

CARACTERIZACIÓN CLÍNICA EN PACIENTES ADULTOS DIAGNOSTICADOS CON GLIOBLASTOMA MULTIFORME QUE CONSULTARON AL HOSPITAL UNIVERSITARIO ERASMO MEOS DURANTE EL PERIODO COMPRENDIDO ENTRE 2010 – 2020

Archila Guerrero Leidy Viviana¹, Forero Rey Karina Marcela¹, Antolinez Enrique²

1. Médicos internos del Hospital Universitario Erasmo Meoz, Cúcuta, Colombia.
2. Neurocirujano, Hospital Universitario Erasmo Meoz, Cúcuta, Colombia.

RESUMEN:

Introducción. El glioblastoma multiforme es el tumor cerebral primario del sistema nervioso central (SNC) más frecuente y agresivo asociado con la más baja supervivencia de todos los cánceres en humanos. El diagnóstico inicial se realiza por estudio imagenológico, pero el definitivo es con análisis patológico y parámetros moleculares. El tratamiento es la resección quirúrgica máxima compatible con la preservación de la función neurológica; actualmente abarca una combinación de diferentes modalidades, radiación más TMZ, y luego quimioterapia adyuvante con TMZ, incluyendo cuidados de apoyo o paliativos. Teniendo en cuenta el impacto de esta patología, su gran mortalidad y los costos al sistema de salud, se llevó a cabo un estudio descriptivo de tipo transversal retrospectivo para describir las características clínicas de los pacientes mayores de 18 años quienes fueron diagnosticados con Glioblastoma en el Hospital Universitario Erasmo Meoz entre el año 2010-2020.

Objetivo. Caracterizar el comportamiento sociodemográfico, clínico, diagnóstico y terapéutico en pacientes adultos diagnosticados con Glioblastoma multiforme que consultaron al Hospital Universitario Erasmo Meoz durante el periodo comprendido entre 2010 – 2020

Pacientes y métodos. Se llevó a cabo un estudio descriptivo de corte transversal retrospectivo. La población de estudio incluyó adultos mayores de 18 años que consultaron al Hospital Universitario Erasmo Meoz durante el periodo del 1 de enero del 2010 al 31 de diciembre del 2020, atendidos por el servicio de Neurocirugía y que recibieron manejo quirúrgico y análisis patológico

Resultados. Se incluyeron 14 pacientes; la mayoría de los casos (21,5 %) se diagnosticaron en el año 2020; con una edad mediana de 49,9 años, predominando en los hombres con 10 casos (71,4%). Los signos y síntomas de mayor prevalencia fue la cefalea, presentada en la totalidad de la muestra; la localización más frecuente fue en el lóbulo frontal (35,8%); el diagnóstico se realizó por estudio histopatológico de la muestra obtenida en la resección quirúrgica, la cual se realizó en la totalidad de los pacientes como parte del tratamiento y como terapia adyuvante el 42,8% recibieron quimioterapia y radioterapia. Sin embargo, el 21,4% de los pacientes presentó recidiva tumoral.

Conclusión. El Glioblastoma multiforme es una enfermedad mortal que ha ido en aumento los últimos años y afecta principalmente a los adultos del sexo masculino, su localización es principalmente en el lóbulo frontal de lateralidad derecha, la presentación inicial suele ser inespecífica, el diagnóstico definitivo se realizó por análisis patológico y el tratamiento fue la resección parcial o total junto con adyuvantes coincidiendo con la literatura empleada, sin embargo, la edad de presentación y la frecuencia de su sintomatología difiere con lo reportado en ella, ya que se presenta en pacientes más jóvenes, y el síntoma más frecuente fue la cefalea. El GBM sigue teniendo un pronóstico extremadamente precario, cuya mediana de supervivencia es de 14-16 meses. No obstante, los continuos esfuerzos de investigación ayudarán a proporcionar mejores opciones de tratamiento para combatir la enfermedad en el futuro.

PALABRAS CLAVE: Glioblastoma; Neoplasia; Cerebro; Neoplasias Encefálicas.

INTRODUCCIÓN:

El Glioblastoma multiforme (GBM) es una neoplasia grado IV (1) y es el tumor cerebral primario más común en adultos, representa entre el 12 % y el 15 % de las neoplasias intracraneales, con una incidencia anual ajustada por edad de 3,0 a 3,6 por 100.000 habitantes; que afecta con mayor frecuencia a adultos mayores, con un pico de incidencia entre la 5ta y 7ma década (1, 2, 3), con una edad promedio de 64 años, pero pueden ocurrir a cualquier edad, incluida la niñez (4). La incidencia es ligeramente mayor en hombres que en mujeres (1,6:1), en personas de raza blanca 2 veces más que en raza negra (1, 3, 4, 5, 6, 7, 8) y afecta más a latinos y a asiáticos (3, 5, 9).

La etiología de las neoplasias cerebrales es aún desconocida, y gran parte de los glioblastomas se originan de forma esporádica (9); el único factor de riesgo confirmado es la exposición a altas dosis de radiación ionizante (3, 4, 5, 9).

Los GB comprometen cualquier estructura neuroanatómica, en adultos es más común (95%) en la región supratentorial en los hemisferios cerebrales; específicamente en los lóbulos (1, 3, 4, 10): el más frecuente con un 43 % es el lóbulo frontal (5, 10, 11), el 28% en el temporal (10, 11), el 25% en el parietal y el 3% en el lóbulo occipital; y el otro 5 % se localizan en el cerebelo, el tronco encefálico, la médula espinal (1, 3, 4, 10) y los ventrículos (7).

Los síntomas presentes en un 40-50% son un déficit neuronal focal, entre estos están la pérdida de memoria, debilidad motora, síntomas visuales, déficit del lenguaje y deterioros cognitivos y cambios de personalidad. Los efectos secundarios del

aumento de la presión intracraneal, resulta en cefalea (30-50%); y dependiendo de la ubicación del tumor, el 20-40% pueden presentarse convulsiones generalmente de inicio focal, parciales simples, parciales complejas o generalizadas. (3, 4, 12)

Para el diagnóstico inicialmente se debe realizar un estudio imagenológico tipo RM de secuencias avanzadas, el cual permite evaluar los cambios hemodinámicos, la arquitectura tisular y el metabolismo celular de los Glioblastomas. Sin embargo, el diagnóstico definitivo es establecido por medio del análisis patológico y los parámetros moleculares.

El paso inicial del tratamiento es la resección quirúrgica máxima compatible con la preservación de la función neurológica, la selección de la terapia posoperatoria adecuada depende de la edad, el estado general del paciente y de la caracterización molecular del tumor. Actualmente abarca una combinación de diferentes modalidades, radiación más temozolomida (TMZ), un agente quimioterapéutico alquilante oral, y luego quimioterapia adyuvante con TMZ (NCCN, 2015). También incluye cuidados de apoyo o paliativos, para el manejo de signos y síntomas de la enfermedad y el manejo de efectos secundarios del tratamiento, lo cual es fundamental para optimizar la calidad de vida de los pacientes (3, 4, 11).

La exploración actual en ensayos clínicos sobre terapias que utilizan agentes dirigidos molecularmente ha mostrado resultados favorables con un importante, aunque aún insuficiente, progreso en el tratamiento efectivo del GBM, que pueden conducir a una mayor supervivencia y una mejor calidad de vida para los pacientes.

Nuestro objetivo es caracterizar el comportamiento sociodemográfico, clínico, diagnóstico y terapéutico del Glioblastoma multiforme en adultos que consultan al Hospital Universitario Erasmo Meoz durante el periodo de 2010 – 2020.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo de naturaleza cuantitativa de corte transversal con un sentido retrospectivo en los pacientes adultos diagnosticados con Glioblastoma multiforme que consultaron al Hospital Universitario Erasmo Meoz durante el periodo comprendido entre 2010 – 2020. La información se obtuvo a partir de un instrumento de recolección, diseñado por el equipo de investigadores, el cual fue aplicado en las Historias clínicas, todo lo anterior con aprobación del Comité de Ética del Hospital.

La población seleccionada se realizó de acuerdo a los criterios de inclusión, los cuales son: pacientes mayores de 18 años que consultaron al Hospital Universitario Erasmo Meoz en la ciudad de Cúcuta en un periodo de tiempo de 11 años comprendido entre el 1 de enero del 2010 al 31 de diciembre del 2020 por síntomas sugestivos de tumor del sistema nervioso central, pacientes que hayan sido atendidos y tratados por el servicio de Neurocirugía del HUEM y pacientes adultos a quienes por medio de análisis patológico o inmunohistoquímico se les diagnosticó Glioblastoma multiforme; y se descartaron a quienes cumplan con los criterios de exclusión, que son pacientes que no fueron atendidos por el servicio de Neurocirugía del Hospital Universitario Erasmo Meoz y pacientes que no se reportó análisis patológico o

inmunohistoquímico para diagnosticar Glioblastoma multiforme.

Una vez realizado los mismos, los participantes son 14 y se analizaron los datos generales en conjunto, tales como promedio de edades, género, nacionalidad, síntomas, localización, diagnóstico y tratamiento. Posteriormente se realizó un análisis comparativo entre los resultados obtenidos en este estudio y estudios nacionales, latinoamericanos e internacionales.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos fueron ingresados en Microsoft Excel 2016 para la elaboración de tablas y gráficos descriptivos, posteriormente fueron analizados desde el punto de vista descriptivo inferencial, se desarrollaron pruebas de independencia por Ji-cuadrada y otras pruebas de carácter inferencial mediante el uso de los paquetes estadísticos SPSS versión 20 y Statistix versión 8.

RESULTADOS

Se revisaron 412 historias clínicas, de las cuales 14 cumplieron con los criterios de inclusión y no presentaron ningún criterio de exclusión. La mayoría de los casos (21,5 %) se diagnosticaron en el año 2020. Predominaron los hombres con 10 casos (71,4%). La edad de los pacientes osciló entre 26 a 71 años de edad, se realizó una distribución por grupos etarios donde se encontró que los dos grupos más frecuentes fueron el de 30 a 41 y 54 a 65 años de edad con un total de 4 casos cada uno (28,6%), el siguiente grupo fueron los mayores de 65 años con un total de 3 casos (21,4%), posteriormente se encontró el grupo de 18 a 29 años con un total de 2 casos (14,3%) y por último el grupo entre

42 a 53 años con 1 caso (7,1%); hubo una media de edad de 49,9 años y una Desviación Estándar de 14.6. La nacionalidad de los pacientes fue colombiana en 13 casos (92,9%) y venezolana 1 (10.65%).

Los signos y síntomas de mayor prevalencia son el dolor de cabeza presentándose en la totalidad de la muestra de este estudio, seguido de las convulsiones en un 71,4% y las náuseas en 35.7%. Aquellos que se presentaron en una menor proporción fueron la hemiplejía en 21.4%, seguido de la disartria en 14,28% y por último la alteración del estado de conciencia en un 14,28% de los casos reportados.

La localización del Glioblastoma multiforme es principalmente en el lóbulo frontal con un número de casos de 5 (35,8%), continua el lóbulo parietal con 3 casos (21,4%), posteriormente lóbulo temporal y frontoparietal con 2 casos cada uno (14,3%), y por último se encuentra la localización frontotemporal y el cuarto ventrículo con 1 caso cada uno (7,1%). La lateralidad de la localización general del Glioblastoma multiforme es en un 50% del lado derecho, es decir, la mitad de los casos diagnosticados fueron de este lado; y en un porcentaje similar del lado izquierdo y bilateral con un 21,5%, es decir, 3 casos en cada uno.

Para el diagnóstico se logró extraer la muestra de la lesión tumoral en la totalidad de los casos reportados junto con su estudio histopatológico, el cual hasta el momento es el Gold Standard para hacer diagnóstico definitivo del Glioblastoma Multiforme. Y se evidencia que al 92.8% de la población se le tomó una resonancia

magnética y al 78,5% tomografía cerebral previo al análisis patológico.

Siguiendo con el tratamiento a la totalidad de la muestra se le logró realizar resección quirúrgica máxima de la lesión, y como terapia adyuvante el 42,8% recibió quimioterapia y radioterapia. Sin embargo, el 21,4% de los pacientes presentó recidiva tumoral por lo cual fueron reintervenidos quirúrgicamente.

DISCUSION

El Glioblastoma Multiforme es uno de los tumores del sistema Nervioso Central más frecuentes, y que en los últimos años ha ido aumentando el número de pacientes diagnosticados, lo que resulta acorde con este estudio cuyo año con mayor número de casos fue el año 2020 con 3 casos que representa el 21,5% de la muestra; coincidiendo con otros estudios como el de Quezada, y otros, 2011 (6), Rodríguez, y otros. 2012 (11) y el de Vega Molina, A. 2016 (1).

Este estudio reporto una edad promedio de 49,9 años, oscilando entre 41,54 y 58,26 años de edad, con un pico de incidencia entre 30 a 41 años y 54 a 65 años que coincide con el estudio nacional de Bogotá durante enero 2007 – diciembre 2013 (Vega Molina, A. 2016 (1)), que reporta una edad promedio de 50 años, pero difiere con el estudio internacional de Zúrich (Suiza) entre 1980 y 1994 (Ohgaki, y otros, 2004 (12)) cuyo pico de incidencia es 61.3 años; y con los estudios latinoamericanos de Chile entre los años 2007 y 2009, (Quezada, y otros, 2011 (6)), que reporta un promedio de edad de 57,8; 53,5 y 52,8 años entre 2007 y 2009; y

Uruguay entre los años 1980 a 2000, (Rodríguez, y otros. 2012 (11)) reporta una edad promedio de 58 años.

Además, reporta una mayor proporción de pacientes masculinos (71,4%), en comparación a la proporción femenina (29%), es decir una probabilidad del 40% de ser diagnosticados con Glioblastoma Multiforme en el servicio de neurocirugía del HUEM, es decir, una relación de hombre: mujer de 5:2; lo que coincide con distintos estudios, a nivel internacional con el estudio internacional de Zúrich (Suiza) entre 1980 y 1994 (Ohgaki, y otros, 2004 (12)), latinoamericanos como el de Chile entre los años 2007 y 2009, (Quezada, y otros, 2011 (6)) y Uruguay entre los años 1980 a 2000, (Rodríguez, y otros. 2012 (11)) y a nivel nacional con el estudio de Bogotá durante enero 2007 – diciembre 2013 (Vega Molina, A. 2016 (1)). Sin embargo, en los estudios de Uruguay (Rodríguez, y otros. 2012 (11)) reporta una relación hombre: mujer de (3:2), y en el estudio (1.6: 1) (Ellor, Pagano-Young y Avgeropoulos, 2014 (13)).

La revisión de la totalidad de los artículos reporta que la localización del glioblastoma multiforme se encuentra en un 95% en la región supratentorial en los hemisferios cerebrales y un 5% en el cerebelo, el tronco encefálico y la médula espinal. Los estudios de Medelo y otros, 2019 (10), el de Davis, M. E. 2016 (4) y el de Vega Molina, A. 2016 (1) reportan una distribución más frecuente en el lóbulo frontal seguido del lóbulo temporal, lo que coincide con este estudio que reporta una mayor proporción en el lóbulo frontal

(35,8) y en un segundo lugar el lóbulo temporal, que concuerda con el estudio de Celis, y otros, 2015 (7) el cual reporta una mayor frecuencia en el lóbulo temporal. Además, la lateralidad de la localización de este estudio reportó un 50% de predominio del lado derecho, lo que coincide con la reportada en el estudio de Uruguay entre los años 1980 a 2000, (Rodríguez, y otros. 2012 (11)), el cual reporta una localización derecha en un 50,7%.

En Reino Unido se realizó un estudio de casos y controles para identificar y cuantificar las características clínicas del glioblastoma multiforme (Hanif, F., et al (3)) concluyeron que las convulsiones, la debilidad y la confusión tenían valores predictivos relativamente más altos que muchos otros síntomas, y que el dolor de cabeza por sí solo es un predictor débil, pero esto mejoró cuando se combinó con otros síntomas, especialmente en pacientes más jóvenes. Dietrich, J & Wen, P. (14), et al identificaron que el efecto directo de la destrucción del tejido cerebral por la necrosis tumoral puede dar lugar en el 40-60% de los pacientes déficit neuronal focal. En el presente estudio identificamos que la sintomatología que se presentó en una menor proporción fue la hemiplejía en 21.4%, seguido de la disartria en 14,28% y por último la alteración del estado de conciencia en un 14,28% de los casos reportados. La cefalea en cambio fue la sintomatología más prevalente presentándose en la totalidad de los pacientes estudiados. Y en cuanto a las convulsiones el 71,4% de los pacientes la presentó.

Según la Guía NICE de 2018 (15), la prueba diagnóstica inicial debe ser la resonancia magnética, ya que permite visualizar la complejidad y heterogeneidad de la lesión tumoral. La evidencia de calidad baja a moderada de estudios de cohortes retrospectivos mostró que la resonancia magnética estructural estándar tiene una buena sensibilidad para discriminar gliomas de grado alto y bajo.

La RM es superior a la tomografía computarizada (TC) para la caracterización de tumores cerebrales, ya que permite mejor delimitación, y diferencia de hemorragia intratumoral, por lo que se considera más sensible y específica, por lo cual ha sustituido a la TC (Rodríguez, R., 2012 (11)).

El diagnóstico definitivo es establecido por medio del análisis patológico, de acuerdo a la clasificación de la OMS del 2016, los gliomas se clasifican en función no solo de la apariencia histopatológica sino también de los parámetros moleculares, como son el estado de mutación de la isocitrato deshidrogenasa (IDH) y el estado de metilación del promotor de O6-metilguanina-ADN metiltransferasa (MGMT). Estos tienen implicaciones en el diagnóstico, pronóstico y respuesta al tratamiento. Como podemos observar en nuestro estudio se logró extraer la muestra de la lesión tumoral en la totalidad de los casos reportados con su posterior estudio histopatológico. Claro está que antes de realizar la patología y el motivo de indicación de la misma fue los resultados observados en las imágenes realizadas a los pacientes del estudio, al 92.8% se le realizó resonancia magnética y al 78,5% tomografía cerebral.

No se encontró evidencia sobre técnicas de resonancia magnética más avanzadas. Sin embargo, el comité de la Guía NICE (15) estuvo de acuerdo en que tales técnicas pueden ser útiles para evaluar las características malignas de un tumor para garantizar que los tumores de alto grado no se diagnostiquen erróneamente como tumores de bajo grado. Entre ellas encontramos la espectroscopia, la técnica de perfusión y de difusión.

El tratamiento actual del glioblastoma multiforme abarca una combinación de diferentes modalidades. Primero, si es posible, se realiza la cirugía citoreductora máxima segura con preservación de la función neurológica. Ya que aumenta significativamente la mediana de supervivencia general comparada con la resección parcial, la biopsia o la no intervención quirúrgica. El tratamiento postquirúrgico se determinará de acuerdo con la edad del paciente, el índice de Karnofsky y la metilación o no del promotor MGMT. Abarca radioterapia fraccionada + temozolomida (TMZ), un agente quimioterapéutico alquilante oral. Sin embargo, a mayor edad, peor estado general o MGMT no metilado se suele utilizar RT hipofraccionada sola o con TMZ, o solo TMZ. Tras finalizar esta terapia se dan ciclos de TMZ sola. Los beneficios de este manejo es que la radioterapia adyuvante mejora el control local y la supervivencia después de la resección. (JNCN, 2020 (3); Davis, M. (4), 2016; *APJCP*, 2017 (16)).

Un análisis realizado en el departamento de oncología del Hospital de Clínicas en Uruguay (11) evaluó el impacto del

tratamiento en la sobrevida de paciente con GBM, el 92% recibió RT posoperatoria y 25% QT. La mediana de sobrevida fue de 46,6 semanas y la sobrevida global al año fue de 28%. La probabilidad de sobrevida al año fue 0 en los pacientes que recibieron cirugía exclusiva (3). Aunque en nuestro estudio no se evaluó el impacto del tratamiento en la sobrevida si logramos evidenciar que a la totalidad de los pacientes estudiados se le logró realizar resección quirúrgica máxima de la lesión, y como terapia adyuvante el 42,8% recibió quimioterapia y radioterapia. Sin embargo, el 21,4% de los pacientes presentó recidiva tumoral por lo cual fueron reintervenidos quirúrgicamente.

Después de la cirugía se realiza RM para calcular el volumen residual de la lesión. 2-6 semanas después de la RT + TMZ se realiza RM para evaluar la respuesta inicial. En caso de duda con la RM convencional se utiliza las técnicas avanzadas (Shih, H. A., & Wen, P. Y., 2019 (17)).

Las limitaciones de este estudio fueron en primer lugar, el Centro de investigación empleado en este estudio inicio la digitalización de las historias clínicas para el año 2015, por lo que habían historias que no tenían la totalidad de la información ni la continuidad, en segundo lugar, la falta de información en las historias clínicas, lo que no permitió sacar más variables para realizar asociaciones, en tercer lugar el retraso con las autorizaciones de los exámenes diagnósticos por parte del sistema de salud, retrasa el diagnóstico oportuno de los pacientes, y por último, la baja

sobrevida de los pacientes y alta letalidad del tumor Glioblastoma Multiforme no permitió llegar al diagnóstico definitivo por patología.

CONCLUSIÓN

El Glioblastoma multiforme es el tumor cerebral primario del sistema nervioso central (SNC) más frecuente y agresivo, cuya frecuencia ha ido en aumento en los últimos años y afecta principalmente a los adultos del sexo masculino coincidiendo con la literatura empleada, sin embargo, la edad de presentación difiere con lo reportado en ella, presentándose principalmente en pacientes más jóvenes, con una mediana de edad de 49,9 años.

La presentación inicial de los pacientes con GBM suele ser inespecífica, con signos y síntomas muy similares observados con otros tumores cerebrales primarios o secundarios. Esto refleja el desafío significativo de identificar casos sospechosos de tumores cerebrales en la atención primaria.

Para el diagnóstico inicialmente se debe realizar un estudio imagenológico tipo RM de secuencias avanzadas, el cual permite evaluar los cambios en la hemodinámica, la arquitectura tisular y el metabolismo celular de los glioblastomas. Aun así, el diagnóstico definitivo es establecido por medio del análisis patológico y los parámetros moleculares.

El paso inicial del tratamiento es la resección quirúrgica máxima compatible con la preservación de la función neurológica, a partir de allí la selección de la terapia posoperatoria adecuada depende

cada vez más de la caracterización molecular del tumor, sin dejar de lado la edad del paciente y su estado general. El tratamiento también incluye cuidados paliativos, fundamental para optimizar la calidad de vida de los pacientes

La exploración actual en ensayos clínicos sobre terapias que utilizan agentes dirigidos molecularmente ha mostrado resultados favorables con un importante, aunque aún insuficiente, progreso en el tratamiento efectivo del GBM, que pueden conducir a una mayor supervivencia y una mejor calidad de vida para los pacientes.

A pesar de la variedad de terapias modernas contra el GBM, sigue siendo una enfermedad mortal con un pronóstico extremadamente precario. La mediana de supervivencia de los pacientes es de 14-16 meses, solo el 33-50% de los pacientes sobrevive al año, menos del 10% 5 años y menos del 5% de los pacientes llegan a vivir más de 5 años tras el diagnóstico. No obstante, los continuos esfuerzos de investigación ayudarán a proporcionar mejores opciones de tratamiento para combatir la enfermedad en el futuro.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vega Molina, A. (2016). Caracterización clínica e imagenológica de pacientes con glioblastoma o astrocitoma anaplásico atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología durante el periodo enero 2007–diciembre 2013. *Departamento de Imágenes Diagnósticas*.
2. TRUJILLO, F. G. NEUROLOGIA CLINICA-OBSERVADOR EN NEURO-ONCOLOGIA INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA, INC. BOGOTÁ COLOMBIA. Correo: fernando.gonzaleztrujillo@gmail.com Dirección: Instituto Nacional de Cancerología ESE Avenida 1 No. 9-85. Unidad de Neurología Oncología. Bogotá DC Colombia. Teléfono: 3341111.
3. Hanif, F., Muzaffar, K., Perveen, K., Malhi, S. M., & Simjee, S. U. (2017). Glioblastoma multiforme: a review of its epidemiology and pathogenesis through clinical presentation and treatment. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*, 18(1), 3.
4. Davis, M. E. (2016). Glioblastoma: overview of disease and treatment. *Clinical journal of oncology nursing*, 20(5), S2.
5. Navia, M. I. O., Vega, J. C. G., & Lee, O. H. F. (2019). Epidemiología y caracterización general de los tumores cerebrales primarios en el adulto. *Universitas médica*, 60(1).
6. Quezada, C., Peigñan, L., Segura, R., Riquelme, F., Melo, R., Rojas, D., ... & Cárcamo, J. G. (2011). Glioblastoma multiforme y estudio de la resistencia a la quimioterapia mediada por transportadores ABC. *Revista médica de Chile*, 139(4), 415-424.
7. Celis, M. Á., Alegría-Loyola, M. A., González-Aguilar, A., Martínez-Tlahuel, J., Green-Renner, D., Reyes-Soto, G., ... & Álvarez-Avitia, M. Á. (2015). Primer consenso mexicano sobre recomendaciones de la atención multidisciplinaria del paciente con glioblastoma multiforme (GBM). Grupo Interdisciplinario Mexicano de Investigación en Neurooncología (GIMINO). *Gaceta Médica de México*, 151(3), 403-415.
8. Li, Q. J., Cai, J. Q., & Liu, C. Y. (2016). Evolving molecular genetics of glioblastoma. *Chinese medical journal*, 129(4), 464.

9. Salazar, L. R. M., García, C. M., Amuruz, M. S., Penagos, P., Zubieta, C., & Romero, A. (2010). Manejo actual del glioblastoma multiforme. *Revista Ciencias Biomédicas*, 1(2), 237-245.
10. Medelo Ballesteros, H., Espinosa Castro, J., Rodríguez, J., Pazmiño Calero, A., Palacios Serrano, S., Pérez Granja, A., . . . Bermúdez, V. (2019). Valoraciones mediante resonancia magnética del glioblastoma. *AVFT Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*, p. 382 - 386.
11. Rodríguez, R., Lombardo, K., Roldán, G., Silvera, J., & Lagomarsino, R. (2012). Glioblastoma multiforme cerebral hemisférico: análisis de sobrevida de 65 casos tratados en el Departamento de Oncología del Hospital de Clínicas, desde 1980 a 2000. *Revista Médica del Uruguay*, 28(4), 250-261.
12. Ohgaki, H., Dessen, P., Jourde, B., Horstmann, S., Nishikawa, T., Di Patre, P.-L., & Burkhard, C. (2004). Genetic Pathways to Glioblastoma: A Population-Based Study. *CANCER RESEARCH*, 6892–6899
13. Ellor SV, Pagano-Young TA, Avgeropoulos NG. Glioblastoma: Background, standard treatment paradigms, and supportive care considerations. *Journal of Law, Medicine, and Ethics*. 2014; 42:171–182. DOI: 10.1111/jlme.12133.
14. Dietrich, J., & Wen, P. Y. (2021). Clinical presentation, diagnosis, and initial surgical management of high-grade gliomas. UpToDate.
15. National Institute for Health and Care Excellence (Great Britain). (2018). Brain tumours (primary) and brain metastases in adults. National Institute for Health and Care Excellence.
16. Montemurro, N. (2020). Glioblastoma multiforme and genetic mutations: The issue is not over yet. An overview of the current literature. *Journal of Neurological Surgery Part A: Central European Neurosurgery*, 81(01), 064-070.
17. Shih, H. A., & Wen, P. Y. (2019). Radiation therapy for high-grade gliomas. UpToDate.

