



Glioblastoma multiforme secundario en paciente pediátrico. Presentación de caso y revisión de la literatura

Secondary glioblastoma multiforme in a pediatric patient. Case presentation and review of the literature

Amalia Inés Luna Capote¹ , Betsy Bell Bosch Rodríguez¹ , Carlos Javier Artiles Rivero² , Ángel Serafín Camacho Gómez² .

Citación:
Luna Capote AI,
Bosch Rodríguez BB
Artiles Rivero CJ
Camacho Gómez AS.
Glioblastoma multiforme
secundario en paciente
pediátrico. Presentación
de caso y revisión de
la literatura. Revdosdic
[Internet].
2022 [citado: fecha
de acceso];5(2): e322
[aprox. 7 p.].

¹ Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Villa Clara, Cuba.

² Hospital Pediátrico Universitario José Luis Miranda. Villa Clara, Cuba.



RESUMEN

Introducción: el glioblastoma multiforme es una neoplasia primaria del sistema nervioso central. Se trata de tumores agresivos clasificados según la Organización Mundial de la Salud como gliomas grado IV, con pico de incidencia por edad entre los 40 y 70 años, poco frecuentes en edades pediátricas. El pronóstico de esta entidad es desfavorable a cualquier edad y la esperanza de vida no rebasa los 6 meses luego del diagnóstico. **Presentación del caso:** paciente escolar femenina de 9 años de edad, con antecedentes de neurofibromatosis tipo 2, con diagnóstico inicial de xantastrocitoma pleomórfico que progresó a glioblastoma multiforme secundario. La paciente se intervino quirúrgicamente y recibió el tratamiento oncológico correspondiente. **Conclusiones:** el glioblastoma multiforme es una neoplasia agresiva con un mal pronóstico para la vida, a cualquier edad. El caso que se presenta constituye un logro para la neurocirugía pediátrica en el país pues, luego de 19 meses de intervención quirúrgica y recibir tratamiento oncológico, la paciente muestra una mejoría clínica e imageneológica.

Correspondencia a:
Amalia Inés Luna Capote
amaliapunacapote98@
gmail.com

Editora correctora
MSc. Iris María 
Batista Ramírez
Universidad de Ciencias
Médicas de Granma.

Revisado por:
Jimmy Javier 
Calás Torres
Universidad de Ciencias
Médicas de Granma

Wilber Jesús 
Riverón Carralero
Hospital Clínico
Quirúrgico Lucía Iníguez

Palabras clave:
Glioblastoma
multiforme;
Neurofibromatosis 2;
Neurocirugía.

Keywords:
Multiform
Glioblastoma;
Neurofibromatosis 2;
Neurosurgery.

Recepción: 2021/12/07
Aceptación: 2022/04/26
Publicación: 2022/06/30

ABSTRACT

Introduction: Multiform Glioblastoma is a primary neoplasm of the Central Nervous System. These are aggressive tumors classified according to the World Health Organization as grade IV gliomas, with a peak incidence for age between 40 and 70 years, being rare in pediatric ages. The prognosis of this entity is unfavorable at any age and life expectancy does not exceed 6 months after diagnosis. **Case Presentation:** 9-year-old female school patient with a history of neurofibromatosis 2, with an initial diagnosis of Pleomorphic Xanthoastrocytoma that progressed to Secondary Multiform Glioblastoma. The patient underwent surgery and received corresponding cancer treatment. **Conclusions:** Multiform Glioblastoma is an aggressive neoplasm with a poor prognosis for life at any age. The case presented is an achievement for Pediatric Neurosurgery in the country, because, after 19 months of surgery and receiving cancer treatment, the patient shows clinical and imaging improvement.



INTRODUCCIÓN

Los glioblastomas multiformes (GBM) representan entre el 12 % y el 15 % de las neoplasias intracraneales y más del 60 % de los tumores astrocíticos. Son tumores agresivos clasificados según la OMS como gliomas grado IV, el pico de incidencia por edad varía entre los 40 y 70 años. Son ligeramente más frecuentes en varones, con una ratio varón/mujer de 1,5 ^(1,2).

Existen dos subtipos de glioblastomas: de novo (nuevo o primario) y secundario. Los tumores de novo se desarrollan rápidamente y tienden a mostrar su presencia en forma abrupta. Son los más comunes, y una forma de glioblastoma muy agresiva. Los tumores de novo representan la mayoría de los glioblastomas en personas de 50 años en adelante.

Por otra parte, menos del 10 % emergen de un tumor de bajo grado de malignidad, estos son los llamados glioblastomas secundarios, que se encuentran con más frecuencia en pacientes de 45 años y menos, generalmente comienzan como astrocitomas de grado bajo o medio que fueron programados genéticamente para transformarse finalmente en glioblastomas malignos de crecimiento rápido ^(3,4).

La incidencia anual internacional muestra un promedio de 4,2 y 12,8 casos por cada 100 000 habitantes. En Cuba, en los últimos años, ha tenido una incidencia que oscila entre 300 y 600 casos anuales, para una tasa ajustada entre 3,1 y 5,8 por cada 100 000 habitantes.

Según datos del anuario estadístico cubano la tasa de defunciones por tumores malignos de encéfalo en 2019 fue de 5,6 por cada 100 000 habitantes con un predominio de los casos en el sexo masculino (281 casos con una tasa de 5,0). Dentro de las principales causas de mortalidad en las edades comprendidas entre los 5 y 14 años se encuentran este tipo de tumores, se reportan 61 defunciones para una tasa por cada 100 000 habitantes en el 2019 de 5,1 ⁽⁵⁾.

En la región central de Cuba, esta entidad ha mostrado muy baja frecuencia de aparición en edad infantil, generalmente asociado a un mal pronóstico, es por ello que los autores se proponen como objetivos:

- Presentar el segundo diagnosticado y atendido por el servicio de Neurocirugía del Hospital Pediátrico José

Luis Miranda, en los últimos 20 años.

- Comparar la evolución de la paciente con reportes de la literatura.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Motivo de la consulta: Dolor de cabeza.

Historia de la enfermedad actual: Paciente femenina de 9 años de edad con antecedentes de neurofibromatosis tipo 2, para lo cual lleva tratamiento y seguimiento por servicio de neurología. Aproximadamente el día 15 de julio del 2019 comienza con cuadros de cefalea frontal constante, en ocasiones punzantes, de larga duración que se aliviaba con la administración de analgésicos (paracetamol), sin trastornos visuales, se acompañó en dos ocasiones de cuadros eméticos, abiliosos escasos, precedidos de náuseas. Por estos motivos contactan a su médico de cabecera y la paciente es traída al cuerpo de guardia de neurología donde se decide indicar tomografía axial computarizada (TAC) de cráneo simple urgente y luego contrastada y resonancia magnética nuclear (RMN) de cráneo, estos estudios arrojan la presencia de lesión ocupante de espacio a nivel frontal derecha con gran área de edema vasogénico asociado con desplazamiento de las estructuras de la línea media de derecha a izquierda, por tal motivo se consulta con neurocirugía y se decide ingreso el día 1ro de agosto 2019 para mejor estudio y tratamiento.

Se realizan estudios hematológicos en los que se constatan trastornos de la coagulación con valores elevados en TPT K y tiempo de protrombina con necesidad de transfundir plasma y plaquetas días antes de la cirugía. Es intervenida quirúrgicamente el día 12 de agosto 2019, se realiza un abordaje frontal derecho, interhemisférico, se punciona lesión y se evacúan 15 ml del contenido líquido de esta, luego se aborda realizando una exéresis parcial de la lesión (aproximadamente 60 %). Evoluciona sin complicaciones durante el postoperatorio, totalmente asintomática hasta el día 25 de agosto 2019 que comienza con cefalea y náuseas. El día 26 de agosto 2019 es traída a cuerpo de guardia de neurocirugía y se realiza TAC de cráneo simple urgente, la cual informa gran edema asociado a la lesión, con colapso del cuerno frontal del ventrículo lateral derecho, por este motivo se decide el ingreso para ejecutar medidas antiedema cerebral e interconsultar con oncología posibles conductas terapéuticas.

Datos positivos al examen físico:

Hemiparesia derecha.

Exámenes complementarios:

Laboratorio

TP C-13 seg TPT-K C-33 seg

P-20 seg P-45 seg

Glicemia: 5.1 mmol/L

Plaquetas: 250 x 10⁹/L

Hematocrito: 0.40L/L

Creatinina: 43 mmol/L

T. Coagulación: 1.5 min

Urato: 187 mmol/L

T. Sangramiento: 8min

Colesterol: 2.3 mmol/L

TGP: 3U/L

TGO: 12U/L

Biopsias:

Contenido líquido de la lesión el 12 de agosto de 2019: Estudio constituido por células inflamatorias agudas dispersas de tipo polimorfonucleares las que sugieren características inflamatorias.

Lesión sólida el 12 de agosto de 2019: Tumor con pleomorfismo celular, con elementos fusocelulares que se entremezclan con astrocitos gigantes mono y multinucleados con inclusiones intranucleares y núcleos de talla variable, con presencia de cuerpos granulares eosinófilos. Se concluye como: Xantastrocitoma pleomórfico, grado II según la Organización Mundial de la Salud (OMS). Se envía al Centro de Referencia Nacional de Anatomía Patológica.

Biopsia de la lesión (26/08/2019): Glioblastoma multiforme secundario con marcado pleomorfismo y con áreas de necrosis y hemorragia.

Inmunohistoquímica:

Vimentina: positivo

Proteína ácida fibrilar glial GFAP: positivo

Creatin kinasa: negativo

Isocitrato deshidrogenasa (IDH)-R132H* (mutación): positivo

*R132H: Mutación que afecta al codón 132, lo que provoca un cambio de aminoácido de arginina por histidina en la proteína IDH1-R132H.

Imágenes:

Resonancia magnética nuclear (RMN) de cráneo inicial (Imagen 1 y 2): presencia de lesión ocupante de espacio a nivel frontal derecha con gran área de edema vasogénico asociado con desplazamiento de las estructuras de la línea media de derecha a izquierda.

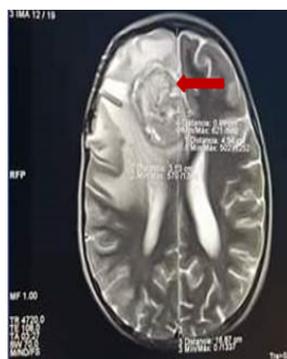


Imagen 1



Imagen 2

RMN de cráneo actual (21/09/2020): Signos de escafocefalia. Prominencia del espacio subaracnoideo y subdural en región frontoparietal derecha. A nivel de la región frontal derecha existe un área de intensidad variable, a predominio hiperintensa (imagen 3) en T2 y FLAIR por gliosis, adyacente a un área de encefalomalacia postquirúrgica con un trayecto bien definido desde la cortical hasta la línea media. La técnica Mapa ADC (coeficiente de difusión aparente) no muestra restricción de la difusión. La espectroscopia de la región afectada muestra una evidente distorsión de la línea base y del patrón espectroscópico, con evaluación de los picos de creatina y lactato, en relación a la colina y el N-acetil aspartato, los que muestran una disminución; esto significa una escasa viabilidad neuronal en el área estudiada.

No se observa evidencia imagenológica de recidiva tumoral (Imagen 3).



Imagen 3

Resumen sintomático:

Síndrome de hipertensión endocraneana (de causa tumoral).

Diagnósticos diferenciales considerados:**Se descartaron los siguientes diagnósticos:**

-Síndrome de hipertensión endocraneana secundaria a tumor del ángulo pontocerebeloso. Se desarrolla con lentitud, se inicia con trastornos en la esfera del nervio auditivo (zumbidos, sordera, vértigo, ataxia), a los que se van uniendo signos de lesión del trigémino (abolición del reflejo corneal), del facial (parálisis facial periférica), del cerebelo (síndrome cerebeloso). Se recoge el antecedente de neurofibromatosis 2 en estos pacientes. Se descartó esta afección pues la paciente no refirió ni mostró durante el examen físico neurológico, clínica sugestiva de esta entidad.

-Síndrome de hipertensión endocraneana secundaria a tumor hipofisario. Son poco frecuentes en edades pediátricas, representan aproximadamente un 3 % de los tumores supratentoriales. Más del 75 % de estos, diagnosticados en edades infanto-juveniles, son hormonalmente activos o denominados "funcionantes" por lo que se acompañan de manifestaciones endocrinas en dependencia del tipo del tipo de tumor que se trate. En la paciente que se trata no se recogen antecedentes familiares ni personales de alteraciones endocrinas, tampoco se constataron hallazgos sugestivos al realizar el examen físico ⁽⁶⁾.

-Síndrome de hipertensión endocraneana secundaria a meningoencefalitis. Se presenta acompañando a un síndrome meníngeo caracterizado por cefaleas, vómitos, fiebre, rigidez de la nuca. No se recogió en la paciente antecedentes de procesos infecciosos (bacterianos ni virales), ni de fiebre, no se detectaron signos meníngeos en el examen físico.

-Síndrome de hipertensión endocraneana secundaria a absceso encefálico. Generalmente se precede de traumas, o se recoge el antecedente de foco infeccioso contiguo (otitis supurada, sinusitis). Se descartó esta causa en la paciente, por ausencia de los factores desencadenantes.

-Síndrome de hipertensión endocraneana secundaria a hemorragia endocraneanas. Puede ser ocasionada por

trauma craneal horas o días antes de la aparición de los síntomas generales de hipertensión endocraneana y focales en relación con la arteria afectada. Las malformaciones arterio-venosas pueden ser un factor predisponente para esta afección. Estos antecedentes no se recogieron en la paciente estudiada.

Diagnóstico nosológico:

Glioblastoma multiforme secundario.

Tratamiento:

Quirúrgico: Se realizó exéresis parcial de la lesión y toma de biopsia. Se logró extraer un 60 % de la masa tumoral, y se garantizó la repoblación neuronal al eliminar las áreas de necrosis.

Se administraron esteroides a altas dosis (dexametasona 4mg-1ml a razón de 8 décimas EV c/8 horas a dosis de 0,5 mg/kg/día).

Se utilizaron medidas antiedemas (manitol 20 % a dosis de 0,25 g /kg/dosis, se administraron 25 ml EV c/4 horas).

El tratamiento médico (oncológico) consistió en la aplicación de la radioterapia en 33 sesiones a 25 Gy con un acelerador lineal en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR).

Se administró quimioterapia con temozolamida en tabletas de 150 mg / 5 tabletas (1 tableta diaria) 5 días cada 28 días durante 6 ciclos.

DISCUSIÓN

Los tumores primarios del sistema nervioso central (SNC) constituyen la segunda causa de neoplasias malignas en la edad pediátrica. El glioblastoma multiforme es el más agresivo de los tumores gliales y se caracteriza por un crecimiento rápido.

Castañeda et al. ⁽⁷⁾, refieren que este tipo de tumores, se localizan con mayor frecuencia en los hemisferios cerebrales, en la edad adulta, en contraste con la edad pediátrica, es más frecuente la afectación de la fosa posterior, lo que no coincide con el caso que se presenta, pues la ubicación de la lesión fue a nivel frontal derecho.

Los mismos autores puntualizan que este tipo de

tumor, histológicamente, está compuesto por células de gran variabilidad morfológica, algunas bizarras, pleomórficas y multinucleadas; con actividad mitótica elevada, proliferación microvascular severa y característica hiperplasia endotelial, microtrombos intravasculares y necrosis extremas de carácter isquémico o de forma pseudoempalizada, aspectos que coinciden en este caso.

Los glioblastomas pueden comprometer cualquier estructura neuroanatómica, su localización por edad es variable, de ello dependerá el cuadro clínico del paciente.

Kuttech et al. ⁽⁸⁾, describen deficiencias focales, como debilidad motora, cambios sensitivos, trastornos del lenguaje, convulsiones y alteraciones en los reflejos, como principales manifestaciones clínicas en los tumores supratentoriales. El cuadro clínico de la paciente se caracterizó por cefalea, vómitos y debilidad motora (hemiparesia derecha).

La sospecha diagnóstica de los GBM se basa, además de la sintomatología, en estudios imagenológicos (TAC o RMN de cráneo) y se confirma mediante el estudio histopatológico. En la paciente se realizaron estos estudios, se identificó una lesión sugerente de la patología mediante TAC de cráneo simple y RMN, lo que se confirmó posteriormente con la biopsia.

En especial en pediatría, se ha avanzado en el estudio genético y molecular de la tumorigénesis. Sierra Benítez et al. ⁽⁹⁾, en sus investigaciones reportan mutaciones en el gen H3F3A (son K27M, G34R o G34V) que codifica para listona H3.3 en el 30 % de los GBM pediátricos; la mutación en el complejo ATRX-DAXX que media el depósito de ATRX-DAXX en las regiones teloméricas. El 40 % de los GBM pediátricos expresarán todas o algunas de las mutaciones H3F3A, ATRX o DAXX.

En esta nueva era, se han explorado en forma intensiva los marcadores moleculares para superar la limitación en el diagnóstico histopatológico de los gliomas. Esta clasificación según el perfil de expresión de los genes también ha revelado clases moleculares no detectadas mediante los métodos tradicionales de observación de muestras de tumor al microscopio. Se ha observado que la metilación del gen promotor de O6-metilguanina metiltransferasa (MGMT) predice una mayor duración

de la supervivencia, y la respuesta de una persona a determinados agentes quimioterapéuticos en el tratamiento del glioblastoma.

Johnson et al. ⁽¹⁰⁾, describen una serie de síndromes genéticos que se asocian con ciertos tumores cerebrales, en los que se incluye la neurofibromatosis tipo 2. Lo anterior coincide con el caso que se presenta, en el cual se recoge como antecedente, el padecimiento de neurofibromatosis tipo 2.

Tejada Solís et al. ⁽¹¹⁾, sugieren en su consenso sobre guías de tratamiento de los glioblastomas, que la cirugía posee un papel tanto diagnóstico como terapéutico en estos casos. Recomiendan una resección lo más completa posible de la lesión tumoral respetando la función neurológica del paciente, ya que influye positivamente en el pronóstico de la enfermedad.

La definición de resección completa varía en la literatura, aunque se considera que es aquella en la que se consigue extirpar la masa tumoral captante de contraste en las secuencias T1 gadolinio, se considera superior a la resección parcial o biopsia, pues se asocia a una mayor supervivencia global y libre de progresión. No existe un consenso sobre el residuo tumoral o porcentaje de resección umbral a partir del cual se obtiene un beneficio en supervivencia, pero en general se muestra una correlación positiva entre ambos.

En este caso, con la cirugía se logró extraer un 60 % de la masa tumoral y se garantizó la repoblación neuronal al eliminar las áreas de necrosis. Es importante destacar que luego de la cirugía se administró a esta paciente esteroides en altas dosis, en este caso dexametasona (4mg-1ml) a razón de 8 décimas EV c/8 horas a dosis de 0,5 mg/kg/día y las medidas antiedemas con manitol 20 % a dosis de 0,25 g/kg/dosis se administraron 25 ml EV c/4 horas.

La radioterapia (RT) es una pieza clave en el manejo de los tumores del SNC, y constituye un pilar en el algoritmo terapéutico de glioma de alto grado desde 1980, cuando se estableció que la irradiación postoperatoria aumentaba la supervivencia de los pacientes.

El esquema estándar actual de irradiación para el tratamiento del GBM son de 60 Gy, administrados a

razón de 2 Gy por fracción, una fracción al día, 5 días a la semana, para un total de 30 fracciones en adultos. En pacientes de edades pediátricas el tratamiento de GBM es de 25 a 35 Gy. Este esquema se administra de manera simultánea a la toma oral diaria de temozolamida (TMZ). Este último se considera quimioterapia de primera línea para esta entidad, pues se ha demostrado que proporciona un incremento significativo de la supervivencia de estos pacientes. Lo establecido es: 75mg/m² al día, por 7 días durante el tratamiento de la RT, y aproximadamente un mes después de finalizar la RT con TMZ, se administran 150-200mg/m² al día de TMZ, 5 días consecutivos cada 28 días con un total de 6 ciclos ⁽⁹⁾.

En este caso la radioterapia se aplicó en 33 sesiones a 25 Gy con un acelerador lineal en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR). Luego se administró quimioterapia con temozolamida tab 150 mg / 5 tab (1 tab diaria) 5 días cada 28 días durante 6 ciclos.

N. Mihelson y D. B. Mc Gavern ⁽¹²⁾ afirman que el pronóstico de esta entidad es desfavorable a cualquier edad, con una mediana de supervivencia que no supera los 14 meses. En la edad pediátrica, la esperanza de vida no rebasa los 6 meses luego del diagnóstico, pues su crecimiento infiltrativo es extremadamente rápido y causa un deterioro neurológico progresivo.

Esta paciente fue diagnosticada con GBM secundario en agosto de 2019. Luego de 19 meses intervención quirúrgica y recibir tratamiento oncológico, la paciente muestra una mejoría clínica e imageneológica. El caso que se presenta, constituye un logro para la

neurocirugía pediátrica en el país.

CONCLUSIONES

El glioblastoma multiforme es una neoplasia agresiva con un mal pronóstico para la vida, no es frecuente su aparición en pacientes de edades pediátricas; sin embargo, el tratamiento quirúrgico (resección tumoral) asociado a radioterapia y quimioterapia adecuada para esta patología ha mostrado una evolución favorable en el caso presentado.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

FINANCIACIÓN

Los autores no recibieron financiación para la realización de la investigación.

CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

AILC: conceptualización y curación de contenidos, redacción del borrador original y del manuscrito, revisión y edición de la versión final. **BBBR:** conceptualización y curación de contenidos, redacción del borrador original y del manuscrito, revisión y edición de la versión final. **CJAR:** conceptualización y curación de contenidos, administración del proyecto, supervisión de la planificación y ejecución de las actividades de investigación, revisión crítica del artículo, revisión y edición de la versión final. **ÁSCG:** conceptualización y curación de contenidos, administración del proyecto, supervisión de la planificación y ejecución de las actividades de investigación, revisión crítica del artículo, revisión y edición de la versión final.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pollack IF, Agnihotri S, Broniscer A. Childhood brain tumors: current management, biological insights, and future directions. *J Neurosurg Pediatr* [Internet]. 2019 [citado 03 May 2022];23(3):261-73. Disponible en: <https://thejns.org/downloadpdf/journals/j-neurosurg-pediatr/23/3/article-p261.pdf>
2. Kanderi T, Gupta V. Glioblastoma Multiforme [Internet]. USA: StatPearls Publishing LLC; 2021 [citado 03 May 2022] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558954/>
3. Huttner A. Overview of primary brain tumors: pathologic classification, epidemiology, molecular biology, and prognostic markers. *Hematol Oncol Clin North Am* [Internet]. 2012 [citado 03 May 2022];26(4):715-32. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0889858812000780?via%3Dihub>
4. Muñoz Hidalgo L, San Miguel T, Megías J, Monleón D, Navarro L, Roldán P, et al. Somatic copy number



- alterations are associated with EGFR amplification and shortened survival in patients with primary glioblastoma. Neoplasia [Internet]. 2020 [citado 03 May 2022];22(1):10-21. Disponible en: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1476558619302428?token=29845A853EF754633E3F511804E99B65581DBE4B29BCD5E8FF42D3D6F521D57E8716725F8A29D04A21C8C345D42DB9AD&originRegion=eu-west-1&originCreation=20220503141335>
5. Cuba. Ministerio de Salud Pública (MINSAP). Anuario Estadístico de Salud 2019 [Internet]. La Habana: MINSAP. Dirección Nacional de Estadísticas de Salud; 2020 [citado 03 May 2022]. Disponible en: <https://files.sld.cu/bvscuba/files/2020/05/Anuario-Electr%C3%B3nico-Espa%C3%B1ol-2019-ed-2020.pdf>
 6. Colao A, Pirchio R. Pituitary Tumors in Childhood [Internet]. USA: MDText.com, Inc; 2021 [citado 03 May 2022] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279057/>
 7. Castañeda CA, Casavilca S, Orrego E, García Corrochano P, Deza P, Heinike H, et al. Glioblastoma: análisis molecular y sus implicancias clínicas. Rev Peru Med Exp Salud Pública [Internet]. 2015 [citado 03 May 2022];32(2):316-25. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=36341083017>
 8. Kuttech JF, Zieber Rush S, Ater JL: Tumores Cerebrales en la infancia. En: Kliegman RM, Geme JS, Blum N, Shah SS, Tasker BC. Nelson Tratado de Pediatría. 21a ed. España: El Sevier; 2020.
 9. Sierra Benítez EM, León Pérez MQ, Morales Fuentes MA. Avances neuroquirúrgicos y biología molecular en el tratamiento del glioblastoma multiforme. Rev Med Electrón [Internet]. 2019 [citado 03 May 2022];41(5):1230-41. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/rme/v41n5/1684-1824-rme-41-05-1230.pdf>
 10. Johnson KJ, Cullen J, Barnholtz Sloan JS, Ostrom QT, Langer CE, Turner MC, et al. Childhood brain tumor epidemiology: a brain tumor epidemiology consortium review. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev [Internet]. 2014 [citado 03 May 2022];23(12):2716-36. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4257885/pdf/nihms626160.pdf>
 11. Tejada Solís S, Plans Ahicarb G, Iglesias Lozanoc I, Quintana Schmidtd C de, Fernández Coello A, Hostalot Panisello C, et al. Consenso sobre guías de tratamiento de los glioblastomas elaborado por el Grupo de Trabajo de Neurooncología (GTNO) de la SENEC. Neurocirugía [Internet]. 2020; [citado 03 May 2022];31(6):289-98. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1130147320300828?via%3Dihub>
 12. Mihelson N, McGavern DB. Viral Control of Glioblastoma. Viruses [Internet]. 2021 [citado 03 May 2022];13(7):1264-77. Disponible en: https://mdpi-res.com/d_attachment/viruses/viruses-13-01264/article_deploy/viruses-13-01264-v2.pdf?version=1625041856