Revista MedArticle
www.medarticle.net

Factores pronósticos y supervivencia en pacientes con diagnóstico de glioblastoma.

AUTOR

Moncayo-García Freddy[1].

Médico, Inter Hospital, Guayaquil, Ecuador.[1]

Correspondencia: Freddy Moncayo García. Correo electrónico: freddy_m_oncayo@hotmail.com

RESUMEN

El glioblastoma es el tumor maligno primario más frecuente y agresivo del sistema nervioso central en adultos, caracterizado por infiltración difusa, alta heterogeneidad molecular y resistencia terapéutica, lo que limita la supervivencia pese a los avances diagnósticos y terapéuticos. La clasificación de la OMS 2021 redefinió al glioblastoma como un tumor difuso IDH-wildtype grado 4 e incorporó criterios moleculares obligatorios, entre ellos la amplificación de EGFR, la alteración cromosómica +7/−10 y las mutaciones en el promotor de TERT. Estos marcadores, junto con las firmas epigenómicas globales, permiten una estratificación pronóstica más precisa.

Entre los factores clínicos, la edad avanzada y un bajo estado funcional medido por la escala de Karnofsky se asocian a menor supervivencia. El volumen tumoral y la localización condicionan la posibilidad de una resección amplia, considerada uno de los factores pronósticos modificables más importantes. La metilación del promotor de MGMT constituye el principal biomarcador predictivo de respuesta a temozolomida, influyendo de manera significativa en la supervivencia global.

La integración de características clínicas, quirúrgicas, moleculares y epigenéticas ha permitido construir modelos pronósticos más robustos y orientar terapias personalizadas. A

pesar de ello, la supervivencia del glioblastoma continúa siendo limitada, lo que impulsa la necesidad de validar biomarcadores y desarrollar estrategias terapéuticas dirigidas.

PALABRAS CLAVES: Glioblastoma, infiltración, tumor, microvascularización.

ABSTRACT

Glioblastoma is the most common and aggressive primary malignant tumor of the central nervous system in adults, characterized by diffuse infiltration, high molecular heterogeneity, and therapeutic resistance, which limits survival despite diagnostic and therapeutic advances. The 2021 WHO classification redefined glioblastoma as a diffuse IDH-wildtype grade 4 tumor and incorporated mandatory molecular criteria, including EGFR amplification, the +7/−10 chromosomal alteration, and mutations in the TERT promoter. These markers, along with global epigenomic signatures, allow for more precise prognostic stratification.

Among clinical factors, advanced age and poor functional status as measured by the Karnofsky Performance Status Scale are associated with reduced survival. Tumor volume and location determine the feasibility of wide resection, considered one of the most important modifiable prognostic factors. MGMT promoter methylation is the main predictive biomarker of response to temozolomide, significantly influencing overall survival.

The integration of clinical, surgical, molecular, and epigenetic characteristics has enabled the construction of more robust prognostic models and guided personalized therapies. Despite this, glioblastoma survival remains limited, highlighting the need to validate biomarkers and develop targeted therapeutic strategies.

KEYWORDS: Glioblastoma, infiltration, tumor, microvascularization.

INTRODUCCIÓN

El glioblastoma (GBM) es el tumor maligno primario del sistema nervioso central más frecuente y agresivo en adultos. Su comportamiento está caracterizado por una rápida infiltración, marcada heterogeneidad molecular y resistencia terapéutica, condiciona una supervivencia global que rara vez supera los 15 meses pese a los avances diagnósticos y terapéuticos de la medicina moderna.[1] La actualización de la Clasificación de Tumores del Sistema Nervioso Central de la OMS 2021 redefinió al GBM como un tumor difuso *IDH-wildtype* grado 4, incorporando criterios moleculares obligatorios como la amplificación del gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, por sus siglas en inglés), mutaciones en el promotor de TERT, la ganancia combinada cromosómica +7/−10 y la necrosis o microvascularización proliferativa.[1] Este enfoque integrativo ha permitido mejorar la estratificación pronóstica, conocer mejor la historia natural del tumor y orientar la investigación hacia biomarcadores predictivos capaces de guiar decisiones terapéuticas de forma más precisa.

La supervivencia del GBM depende de múltiples variables clínicas, quirúrgicas, radiológicas y moleculares que interactúan entre sí. Factores como la edad, el estado funcional basal, el volumen tumoral, la extensión de la resección, las alteraciones genéticas y epigenéticas, la metilación del promotor de la enzima O-6-metilguanina-DNA metiltransferasa (MGMT) y la presencia de mutaciones en TERT o alteraciones epigenómicas globales influyen de manera significativa en los resultados.[2,3] Asimismo, el desarrollo de grandes cohortes, meta-análisis y estudios multicéntricos en los últimos años ha permitido comprender mejor el rol pronóstico de estas variables, estableciendo modelos predictivos más robustos y comparables entre países y sistemas de salud.[4,5]

La consolidación de terapias multimodales tales como la cirugía, radioterapia, temozolomida (TMZ) y terapias experimentales, han conseguido modificar parcialmente el pronóstico; sin embargo, la supervivencia global continúa siendo limitada, lo que subraya la necesidad de identificar biomarcadores pronósticos fiables para optimizar el manejo clínico y diseñar estrategias terapéuticas dirigidas.[6,7] Es fundamental identificar los factores

pronósticos más relevantes involucrados en la supervivencia del glioblastoma, analizando los hallazgos derivado de la evidencia científica reciente y de estudios de alto impacto internacional publicados en los últimos seis años, con el propósito de integrar la investigación molecular con la práctica clínica contemporánea.

MARCO TEÓRICO

La clasificación creada por la OMS en 2021, establece que el glioblastoma corresponde exclusivamente al subtipo *IDH-wildtype* –tumor sin mutaciones en los genes Isocitrato Deshidrogenasa (IDH), lo que implicó reclasificar tumores antes considerados GBM hacia entidades moleculares distintas.[1] Esta reclasificación mejoró la precisión pronóstica al separar tumores biológicamente menos agresivos –como los IDH-mutantes que ahora son clasificados como astrocitomas grado 4 – de los verdaderos GBM, cuyo pronóstico es significativamente peor.

Las alteraciones moleculares incluidas como criterios diagnósticos tienen un claro valor pronóstico. La amplificación de EGFR, la ganancia/ pérdida cromosómica +7/−10 y las mutaciones en el promotor de TERT se asocian con un fenotipo agresivo y menor supervivencia.[1,3] En un estudio multicéntrico que evaluó la interacción del estado mutacional de TERT con otros biomarcadores, se demostró que la presencia de mutaciones de TERT en tumores *IDH-wildtype* se relaciona con disminución de la supervivencia global, incluso ajustando por variables clínicas.[3] Se realizarón otros análisis complementarios que confirmaron que estas mutaciones contribuyen a la inmortalización celular mediada por telomerasa y al fenotipo proliferativo característico del GBM.[4]

Desde una perspectiva epigenómica, la caracterización de firmas epigenéticas globales también ha emergido como un factor pronóstico robusto. Un estudio mediante aprendizaje automático identificó una firma neural epigenética asociada a peor supervivencia y mayor agresividad tumoral, con un alto valor predictivo independiente de otros marcadores.[2] Estas herramientas, basadas en perfiles de metilación global, están permitiendo generar esquemas

de estratificación pronóstica más precisos que integran clínica, inmunología y características moleculares.

En cuanto a biomarcadores y sus valores predictivos, la metilación del promotor de MGMT es uno de los más estudiados y de mayor utilidad clínica. La pérdida de expresión de MGMT, debida a metilación, reduce la capacidad tumoral de reparar el daño inducido por alquilantes como la temozolomida, aumentando la sensibilidad tumoral y mejorando la supervivencia.[6,7] Diversas revisiones han consolidado su valor como marcador pronóstico y predictor terapéutico.[6]

Estudios que evalúan bases de datos han demostrado consistentemente que la metilación del promotor de MGMT se asocia a un aumento significativo en la supervivencia global en pacientes *IDH-wildtype* tratados con quimiorradioterapia estándar.[12] Sin embargo, algunas investigaciones metodológicas han señalado la variabilidad en los puntos de corte utilizados para definir metilación, destacando la necesidad de estandarización global para mejorar la comparabilidad entre estudios.[14]

La edad sigue siendo uno de los factores pronósticos más sólidos. Pacientes mayores de 60 años presentan menor supervivencia global, debido tanto a la génesis tumoral más agresiva como a comorbilidades que limitan la tolerancia terapéutica.[9] El estado funcional basal, medido por la escala de Karnofsky –KPS por sus siglas en inglés, también condiciona la supervivencia. Pacientes con KPS ≥ 70 tienen mayor probabilidad de completar esquemas terapéuticos y presentan mejores resultados.[9]

El volumen tumoral prequirúrgico y la localización también influyen en el pronóstico. Tumores en áreas cerebrales con funciones neurológicas esenciales o áreas elocuentes, pueden limitar la extensión de la resección y aumentar la morbilidad, lo que afecta negativamente la supervivencia.[5]

Con relación a la extensión de la resección quirúrgica, diversos estudios han demostrado que se cataloga como uno de los factores pronósticos modificables más importantes. Un metaanálisis reciente evidenció que una resección mayor del 90 % del volumen tumoral se

asocia significativamente con mayor supervivencia global y libre de progresión.[5] Este efecto se mantiene incluso cuando se controla por biomarcadores moleculares.

La cirugía de citorreducción maximal es considerada el estándar, siempre que pueda realizarse sin comprometer la función neurológica. Estudios multicéntricos internacionales han confirmado esta relación, mostrando que la resección total o cuasi total prolonga la supervivencia independientemente de la edad y factores moleculares.[10] El estudio también demostró que la supervivencia puede mejorarse mediante técnicas intraoperatorias como fluorescencia con 5-ALA y mapeo cortical funcional, que permiten optimizar la resección sin aumentar la morbilidad.

Dentro del tratamiento no quirúrgico se encuentra la combinación de radioterapia fraccionada con temozolomida es el pilar del tratamiento estándar del GBM. La eficacia del tratamiento está fuertemente influenciada por el estatus de MGMT.[6,7] En pacientes con promotor metilado, la supervivencia global es significativamente mayor en comparación con aquellos sin metilación; sin embargo, aun en este último grupo, la quimiorradioterapia aporta una ventaja, por lo que sigue siendo la opción estándar.[12]

Ensayos recientes y plataformas de medicina personalizada han evaluado terapias dirigidas (anti-EGFR, anti-angiogénicos, inhibidores de puntos de control inmunitario), pero con resultados limitados en supervivencia global. La plataforma adaptativa N^2M^2 evaluó terapias moleculares combinadas con radioterapia, encontrando eficacia heterogénea y subgrupos potencialmente beneficiarios, aunque sin cambios significativos en supervivencia global en el análisis preliminar.[11]

La integración de variables clínicas, moleculares y de imagen ha permitido generar modelos pronósticos más robustos. Estudios recientes han evaluado algoritmos basados en grandes cohortes que incorporan edad, KPS, volumen tumoral, biomarcadores moleculares y perfiles epigenéticos para predecir la supervivencia.[8,13] Estas herramientas podrían permitir un manejo más personalizado, estratificando a los pacientes en grupos de riesgo para optimizar el seguimiento y la toma de decisiones terapéuticas.

Una revisión sistemática que integró factores clínicos, quirúrgicos y moleculares destacó que los factores con mayor peso pronóstico independiente fueron: edad, KPS, extensión de resección, estado de MGMT, mutación de TERT y perfiles epigenómicos globales.[13] Este enfoque consolidado establece un marco para futuras guías clínicas basadas en estratificación biológica y no exclusivamente en protocolos uniformes.

CONCLUSIONES

El glioblastoma continúa siendo uno de los tumores más agresivos y de peor pronóstico en la neurooncología moderna. La supervivencia global permanece limitada debido a su notable heterogeneidad molecular, alta capacidad infiltrativa y resistencia terapéutica. Sin embargo, los avances recientes en biología molecular y epigenómica han permitido delinear un conjunto de factores pronósticos robustos que contribuyen a una estratificación más precisa del riesgo y orientan el tratamiento hacia enfoques personalizados.

Los biomarcadores más relevantes incluyen la metilación del promotor de MGMT, las mutaciones en el promotor de TERT, la amplificación de EGFR, la alteración cromosómica +7/−10 y las firmas epigenéticas globales. Su integración en los criterios diagnósticos de la OMS 2021 ha mejorado la precisión en la clasificación y, por ende, en la predicción clínica. La metilación de MGMT continúa siendo el predictor más consolidado de respuesta a temozolomida y uno de los determinantes más importantes de supervivencia.

Entre los factores clínicos, la edad y el estado funcional previo mantienen una influencia significativa. La extensión de la resección quirúrgica es uno de los pocos factores pronósticos modificables, con evidencia consistente que respalda una resección máxima segura como uno de los principales determinantes de supervivencia. La quimiorradioterapia estándar continúa siendo la piedra angular del tratamiento, pero los estudios recientes subrayan la necesidad de enfoques terapéuticos innovadores, incluyendo plataformas de medicina de precisión.

En conjunto, la evidencia actual demuestra que la integración de factores clínicos, moleculares, quirúrgicos y epigenéticos ofrece el marco más sólido para comprender y

predecir la supervivencia del glioblastoma. La investigación futura debe orientarse a validar modelos predictivos integrados y desarrollar terapias dirigidas basadas en los subtipos moleculares, con el objetivo final de mejorar un pronóstico que, a pesar de los avances, sigue siendo limitado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, Hawkins C, Ng HK, Pfister SM, Reifenberger G, Soffietti R, von Deimling A, Ellison DW. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. Neuro Oncol. 2021 Ago 2;23(8):1231-1251. DOI: 10.1093/neuonc/noab106. PMID: 34185076; PMCID: PMC8328013.
2. Drexler R, Khatri R, Sauvigny T, Mohme M, Maire CL, Ryba A, Zghaibeh Y, Dührsen L, Salviano-Silva A, Lamszus K, Westphal M, Gempt J, Wefers AK, Neumann JE, Bode H, Hausmann F, Huber TB, Bonn S, Jütten K, Delev D, Weber KJ, Harter PN, Onken J, Vajkoczy P, Capper D, Wiestler B, Weller M, Snijder B, Buck A, Weiss T, Göller PC, Sahm F, Menstel JA, Zimmer DN, Keough MB, Ni L, Monje M, Silverbush D, Hovestadt V, Suvà ML, Krishna S, Hervey-Jumper SL, Schüller U, Heiland DH, Hänzelmann S, Ricklefs FL. A prognostic neural epigenetic signature in high-grade glioma. Nat Med. 2024 Jun;30(6):1622-1635. doi: 10.1038/s41591-024-02969-w. Epub 2024 May 17. PMID: 38760585; PMCID: PMC11186787.
3. Giunco S, Padovan M, Angelini C, Cavallin F, Cerretti G, Morello M, Caccese M, Rizzo B, d'Avella D, Della Puppa A, Chioffi F, De Bonis P, Zagonel V, De Rossi A, Lombardi G. Prognostic role and interaction of TERT promoter status, telomere length and MGMT promoter methylation in newly diagnosed IDH wild-type glioblastoma patients. ESMO Open. 2023 Jun;8(3):101570. doi: 10.1016/j.esmoop.2023.101570. Epub 2023 May 23. PMID: 37230028; PMCID: PMC10265608.

4. Lee Y, Park CK, Park SH. Prognostic Impact of TERT Promoter Mutations in Adult-Type Diffuse Gliomas Based on WHO2021 Criteria. Cancers (Basel). 2024 May 27;16(11):2032. DOI: 10.3390/cancers16112032. PMID: 38893152; PMCID: PMC11171308.
5. Jusue-Torres I, Lee J, Germanwala AV, Burns TC, Parney IF. Effect of Extent of Resection on Survival of Patients with Glioblastoma, IDH-Wild-Type, WHO Grade 4 (WHO 2021): Systematic Review and Meta-Analysis. World Neurosurg. 2023 Mar;171:e524-e532. doi: 10.1016/j.wneu.2022.12.052. Epub 2022 Dic 16. PMID: 36529434; PMCID: PMC10030177.
6. Ashkan K, Baig Mirza A, Soumpasis C, Syrris C, Kalaitzoglou D, Sharma C, James ZJ, Khoja AK, Ahmed R, Vastani A, Bartram J, Chia K, Al-Salihi O, Swampilai A, Brazil L, Laxton R, Reisz Z, Bodi I, King A, Gullan R, Vergani F, Bhangoo R, Al-Sarraj S, Lavrador JP. MGMT Promoter Methylation: Prognostication beyond Treatment Response. J Pers Med. 2023 Jun 14;13(6):999. doi: 10.3390/jpm13060999. PMID: 37373988; PMCID: PMC10302387.
7. Butler M, Pongor L, Su YT, Xi L, Raffeld M, Quezado M, Trepel J, Aldape K, Pommier Y, Wu J. MGMT Status as a Clinical Biomarker in Glioblastoma. Trends Cancer. 2020 May;6(5):380-391. doi: 10.1016/j.trecan.2020.02.010. Epub 2020 Mar 27. PMID: 32348734; PMCID: PMC7315323.
8. Verduin M, Primakov S, Compter I, Woodruff HC, van Kuijk SMJ, Ramaekers BLT, te Dorsthorst M, Revenich EGM, ter Laan M, Pegge SAH, Meijer FJA, Beckervordersandforth J, Speel EJ, Kusters B, de Leng WWJ, Anten MM, Broen MPG, Ackermans L, Schijns OEMG, Teernstra O, Hovinga K, Vooijs MA, Tjan-Heijnen VCG, Eekers DBP, Postma AA, Lambin P, Hoeben A. Prognostic and Predictive Value of Integrated Qualitative and Quantitative Magnetic Resonance Imaging Analysis in Glioblastoma. Cancers (Basel). 2021 Feb 10;13(4):722. doi: 10.3390/cancers13040722. PMID: 33578746; PMCID: PMC7916478.

9. Brown NF, Ottaviani D, Tazare J, Gregson J, Kitchen N, Brandner S, Fersht N, Mulholland P. Survival Outcomes and Prognostic Factors in Glioblastoma. Cancers (Basel). 2022 Jun 28;14(13):3161. doi: 10.3390/cancers14133161. PMID: 35804940; PMCID: PMC9265012.
10. Karschnia P, Gerritsen JKW, Teske N, Cahill DP, Jakola AS, van den Bent M, Weller M, Schnell O, Vik-Mo EO, Thon N, Vincent AJPE, Kim MM, Reifenberger G, Chang SM, Hervey-Jumper SL, Berger MS, Tonn JC. The oncological role of resection in newly diagnosed diffuse adult-type glioma defined by the WHO 2021 classification: a Review by the RANO resect group. Lancet Oncol. 2024 Sep;25(9):e404-e419. doi: 10.1016/S1470-2045(24)00130-X. PMID: 39214112.
11. Wick W, Lanz LM, Wick A, Harting I, Dettmer S, Suwala AK, Ketter R, Tabatabai G, Seliger C, Glas M, Burger MC, Timmer M, Ringel FA, Mildenberger I, Schulz-Schaeffer WJ, Winkler F, König L, Herold-Mende C, Eisenmenger A, Pfister SM, Renovanz M, Bendszus M, Sahm F, Platten M, Kessler T. Molecularly matched targeted therapies plus radiotherapy in glioblastoma: the phase 1/2a N2M2 umbrella trial. Nat Med. 2025 Oct;31(10):3534-3541. doi: 10.1038/s41591-025-03928-9. Epub 2025 Sep 5. PMID: 40913172; PMCID: PMC12532562.
12. Pham J, Cote DJ, Kang K, Briggs RG, Gomez D, Prasad A, Daggupati S, Sisti J, Chow F, Attenello F, Chen CC, Zada G. Treatment practices and survival outcomes for IDH-wildtype glioblastoma patients according to MGMT promoter methylation status: insights from the U.S. National Cancer Database. J Neurooncol. 2025 May;172(3):655-665. doi: 10.1007/s11060-025-04952-y. Epub 2025 Feb 5. PMID: 39907975; PMCID: PMC11968476.
13. Pleskacova Z, Bartos M, Vosmikova H, Dolezal R, Krupa P, Vitovcova B, Kasparova P, Rudolf E, Skarkova V, Pohankova D, Novotna V, Petera J. Prognostic Factors for Survival in Glioblastoma: A Retrospective Analysis Focused on the Role of Hemoglobin. Biomedicines. 2024 May 29;12(6):1210. doi: 10.3390/biomedicines12061210. PMID: 38927417; PMCID: PMC11200864.

14. Hegi ME, Genbrugge E, Gorlia T, Stupp R, Gilbert MR, Chinot OL, Nabors LB, Jones G, Van Criekinge W, Straub J, Weller M. MGMT Promoter Methylation Cutoff with Safety Margin for Selecting Glioblastoma Patients into Trials Omitting Temozolomide: A Pooled Analysis of Four Clinical Trials. Clin Cancer Res. 2019 Mar 15;25(6):1809-1816. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-3181. Epub 2018 Dic 4. PMID: 30514777; PMCID: PMC8127866.
15. Wen PY, Weller M, Lee EQ, Touat M, Khasraw M, Rahman R, Platten M, Lim M, Winkler F, Horbinski C, Verhaak RGW, Huang RY, Ahluwalia MS, Albert NL, Tonn JC, Schiff D, Barnholtz-Sloan JS, Ostrom Q, Aldape KD, Batchelor TT, Bindra RS, Chiocca EA, Cloughesy TF, DeGroot JF, French P, Galanis E, Galldiks N, Gilbert MR, Hegi ME, Lassman AB, Le Rhun E, Mehta MP, Mellinghoff IK, Minniti G, Roth P, Sanson M, Taphoorn MJB, von Deimling A, Weiss T, Wick W, Zadeh G, Reardon DA, Chang SM, Short SC, van den Bent MJ, Preusser M. Glioblastoma in Adults: A Society for Neuro-Oncology (SNO) and European Society of Neuro-Oncology (EANO) Consensus Review on Current Management and Future Directions. Neuro Oncol. 2025 Ago 13:noaf177. doi: 10.1093/neuonc/noaf177. Epub ahead of print. PMID: 40827022.