p=0,00192$ ). (Fig. 1)





**Figura 1.** Estimación Kaplan Meier de supervivencia global de acuerdo al cumplimiento del tratamiento adyuvante a la cirugía (Radioterapia RT más nimotuzumab, al menos seis dosis) para pacientes intervenidos quirúrgicamente de glioblastoma cerebral.

## DISCUSIÓN

Los pacientes incluidos en esta investigación con glioblastoma, representaron un tercio de los tumores cerebrales operados en el Servicio de Neurocirugía del Hospital Universitario "General Calixto García", durante cuatro años.

La edad de presentación, sexo y las manifestaciones clínicas de debut, estuvieron en correspondencia con otros estudios realizados, tanto nacionales como internacionales. La edad más frecuente es después de los 40 años, con un pico entre los 50 y 55.<sup>(1,2,3)</sup> Se considera que cuando se debuta en edades jóvenes, los GB tienen características moleculares diferentes a los GB que hacen su debut de manera más tardía. También se observan diferencias en los de edad pediátrica. La clasificación de la Organización Mundial de la Salud del año 2021 considera dos grandes grupos de gliomas de alto grado difusos: en el adulto y en infantes.<sup>(4)</sup>

El defecto motor de tipo piramidal y los trastornos cognitivos que predominaron, están en correspondencia con las localizaciones más frecuentes (lóbulo frontal y frontoparietal). A su vez, esta localización estuvo relacionada con mayores grados de resección tumoral, logrado en más de la mitad de los pacientes.

La alta presencia de síntomas no focales, debido a la hipertensión endocraneana, estuvo relacionado con el edema perilesional y efecto de masa sobre las estructuras cerebrales, según neuroimagen. A nivel molecular, las señales paracrinas que involucran al receptor del factor de crecimiento epidérmico

pueden estar relacionadas con la generación de un edema peritumoral, pues está vinculado con la permeabilidad vascular. Su alta expresión en los gliomas se asocia al grado de malignidad. Una hipótesis adicional, se relaciona con la familia de las acuaporinas, proteínas integrales de membrana, pequeñas e hidrofóbicas que juegan un importante papel en el control del flujo de agua al interior de las células. La acuaporina-4 se expresa en un alto porcentaje de los glioblastomas. Aun no se conoce si participan en la formación del edema o de su eliminación.<sup>(7,8)</sup>

El objetivo de la intervención quirúrgica es extirpar el tumor, lo más completo posible. La resección radical de los gliomas conlleva el riesgo de lesionar áreas funcionales elocuentes, debido a la naturaleza infiltrativa de las lesiones. Por esta razón, los especialistas en neurocirugía se valen de herramientas que permiten resecciones más seguras y amplias: desde el uso del microscopio hasta la realización de imagenología con resonancia magnética (IRM) intraoperatoria.<sup>(9,10)</sup>

Este último método, logró resultados significativos al evaluar el grado de resección tumoral posible en un estudio de 49 pacientes, comparados con un grupo control, intervenido mediante cirugía convencional. Esos resultados influyeron con posterioridad en las tasas de supervivencia libre de progresión (SLP) ( $p= 0,00023$ ) a los seis meses.<sup>(11)</sup> Este método encarece las intervenciones quirúrgicas desde todos los aspectos.

De manera paralela, se desarrollan otros métodos más factibles como el uso de sustancias fluorescentes en el acto quirúrgico.<sup>(12)</sup> El más conocido es el 5-ALA, registrado en Europa para las cirugías de gliomas infiltrantes, gracias al estudio de *Stummer y otros*,<sup>(13)</sup> donde es referida una SLP del 41 % vs. 21 %, en relación a la cirugía convencional ( $p= 0,0003$ ). Este producto también es costoso, sobre todo al estar asociado al sistema de iluminación que ofrece el microscopio Pentero, artefacto de alto valor en el mercado.<sup>(14)</sup>

Una sustancia similar y menos costosa, se emplea en algunos centros: la fluoresceína. Un estudio de *López y otros*,<sup>(15)</sup> mostró los resultados de cinco casos operados de gliomas de alto grado, al emplearla junto con isotopos radioactivos, y demostró su utilidad en la resección tumoral total: disminuyó la cantidad de residuo tumoral, sin aumentar la complejidad de la intervención quirúrgica, el déficit motor posquirúrgico, ni los tiempos quirúrgicos.

En el presente estudio se realizaron imágenes de tomografías contrastadas y resonancias de cráneo simples, para una óptima planificación, y en la mayoría de los pacientes, se utilizó el ultrasonido transoperatorio, para lograr mejores resecciones.

En bases de datos más recientes y amplias, se estima que sólo a un 40 % de los pacientes se les logra realizar una exéresis tumoral total.<sup>(16,17,18)</sup> El tratamiento quirúrgico se realiza de manera personalizada y depende mucho, de las herramientas mencionadas.

El concepto del grado de resección tumoral es muy variable, en dependencia de los autores. La evaluación posoperatoria del volumen residual es también subjetiva y propensa al sesgo del observador, así como al desacuerdo entre varios observadores.<sup>(19)</sup> Esta investigación consideró como subtotal, resecciones mayores del 70 %.



Las complicaciones posquirúrgicas observadas son coherentes con lo señalado en la literatura especializada. La incidencia del tromboembolismo pulmonar (TEP) está en el orden del 19 - 38 %.<sup>(20)</sup> En los pacientes con cáncer, se calcula un 15 % de desarrollar trombosis durante el curso de su enfermedad, y se demuestra ser la segunda causa de muerte, después de la propia invasión cancerígena.<sup>(21)</sup>

*Fisher y otros*<sup>(22)</sup> mostraron la probabilidad de hemorragias cerebrales en pacientes con GB, en 9,7 veces más respecto a controles de la misma edad y sexo; 3,3 veces más para otras formas de accidente cerebrovascular; 3,1 veces mayor para TEP y 2,8 veces mayor para TVP. En estudio realizado en el Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras", de 233 pacientes con tumores cerebrales, el 23 % tuvo fenómenos trombóticos en el proceso posoperatorio.<sup>(23)</sup> Estos resultados son muy similares a los referidos en la presente investigación.

El encamamiento y el déficit motor severo conllevan a cuadros sépticos respiratorios, lo cual es muy frecuente diagnosticar. Además, el uso de esteroides por tiempo prolongado, provoca un alto riesgo de desarrollar neumonía por *Pneumocystis carinii*.<sup>(24)</sup>

El fracaso de los abordajes terapéuticos actuales está dado en la diseminación de estos tumores. Son neoplasias muy infiltrantes, con células tumorales solitarias o clusters de células neoplásicas que migran de manera extensa a través del cerebro. Además, los gliomas son un importante estimulador de la angiogénesis de forma fisiológica, que a su vez puede ser un componente significativo en la progresión de estos.<sup>(25)</sup>

Las múltiples modalidades de radioterapia, intencionadas en incrementar mayor cantidad de radiaciones a un sitio exacto, y disminuir al máximo los efectos dañinos sobre el tejido normal, es la piedra angular de esta terapia. La radioterapia conformada de manera tridimensional con modulación de intensidad parece ser el tratamiento mejor enfocado para este tipo de lesiones, aunque no ha mostrado beneficio en la prolongación de la SV, si en minimizar los efectos adversos.<sup>(5,26)</sup> La radiocirugía estereotáctica muestra alguna utilidad en el caso de recaídas con tumores pequeños y con una alta puntuación de la escala de Karnofsky.<sup>(27)</sup>

En relación con la quimioterapia, el producto más utilizado y con mayor evidencia de eficacia es la temozolamida.<sup>(28)</sup> Son conocidos sus efectos adversos, que en muchos casos limitan el uso.

En Cuba se dispone del AcM nimotuzumab, que tiene un reconocimiento específico del dominio III del receptor factor de crecimiento epidérmico, al inhibir su unión con el ligando, lo que produce un efecto inhibidor de la estimulación mitogénica de las células malignas.<sup>(5)</sup> Aprobado desde el 2013 en Cuba,<sup>(29)</sup> y luego por varios países del mundo, se utiliza concomitante con la radioterapia, y luego como mantenimiento, con perioricidad quincenal, con una alta seguridad. Más de la mitad de los casos, recibió esta terapia combinada.

El glioblastoma cerebral en general, tiene una corta supervivencia para los pacientes que lo sufren, con valores entre 9-12 meses. Si solo se brindan cuidados paliativos, es de tres meses; se reporta la supervivencia al año del 3 %. Cuando se le ofrecen todas las modalidades terapéuticas, la supervivencia a los cinco años es de un 5 %.<sup>(5)</sup> Los resultados de esta investigación se aproximan a estos valores.



Menos de un cuarto de los pacientes empeoró tras la intervención quirúrgica. La mejoría se observó en muy pocos de ellos, mientras la mayoría se mantuvo estable, con KPS  $\geq 80$  puntos. Al relacionar la SV con el KPS preoperatorio, se detectó diferencia significativa a favor del grupo con mayor KPS: los pacientes con KPS preoperatorio  $\geq 80$  viven más en comparación a los pacientes con un KPS menor (12,2 vs 3,8 meses). La literatura coincide que es uno de los factores pronósticos más importantes. Se asocia un KPS de 70 con SVm entre 6 a 10 semanas, mientras que KPS menores se asocian a peor pronóstico (KPS= 50, dos a 6 semanas y KPS= 20, menos de dos semanas).<sup>(30)</sup>

En cuanto a la edad al momento del diagnóstico, se consideran con mejor pronóstico los pacientes menores de 40 años, con excepción de los tumores de la niñez. La edad mayor de 75 años se asocia de manera significativa a corta SV, pero el rango de 60 a 75 años es controversial y el pronóstico puede empeorar por la asociación a comorbilidades frecuentes en esta etapa. Los científicos aseguran la existencia de diferencias biológicas entre los GB de los jóvenes en relación con el GB de los ancianos, lo cual conlleva a diferencias clínicas y terapéuticas.<sup>(31)</sup> En este trabajo, este factor no mostró resultados significativos.

Con respecto al tratamiento quirúrgico, los resultados de la literatura coinciden en que la reducción de un tumor con efecto de masa, ofrece ventajas, en el alivio de los síntomas y en la respuesta a tratamientos adyuvantes; y, por lo tanto, en la prolongación de la SV.<sup>(9)</sup> Ensayos aleatorizados, al evaluar en segunda instancia el beneficio del GRT en la SV, esta ventaja osciló entre 2-3 meses; para los trabajos abiertos, la ventaja osciló entre 4-5 meses, sugiriendo que el beneficio es limitado en la mayoría de los pacientes.<sup>(32)</sup> En este estudio el tamaño tumoral residual disminuyó de manera significativa con respecto al prequirúrgico, pues se planificó una resección tumoral lo mayor posible para la mayoría de los pacientes, al confirmarse con estudios imagenológicos posoperatorios. A pesar de esto, los resultados no fueron significativos en términos de SV ( $p=0,06$ ), lo cual se puede explicar por el porcentaje seleccionado como total/ subtotal de mayor del 70, al compararlo con resecciones inferiores.

En la actualidad, ciertos investigadores pretenden determinar cuánto tumor se debe resear y qué volumen tumoral y residual máximo debe haber para lograr beneficios en SV y SLP. Los límites se proponen en: 70 %, por *Chaichana y otros*;<sup>(33)</sup> en 78 %, por *Sanai y otros*;<sup>(34)</sup> en 98 % por *Lacroix y otros*<sup>(35)</sup> y hasta 100 % por *Stummer y otros*.<sup>(13)</sup> El volumen residual no debe exceder los 5 mm<sup>3</sup><sup>(33)</sup> o los 10 mm<sup>3</sup>, según lo identificado por *Keles y otros*.<sup>(36)</sup> *Simpson y otros*. También presentaron una amplia data de más de 600 GB y obtuvo resultados significativos, sólo al comparar la biopsia con diferentes GRT, pero la diferencia entre resección total y subtotal no fue significativa.<sup>(37)</sup>

En cuanto al cumplimiento de la radioterapia -con nimotuzumab adicionado-, los resultados de este trabajo se comparan con el primer ensayo aleatorizado en Cuba, multicéntrico, que obtuvo valores de SVm para GB de 17,2 vs. 9,8 meses para el grupo control, con una SV12m de 21,4 vs. 6,7.<sup>(38)</sup> En otro trabajo realizado también en este centro, (2014), se obtuvo una SVm de 11,8 meses para una data de 19 GB, lo cual es similar a este trabajo.<sup>(39)</sup>

Más reciente se publican los resultados de estudios preregistro con posregistro del nimotuzumab y se obtiene para el grupo de GB (n=137) una SVm de 12,4 antes del registro y 11,3 meses después del registro



por la agencia regulatoria cubana. Además, se muestra una tasa de supervivencia a los 2 años de 18,8 antes del registro y una tasa de supervivencia de 20,8 después del registro del nimotuzumab.<sup>(40)</sup>

En conclusión, las variables demográficas, clínicas e imagenológicas mostraron una incidencia similar a lo difundido en la literatura. A la mayoría de los pacientes se le logró realizar una resección tumoral total/subtotal, sobre todo para las localizaciones en áreas no elocuentes de lóbulos frontales y temporales. El buen estado funcional posoperatorio de la mayoría de los casos conllevó a lograr el cumplimiento satisfactorio de la radioterapia y al menos, la dosis de inducción del nimotuzumab; y este grupo fue el más beneficiado en cuanto a prolongación del tiempo de supervivencia, al evidenciar resultados significativos.

Se recomienda la utilización de nuevas tecnologías que permitan mejorar el grado de resección tumoral sin el incremento de defectos neurológicos a los pacientes, además de propiciar la participación de pacientes e investigadores en nuevas moléculas que se desarrollan en el mundo y en Cuba, en la lucha con esta fatal enfermedad.

## REFERENCIAS

1. Ostrom QT, Cioffi G, Waite KA, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. Central Brain Tumor Registry of the United States (CBTRUS) Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2014 - 2018. *Neuro Oncol* [Internet]. 2021 Oct;5:23(12 Suppl 2):iii1-iii105. Access: 23/09/2021. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34608945/>
2. Low JT, Ostrom QT, Cioffi G, Neff C, Waite KA, Kruchko C, et al. Primary brain and other central nervous system tumors in the United States (2014-2018): A summary of CBTRUS statistical report for clinicians. *Neurooncol Pract* [Internet]. 2022 Feb;9(3):165-82. Access: 23/05/2022. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35601966/>
3. Tamimi AF, Juweid M. Epidemiology and outcome of glioblastoma. En: De Vleeschouwer S, editor. *Glioblastoma*. Brisbane: Codon Publications; 2017. p. 143-53. Acceso: 23/05/2022. Disponible en: <https://exonpublications.com/index.php/exon/article/view/130/153>
4. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, et. al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol* [Internet]. 2021 Aug;23(8):1231-51. Access: 23/09/2021. Available from: <https://academic.oup.com/neuro-oncology/article/23/8/1231/6311214>
5. Solomon Cardona MT. Eficacia y seguridad del tratamiento combinado de cirugía, radioterapia y nimotuzumab en gliomas de alto grado de malignidad. [Tesis]. La Habana: Universidad Médica de La Habana; 2015. Acceso: 23/05/2022. Disponible en: <http://tesis.sld.cu/index.php?P=FullRecord&ID=588>



6. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, Scheithauer BW, Kleihues P. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol* [Internet]. 2007 Aug;114(2):97-109. Access: 23/09/2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1929165/>
7. Plate KH, Breier G, Weich HA, Risau W. Vascular endothelial growth factor is a potential tumor angiogenesis factor in human gliomas in vivo. *Nature* [Internet]. 1992 Oct;359(6398):845-8. Access: 23/09/2021. Available from: <https://www.nature.com/articles/359845a0>
8. Lan YL, Wang X, Lou JC, Ma XC, Zhang B. The potential roles of aquaporin 4 in malignant gliomas. *Oncotarget* [Internet]. 2017 May;8(19):32345-55. Access: 23/09/2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5458289/>
9. Solomon Cardona MT, Ardisana Santana E, Cabrera Guillot E. Controversias en el tratamiento quirúrgico de los gliomas lobares de alto grado. *Rev Cubana Neuro* [Internet]. 2018 ene;8(1):1-20. Acceso: 31/01/2022. Disponible en: <http://www.revneuro.sld.cu/index.php/neu/article/view/269/447>
10. Sweeney JF, Smith H, Taplin A, Perloff E, Adamo MA. Efficacy of intraoperative ultrasonography in neurosurgical tumor resection. *J Neurosurg Pediatr* [Internet]. 2018 May;21(5):504-10. Access: 17/11/2021. Available from: [https://thejns.org/pediatrics/view/journals/j-neurosurg-pediatr/21/5/article-p504.xml?tab\\_body=fulltext](https://thejns.org/pediatrics/view/journals/j-neurosurg-pediatr/21/5/article-p504.xml?tab_body=fulltext)
11. Senft C, Bink A, Franz K, Vatter H, Gasser T, Seifert V. Intraoperative MRI guidance and extent of resection in glioma surgery: A randomised, controlled trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2011 Oct;12(11):997-1003. Access: 17/11/2021. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21868284/>
12. Senders JT, Muskens IS, Schnoor R, Karhade AV, Cote DJ, et al. Agents for fluorescence-guided glioma surgery: A systematic review of preclinical and clinical results. *Acta Neurochir (Wien)* [Internet]. 2017 Jan;159(1):151-67. Access: 17/11/2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5177668/>
13. Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, Zanella F, Reulen HJ. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2006 May;7(5):392-401. Access: 17/11/2021. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1470204506706659?via%3Dihub>
14. Cervantes González JA, Ortonia Bautista DA, Nettel Rueda B. El Microscopio Quirúrgico en Neurocirugía [Internet]. Jul 2022. Acceso: 05/12/2021. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/351442108\\_El\\_microscopio\\_quirurgico\\_en\\_Neurocirugia\\_Actualizacion](https://www.researchgate.net/publication/351442108_El_microscopio_quirurgico_en_Neurocirugia_Actualizacion)
15. López Piloto O, Salva Camaño S, González González J, Cruz Hernández TM, Martínez Suárez E, López Arbolay O, et al. Cirugía radio-fluoro guiada en los gliomas de alto grado. *Rev Chil Neurocirugía* [Internet].



2015;41:174-9. Acceso: 05/12/2021. Disponible en: [https://www.neurocirugiachile.org/pdfrevista/v41\\_n2\\_2015/lopez\\_p174\\_v41n2\\_2015.pdf](https://www.neurocirugiachile.org/pdfrevista/v41_n2_2015/lopez_p174_v41n2_2015.pdf)

16. Nitta M, Muragaki Y, Maruyama T, Iseki H, Ikuta S, Konishi Y, et al. Updated therapeutic strategy for adult low-grade glioma stratified by resection and tumor subtype. *Neurol Med Chir (Tokyo)* [Internet]. 2013;53(7):447-54. Access: 05/12/2021. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23883555/>

17. Schomas DA, Issa NN, Rao RD, Meyer FB, Shaw EG, O'Neill BP, et al. Intracranial low-grade gliomas in adults: 30-year experience with long-term follow-up at Mayo Clinic. *Neuro Oncol* [Internet]. 2009 Aug;11(4):437-45. Access: 05/12/2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2743224/>

18. Chaichana KL, McGirt MJ, Lathera J, Olivi A, Quiñones-Hinojosa A. Recurrence and malignant degeneration after resection of adult hemispheric low-grade gliomas. *J Neurosurg* [Internet]. 2010 Jan;112(1):10-7. Access: 17/11/2021. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19361270/>

19. Kubben PL, Postma AA, Kessels AG, van Overbeeke JJ, van Santbrink H. Intraobserver and interobserver agreement in volumetric assessment of glioblastoma multiforme resection. *Neurosurgery* [Internet]. 2010 Nov;67(5):1329-34. Access: 05/12/2021. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20871451/>

20. Goldhaber SZ, Dunn K, Gerhard-Herman M, Park JK, McBlack P. Low rate of venous thromboembolism after craniotomy for brain tumor using multimodality prophylaxis. *Chest* [Internet]. 2002 Dec;122(6):1933-7. Access: 05/12/2021. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12475829/>

21. Toscano M, Goldschmidt E, Vázquez F, García Bottad T, Giuntac D, Ajlera D, Yampolsky PC, ML. Posadas-Martinez. Enfermedad tromboembólica venosa y neurocirugía: cohorte retrospectiva. *Neurol Arg* [Internet]. 2017;9(2):79-84. Acceso: 05/12/2021. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-argentina-301-pdf-S1853002817300204>

22. Fisher JL, Palmisano S, Schwartzbaum JA, Svensson J, Lonn S. Comorbid conditions associated with glioblastoma. *J Neurooncol* [Internet]. 2014;116(3):585-91. Access: 17/11/2021. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24414135/>

23. Salva Camaño S, Pérez Navarro AF, González González JL. Presentación de trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar en pacientes neuroquirúrgicos. Estudio de tres años en el Hospital "Hermanos Ameijeiras" de Ciudad de la Habana - Cuba. *Rev Chil Neurocir* [Internet]. 2012 dic; 38(2):88-93. Acceso: 05/12/2021. Disponible en: <https://www.imbiomed.com.mx/articulo.php?id=93030>

24. Aghi MK, Batchelor TT, Louis DN, Barker FG, Curry WT. Decreased rate of infection in glioblastoma patients with allelic loss of chromosome 10q. *J Neurooncol* [Internet]. 2009 May;93(1):115-20. Access: 05/12/2021. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11060-009-9826-3>



25. Rodríguez Florido MA, Feria Romero IA, Nettel Rueda B, Guerrero Cantera J, Orozco Suárez S, Chávez JA, et al. Evaluación semicuantitativa de gliomas cerebrales en adultos: un enfoque de las características neuropatológicas. *Gac Med Mex* [Internet]. 2019;155(5):473-80. Acceso: 05/12/2021. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/gaceta/gm-2019/gm195d.pdf>
26. Nápoles Morales M, Larrinaga Cortina E, Alfonso Laguardia R, Calderón Marín C, Tornes Bueno M, Ropero TR. Radioterapia de intensidad modulada: resultados preliminares de los primeros pacientes atendidos en Cuba. *Rev Cubana Med* [Internet]. 2012;51(2):146-54. Acceso: 05/12/2021. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/med/v51n2/med07212.pdf>
27. Imber BS, Kanungo I, Braunstein S, Barani IJ, Fogh SE, Nakamura JL, et al. Indications and Efficacy of Gamma Knife Stereotactic Radiosurgery for Recurrent Glioblastoma: 2 Decades of Institutional Experience. *Neurosurgery* [Internet]. 2017 Jan;80(1):129-39. Access: 17/11/2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5235998/>
28. Wang Y, Feng Y. The efficacy and safety of radiotherapy with adjuvant temozolomide for glioblastoma: A meta-analysis of randomized controlled studies. *Clinical Neurology and Neurosurgery* [Internet]. 2020 Sept;196:105890. Access: 31/01/2022. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S030384672030233X>
29. Centro para el Control Estatal de Medicamentos Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED). CIMAHER® (Nimotuzumab). Resumen de las Características del Producto. La Habana: CECMED; 2022. Acceso: 23/05/2022. Disponible en: <https://www.cecmecmed.cu/registro/rcp/biologicos/cimaherr-nimotuzumab>
30. McNeill KA. Epidemiology of brain tumors. *Neurol Clin* [Internet]. 2016 Nov;34(4):981-98. Access: 17/11/2021. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0733861916300366?via%3Dihub>
31. Morgan ER, Norman A, Laing K, Seal MD. Treatment and outcomes for glioblastoma in elderly compared with non-elderly patients: a population-based study. *Curr Oncol* [Internet]. 2017 Apr;24(2):e92-e8. Access: 05/12/2021. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28490931>
32. Solomon Cardona MT, Ardisana Santana E, Cabrera Guillot E. Surgical Treatment In High Grade Gliomas. *Trends. Int J Neurorehabilitation* [Internet]. 2019 Abril;6(2):1000345. Access: 17/11/2021. Available from: <https://www.hilarispublisher.com/open-access/surgical-treatment-in-high-grade-gliomas-trends.pdf>
33. Chaichana KL, Jusue-Torres I, Navarro-Ramirez R. Establishing percent resection and residual volume thresholds affecting survival and recurrence for patients with newly diagnosed intracranial glioblastoma. *Neuro Oncol* [Internet]. 2014 Jan;16(1):113-22. Access: 23/09/2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3870832/>



34. Sanai N, Polley MY, McDermott MW, Parsa AT, Berger MS. An extent of resection threshold for newly diagnosed glioblastomas. J Neurosurg [Internet]. 2011 Jul; 115(1):3-8. Accesos: 23/09/2021. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21417701/>
35. Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR, Gokaslan ZL, Shi W, DeMonte F, et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: Prognosis, extent of resection, and survival. J Neurosurg [Internet]. 2001 Aug;95(2):190-8. Access: 17/11/2021. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11780887/>
36. Keles GE, Lamborn KR, Chang SM, Prados MD, Berger MS. Volumen of residual disease as a predictor of outcome in adult patients with recurrent supratentorial glioblastoma multiforme who are undergoing chemotherapy. J Neurosurg [Internet]. 2004 Jan;100(1):41-6. Access: 17/11/2021. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14743910/>
37. Simpson JR, Horton J, Scott C, Curran WJ, Rubin P, Fischbach J, et al. Influence of location and extent of surgical resection on survival of patients with glioblastoma multiforme: results of three consecutive Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) clinical trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys [Internet]. 1993 May;26(2):239-44. AccesS: 17/11/2021. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8387988/>
38. Solomon MT, Selva JC, Figueredo J, Vaquer J, Toledo C, Quintanal N, et al. Radiotherapy plus nimotuzumab or placebo in the treatment of high grade glioma patients: results from a randomized, double blind trial. BMC Cancer [Internet]. 2013 Jun;13:299. AccesS: 06/12/2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3691625/>
39. Solomon Cardona MT, Miranda N, Jorrín E, Chon I, Marinello JJ, Crombet T, et al. Nimotuzumab in combination with radiotherapy in high grade glioma patients: a single institution experience. Cancer Biol Ther [Internet]. 2014 May;15(5):504-09. AccesS: 23/09/2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4026072/pdf/cbt-15-504.pdf>
40. Saurez G, Salva S, Uranga R, Piedra P, Anoceto JA, Iglesias B, et al. Safety and effectiveness of nimotuzumab in high grade glioma patients. Phase IV study results International Journal of Current Medical and Pharmaceutical Research [Internet]. 2016 Sept;2(9):657-64. Access: 23/09/2021. Available from: <http://www.journalcmpr.com/issues/safety-and-effectiveness-nimotuzumab-high-grade-glioma-patients-phase-iv-study-results>

### Conflicto de interés

Se declara que no existen conflictos de interés.

### Contribuciones de los autores

Página 489



Este es un artículo en Acceso Abierto distribuido según los términos de la [Licencia Creative Commons Atribución-\*No Comercial\* 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) que permite el uso, distribución y reproducción no comerciales y sin restricciones en cualquier medio, siempre que sea debidamente citada la fuente primaria de publicación.

Dany José Hernández: Conceptualización, curación de datos, análisis formal, investigación, metodología, redacción borrador-original, redacción-revisión y edición.

Alejandra Barbosa Pastor: Curación de de datos, adquisición de fondos, investigación, metodología y análisis formal.

Roberto Verdial Vidal: Recopilación de datos, redacción-revisión y edición.

María Teresa Solomon Cardona: Conceptualización, administración del proyecto, supervisión, validación, visualización, redacción-borrador original, redacción-revisión y edición.

Recibido: 11/11/2022.

Aprobado: 22/12/2022.

