

Novedades e indicaciones de manejo intrauterino de glioblastoma

News and indications for intrauterine management of Glioblastoma

Autores

- ❖ Ángel Fabián León Chávez, MD.-Universidad El Bosque-
Correo: aflch@outlook.com
- ❖ Nury Tatiana Rincón, MD.-Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS)-
Correo: tatiianariincon@gmail.com
- ❖ Aura Esther Cárdenas Castro, MD.-Universidad del Magdalena-
Correo: auracardenas18@gmail.com
- ❖ Angie Fernanda Urrego Henao, MD.-Universidad del Quindío-
Correo: fernandaurregohenao@gmail.com

Resumen

Introducción: Actualmente, las neoplasias del Sistema Nervioso Central (SNC) en la primera infancia, son tumores poco frecuentes con una incidencia del 2 %. Una forma de prolongar la vida del paciente es hacer un diagnóstico temprano, para iniciar así un tratamiento efectivo, como es el caso del glioblastoma, que en la edad pediátrica afecta de manera más agresiva (1, 13, 15). Se evidencia que el tratamiento como la quimioterapia a altas dosis logra mejoría del paciente, aunque con algunas repercusiones a nivel sistémico. Otros avances, son las técnicas de secuenciación y los esfuerzos de colaboración, para poder codificar los subtipos de mutaciones de los glioblastomas y, de esta manera, encaminar un tratamiento específico. También, se han aprobado muchos estudios en adultos y, actualmente, se ven varios en pacientes pediátricos, apoyados en la identificación de ALK y ROS1, que aumenta la posibilidad de una terapia dirigida con inhibidores específicos aprobados por la FDA (22)(14).

Objetivo: Reconocer lo principales criterios diagnósticos e identificar el mejor abordaje intrauterino para el glioblastoma multiforme

Metodología: Se realizó una revisión de literatura a través de bases de datos como PubMed, Google Academic, Elsevier, MEDLINE, ClinicalKey entre otras, de artículos, guías y consensos publicados entre 2019 y 2020. Se tuvieron en cuenta aproximadamente 20 de estos que se enfocaban directamente a los avances del diagnóstico y tratamiento del glioblastoma multiforme a temprana edad, y a partir de los términos MESH, términos de asociación como AND, OR y de exclusión como ONLY, con el fin de realizar un resumen respecto al tratamiento del glioblastoma multiforme intrauterino.

Palabras Clave: Glioblastoma múltiple, sistema nervioso central, pediatría, in útero, tumores del sistema nervioso central.

Abstract

Introduction: *Currently neoplasms of the central nervous system (CNS) in early childhood are rare tumors with an incidence of 2%, a way to prolong the life of the patient is an early diagnosis to start effective treatment, as is the case of glioblastoma that in pediatric age affects more aggressively. Currently, it is evident that treatment such as chemotherapy at high doses generates improvement for the patient, although with some repercussions at the systemic level, other advances are sequencing techniques and collaborative efforts to encode the subtypes of glioblastoma mutations and thus route a specific treatment, many studies have been approved in adults and several are currently seen in pediatric patients and identification of ALK and ROS1 raise the possibility of targeted therapy with FDA-approved targeted inhibitors.*

Objective: *Recognize the main diagnostic criteria and identify the best intrauterine approach for glioblastoma multiforme.*

Methodology: *A literature review was carried out through databases such as PubMed, google academic, Elsevier, MEDLINE, clinical key among others of articles, guides, consensus published between 2019 and 2020, approximately 20 of which were directly focused were taken into account to the advances in the diagnosis and treatment of glioblastoma multiforme at an early age and from MESH terms, association terms such as AND, OR and exclusion terms such as ONLY in order to summarize the treatment of intrauterine glioblastoma multiforme.*

Keywords: *Multiple glioblastoma, central nervous system, pediatrics, in utero, central nervous system tumors.*

Introducción

Los tumores del sistema nervioso central se clasificaron según su histología en astrocitomas. De ellos derivan los glioblastomas, los cuales pueden ser glioblastoma de células gigantes o el gliosarcoma. El glioblastoma suele ubicarse con mayor frecuencia a nivel de la fosa posterior y a nivel

supratentorial (14, 15). Los glioblastomas congénitos (cGBM) son tumores poco frecuentes que se presentan en la primera infancia, definidos de forma variable como diagnosticados al nacer o a la edad de menos de 3 meses por criterios estrictos, o más libremente, como los que ocurren en niños muy pequeños de menos de 12 meses de edad. Estudios anteriores han demostrado que los cGBM son indistinguibles histológicamente de los GBM en niños mayores o adultos, pero pueden tener un resultado clínico más favorable, lo que sugiere diferencias biológicas entre los GBM congénitos y otros.

Es de resaltar, que aunque han habido avances significativos en la comprensión de la biología de los tumores cerebrales pediátricos como el glioblastoma, el tratamiento de estas neoplasias raras sigue siendo un desafío y necesita de la colaboración de un gran grupo de médicos compuesto por pediatra oncólogo, neuroradiólogo, neurooncólogos, neurocirujanos, neuropatólogo, neurooftalmólogo, neuropsicólogo, endocrinólogo entre otros, y muchas veces, estos pacientes deben ser remitidos a centros de mayor complejidad donde cuenten con todos los especialistas. En el 2019 se lanzó el primer seminario de capacitación en neurooncología de la *St. Jude Global Academy*, sobre cómo abordar los tumores de sistema nervioso central en pacientes pediátricos, enfocándolo en que sea un tratamiento multidisciplinario y generando asociaciones entre instituciones con desafíos similares para definir intervenciones exitosas (16).

Clasificación

La Organización Mundial de la Salud (OMS) establece la gradación histológica de los astrocitomas en cuatro categorías (I, II, III y IV), teniendo en cuenta los siguientes criterios: densidad celular, pleomorfismo nuclear, mitosis, hiperplasia vascular y necrosis. Cuando se comparan las clasificaciones citogenéticas y por grados histológicos, resulta que el astrocitoma pilocítico y el astrocitoma subependimario de células gigantes corresponden al tumor astrocitario grado I; los astrocitomas fibrilar, gemistocítico y protoplásmico, y el xantastrocitoma pleomórfico corresponden al grado II; el astrocitoma anaplásico corresponde al grado III y por último, el glioblastoma multiforme representa el grado IV (1).

En esta última actualización, se utiliza por primera vez las características moleculares para la definición de los tumores. Se encuentra

una gran diferencia entre los adultos y los pacientes pediátricos. En este último grupo de pacientes, se hace evidente la mutación de IDH y en los adultos en gliomas primarios (1)(13).

Epidemiología

Los glioblastomas multiformes en edad pediátrica, son los segundos más frecuentes después de la leucemia. Los tumores del SNC tienen una incidencia aproximadamente de 30:1`000.000, los atrociitos se presentan en el 50% de los pacientes y los gliomas de alto grado son realmente raros, pero de predominio en el género masculino (13,16).

Entre los tumores primarios del sistema nervioso, los tumores astrocitarios son los más frecuentes en la infancia (30-40 %). Ellos muestran un amplio espectro de malignidad que va desde tumores de bajo grado (astrocitoma pilocítico, astrocitoma subependimario de células gigantes, xantastrocitoma pleomórfico), que se presentan como lesiones circunscritas, hasta tumores de alto grado. Se presentan como lesiones difusas que resultan más agresivas y cuyo extremo maligno lo representa el glioblastoma multiforme, el cual puede ser primario o secundario, si aparece como metástasis (1, 2, 13,16).

En Europa y América predominan los tumores tipo astrocitoma cerebeloso y meduloblastoma. En África y Japón predominan los craneofaringiomas y tumores de la región pineal, mientras que en la India es más frecuente encontrar a los epéndimomas. (16).

Histopatología

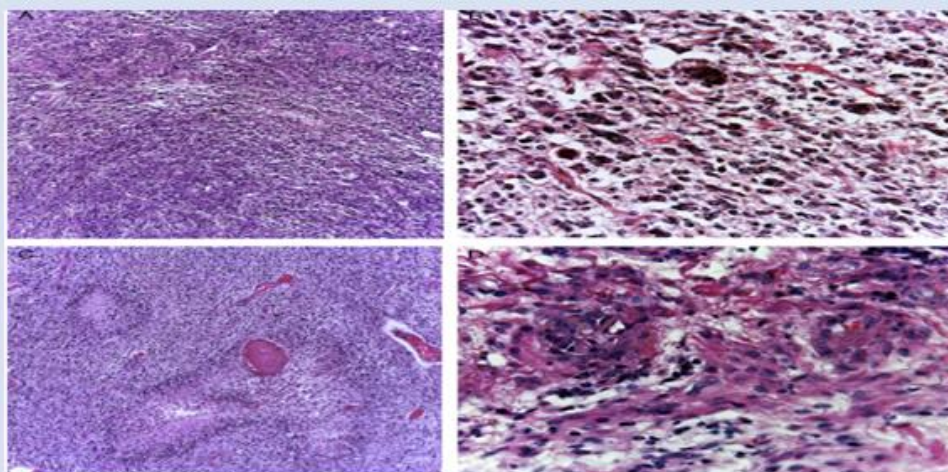
Los diferentes tipos de glioblastomas se derivan de los astrociitos, que son células de linaje neuro ectodérmico, originadas en las primeras etapas de desarrollo del sistema nervioso central SNC, cuya función es la de alimentar y mantener la homeostasis de las neuronas, así como ser un gran soporte estructural y aislar la sinapsis. De esta forma, generando la estimulación de las neuronas correctas. Es importante recordar que las características macro y microscópicas del glioblastoma no son diferentes en el adulto (3).

La manera en la que el glioblastoma infiltra los tejidos es difusa, pero con una localización muy demarcada. Se caracteriza por ser un tejido friable y muy vascularizado en su exterior, pero en su interior suelen encontrarse

vasos trombosados. Las calcificaciones son raras, aunque se han encontrado en muy pocos glioblastomas multiformes. A nivel microscópico los glioblastomas se caracterizan por presentar hipercelularidad, atipia nuclear, necrosis pseudoempalizada y la proliferación de células endoteliales. (3)

La OMS define que existen tres variantes de glioblastomas: el glioblastoma de células gigantes, el gliosarcoma y el glioblastoma epitelioide. Los dos primeros son muy raros en los niños, mientras que el gliosarcoma epitelioide se caracteriza por presencia de células prominentes. Estos tumores suelen aparecer en la línea media y presentar inmunoreactividad positiva para BRAF V600E. De esta manera, se hace posible identificar si el precursor es de bajo grado (3,16).

Figura 1. Histología del glioblastoma multiforme, (A) compuesta por células poco diferenciadas, pleomórficas, con atipias y mitosis abundantes. Puede haber elementos multinucleados (B). Se encuentran zonas de necrosis que pueden variar de tamaño. Están característicamente rodeadas de células tumorales viables en la periferia, delimitándolas, formando una palizada (C). Existe proliferación vascular con hialinización de la pared vascular y apariencia glomeruloide (D)



Fuente: Tomado del Boletín Médico del Hospital Infantil de México; 2017 (2).

Hallazgos Genéticos

Según la OMS los diferentes tumores cerebrales se clasifican dependiendo el estado de la mutación del gen Isocitrato Deshidrogenasa IDH, el cual suele ser positivo cuando el paciente presenta un glioblastoma

secundario y es negativa esta mutación, cuando el glioblastoma es de novo. En pacientes pediátricos es más usual que la mutación del gen IDH sea negativa. Otro tipo de expresión genética en el paciente pediátrico con glioblastoma es una sobreexpresión del gen P53, ya que la mutación del receptor del factor de crecimiento epitelial (EGFR) o la delección del homólogo de la fosfatasa y tensina (PTEN), son más frecuentes en la variante del adulto. La mutación de gen p53 es particularmente frecuente en niños pequeños menores de tres años. Curiosamente, puede haber una sobreexpresión del gen p53 e incluso, en ausencia de mutación TP53 (9).

Tabla 1. Relación de la expresión genética con el factor pronóstico en glioblastoma multiforme.

Tipo de Mutación	Asociación
P53	Más frecuente en menores de tres años
ATRX	Suele estar acompañado de la mutación P53. Afecta más a niños mayores Mejor pronóstico.
El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)	Responsable del aumento de la vascularización y progresión tumoral. Se expresa más en los adultos.
Mutaciones somáticas del PDGFRA	Expresado en gliomas de alto grado en pacientes pediátricos. Útil porque de él se promueve la terapia anti-PDGFRA con imatinib.
Metilación del promotor de la metiguanina-DNA (MGMT)	Factor pronostico Encontrarla inactiva evidencia que la quimioterapia está siendo efectiva.

Fuente: Tomada y modificada de *Journal of the neurological*. Elsevier; 2020 (21).

Tabla 2. Factores de buen pronóstico del glioblastoma multiforme a temprana edad.

Factores demográficos	Menores de 5 años Genero femenino
Factores clínicos	Persistencia de los síntomas Episodios de convulsión Falta de déficit neurológico preoperatorio

	Buen estado general preoperatorio
Factores radiológicos	Tumor superficial bien delimitado Falta de edema extenso
Factores patológicos	Falta de necrosis Variantes en epitelioides – células gigantes. Índice bajo de MIB-1
Factores genéticos	Mutación IDH Metilación del promotor MGMT Sobre expresión p53 Delección PTEN Infraexpresión BCL Expresión del inhibidor tisular de la matriz mettaloproteinasa-1 y coexpresión del inductor extracelular de metaloproteinasa y metaloproteinasa– 2 Falta de genes HOXA9/HOXA10 Presencia de mutaciones BRAF/ATRX/G34V/R
Factores relacionados con el tratamiento	Resección total del tumor. Quimioterapia y radioterapia

Fuente: Tomada y modificada de *Journal of the neurological*. Elsevier; 2020 (21).

Manifestaciones clínicas

Neonatos: Fontanela tensa, suturas separadas, aumento del perímetro cefálico, signos del sol poniente, inapetencia, irritabilidad, anormalidades oculares, flacidez o espasticidad, hiperreflexia. Es importante recordar que los síntomas se manifiestan dependiendo de la ubicación en el sistema nervioso del tumor (15,16).

Lactantes: Irritabilidad, cefalea, emesis, inapetencia, parálisis de músculos extraoculares, rigidez nucal, desviación de la posición cefálica, debilidad en las extremidades y epilepsia (15,16).

Escolares: Disminución de la agudeza visual, cefalea, emesis, lumbalgia, cervicalgia, parálisis extraocular, signos de compromiso cerebeloso, disartria, parálisis de las extremidades, ataxia, hiperactividad y epilepsia (15,16).

Últimos avances en el diagnóstico

1. Ecografía

Debemos saber, que la ecografía craneal neonatal es un método diagnóstico no invasivo que ayuda al médico a tener una idea de las posibles alteraciones, realizando una exploración en tiempo real, no tóxico, pero operador dependiente. Una de las formas de analizar la anatomía craneal del neonato es por medio de las diferentes ventanas acústicas, las cuales permiten estimar proporciones, posibles secuelas en tejido neurológico, de tal modo que se pueda realizar un seguimiento exhaustivo de las mismas (2,17).

Anatomía normal del cerebro observada a través de ultrasonografía

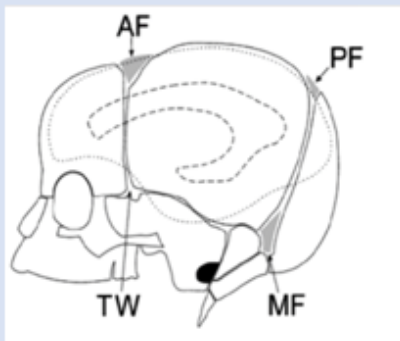
Actualmente, la neuroecografía utiliza una tecnología de doppler en color, la cual puede evaluar estructuras vasculares y, de ésta forma, diagnosticar si estas estructuras presentan una obstrucción, trombosis, estenosis, malformación vascular, compresión externa o hipertensión endocraneana indirecta. Así, evalúa el índice de resistencia de los vasos. Cuando este índice se encuentra disminuido, se asocia a aneurismas o hipertensión endocranena o, si se encuentra aumentado, se puede asociar con una pérdida de flujo sanguíneo dentro de la estructura en este caso vascular, como es el caso de un paciente con edema cerebral difuso (12).

Las fontanelas son ventanas acústicas que surgen de la unión de varias capas de tejido conectivo denso de dos o más suturas (Ver imagen 2). Entre ellas encontramos la fontanela anterior. Es el punto de encuentro entre la sutura coronal, sagital y metópica, usada como la principal ventana acústica usada en la ecografía, debido a su gran tamaño, observando estructuras como los lóbulos frontales, cuernos frontales, ventrículos laterales, lóbulos parietal y temporal, los ganglios basales, y el cuerpo de los ventrículos laterales (Ver imagen 3) (12).

La ventana acústica posterior resulta de la unión de la sutura sagital y lambdaidea de menos tamaño. A través de ella es que podemos evaluar la fosa supratentorial, los ventrículos laterales, lóbulos occipital y parietal. En el caso de la ventana acústica temporal, se puede observar estructuras como el polígono de Willis y hemorragias cerebelosa. Así mismo, la última ventana acústica es la posterolateral o mastoidea, donde se pueden visualizar estructuras como la fosa posterior y el mesencéfalo, así como la detección de

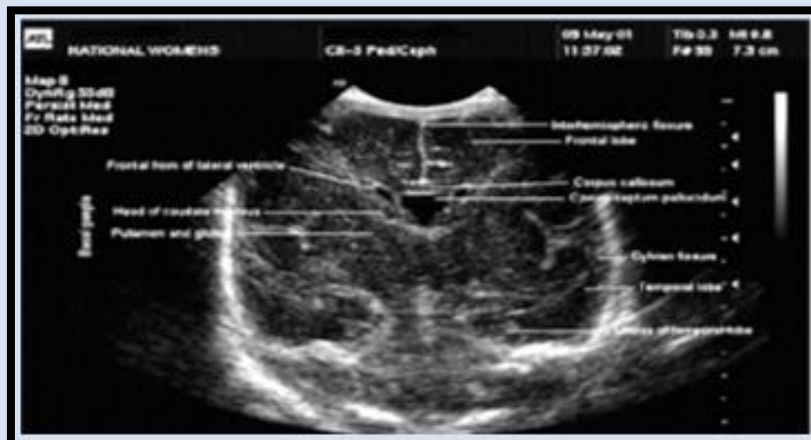
anomalías congénitas de esta área, las hemorragias de origen cerebeloso y la dilatación del tercero y cuarto ventrículo (Ver imagen 3, 4 y 5) (12).

Imagen 2. Las ventanas acústicas: AF (fontanela anterior), PF (fontanela posterior), TW (ventana temporal), MF (fontanela postero lateral o mastoidea).



Fuente: Tomada de Ultrasonografía craneal neonatal; 2013 (3).

Imagen 3. Se observa vista coronal por ultrasonografía a través de la fontanela anterior.



Fuente: Tomada de Ultrasonografía craneal neonatal; 2013 (3).

Imagen 4. Un corte sagital por ultrasonografía.



Fuente: Tomada de Ultrasonografía craneal neonatal; 2013 (3).

En cuanto a un corte sagital de una ecografía se pueden observar estructuras como el cuerpo calloso, *cavum septum pellucidum*, tercer y cuarto ventrículo, el acueducto, la protuberancia, el mesencéfalo, el vermis cerebeloso y la cisterna magna (Ver imagen 3 y 4). En una vista parasagital se observan las regiones derechas e izquierda de los ventrículos laterales, los plexos coroideos, la sustancia blanca periventricular, el talamo y los ganglios basales (12).

Tabla 3. Indicaciones de ultrasonografía craneal neonatal.

HALLAZGOS PRENATALES	HALLAZGOS PERINATALES	HALLAZGOS POSTNATALES
1. INFECCIOSAS: – Madre con patología chagásica. – VIH-SIDA. – Espectro TORSCH. 2. TOXICOLÓGICAS: – Madre consumidora de sustancias psicoactivas. – Madre consumidora de medicación de riesgo durante el embarazo. 3. MALFORMACIONES: – Madre con antecedente de hijos con malformaciones mayores múltiples. – Defectos de la línea media en el rostro o labio leporino. – Anomalías cromosómicas – Presencia de malformaciones evidenciadas en ecografías de control prenatal.	1. HIPOXIA – ANOXIA: – Prolapso de cordón. – Parto traumático. Sufrimiento fetal agudo y crónico. – Desprendimiento prematuro de placenta. – Corioamnionitis materna con sepsis comprobada en el recién nacido. 2. PREMATUREZ 3. RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO	1. EVALUACIÓN DE ESTRUCTURAS NEUROLÓGICAS 2. CONTROL DE PATOLOGÍAS PREVIAS: – Control de válvulas en hidrocefalia. 3. PRESENCIA DE LOS SIGUIENTES SÍNTOMAS O SIGNOS: – APGAR < 7. – Alteraciones del perímetro cefálico. – Episodios de Apneas o Bradicardia. – Retraso del desarrollo neurológico. – Trombocitopenia (plaquetas < 50,000/mm ³). – Anomalías metabólicas (hipoglucemias, hiperbilirrubinemia). – Convulsiones neonatales. – Neuroinfección (Meningitis u otras). – Sepsis. – Baja súbita de Hemoglobina. – Enterocolitis necrotizante. – Cirugías mayores. – Inestabilidad hemodinámica. – Traumatismo craneoencefálico. 4. REQUERIMIENTO DE ASISTENCIA VENTILATORIA MECÁNICA

Fuente: Tomada de Ultrasonografía craneal neonatal; 2013 (3).

2. **Marcadores Tumorales:** Determinando la presencia de alfa feto proteína, la subunidad β de la gonadotropina coriónica y el antígeno carcino-embriionario (5).
3. **Angiografía Cerebral:** Indicada en tumores muy vascularizados. De esta forma, se hace posible identificar los vasos y realizar un planeamiento para la resección quirúrgica (5).
4. **Tomografía Axial Computarizada (TAC):** Con esta ayuda diagnóstica se puede evidenciar la presencia del tumor, el tamaño, la

forma, la densidad, localización, calcificación, zonas de necrosis, quistes, edema, presencia de hidrocefalia y la hemorragia tumoral (5).

5. **Resonancia Magnética Nuclear (RMN):** La neuroimagen es ideal antes de la resección para así realizar un planeamiento de la cirugía que dé la posibilidad de efectuar cortes en cualquier plano o dirección, evaluar los diferentes tejidos del SNC que rodean el tumor. Ayuda a detectar una rotura de la barrera hematoencefálica mediante el uso de contraste intravenoso paramagnético, que muestra un mapa vascular no invasivo (5,16).
6. **Resonancia Magnética usando la técnica de difusión:** Muy útil por su capacidad para detectar en la fase precoz lesiones isquémicas. Utilizada actualmente para hacer diagnóstico diferencial entre un absceso (debido a su consistencia viscosa) y tumores gliales o metástasis. La información obtenida con esta técnica, debe valorarse en conjunto con una resonancia magnética convencional (5,16).
7. **Resonancia Magnética usando la técnica de perfusión:** Son imágenes dinámicas obtenidas durante el paso de un bolo de contraste por la circulación intracraneal, y para medir la perfusión se debe analizar el lavado de contraste. Posterior a esto, se ve una serie de imágenes dinámicas potenciadas en T2 y evaluar así el paso por los capilares del parénquima. Cuando el tejido está bien perfundido, se ve una caída en la señal en T2. Esta técnica permite establecer en grado tumoral, identificar el sitio de la biopsia, monitorizar respuesta ante algún tratamiento, diferenciar la recurrencia tumoral (5,16).
8. **Espectroscopia por Resonancia Magnética:** Conocido como biopsia no invasiva, permite el estudio del metabolismo cerebral in vivo, registrando señales de los metabolitos presentes en el tejido cerebral. Los tumores de alto grado presentan mayores niveles de colina (debido a que tienen un mayor “recambio” de membranas) y menores niveles de N- acetil aspartato (en relación de pérdida de neuronas). Este método diagnóstico no es útil para diferenciar metástasis de tumores primarios (5,16).
9. **Resonancia Magnética Funcional:** Se basa en identificar las áreas del cerebro durante sus actividades, localizando la distribución espacial de la actividad neuronal durante un proceso cognitivo específico. Casi no

es posible realizarla en pacientes menores de 8 años debido a que requiere bastante colaboración y a esa edad es muy difícil. Esta función de la RM (Resonancia Magnética) es útil para detectar áreas cognitivas vitales cercanas a la lesión que serán llevadas a una resección quirúrgica (5).

Las diferentes modalidades de neuroimagen, como la espectroscopia, la resonancia magnética ponderada por difusión, la tomografía por emisión de positrones y la resonancia magnética potenciada por perfusión, a menudo ayudan a diagnosticar la pseudoprogresión. En una verdadera progresión, la espectroscopía revela un pico de colina elevado, una relación colina / creatinina mayor que 2 y una disminución en el pico de aspartato de N-acetil. Además, habrá una restricción de transmisión. La PET y la resonancia magnética ponderada por perfusión generalmente muestran hipermetabolismo y aumento del flujo sanguíneo dentro de la zona de mejora, si hay una verdadera progresión tumoral, mientras que los hallazgos serán contradictorios en la pseudoprogresión (5) (16).

La pseudo respuesta, por otro lado, ocurre después de 24 horas de tratamiento anti-VEGF con bevacizumab y se caracteriza por la ausencia de realce de contraste en la resonancia, aunque el tumor aún se encuentre ahí. Estas pseudo respuestas se detectan usando T2-NMR y resonancia magnética ponderada por difusión. Mientras que en la RMN T2 muestra el tumor no captador como un área hiperintensa, la restricción de difusión persiste en el área sospechosa, lo que da el diagnóstico de tejido tumoral residual (5, 8,16).

Tratamiento actual del glioblastoma multiforme

Después del diagnóstico, lo ideal es una resección quirúrgica total, pero se debe tener en cuenta la ubicación del tumor y la forma de abordaje, ya que muchas veces se encuentran en zonas de difícil acceso y ahí es donde se debe evaluar riesgo beneficio para el paciente, evitando así producir déficit neurológico. De no hacerse posible realizar la resección total, se debe realizar una resección de manera parcial y, como última, opción tomar una biopsia. La toma de la biopsia es de gran importancia, ya que actualmente se está dando tratamiento dirigido a la composición genética del tumor (14,15,16).

Las diferentes técnicas de imagen intraoperatoria pueden ayudar a aumentar el grado de resección tumoral, obteniendo así mejores resultados de supervivencia que incluyen neuronavegación intraoperatoria, ultrasonido intraoperatorio, resonancia magnética intraoperatoria o mapeo cortical intraoperatorio. Los avances tecnológicos recientes que utilizan *chips* microfluídicos permiten un análisis rápido del tumor para diagnosticar anomalías moleculares como el IDH (isocitrato deshidrogenasa) durante la cirugía, lo que facilita decisiones como el alcance de la resección (18, 21).

Actualmente, la radioterapia toma un papel muy importante en el tratamiento integral del glioblastoma multiforme en niños, aunque sigue sin estar claro. Esto debido a que está en período de prueba en paciente de edad pediátrica (14) (20). Durante la radioterapia se utiliza una dosis de 50 a 60 Gy durante aproximadamente seis semanas. Los estudios con fraccionamiento bajo/alto de la dosis total no mostraron diferencias en los resultados.

Se usa más que todo en niños de más de 3 años debido a que la radiación llega a tener efectos adversos a largo plazo, que incluyen disfunción endocrina, déficits neurocognitivos, anormalidades psicológicas y de comportamiento, ototoxicidad, crecimiento anormal y mayor incidencia de neoplasias secundarias. Además, se cree que los tumores en los primeros años de vida responden mal al tratamiento y muy poco a la radiación (16, 22).

Hoy, con el avance de la tecnología, una nueva generación de resonancia magnética representa mejor el borde del tumor y utiliza la tecnología 3D, para definir el tumor e irradiar la zona sin que dañe los tejidos cercanos. Las técnicas de tratamiento incluyen radioterapia de intensidad modulada, radioterapia estereotáctica y radioterapia con protones. Estas últimas técnicas utilizan marcos rígidos para la fijación de la cabeza para lograr una radioterapia local (1, 2, 22).

La quimioterapia es parte de un plan integral de tratamiento de GBM para adultos. Sin embargo, no se puede decir lo mismo de los pacientes pediátricos, ya que en ellos si no hay sintomatología no es necesario utilizar (22). Se realizó un ensayo en 2010, en donde se demostró la efectividad en pacientes pediátricos con quimioterapia (vincristina y PCV combinadas con carbachazina, CCNU y terapia adyuvante de vincristina durante ocho ciclos), en comparación con los pacientes que recibieron radioterapia (tasa de supervivencia a 5 años: 41% frente a 17%). Aunque este ensayo no fue muy

confiable, porque también se trataron pacientes con gliomablastoma de bajo grado (22).

La quimioterapia intensiva después de la resección quirúrgica de mínimo el 62% solo muestra resultados prometedores en niños, siempre que se haya extirpado el tumor. Después de la quimioterapia intensiva, el tiempo de supervivencia de estos pacientes fue de 5 años. La mayoría de los estudios han demostrado que la quimioterapia con Temozolomida no afecta la tasa de supervivencia de los niños, aunque estudios recientes han demostrado lo contrario. Sin embargo, la ambigüedad de los resultados de estos estudios ha traído signos de interrogación al uso rutinario de la quimioterapia. Sin embargo, la terapia con PCV (procarbacin, lomustina y vincristina) todavía se usa en muchos centros, generalmente como una terapia que salva vidas después de la recurrencia de la enfermedad (1, 2, 22).

En la actualidad, el conocimiento sobre la biología molecular de los gliomas pediátricos generales y especialmente avanzados, ha llevado al desarrollo de una serie de medicamentos dirigidos específicamente a ciertos objetivos moleculares. Estos incluyen anticuerpos monoclonales como Imatinib (Anti-PDGFR), Erlotinib, Gefitinib (Anti-EGFR) y Tenifanib, un inhibidor de la Farnesil Transferasa. La mayoría de estos agentes están en ensayos de fase I / II, y las expectativas no son altas (22) (23).

Conclusiones

El Glioblastoma o Glioblastoma Multiforme como era conocido anteriormente es un tipo de neoplasia, el cual tiene un comportamiento totalmente diferente en la edad pediátrica. Las imágenes son importantes para su diagnóstico, tratamiento y pronóstico, ya que permite tener un planeamiento del abordaje quirúrgico si la ubicación del tumor lo permite.

La biopsia permite identificar la composición molecular y, de esta forma, administrar medicamentos dirigidos a esta alteración, como es el caso de Lamutaicon BRAF del cromosoma 7, que al administrarle Dabrafenib, el paciente mejora su calidad de vida, el tumor disminuye de tamaño y con ello su sintomatología.

Aunque el tratamiento prenatal de los tumores cerebrales se centra principalmente en el alivio de las complicaciones secundarias causadas por el tumor, existe un hospital con un grupo de estudio mundial GAP-NO que

busca que el conocimiento acerca de los tumores del sistema nervioso central sea ampliado, compartiendo los nuevos avances en cuanto al tratamiento y diagnóstico, ya que estos tumores son realmente frecuentes en la edad pediátrica.

La biopsia permite identificar cuáles de los tres tipos de mutación presenta el paciente: si es en las histonas (más frecuente), a nivel del ciclo celular o en el IDH 1 que es frecuente en el adulto y muy raro en pacientes pediátricos.

Responsabilidades morales, éticas y bioéticas

Protección de personas y animales: Los autores declaramos que, para este estudio, no se realizó experimentación en seres humanos ni en animales. Este trabajo de investigación no implica riesgos ni dilemas éticos, por cuanto su desarrollo se hizo con temporalidad retrospectiva. El proyecto fue revisado y aprobado por el comité de investigación del centro hospitalario. En todo momento, se cuidó el anonimato y confidencialidad de los datos, así como la integridad de los pacientes

Confidencialidad de datos: Los autores declaramos que se han seguido los protocolos de los centros de trabajo en salud, sobre la publicación de los datos presentados de los pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores declaramos que en este escrito académico no aparecen datos privados, personales o de juicio de recato propio de los pacientes.

Financiación: No existió financiación para el desarrollo, sustentación académica y difusión pedagógica.

Potencial conflicto de interés(es): Los autores manifiestan que no existe ningún(os) conflicto(s) de interés(es), en lo expuesto en este escrito estrictamente académico.



Referencias

1. N García-Romero, J Carrión-Navarro, P Areal-Hidalg, BRAF V600E Detection in Liquid Biopsies from Pediatric Central Nervous System Tumors - Cancers, 2020

2. M Hoffman, A Gillmor, DJ Kunz, MJ Johnston, A Nikoli, Intratumoral genetic and functional heterogeneity in pediatric glioblastoma, Cancer research, 2019 – AACR
3. Fernando Chico-Ponce de León, Mario Perezpeña-Diazconti; Glioblastoma del puente. Gliomas pediátricos en la clasificación actual de los tumores del sistema nervioso central por la Organización Mundial de la Salud, Boletín médico del Hospital Infantil de México, 2017, vol 74 no 2.
4. Carmen Gregoria Ustáriz Becerra, Lisette Carolina Redondo Cotes, Laura Cecilia Avendaño Camacho y Edelmira Cecilia Noguera Benavides, MD; Ultrasonografía craneal neonatal, 2013, vol. 15(3)167-174.
5. Flores C, Torres A, Bernal J, Castro J. Experiencia en el diagnóstico y tratamiento de tumores del sistema nervioso central en niños menores de 2 años en el Hospital Pediátrico Baca Ortiz, Quito-Ecuador, 2016-2019. Peru J Neurosurg 2020; 2(1):1-7
6. Milena Guidi , 1 Laura Giunti , 2 Anna Maria Buccoliero , Mariarita Santi , Barbara Spacca , Salvatore De Masi , Lorenzo Genitori , e Iacopo Sardi; Uso de quimioterapia de dosis alta en la terapia de primera línea de bebés de menos de 12 meses tratados por tumores cerebrales agresivos, Frontiers in pediatrics. 2020,8-135.
7. Kaja Urbańska,corresponding author Justyna Sokołowska, Maciej Szmidt, and Paweł Sysa, Glioblastoma multiforme – an overview, Ws potczesna onkologia Contemporany oncology, 18(5)307- 312.
8. Noemi García-Romero 1,†OrcID, Josefa Carrión-Navarro 1,†, Pilar Areal-Hidalgo 1,2,†, Ana Ortiz de Mendivil 1, Adriá Asensi-Puig 3OrcID, Rodrigo Madurga 1OrcID, Rocio Núñez-Torres 4, Anna González-Neira 4, Cristobal Belda-Iniesta 1, Victor González-Rumayor 3, Blanca López-Ibor 1,2,*OrcID and Angel Ayuso-Sacido 1,5, BRAF V600E Detection in Liquid Biopsies from Pediatric Central Nervous System Tumors , MPDI, 2020, vol 12.
9. Elisabetta Martona, Enrico Giordana, Francesca Siddib, Christian Curzib, Giuseppe Canovaa, Bruno Scarpac, Angela Guerrierod, Sabrina Rossie, Domenico D’Avellab, Pierluigi Longattia y Alberto Felettif;

- Over ten years overall survival in glioblastoma: A different disease? Journal of the Neurological Sciences, 2020, vol 408.
10. Gwénaél Le Teuff, Alicia Castaneda-Heredia, Christelle Dufour, Timothy Jaspan, Raphael Calmon, Annick Devos, Kieran McHugh, Pierre Leblond, Phase II study of temozolomide and topotecan (TOTEM) in children with relapsed or refractory extracranial and central nervous system tumors including medulloblastoma with post hoc Bayesian analysis: A European ITCC study, 2019, vol 67.
 11. Ankush Chandra, MS, Taemin Oh, MD, BA, Harsh Wadhwa, BS, Sumedh Subodh Shah, BS, Nalin Gupta, MD, PhD, Michael W McDermott, Mitchel S Berger, MD, Manish K Aghi, MD, PhD, Characteristics and Outcomes of Pediatric Glioblastoma in the Post-Temozolomide Era, Neurosurgery CNS, 2019, volu 66, 310- 657.
 12. Carmen Gregoria Ustáriz Becerra, Lisette Carolina Redondo Cotes, Laura Cecilia Avendaño Camacho y Edelmira Cecilia Noguera Benavides, MD; Ultrasonografía craneal neonatal, 2013, vol. 15(3)167-174.
 13. D. Louis, A. Perry, G. Reifenberger, et al, The 2016 WHO classification of tumours of the central nervous system: a summary, Acta Neuropathologica, 131 (2016), pp. 803-820
 14. Dra. Cecilia Okuma PhD, Dr. Rodrigo Fernández, Evaluación de Gliomas por técnicas avanzadas de resonancia magnética, Revista Médica Clínica Las Condes, May–June 2017, Volume 28, Issue 3, Pages 360-377
 15. F. Villarejo, J.F. Martínez Lage, Tumores cerebrales en niños, Pediatr Integral 2012; XVI(6): 475-486.
 16. Daniel C. Moreira, MD1; Revathi Rajagopal, MD2; Regina M. Navarro-Martin del Campo, MD3; Ana C. Polanco, MD4; Ana Patricia Alcasabas, MD5; Luis A. Arredondo-Navarro, MD3; Bridging the Gap in Access to Care for Children With CNS Tumors Worldwide, JCO Global Oncology, volumen 6, April 15, 2020.
 17. Ustáriz CG, Redondo LC, Avendaño LC, Noguera EC. Ultrasonografía craneal neonatal, revisión de tema. MedUNAB 2012; 15(3): 167-174.
 18. Villarejo F, Belinchón JM, Gómez de la Riva A. Prognosis of cerebellar astrocytomas in children. Childs Nerv Syst. 2008; 24: 203-10.

19. Gupta N, Haas-Kogan D, Banerjee A. Epidemiology of childhood CNS tumors. Gupta N, Banerjee A, Haas-Kogan D, eds. Pediatric CNS tumors. Heidelberg: Springer; 2004. p. 4-5.
20. Navajas-Gutiérrez A. Neurooncología pediátrica. Rev Neurol. 2006; 43(2): 88-94.
21. Bonner E, Bornhorst M, Packer R, Nazarian J. Liquid biopsy for pediatric central nervous system tumors. Precision Oncology. 2018; 2:29. DOI: 10.1038/s41698-018-0072-z.
22. E Marton, E Giordan, F Siddi, C Curzi, G Canova, Over ten years overall survival in glioblastoma: A different disease? Journal of the neurosurgery 2020 – Elsevier.
23. Pollack, I.F.; Agnihotri, S.; Broniscer, A. Childhood brain tumors: Current management, biological insights, and future directions. J. Neurosurg. Pediatr. 2019, 23, 261–273.
24. Himes, B.T.; Zhang, L.; Daniels, D.J. Treatment strategies in diffuse midline gliomas with the H3K27M mutation: The role of convection-enhanced delivery in overcoming anatomic challenges. Front. Oncol. 2019, 9, 1–10