

Controversias en el tratamiento quirúrgico de los gliomas lobares de alto grado

Controversies in the surgical treatment of high grade lobar gliomas

María Teresa Solomón Cardona^{1*}

Ernesto Ardisana Santana²

Eylen Cabrera Guillot³

¹Servicio de Neurocirugía. Centro Internacional de Restauración Neurológica (CIREN). La Habana, Cuba.

²Servicio de Neurocirugía. Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”. La Habana, Cuba.

³Servicio de Neurología. Instituto de Neurología y Neurocirugía. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: maisol@neuro.ciren.cu

RESUMEN

Objetivo: Valorar las controversias sobre el tratamiento quirúrgico de los gliomas lobares de alto grado de malignidad en el adulto.

Adquisición de la evidencia: Se utilizaron las investigaciones publicadas en los buscadores PubMed y Scielo en los últimos 5 años (2013-2018). Se tuvieron en cuenta aquellos documentos que contenían información contradictoria.

Resultados: El tratamiento multimodal es la alternativa que ha mostrado los mejores resultados en la supervivencia de los pacientes con gliomas de alto grado de malignidad. En la mayoría de los pacientes

la cirugía es el procedimiento más importante en el tratamiento. Existen tres controversias en relación con la conducta quirúrgica de los gliomas de alto grado de malignidad: craneotomía *versus* un solo trépano; valoración del grado de resección tumoral, y la cirugía *versus* tratamiento médico observacional. Se debe indicar una resección tumoral máxima, sin añadir defectos neurológicos. Se recomienda el uso de las nuevas tecnologías para lograr resecciones amplias y seguras. La biopsia se indica en pacientes y tumores bien seleccionados.

Conclusiones: El tratamiento multimodal es la pauta general para los pacientes con gliomas de alto grado de malignidad. Sin embargo, en la era molecular, el tratamiento personalizado es necesario.

Palabras clave: gliomas de alto grado; neurocirugía oncológica; tratamiento multimodal.

ABSTRACT

Objective: To assess the controversies about the surgical treatment of high malignancy degree lobar gliomas in adults.

Acquisition of evidences: They used the published research in PubMed and Scielo search engines in the last 5 years (2013-2018). Those documents containing contradictory information were taken into account.

Results: Multimodal treatment is the alternative that has shown the best results in the survival of patients with high malignancy grade gliomas. In most patients, surgery is the most important procedure in the treatment. There are three controversies regarding the surgical behavior of high malignancy degree gliomas: craniotomy versus a single trephine; assessment of the degree of tumor resection, and surgery versus observational medical treatment. A maximum tumor resection should be indicated, with no neurological defects addition. The use of new technologies is recommended to achieve wide and safe resections. The biopsy is indicated in well selected patients and tumors.

Conclusions: Multimodal treatment is the general guideline for patients with high malignancy grade gliomas. However, in the molecular era, personalized treatment is necessary.

Keywords: high grade gliomas; oncological neurosurgery; multimodal treatment.

Recibido: 29/03/2018

Aprobado: 10/05/2018

INTRODUCCIÓN

El cáncer es un gran desafío para las ciencias médicas. La lucha contra esta enfermedad es una prioridad para la Organización Mundial de la Salud (OMS) desde el año 2005.^(1,2) La incidencia anual internacional para los tumores primarios del sistema nervioso central (SNC) y de la médula espinal varía según las fuentes y las series. Como promedio está entre 4,2 y 12,8 casos por cada 100 000 habitantes.⁽³⁾ Solo en EE. UU. se diagnosticaron 119 674 tumores primarios cerebrales o de la médula espinal malignos en el periodo de 2010 a 2014, lo que representó una incidencia anual entre 7,1 y 7,4 por cada 100 000 habitantes. En el año 2017, se publicó que de 23 800 nuevos casos de tumores malignos cerebrales y otros del SNC diagnosticados, 16 700 fallecieron por esta causa.⁽⁴⁾ La tasa de mortalidad de los tumores cerebrales primarios malignos se aproxima a la tasa de incidencia, circunstancia que pone de relieve la gran agresividad de estos, representan 2 % de las muertes por cáncer.⁽¹⁻⁵⁾

En Cuba, hace más de tres décadas, los tumores malignos constituyen la segunda causa de muerte solo antecedida por las enfermedades cardiovasculares.⁽⁶⁾ Específicamente, el cáncer cerebral en los últimos años ha tenido una incidencia que oscila entre 300 y 600 casos anuales, con un total de 548 en 2012 y 616 en 2016, para una tasa ajustada entre 3,1 y 5,8 por cada 100 000 habitantes, para mujeres y hombres, respectivamente. Las cifras de mortalidad se mantienen cercanas a la tasa de incidencia.⁽⁷⁾

Desde el punto de vista histológico, los tumores primarios que proceden de las células gliales se denominan gliomas y representan cerca de un tercio de los tumores del SNC y de la médula espinal. El astrocitoma anaplásico (AA), que se clasifica como grado III, y el glioblastoma multiforme (GBM), que se clasifica como grado IV, son los de más alto grado de malignidad por lo que se denominan “gliomas de alto grado” (GAG). Constituyen 60 % de los gliomas y 25 % de todos los tumores primarios del SNC.⁽³⁾

A pesar de los avances en la neurocirugía, la radioterapia y la quimioterapia, es insuficiente el progreso en los resultados terapéuticos de los pacientes con GAG. Se estima que en más de 95 % de los casos, después del tratamiento de primera línea, ocurrirá una recurrencia en el área adyacente a la resección del tumor.⁽⁸⁾

Actualmente, el tratamiento de primera línea que se emplea para los GAG es la cirugía, como piedra angular de tratamiento, seguido de radioterapia (RT) y quimioterapia. En Cuba, el protocolo de tratamiento vigente en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR) propone una dosis máxima de 60 Gy de RT con Cobalto 60, en un periodo de seis semanas, como tratamiento adyuvante a la cirugía, para pacientes adultos.⁽⁹⁾ Luego, se indica la inmunoterapia con el anticuerpo monoclonal nimotuzumab, que logra extender la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión, con alto grado de seguridad para el paciente.⁽¹⁰⁾ Sin embargo, la mediana de supervivencia (SVm) histórica para estos pacientes portadores de GAG que reciben todas las modalidades terapéuticas, resulta baja. Para los casos con GBM de 9 a 12 meses, con una tasa de supervivencia (SV) estimada a los cinco años, es de 5 %.⁽¹¹⁻¹⁴⁾

Teniendo en cuenta las localizaciones más frecuentes de este tipo de tumores en los adultos, los neurocirujanos coinciden en realizar solo una biopsia a los pacientes con gliomas paratalámicos. En el caso de los gliomas del tallo cerebral, muchas veces solo se utiliza para el diagnóstico la imagen de resonancia magnética y, excepcionalmente, las biopsias. En cuanto a los gliomas de los lóbulos, existen una serie de factores pronósticos relacionados con el paciente, el tumor y el cumplimiento del tratamiento. Dentro de ellos, el grado de resección tumoral se considera el factor predictivo de mayor fuerza en la supervivencia, aunque existen controversias en relación con esto. Fue objetivo de nuestra investigación valorar las controversias que existen en relación con el tratamiento quirúrgico en adultos con gliomas lobares de alto grado de malignidad.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y CRITERIOS DE SELECCIÓN

Se realizó la búsqueda de artículos de revistas y de libros en las bases de datos: PubMed, Scielo y EBSCO. Las palabras clave utilizadas fueron: *high grade glioma*, glioblastoma multiforme y *anaplastic astrocytoma*. Se emplearon los operadores lógicos AND y OR. Se combinaron con el término “surgery”.

La búsqueda se limitó a adultos, artículos con el texto completo, publicados fundamentalmente en los últimos cinco años (2013 a 2018), en idioma español o inglés. Se revisaron las publicaciones de datos que incluyeran pacientes adultos operados de gliomas de alto grado y que debatieran sobre los resultados posquirúrgicos. Las datas seleccionadas podían tener el resultado de la cirugía ya sea como objetivo primario o como objetivo secundario. Se revisaron los metaanálisis de Cochrane, que incluían resultados quirúrgicos, y los reportes de tecnologías en el uso transoperatorio para los gliomas.

CRANEOTOMÍA O UN TRÉPANO Y BIOPSIA

La decisión de realizar una cirugía es compleja, pues hay que tener en cuenta varios factores como son: la edad y el estado físico general y neurológico del paciente, la proximidad a áreas elocuentes del cerebro, la posibilidad de resear el tumor (y su localización) y la factibilidad de hacerlo.⁽¹⁵⁾ Además, se han señalado otros factores que favorecen los buenos resultados posoperatorios como son la baja puntuación en la escala de ASA (escala de la Asociación de Anestesiólogos Americanos para medir el riesgo anestésico) y el tamaño del tumor (menor de 3 cm).⁽¹⁵⁻¹⁸⁾

La primera controversia gira en torno a la realización de una craneotomía o un trépano y biopsia ante una lesión supratentorial extensa, ya sea hemisférica o de los núcleos grises basales. A continuación, se presentan los diferentes resultados que proponen los autores, con los beneficios y las limitaciones de cada una de las técnicas.

A favor de la cirugía

La cirugía de los tumores intraxiales tiene, entre sus objetivos, la citorreducción, establecer el diagnóstico histopatológico, mejorar la calidad de vida con la eliminación o disminución de los síntomas, y favorecer la acción de los tratamientos adyuvantes. Son indudables las ventajas terapéuticas que se les ofrece a los pacientes que presentan signos imagenológicos de lesiones con efecto de masa al realizar la citorreducción quirúrgica. En general, hay consenso en que la reducción de la carga tumoral sí ayuda y que la resección quirúrgica de los GAG de nuevo diagnóstico es el primer paso esencial en el tratamiento.^(10,19,20) No obstante, la mayoría de los ensayos que estudian el impacto de la resección quirúrgica sobre la biopsia son retrospectivos y de poblaciones pequeñas. Se identifica un solo ensayo clínico (EC) aleatorizado controlado, publicado por *Vourinen* y otros en 2003,⁽²¹⁾ referido y

comentado en una revisión de 2014,⁽²²⁾ donde se reafirma la resección quirúrgica contra la biopsia, pero con una muestra pequeña de mayores de 65 años (biopsia, N= 13; resección, N= 10).

En una revisión de Cochrane realizada en el 2011,⁽²³⁾ referida también luego por otros autores,⁽²⁴⁾ enfocada en la discusión de la resección o la biopsia para GAG, se concluyó que la mayor parte de las investigaciones realizadas reportaron beneficios en la resección quirúrgica sobre la biopsia. A su vez, dichos autores plantearon que esta afirmación había que interpretarla con cautela pues la mayoría de los estudios no estuvieron diseñados para responder a esta controversia, eran débiles, de poco alcance y con problemas metodológicos. Otro metanálisis fue realizado por *Tsitlakidis* y otros.⁽²⁵⁾ Los autores, como resultado de su análisis, abogaban por el significativo beneficio de la resección quirúrgica en relación con la biopsia ($p < 0,0001$). *Almenawer* y otros en 2015, también obtuvieron similares resultados.⁽²⁶⁾

Se reportan dos ensayos aleatorizados prospectivos publicados que indirectamente ofrecen datos acerca del beneficio de la resección para los gliomas:

- Ensayo para evaluar la eficacia de la quimioterapia con BCNU (nombre comercial de la Carmustina) adyuvante a la cirugía: 303 pacientes (90 % GBM). Concluyeron que solo fue útil en comparación con el tratamiento de soporte.⁽²⁷⁾ En un análisis posterior, que fue publicado unos meses antes, analizaron 225 pacientes de este estudio. Se reveló que los que recibieron biopsia (N= 12) tuvieron un tiempo de supervivencia significativamente menor que los que recibieron resección (N= 213) ($p = 0,01$) [Estudio conducido por BTSG (*Brain Tumor Study Group*, por sus siglas en inglés)].^(28,29)
- Estudio para evaluar la eficacia de la quimioterapia con temozolamida + RT adyuvante a la cirugía: 573 pacientes (93 % GBM). Concluyeron que la mediana de supervivencia (SVm) fue mayor en dos meses en relación con el grupo control.⁽¹¹⁾ En un análisis posterior, se comprobó que el efecto de la temozolamida + RT fue significativamente mayor para el grupo al que se le realizó resección ($p < 0,0001$) que para el que le realizaron la biopsia ($p = 0,084$).^(11,30,31)

Son significativos los estudios retrospectivos y prospectivos de gran escala, aunque no hayan sido aleatorizados, como el estudio del Grupo de Radioterapia Oncológica (RTOG, por sus siglas en inglés), publicado por *Curran* y otros,⁽³²⁾ referido también por otros autores.⁽³³⁾ En él se demuestra que los pacientes sometidos a resección parcial o total tuvieron una SVm de 49 meses vs. 18 meses (sometidos

a biopsia solamente). También hay que destacar el estudio prospectivo de *Laws* y otros donde se obtuvo una SVM de 21,0 vs. 45,3 semanas para los pacientes a los que se les realizó solo biopsia (N= 84) y resecaos quirúrgicamente (N= 389), respectivamente ($p < 0,0001$).⁽³⁴⁾ *Chaichana* KL arribó también a resultados similares.⁽³⁵⁾

En un estudio multicéntrico realizado en Cuba por Solomon MT (Facultad Finlay, Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Cuba, observaciones no publicadas, 2002), en tres servicios de neurocirugía de La Habana, se demostró la utilidad de la prolongación del tiempo de SV de la resección quirúrgica tumoral extensa para los GAG. Se logró una tasa de SV a los 24 meses de 20,7 % vs. 8,3 % que se les realizó solo biopsia.

A favor de la biopsia

Por otro lado, la decisión quirúrgica es más compleja en el caso de los pacientes que se les detecta temprano las lesiones. Esto significa que acuden con síntomas mínimos y pocos elementos al examen físico. En la neuroimagen pueden tener lesiones en áreas importantes del cerebro que puedan dañarse tras grandes cirugías resectivas.

Otro elemento importante es el papel que pueden jugar (y que de hecho lo hacen), las características moleculares de cada glioma. Específicamente, cuando se hace la determinación de la metilación del promotor de la enzima metil guanina metil transferasa (MGMT), el rol de la resección tumoral puede pasar a un segundo plano.⁽³⁶⁾ Esto significa, por ejemplo, que realizando solo una biopsia y determinando los niveles de MGMT, se puede, en algunos pacientes, lograr mayores beneficios con la quimioterapia que con la resección quirúrgica.

En un primer estudio publicado por *Kreth* y otros se comprobó que la SVM de los pacientes seleccionados que recibieron resección (N= 126) y que recibieron biopsia (N= 99) no tuvo diferencias estadísticamente significativas (37 vs. 33 semanas, respectivamente, $p = 0,09$).⁽³⁷⁾ Luego, en 2013, como parte del Grupo de Trabajo Alemán para Gliomas, *Kreth* y otros publicaron un estudio multicéntrico donde se reclutaron 345 pacientes y se evaluó la metilación del promotor de la enzima MGMT. Se les realizó la biopsia a 21 % de los pacientes; y al resto, resección total o parcial. Esta investigación mostró una SVM= 26,2 meses (pacientes con solo biopsia, que recibieron el tratamiento completo de RT + temozolamida y tenían metilación de la MGMT) vs. SVM= 14,4 meses (pacientes que recibieron igual tratamiento adyuvante a una cirugía resectiva tumoral total, pero que no tenían metilado el promotor de la enzima MGMT).⁽³⁶⁾

Por otro lado, predominan los estudios que plantean que se debe indicar solo la biopsia para las lesiones difusas del tallo que aparentan comportarse como una lesión de alto grado. A su vez, recomiendan el estudio primero mediante la resonancia magnética y el empleo de la biopsia para aquellos casos en los que hay lesiones indeterminadas en la resonancia magnética, presentaciones inusuales, o donde sea necesario para algún protocolo. Se sugiere, además, por la seguridad del paciente, el uso de métodos estereotáxicos.^(10,15,22,23,28,34)

GRADO DE RESECCIÓN TUMORAL

La segunda controversia es: ¿Cuál es el grado de resección tumoral (GRT) necesario para lograr mejores beneficios? Aún está en debate el impacto que tiene en la supervivencia de los pacientes con gliomas, pues es el único factor pronóstico en el que se puede incidir, como neurocirujanos, al enfrentarse en el salón de operaciones a esta agresiva enfermedad.

La naturaleza infiltrativa y difusa del tumor son, con frecuencia, elementos que atentan contra una resección tumoral total.^(38,39) En las bases de datos más recientes y amplias se estima que a solo 40 % de los pacientes se les logra realizar una excéresis tumoral total.^(40,41) El desarrollo de las técnicas microquirúrgicas y la implementación de tecnologías preoperatorias y intraoperatorias facilitan al cirujano la intervención quirúrgica. Las técnicas pueden ser imagenológicas –para la planificación quirúrgica (preoperatorias) como para la orientación intraoperatoria– y funcionales.⁽⁴²⁾

La tractografía, el mapeo cerebral con estimulación cortical directa y la cirugía con el paciente despierto son métodos que favorecen la localización del tumor cerca de áreas elocuentes.⁽⁴²⁻⁴⁵⁾ La planificación por tomografía en 3D, por resonancia magnética (RM) y su uso intraoperatorio, así como la utilización de la resección guiada por fluorescencia, por ejemplo, con el 5 ácido amino levulínico (5-ALA), son técnicas usadas para lograr una resección tumoral lo más amplia posible.^(32,46-48) Todas las técnicas mencionadas están en función de la preservación de las funciones neurológicas (**Cuadro**).

Cuadro - Herramientas disponibles para minimizar el daño cerebral transquirúrgico en la cirugía de los tumores intraxiales

Relación con el acto quirúrgico	Herramientas tecnológicas
--	----------------------------------

Preoperatorias	<ul style="list-style-type: none"> • Planificación con tomografías en 3D • Resonancia magnética por perfusión • Estudios del sistema arterial cerebral • Espectroscopía por resonancia magnética • Tractografías • Imagenología funcional (SPECT y PET)
Intraoperatorias	<ul style="list-style-type: none"> • Abordaje microscópico con visualización dual o endoscópico • Cirugía guiada por fluorescencia • Navegación • Ultrasonido intraoperatorio 2D y 3D • Mapeo cerebral intraoperatorio con estimulación cortical • Cirugía con paciente despierto • Resonancia magnética intraoperatoria

SPECT: Tomografía por emisión de fotón único, por sus siglas en inglés.

PET: Tomografía por emisión de positrones, por sus siglas en inglés.

Actualmente, los investigadores pretenden determinar cuánto tumor se debe que reseca y qué volumen tumoral residual máximo debe haber para lograr beneficios en cuanto a la SV y a la supervivencia libre de progresión (SLP). Los límites que se han propuesto para obtener mejores resultados en cuanto a supervivencia tras la cirugía de los gliomas de alto grado son: 70 % (*Chaichana* y otros),⁽⁴⁹⁾ 78 % (*Sanai* y otros),⁽⁵⁰⁾ 98 % (*Lacroix* y otros)⁽⁵¹⁾ y hasta en 100 % (*Stummer* y otros).⁽⁵²⁾ También se propone que el volumen residual tumoral no debe exceder los 5 cm³.⁽⁴⁹⁾

El estudio que muestra mejores evidencias es el realizado a los pacientes con GAG mediante la fluorescencia con 5-ALA.^(31,32) Con él se logra una resección lo más completa posible. Fue diseñado para detectar mejoría en la SLP. Hay prueba de que se lograra ese objetivo: la SLP a los seis meses fue de 41 % vs. 21 % en relación con la cirugía convencional, $p=0,0003$.⁽³²⁾ La evidencia del beneficio debido a una mayor resección asociada a la prolongación de la SV ha sido menos corroborada, no es estadísticamente significativa ($p=0,1$). No obstante, se obtienen valores de SVM que van decreciendo a medida que los volúmenes residuales tumorales son cada vez mayores: 14, 13,2, 12,3 y 7,9 meses.

Otros estudios aleatorizados que demostraron el beneficio de la extensión de la resección tumoral, aunque no fue su objetivo primario:

- Ensayo para evaluar la utilidad de la quimioterapia con BCNU en un soporte biodegradable en el lecho quirúrgico (dentro del cerebro). Se reclutaron 240 pacientes. Todos tenían glioblastoma multiforme (GBM) *novos*. El estudio reportó una SVm para el grupo del BCNU de 13,9 meses vs. 11,6 meses del grupo placebo ($p= 0,03$). En un posterior análisis se reveló que la SVm fue superior en los pacientes que recibieron una resección tumoral mayor de 90 % con la colocación intraoperatoria del soporte biodegradable de carmustina (14,5 vs. 12,4 meses, $p= 0,02$). Diferente fue el resultado obtenido con los pacientes que se les realizó la resección parcial tumoral (11,7 vs. 10,6 meses, $p = 0,98$).⁽⁵³⁾
- Ensayo para evaluar la utilidad de la cirugía de los gliomas guiada por RM. Fueron reclutados 49 pacientes. Se concluyó que la resección total, confirmada por imágenes posoperatorias, fue mayor en el grupo que utilizó la RM intraoperatoria en relación con los pacientes que recibieron cirugía convencional: 96 % vs. 68 %, $p= 0,0023$. La tasa de SLP a los seis meses fue mayor para los pacientes del grupo donde se utilizó la RM intraoperatoria: 67 % vs. 36 % del grupo control, $p= 0,046$. Sin embargo, no hubo diferencias en la SVm para ambos grupos: 202 días vs. 115 días, $p= 0,38$).⁽⁴⁵⁾

Otros trabajos prospectivos y retrospectivos de gran escala aportan evidencias concretas sobre el beneficio de la extensión de la resección, aunque no sean aleatorizados. En el de *Lacroix* y otros se reclutaron 416 pacientes con GBM. Se comprobó una SVm de 13,0 meses vs. 8,8 meses para los pacientes con resecciones tumorales por encima y por debajo de 98 %, respectivamente. También detectaron que se benefician más los pacientes con mejor estado de desempeño y los más jóvenes.⁽⁵¹⁾

Otro trabajo es el desarrollado por *Sanai* y otros. Se emplearon 500 pacientes con GBM. Fueron sometidos a resección quirúrgica y mostraron una SVm de 12,2 meses. Se logró una extensión de la resección de 96 % y se observó una pequeña ventaja en la SV cuando la resección excedió 78 %.⁽⁵⁰⁾

En el más reciente estudio de *Chaichana* y otros se reclutaron 259 pacientes con GBM de nuevo diagnóstico que fueron sometidos a resección quirúrgica (excluyendo biopsias). Se consideró que una resección tumoral por encima de 70 % y un tumor residual menor de 5 cm³ están asociados a mayor SV y SLP. Se lograron resultados significativos de 13,4 meses (SV) y 8,9 meses (SLP).⁽⁴⁹⁾ Por lo tanto, se debe realizar la máxima resección quirúrgica posible, sin sobreañadir grandes déficits neurológicos.

Para definir una resección tumoral total se debe tener en cuenta:

- La realización del estudio imagenológico entre 24 horas y 5 días postoperatorios.
- Si el estudio disponible es la tomografía computarizada de cráneo, debe ser con la utilización de medios de contraste. Se considerará resección total si no hay captación de contraste en lesiones que previamente lo hacían.
- Si el estudio disponible es la resonancia magnética de cráneo, se considerará resección total si no hay captación de contraste en técnicas de T1, o si el volumen tumoral residual es menor de 0,175 cm³.

En general, los resultados en la literatura revisada coinciden en que la reducción quirúrgica de un tumor cerebral con efecto de masa en las imágenes preoperatorias ofrece ventajas, tanto en el alivio de los síntomas como en la respuesta a los tratamientos adyuvantes que se aplican y, por tanto, en la prolongación de la SV. En los ensayos aleatorizados, que evalúan secundariamente el beneficio de la resección quirúrgica tumoral en la supervivencia de los pacientes, esta ventaja osciló de 2-3 meses. Para los trabajos abiertos, prospectivos o retrospectivos, la ventaja ha oscilado entre 4-5 meses, lo que sugiere que el beneficio es limitado en la mayoría de los pacientes.

Los ensayos clínicos aleatorizados que se han analizado tienen sesgos relacionados, fundamentalmente, con el tamaño pequeño de las muestras que se logran al reajustar los datos para realizar el análisis por separado, lo cual afecta la comparación estadística. Además, los subgrupos *post hoc* no son asignados al azar como en el diseño original del estudio, por lo que las variables pronósticas conocidas y desconocidas ya no están en equilibrio en los grupos de comparación.⁽²³⁾

Otro problema de estos ensayos clínicos es que la determinación del valor del GRT es demasiado simple. Como se muestra por *Kubben* y otros⁽⁵⁵⁾ la evaluación posoperatoria del volumen residual de los GAG es altamente subjetiva y propensa al sesgo del observador, así como al desacuerdo entre

varios observadores. La cirugía guiada por fluorescencia con 5-ALA es considerada la mejor evidencia en el estudio de los pacientes con GAG.⁽³¹⁾ Se ha demostrado el incremento en la SLP a los seis meses y en la SVm para las resecciones más radicales confirmadas con la fluorescencia, en relación con los operados bajo iluminación convencional.

En el caso de la resección tumoral parcial (por debajo de 70 %), siempre se espera que su beneficio sea inferior al que se logra con resecciones más extensas. De esta manera ocurrió en el trabajo de *Solomon*.⁽¹⁰⁾ Cuando se confirma imagenológicamente en el posoperatorio inmediato que la resección no ha sido efectiva, es decir, por debajo de 70 %, se justifica la reintervención [conocida como segunda revisión o *second look* (término anglosajón)] para los centros donde no se cuente con modalidades imagenológicas de punta como el ultrasonido transoperatorio y la neuronavegación. Esta conducta también pudiera evitar el fallecimiento en los primeros 30 días y prolongar la SV.⁽⁵⁶⁾

Está descrito que el efecto beneficioso de la cirugía puede ser opacado por déficits neurológicos iatrogénicos que ensombrecen la evolución y empeoran la calidad de vida, independientemente del grado de resección. Si se suma que muchos pacientes son diagnosticados con tumores grandes que infiltran más de un lóbulo, las resecciones más extensas se tornan un reto. Es por esta razón que recomendamos que cuando no sea segura una resección extensa con una cantidad mínima o nula de tumor residual radiográfico, se emplee la biopsia. Igualmente, se recomienda en los pacientes que no tengan un cuadro bien florido de hipertensión endocraneana, y cuando sea preferible la descompresión cerebral en el paciente.

Si se parte de la hipótesis de que la resección total microscópica de las células de los GAG no es posible sin una morbilidad significativa, el impacto clínico de la resección recae, fundamentalmente, en si el tumor residual (microscópico o macroscópico) responderá a la terapia posterior. Los ensayos clínicos aleatorizados fueron capaces de reforzar este principio central, pues el beneficio de la resección total macroscópica fue más evidente en los pacientes que respondieron al tratamiento con temozolamida o con BCNU.^(53,59) En el estudio nacional mencionado,⁽¹⁰⁾ los más beneficiados con el tratamiento de nimotuzumab fueron los pacientes a los que se les realizó una cirugía lo más resectiva posible.

Sería conveniente la disponibilidad de marcadores tumorales como la determinación de los niveles del promotor de la metilación de la proteína MGMT, la determinación de alteraciones como la codelección del 1p/19q y de la expresión de receptor del factor de crecimiento epidérmico, por citar los más útiles.

Estos biomarcadores no solo tienen importancia diagnóstica y pronóstica, sino que son dianas selectivas para el tratamiento adyuvante a la cirugía de los GAG.⁽⁵⁸⁾

CIRUGÍA O SOLO TRATAMIENTO PALIATIVO

En una reunión del grupo de trabajo de la Sección de Neuroncología de la Sociedad Cubana de Neurología y Neurocirugía, surgió una tercera controversia: ¿realizar cirugía o solo tratamiento paliativo? Para la toma de esa decisión hay que basarse en los resultados que se prevén tras el tratamiento quirúrgico inmediato. Se deben evaluar cuáles son los pacientes que tienen mayor o menor probabilidad de que empeore su estado neurológico y clínico, e, incluso, que fallezcan tras la cirugía.

Sobre este tema se revisaron varios artículos. El primero se trata de un estudio multicéntrico realizado en Noruega, que evaluó los resultados quirúrgicos de todos los tumores cerebrales en los últimos 50 años, en los tres centros donde se atendían pacientes neuroquirúrgicos. Fueron los gliomas de alto grado los que aportaron el mayor porcentaje de fallecidos en el primer mes tras la cirugía.⁽⁵⁹⁾ Este resultado es comparable con los que muestran las bases de datos más extensas de los Estados Unidos. En *Journal of Neurosurgery* se arguyen las razones por las que se obtienen estos resultados.⁽⁶⁰⁾ Entre otras, se menciona la necesidad de aprendizaje de una cantidad considerable de residentes en formación, lo cual facilita que no se les niegue la cirugía a pacientes que, incluso, llegan con mal estado neurológico, y que además son los candidatos a ser intervenidos por esos estudiantes principiantes. La cirugía por personal no experto pudiera conllevar a una alta manipulación de los tejidos, elemento que incide en la evolución neurológica posoperatoria inmediata.

Otro de los artículos se refiere a los resultados obtenidos en el Hospital Universitario “Calixto García”, donde ingresan un alto número de pacientes con lesiones tumorales, y los gliomas son la causa más frecuente. Se demostró, estadísticamente, que los pacientes mayores de 60 años y que se operan con una puntuación baja en la Escala de Karnofsky tienen más posibilidades de fallecer en el primer mes.⁽⁶¹⁾ Se plantea que a los pacientes mayores de 60 años que ingresen con una baja puntuación en la Escala de Karnofsky (por debajo de 60 puntos) y que, con el tratamiento previo con deshidratantes cerebrales y esteroides en las dosis adecuadas, no han logrado mejorar el edema que circunda a este tipo de lesiones, se les proponga tratamiento paliativo, preferentemente, en su hogar, por la alta probabilidad que tienen de fallecer en el primer mes de la cirugía. Solo estaría justificado emprender el acto quirúrgico si el servicio lo considerara con un interés docente, y previa aprobación de la familia, debido al alto riesgo que esto conlleva.

En el caso de los pacientes con gliomas malignos recidivantes, la conducta debe ser similar: depende del estado neurológico y del grado de infiltración tumoral, que implica la factibilidad o no de poder realizar una excéresis tumoral lo más cercana a la total. Además, se preconiza la reirradiación, en el momento de la recurrencia por progresión imagenológica (con alta puntuación en la Escala de Karnofsky). Se deben utilizar métodos estereotáxicos (radiocirugía estereotáxica), como lo sugieren varios estudios, entre ellos, el del Grupo de Radioterapia Oncológica (RTOG, por sus siglas en inglés).^(62,63)

CONCLUSIONES

La realización de solo una biopsia para tumores altamente sospechosos de GAG debe ser con pacientes y tumores bien seleccionados, pues la resección pudiera añadirles otras complicaciones. Dado que no hay que limitar a ningún paciente de los posibles beneficios de la resección quirúrgica, se debe utilizar la resección tumoral total siempre que se pueda lograr sin una alta morbilidad.

Nuestro país no cuenta con todo lo necesario para realizar cirugías amplias y seguras, y hay limitados medios diagnósticos inmunohistoquímicos para una mejor clasificación y tratamiento personalizado de los pacientes. Se propone el uso de las modernas tecnologías para lograr resecciones tumorales amplias y seguras, como la neuronavegación y el ultrasonido intraoperatorio. Se debe generalizar el uso de sustancias fluorescentes.

Proponemos personalizar el tratamiento neurooncológico, sobre la base de las características moleculares de estos tumores.

Agradecimientos

A los colegas que participan en las discusiones de la Sección de Neuroncología de la Sociedad Cubana de Neurología y Neurocirugía con sus valiosos aportes. Al Doctor en ciencias *Ole Solheim*, por la gran producción intelectual en la que se basa nuestra comunicación electrónica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cavalli F. El gran desafío. La Habana: Editorial de Ciencias Médicas; 2012.
2. Álvarez JO. El control del cáncer en el municipio de Manicaragua. *Medicentro Electrónica* [Internet]. 2017 [citado: 23/03/2018];21(3):234-6. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30432017000300008
3. Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, Vecchione-Koval T, Wolinsky Y, Kruchko C, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2010-2014. *Neuro Oncol.* 2017;19(suppl.5):1-88.
4. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Kosary CL, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014 [Internet]. Bethesda: National Cancer Institute; 2016 [citado: 20/03/2018]. Disponible en: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2014/
5. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics: 2013. *Cancer J Clin.* [Internet]. 2013 [citado: 26/03/2018];63:11-30. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2335087>
6. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud 2017 [Internet]. La Habana: MINSAP; 2018 [citado: 26/03/2018]. Disponible en: <http://bvscuba.sld.cu/anuario-estadistico-de-cuba>
7. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Programa integral para el control del cáncer en Cuba. Anuario de incidencia de cáncer en Cuba 2008 [Internet]. La Habana: ECIMED; 2012 [citado: 12/02/2018]. Disponible en: <http://www.di.sld.cu/rnc/wp-content/uploads/2012/02/Anuario-del-RNC-2008>
8. Solheim O, Gulati S, Jakola AS. Glioblastoma resection: in search of a threshold between worthwhile and futile. *Neuro Oncol.* 2014;16(4):610-11.
9. Alert SJ, Jiménez MJ. Tendencias del tratamiento radiante en los tumores del Sistema Nervioso Central. *Rev Cubana Med.* [Internet]. 2004 [citado: 12/02/2018];43:2-3. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232004000200010
10. Solomon Cardona MT. Eficacia y seguridad en el tratamiento combinado de cirugía, radioterapia y nimotuzumab en pacientes con gliomas de alto grado de malignidad [Internet]. Repositorio de Infomed. La Habana; abril 2015 [citado: 15/03/2018]. Disponible en: <http://tesis.sld.cu/index.php?P=FullRecord<http://tesis.sld.cu/index.php?P=FullRecord&ID=588%20>&ID=588>

11. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, et al. Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma. *N Engl J Med*. 2005;352(10):987-96.
12. Nabors LB. NCCN Guidelines Insights: Central Nervous System Cancers, Version 1.2017. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017;15(11):1331-45.
13. Johnson DR, Omuro AMP, Ravelo A, Sommer N, Guerin A, Ionescu-Ittu R, et al. Overall survival in patients with glioblastoma before and after bevacizumab approval. *Curr Med Res Opin*. 2017;10:1-8.
14. Solomon MT, Selva JC, Figueredo J, Vaquer J, Toledo C, Crombet T, et al. Radiotherapy plus nimotuzumab or placebo in the treatment of high grade glioma patients: results from a randomized, double blind trial. *BMC Cancer*. 2013;13:299.
15. Krivosheya D, Prabhu SS, Weinberg JS, Sawaya R. Technical principles in glioma surgery and preoperative considerations. *J Neuro Oncol*. 2016;130(2):243-52.
16. Reponen, E, Tuominen H, Korja M. Evidence for the use of preoperative risk assessment scores in elective cranial Neurosurgery: A systematic review of the literature. *Anesth Analg*. 2014;119(2):420-32.
17. Hervey-Jumper SL. Reoperation for recurrent high-grade glioma: A current perspective of the literature. *Neurosurgery*. 2014;75(5):491-9.
18. Eseonu CI, Rincon-Torroella J, ReFaey K, Lee YM, Nangiana J, Quiñones-Hinojosa A, et al. Awake craniotomy vs craniotomy under general Anesthesia for perirolandic gliomas: Evaluating perioperative complications and extent of resection. *Neurosurgery*. 2017;81(3):481-9.
19. Chaichana KL, Zadnik P, Weingart JD, Olivi A, Gallia GL, Quiñones-Hinojosa A, et al. Multiple resections for patients with glioblastoma: Prolonging survival. *J Neurosurg*. 2013;118:812-20.
20. Brown TJ, Brennan MC, Li M, Church EW, Brandmeir NJ, Sawaya R, et al. Association of the extent of resection with survival in glioblastoma: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2016;2:1460-9.
21. Vuorinen V, Hinkka S, Farkkila M, Jaaskelainen J. Debulking or biopsy of malignant glioma in elderly people: A randomized study. *Acta Neurochir (Wien)*. 2003;145(1):5-10.
22. Weller M. EANO guideline for the diagnosis and treatment of anaplastic gliomas and glioblastoma: Review. *Lancet Oncol*. 2014;15(9):395-403.

23. Metcalfe SE, Grant R. Biopsy versus resection for malignant glioma (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;3:CD002034.
24. Chaichana KL. When Gross Total Resection of a Glioblastoma Is Possible, How Much Resection Should Be Achieved? *World Neurosurg.* 2014;82:257-65.
25. Tsitlakidis A, Foroglou N, Venetis CA, Patsalas I, Hatzisotiriou A, Selviaridis P. Biopsy versus resection in the management of malignant gliomas: A systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg.* 2010;112(5):1020-32.
26. Almenawer SA, Badhiwala JH, Alhazzani W, Greenspoon J, Farrokhyar F, Yarascavitch B, et al. Biopsy versus partial versus gross total resection in older patients with high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis. *Neuro Oncol.* 2015;17(1):868-81.
27. Walker MD, Alexander E, Hunt WE, MacCarty CS, Mahaley MS, Mealey J, et al. Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas: A cooperative clinical trial. *J Neurosurg.* 1978;49:333-43.
28. Gehan EA, Walker MD. Prognostic factors for patients with brain tumors. *Natl Cancer Inst Monogr.* 1977;46:189-95.
29. Wangaryattawanich P. Multicenter imaging outcomes study of The Cancer Genome Atlas Glioblastoma patient cohort: imaging predictors of overall and progression-free survival. *Neuro Oncol.* 2015;17(11):1525-37.
30. Stummer W, van den Bent MJ, Westphal M. Cytoreductive surgery of glioblastoma as the key to successful adjuvant therapies: New arguments in an old discussion. *Acta Neurochir (Wien).* 2011;153:1211-8.
31. Stummer W. 5-Aminolevulinic Acid-derived Tumor Fluorescence: The Diagnostic Accuracy of Visible Fluorescence Qualities as Corroborated by Spectrometry and Histology and Postoperative Imaging. *Neurosurgery.* 2014;74(3):310-20.
32. Curran WJ, Scott CB, Horton J, Nelson JS, Weinstein AS, Nelson DF, et al. Recursive partitioning analysis of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) malignant gliomas trials. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85:704-10.

33. Gilbert MR. Dose-Dense Temozolomide for Newly Diagnosed Glioblastoma: A Randomized Phase III Clinical Trial. *J Clin Oncol.* 2013;31(32):4085-91.
34. Laws ER, Parney IF, Huang W, Anderson F, Morris AM, Asher A, et al. Survival following surgery and prognostic factors for recently diagnosed malignant glioma: data from the Glioma Outcomes Project. *J Neurosurgery.* 2003;99(3):467-73.
35. Chaichana KL. Establishing percent resection and residual volume thresholds affecting survival and recurrence for patients with newly diagnosed intracranial glioblastoma. *Neuro Oncol.* 2014;16(1):113-22.
36. Kreth FW, Thon N, Simon M, Westphal M, Schackert G, Nikkhah G, et al. Gross total but not incomplete resection of glioblastoma prolongs survival in the era of radiochemotherapy. *Ann Oncol.* 2013;24(12):3117-23.
37. Kreth FW, Berlis A, Spiroupolus V, Faist M, Scheremet R, Rossner R, et al. The role of tumor resection in the treatment of glioblastoma multiform in adults. *Cancer.* 1999;86(10):2117-23.
38. Chan DTM, Yi-Pin SH, Poon WS. 5-Aminolevulinic acid fluorescence guided resection of malignant glioma: Hong Kong experience. *Asian J Surg.* 2018 Sep;41(5):467-72.
39. Zhao S, Wu J, Wang C, Liu H, Dong X, Shi C, et al. Intraoperative Fluorescence-Guided Resection of High-Grade Malignant Gliomas Using 5-Aminolevulinic Acid-Induced Porphyrins: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies. *PLoS One.* 2013 May 28;8(5):e63682.
40. Seddighi A, Akbari ME, Seddighi AS, Pirayesh E, Soleymani MM, Baqdashti HR, et al. Radioguided surgery using gamma detection probe technology for resection of cerebral glioma. *Hell J Nucl Med.* 2015;18(1):68-75.
41. Eseonu CI, ReFaey K, Garcia O, John A, Quinones-Hinojosa A, Tripathi P. Awake craniotomy anesthesia: A comparison of the monitored anesthesia care and asleep-awake-asleep techniques. *World Neurosurg.* 2017;104:679-86.
42. Eseonu CI, Rincon-Torroella J, ReFaey K, Lee YM, Nangiana J, Quiñones-Hinojosa A, et al. Awake Craniotomy vs Craniotomy Under General Anesthesia for Periolandic Gliomas: Evaluating Perioperative Complications and Extent of Resection. *Neurosurgery.* 2017;81(3):481-9.

- 43 Johnson LA, Wander JD, Sarma D, Su DK, Fetz EE, Ojemann JG. Direct electrical stimulation of somatosensory cortex in humans using electrocorticography electrodes: a qualitative and quantitative report. *J Neural Eng.* 2013;10(3):036021.
44. Obermueller T, Schaeffner M, Shibani E, Droese D, Negwer C, Meyer B, et al. Intraoperative neuromonitoring for function-guided resection differs for supratentorial motor eloquent gliomas and metastases. *BMC Neurol.* 2015;15:211.
45. 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.* 2011;12:997-1003.
46. Sweeney JF, Smith H, Taplin A, Perloff E, Adamo MA. Efficacy of intraoperative ultrasonography in neurosurgical tumor resection. *J Neurosurg Pediatr.* 2018;16:1-7.
47. Senders JT, Muskens IS, Schnoor R, Karhade AV, Cote DJ, Smith TR, et al. Agents for fluorescence-guided glioma surgery: A systematic review of preclinical and clinical results. *Acta Neurochir.* 2017;159:151-67.
48. Barone D, Lawrie TA, Hart MG. Image guided surgery for the resection of brain tumours. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Jan 28;(1):CD009685.
49. 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.* 2014;16(1):113-22.
50. Sanai N, Polley MY, McDermott MW, Parsa AT, Berger MS. An extent of resection threshold for newly diagnosed glioblastomas. *J Neurosurg.* 2011;115:3-8.
51. 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.* 2001;95(2):190-8.
52. Stummer W, Reulen HJ, Meinel T, Pichlmeier U, Schumacher W, Tonn JC, et al. Extent of resection and survival in glioblastoma multiforme: Identification of and adjustment for bias. *Neurosurgery.* 2008;62:564-76.

53. Westphal M, Hilt DC, Bortey E, Delavault P, Olivares R, Warnke PC, et al. A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma. *Neuro Oncol.* 2003;5:79-88.
54. Omuro A. Glioblastoma and Other Malignant Gliomas: A Clinical Review. *JAMA.* 2013;310(17):1842-50.
55. Kubben PL, Postma AA, Kessels AG, van Overbeeke JJ, van Santbrink H. Intraobserver and interobserver agreement in volumetric assessment of glioblastoma multiforme resection. *Neurosurgery.* 2010; 67:1329-34.
56. Balogun JA, Rutka JT. Surgery of Intracranial Gliomas in Children. In: *Intracranial Gliomas. Part I – Surgery.* *Prog Neurol Surg.* 2018;30:204-17.
57. Stummer W, van den Bent MJ, Westphal M. Cytoreductive surgery of glioblastoma as the key to successful adjuvant therapies: New arguments in an old discussion. *Acta Neurochir (Wien).* 2011;153:1211-8.
58. Westphal M. A randomised, open label phase III trial with nimotuzumab, an anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody in the treatment of newly diagnosed adult glioblastoma. *Eur J Cancer.* 2015;51(4):522-32.
59. Solheim O, Jakola AS, Gulati S, Johannesen TB. Incidence and causes of perioperative mortality after primary surgery for intracranial tumors: a national, population- based study. *J Neurosurg.* 2012;116:825-34.
60. Ikeda D, Chiocca A. Perioperative mortality. *J Neurosurgery.* 2012;116(4):821-4.
61. Solomon MT, Roig E, Pila M, Domínguez W, Crombet T. Mortalidad por tumores cerebrales malignos durante los primeros 30 días de la cirugía. *Rev Cubana Cir [Internet].* 2014 [citado: 13/03/2018];53(3):244-55. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74932014000300003
62. Binello E, Green Sh, Germano IM. Radiosurgery for high-grade glioma. *Surg Neurol Int.* 2012;3:118.

63. Bokstein F, Blumenthal DT, Corn BW, Gez E, Matceyevsky D, Shtraus N, et al. Stereotactic radiosurgery (SRS) in high-grade glioma: judicious selection of small target volumes improves results. J Neurooncol. 2016;126(3):551-7.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.