

# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

---

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
DELEGACION SUR DEL DISTRITO FEDERAL  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI

*GLIOBLASTOMA MULTIFORME SOBREVIDA A 5 AÑOS:  
ANÁLISIS RETROSPECTIVO EN UNA SERIE DE CASOS Y  
CONTROLES.*

**T É S I S**

Q U E P R E S E N T A

***DRA. GLORIA LILIAN ROMÁN ZAVALA***

*PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA*

**ESPECIALIDAD DE NEUROCIROGÍA**

ASESORES: DR. LUIS GARCÍA MUÑOZ.

DR. IGNACIO FÉLIX ESPINOSA



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

---

## **AGRADECIMIENTOS**

*A mis padres y hermanas por apoyarme todo el tiempo y enseñarme que la dedicación y la perseverancia son la base del éxito.*

*A mi novio Carlos por su cariño, confianza y apoyo incondicional que me impulsa a buscar un mejor futuro.*

*A mis profesores particularmente al Dr. Gerardo Guinto Balanzar, al Dr. José Luis Camarena, al Dr. Eduardo Magallón, al Dr. Félix Hernández, al Dr. Noé Santiago y al Dr. Blas López Félix por su enseñanza y paciencia. Mi eterno agradecimiento y admiración.*

*A mis asesores de tesis Dr. Luis García Muñoz, Dr. Ignacio Félix Espinosa, Dr. Efrén Grijalva y al Dr. León, quienes me orientaron y apoyaron durante la realización del presente trabajo.*

*A mis compañeros de la residencia que creyeron en mí y me brindaron su amistad.*

¡GRACIAS!

# ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
OBJETIVOS	11
MATERIAL, PACIENTES Y MÉTODOS	12
RESULTADOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO	14
DISCUSIÓN	21
CONCLUSIONES	27
BIBLIOGRAFÍA	28
ANEXOS	33



## *Glioblastoma Multiforme sobrevivida a 5 años: Análisis retrospectivo en una serie de casos y controles.*

### **INTRODUCCIÓN**

El Glioblastoma Multiforme (GM) es la neoplasia primaria más frecuente del encéfalo, 50%<sup>16, 17, 18</sup> de los astrocitomas son GM y es el tumor supratentorial más frecuente en el adulto. La edad de presentación común se encuentra entre los 50 y 60 años<sup>32</sup>. La literatura reporta hasta un 14%<sup>17</sup> de presentación en menores de 40 años. Este tumor crece rápidamente y si no es tratado está asociado con una expectativa de vida de 2 meses, después del diagnóstico<sup>32, 33</sup>.

Los criterios histológicos para el diagnóstico, según la Organización Mundial de la Salud (OMS) son: Hiper celularidad, pleomorfismo nuclear y celular, proliferación endotelial, figuras mitóticas, hemorragia y necrosis<sup>17, 18</sup>.

El sistema de clasificación de Kernohan divide a los astrocitomas en 4 grados, los grados I y II se denominan de bajo grado de malignidad ("benignos") y el III y el IV astrocitomas de alto grado de malignidad. El GM se considera grado IV<sup>18</sup> y junto con los linfomas primarios del SNC, son los tumores primarios del cerebro que tienen el peor pronóstico<sup>15</sup>.

### **Anatomía Patológica**

Como su nombre lo indica, la composición celular de los GM tienen muchas formas. Todos ellos contienen típicamente distintos subconjuntos de astrocitos neoplásicos, que difieren entre sí en morfología, actividad biológica potencial metastásico y sensibilidad a las radiaciones.

Su composición celular es diversa y no hay virtualmente límites al aspecto morfológico de los GM, algunos focos tumorales están relativamente bien diferenciados, mientras que otros contienen células pleomorfas de formas raras o indiferenciadas. Las mitosis son numerosas y la proliferación vascular es llamativa. Como sucede con el astrocitoma anaplásico, en los GM hay células neoplásicas más allá de los márgenes realzados del tumor y del edema periférico que se perfila en las imágenes de la RM.

La necrosis es el distintivo de los GM<sup>17-18-19</sup>, macroscópicamente son masas grandes y heterogéneas con necrosis central, paredes gruesas y bastas y una gran vascularización. Son frecuentes las hemorragias intratumorales el efecto de masa y el edema suelen ser llamativos.

El glioblastoma multiforme, que puede derivarse de un astrocitoma benigno, aunque la mayoría de los autores asegura que son tumores de “novo”. Para confirmar lo anterior y tener el concepto global e integro de GM, se debe considerar el cuadro clínico de muy rápida evolución, muy pocas semanas, sexo masculino, edad avanzada entre el sexto y el séptimo decenios de la vida. Y el dato más importante es el análisis microscópico de la neoplasia, que debe tener características de GM.

Es muy frecuente que coexisten dentro del mismo tumor las clásicas áreas de GM que alternen con zonas típicas de astrocitoma maligno, anaplásico. Los GM en el cerebelo son prácticamente inexistentes<sup>18</sup>. Su aspecto macroscópico corresponde a lesiones grandes de más de 5 cm, bien delimitadas, y que muestran una coloración rojiza con zonas amarillas<sup>19</sup>, se identifican áreas hemorrágicas y existe una variante que es el GM del cuerpo caloso o “en alas de mariposa”.

Los hallazgos histológicos asociados a estos tumores de acuerdo a la OMS son<sup>18-19</sup>:

- Astrocitos gemistocíticos
- Neovascularización con proliferación endotelial
- Zonas de necrosis
- Células en pseudoempalizada que rodean áreas de necrosis.

GRADO DE DESIGNACIÓN WHO. CRITERIOS HISTOLÓGICOS		
I	Astrocitoma pilocítico	
II	Astrocitoma difuso	Mínima hiper celularidad y anaplasia. Pocas o ninguna mitosis.
III	Astrocitoma anaplásico	Hiper celularidad moderada con anaplasia y mitosis frecuentes. Proliferación microvascular posible.
IV	Glioblastoma multiforme	Hallazgos de astrocitoma anaplásico más necrosis.

Microscópicamente se observa que la necrosis del glioblastoma multiforme es muy característica, forma "seudoempalizadas"<sup>19</sup>.

El componente vascular también es muy característico se observa incontrolable proliferación de células de los glioblastomas multiformes producen factores estimulantes para la proliferación de vasos sanguíneos o factores angiogénicos. La inmunohistoquímica del tumor es tal que la aplicación de la proteína glial fibrilar proporcionará el diagnóstico al mostrar la estirpe glial del tumor.<sup>19</sup>

Al microscopio electrónico, las células muestran sus procesos o prolongaciones con gran cantidad de filamentos intermedios, gliales: las células están desprovistas de desmosomas, los núcleos generalmente tienen nucleolos prominentes. La importancia tanto de la inmunohistoquímica como de la microscopía electrónica es para hacer el diagnóstico diferencial con una neoplasia secundaria ya que hay casos de metástasis de carcinomas poco diferenciados, muy anaplásicos y que pueden confundirse con GM<sup>18</sup>.

Los GM de ubicación infratentorial son infrecuentes y a menudo representan una diseminación subaracnoidea de un tumor supratentorial, lo cual se utiliza como justificación para someter a radioterapia a todos los pacientes que presentan un GM en la fosa posterior.

Se observan astrocitos gemistocíticos sólo en los astrocitomas gemistocíticos y en los GM. La tinción para detectar la proteína fibrilar de la neuroglia es positiva en la mayoría de los astrocitomas. Los GM pueden contener una zona de necrosis central quística pero también pueden estar asociados quistes sin necrosis.

## GENÉTICA

La biología de los gliomas malignos se asocia con el balance en la expresión de las proteínas que controlan de manera positiva o negativa el ciclo celular (cinasa dependiente de ciclina, protooncogenes, genes supresores tumorales, inhibidores de la cinasa ciclino dependiente etc.), en la proliferación (factores de crecimiento; aumento en su expresión, en sus receptores o en ambos), en la motilidad (el contacto celular es importante para la regulación negativa de la proliferación celular), la neoformación vascular (angiogénesis; el principal estímulo para su expresión es la hipoxia que induce la síntesis de VEGF<sup>5</sup> y/o el aumento de la expresión de hormonas como la angiotensina II) y el reconocimiento del sistema inmune. Estas alteraciones son el resultado de cambios a nivel de la expresión del gen normal o de involucrar la pérdida de un gen o bien la mutación de un gen receptor.<sup>1</sup>

**Tabla 1.** Actividad de los factores de crecimiento en los gliomas

Factor de Crecimiento	Actividad	Referencia
EGF	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Proliferación celular por estimulación autócrina</li> <li>2. Aumento de la tumorigenicidad y la malignidad</li> <li>3. Resistencia a la quimioterapia</li> </ol>	Frederick 2000
FGF	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Proliferación celular por estimulación autocrina</li> <li>2. Efecto sinérgico con el VEGF y el HGF para estimular la angiogénesis</li> </ol>	Auguste 2001
VEGF	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Principal mediador de la angiogénesis</li> <li>2. Proteólisis de MEC</li> <li>3. Aumento de edema cerebral</li> </ol>	Chaudhry 2001
PDGF	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Aumento de la transcripción de los factores de crecimiento (VEGF)</li> <li>2. Potenciación de VEGF para estimular la angiogénesis</li> <li>3. Proliferación celular</li> </ol>	Arrieta 1998
HGF	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Aumento de proliferación celular</li> <li>2. Resistencia a radioterapia</li> <li>3. Estimulación de la angiogenesis</li> <li>4. Proteólisis de MEC</li> </ol>	Arrieta 2002 Laterra 1997 Lamzsus 2004
IGF	<ol style="list-style-type: none"> <li>Proliferación celular por estimulación autócrina</li> </ol>	Glick 1997



## DISEMINACIÓN

Los GM diseminan de forma rápida y amplia. Las metástasis del GM en el SNC son frecuentes, pero las extracerebrales son muy raras. Los gliomas pueden diseminarse de los siguientes modos (menos del 10% de los gliomas recidivantes aparecen alejados del lugar afectado originalmente):

1. a través de la sustancia blanca.

### Cuerpo calloso (CC)

- A través de la rodilla del CC, ubicación bilateral del lóbulo frontal (GM en alas de mariposa)
- A través del rodete del CC; compromiso bilateral del lóbulo parietal.

Pedúnculos cerebrales; compromiso del mesencéfalo

Cápsula Interna; tumores alojados en los núcleos basales que invaden el centro semioval.

Fascículo Uncinado; tumores simultáneos de los lóbulos frontal y temporal

Comisura Intertalámica; gliomas talámicos bilaterales.

2. por vía LCR (siembra subaracnoidea): los gliomas de alto grado provocan siembras meníngeas y ventriculares con una frecuencia de 10%-25%.
3. Vía circulatoria general.

Se halla más de una masa gliomatosa en cualquiera de los siguientes cuadros<sup>15</sup>:

- Un GM convencional que se ha diseminado mediante alguno de los cuadros descritos previamente
- **Gliomatosis cerebral:** astrocitoma difuso e infiltrante que invade casi por completo los hemisferios cerebrales y el tronco encefálico. Se observan zonas de glioblastoma y anaplasia son de bajo grado histológico y pueden presentarse como

tumores focales. Se forman con mayor frecuencia durante los primeros dos decenios de la vida.

- **Gliomatosis meníngea.** Diseminación del glioma por todo el LCR, similar a la meningitis carcinomatosa. Se encuentra hasta en un 20% de las autopsias efectuadas a pacientes que presentaban gliomas de alto grado. Pueden manifestarse como neuropatías craneales, radiculopatía, mielopatía, demencia o hidrocefalia comunicante.
- **Gliomas primarios múltiples:** multicentricos se han utilizado en forma indistinta se ubica entre el 2% y 20% de los gliomas. Los factores predisponentes son: a) es frecuente que estén asociados a Esclerosis Múltiple o a leucoencefalopatía multifocal progresiva.

## CUADRO CLÍNICO

El cuadro clínico consiste principalmente en hipertensión endocraneana manifestándose con cefalea, vómito y alteraciones en la conducta. La epilepsia<sup>19</sup> es un síndrome agregado que habla del grado de invasividad. Algunos pacientes pueden llegar a los servicios de urgencias con un cuadro neurológico de instalación rápida con deterioro funcional progresivo, que simule un padecimiento vascular cerebral<sup>18</sup>.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico por imagen se realiza por tomografía computada de cráneo (TCC) o por resonancia magnética (RM) del encéfalo, mostrándose una marcada heterogeneidad intratumoral en el 95% de los casos, observándose una región central de baja densidad/intensidad que refleja necrosis o formación de quistes<sup>23</sup>.

Son frecuentes las hemorragias de diferente antigüedad. Por lo general un edema periférico rodea al tumor y se extiende a lo largo de los tractos de la sustancia blanca central. El realce tras la

administración de contraste es intenso, pero muy poco homogéneo; es frecuente un realce grueso e irregular del borde tumoral.

Los estudios de RM en T1 muestran un tejido de señal mixta mal delimitado, con necrosis o formación quística y una pared gruesa e irregular. Como estos tumores suelen ser muy vascularizados, a menudo hay prominentes vacíos de flujo y hemorragias de antigüedad variable<sup>30</sup>.

## TRATAMIENTO

Al elegir el tratamiento con el cual se van a tratar a los GM es fundamental contemplar que los siguientes factores independientes desde el punto de vista estadístico, influyen en la supervivencia<sup>8,31</sup>: Edad del paciente (es el indicador pronóstico más importante, los pacientes jóvenes tienen mejor pronóstico), las características histológicas del tumor y el estado funcional (empleando la escala de Karnofsky) al momento de presentarse las primeras manifestaciones clínicas.

El tratamiento convencional actual consiste en cirugía citoreductiva<sup>8</sup> quimioterapia y radioterapia externa convencional (40 Gy - 60 Gy).<sup>27</sup>

La resección quirúrgica es un factor determinante en la tasa de supervivencia, a mayor extensión de la resección del tumor mayor expectativa de supervivencia. El manejo quirúrgico está justificado también para reducir la hipertensión intracraneana (como hidrocefalia) aunque no se reduzca la carga tumoral.

Es fundamental tener en cuenta que no es posible curar estos tumores mediante el tratamiento quirúrgico, por lo tanto el objetivo debe ser prolongar la calidad de supervivencia, objetivo que puede lograrse resecando los gliomas lobares en los pacientes que presentan un buen estado neurológico.

En los ancianos (mayores de 65 años) el beneficio que se obtiene del tratamiento quirúrgico es modesto, la media de supervivencia es de 17 semanas después de la **biopsia y la radioterapia**, en comparación con una media de 30 semanas, después de una **extirpación completa y radioterapia**.

La resección parcial en los GM se asocia frecuentemente con hemorragias posquirúrgicas o edema importante con el riesgo de herniación. **Es dudoso el beneficio que proporciona la resección subtotal**<sup>31</sup>. Por lo tanto, debe considerarse la resección quirúrgica completa cuando sea factible.

La biopsia estereotáxica ésta indicada para confirmar la extirpe histológica de la neoplasia, cuando esta se ubica en las estructuras de la línea media. La toma inadecuada de la muestra puede subestimar la presencia de un GM hasta en el 25% de los casos.<sup>29,14</sup> La tasa de éxito en la toma de la biopsia es más alta, cuando el material se toma del centro hipodenso del tumor y del anillo que refuerza en la TC contrastada.<sup>8,6</sup>

En un estudio clínico de 91 casos de gliomas malignos localizados en áreas elocuentes, se halló que la cirugía citoreductora no mejoró la supervivencia y que la biopsia sumada a la radioterapia, fue un tratamiento adecuado para combatir los GM no lobares.

En dos grandes estudios donde se trataron GM mediante resección quirúrgica, seguida de radioterapia y quimioterapia tuvieron una supervivencia del 35 %<sup>7-8</sup> a un año y del 8 al 12 % a dos años. La tasa de supervivencia depende, en gran medida del estado neurológico funcional en el que encontraba el paciente al momento de la intervención.

Se registró una tasa de sobrevida de 5 años en el 7.6 % de los pacientes que presentaban un puntaje en la escala de Karnofsky (EK)  $\geq 70$ , en comparación con el 3.2 % de los pacientes que presentaban un puntaje  $< 70$ .<sup>26, 28, 30</sup>

## KARNOFSKY

## ECOG(OMS)

100 Normal, sin quejas, faltan indicios de la enfermedad.

0 Actividad completa, puede cumplir con todos sus quehaceres al igual que antes de la enfermedad, sin ninguna restricción.

90 Capaz de llevar a cabo actividad normal, pero con signos o síntomas leves.

1 Tiene que limitar las actividades que requieren esfuerzos, pero sigue siendo ambulatorio y capaz de llevar a cabo trabajos ligeros o sedentarios.

80 Actividad normal con esfuerzo, unos signos o síntomas morbosos.

70 Capaz de cuidarse, pero incapaz de llevar a cabo actividad normal, o trabajo activo.

60 Requiere atención ocasional, pero es capaz de satisfacer la mayoría de sus necesidades.

50 Necesita ayuda importante y asistencia médica frecuente.

2 Ambulatorio y capaz de cuidarse, pero no de llevar a cabo cualquier trabajo. Tiene que quedarse encamado durante < 50% de las horas de vigilia.

40 Incapaz, necesita ayuda y asistencia especiales.

3 Sólo puede cuidarse en parte, encamado durante >50% de las horas de vigilia.

30 Totalmente incapaz, necesita hospitalización y tratamiento de soporte activo.

20 Muy gravemente enfermo, tratamiento activo necesario

4 Totalmente inválido e incapaz de cuidarse, encamado por completo.

10 Moribundo irreversible.

0 Muerto

5 Muerto

## QUIMIOTERAPIA:

Los fármacos alquilantes logran un beneficio importante en el 10 %<sup>11,20</sup> de los pacientes. La temozolamida, la carmustina<sup>15</sup> y el cisplatino son los principales fármacos utilizados contra los gliomas malignos. Todos los fármacos quimioterapéuticos que se utilizan en la actualidad, tienen un índice de respuesta que no supera el 30 - 40%<sup>4-9,10</sup> y en la mayoría el índice de respuesta se ubica entre el 10 – 20 %. Si bien aun no se ha comprobado, al parecer cuanto más completa es la resección quirúrgica, mayor es el efecto de la quimioterapia. Si se le administra antes de aplicar radioterapia, la quimioterapia también puede ser beneficiosa para el paciente.

La **temozolamida**<sup>18,20</sup> fue aprobado por la FDA para su uso en adultos como tratamiento de las primeras recidivas de los GM. La dosis de 150 mg/m<sup>2</sup>/día vía oral por cinco días.<sup>15</sup> La dosis que se

debe administrar en los ciclos ulteriores de 5 días cada 28 días se ajusta según el recuento de neutrófilos y el número de plaquetas medido durante el ciclo previo y al inicio del siguiente ciclo.

**Carmustina:** El único protocolo que ha sido validado plenamente por un estudio en fase 3 es la resección quirúrgica máxima, cuando ésta es posible, seguida de una radioterapia de 60 Gy y luego quimioterapia con 110 mg/m<sup>2</sup> de carmustina<sup>10,11,20</sup> a intervalos de 6 semanas.

## **RADIOTERAPIA**

La dosis usual de radioterapia que se aplica en los casos de gliomas malignos es de 50 - 60 Gy<sup>21,22</sup>. No se ha demostrado que en la radioterapia en encéfalo total, la supervivencia sea más prolongada que con radioterapia focal. Además el riesgo de que se produzcan efectos colaterales es mayor<sup>27,15</sup>.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿Los pacientes menores de 40 años de edad con el diagnóstico de glioblastoma multiforme, operados por primera vez y tratados complementariamente con radioterapia y quimioterapia convencional, tendrán un mejor pronóstico de supervivencia, que los mayores de la cuarta década de la vida tratados de forma similar?

## **HIPÓTESIS**

La supervivencia de los pacientes jóvenes menores de 40 años de edad con el diagnóstico definitivo de GM, corroborado por histopatología, operados y tratados con radioterapia y quimioterapia convencional, es mayor que la de los pacientes con más de 40 años de edad y manejados de igual forma.

## **OBJETIVOS.**

Cuantificar y comparar la supervivencia de los pacientes menores y mayores de 40 años de edad, con el diagnóstico de GM, operados por primera vez y tratados complementariamente con radioterapia y quimioterapia convencional.



## **MATERIALES, PACIENTES Y METODOS**

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo de casos y controles de 46 pacientes durante el periodo de enero del 2000 a diciembre del 2005, en el Servicio de Neurocirugía y Neuropatología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, del Instituto Mexicano del Seguro Social, con el diagnóstico histológico definitivo de GM. El propósito del estudio fue conocer la sobrevida de los enfermos a 5 años después de ser operados y que recibieron radioterapia convencional.

Para la selección de los pacientes se tuvo en cuenta el diagnóstico clínico y por imagen (TC y RM), se revisó cada informe histológico así como las preparaciones microscópicas. Se establecieron las EK preoperatorias mayores o iguales a 70 puntos, se determinó el grado de resección de la neoplasia y el manejo complementario con radioterapia y quimioterapia.

El tiempo de sobrevida fue considerado como el período en meses que transcurrió desde la fecha de la operación, hasta el día de fallecimiento. Los datos clínicos se obtuvieron a través del expediente clínico, el archivo radiológico, el expediente electrónico y por comunicación telefónica o por consulta externa con los pacientes o sus familiares.

El análisis de supervivencia se llevó a cabo mediante análisis y gráficas de Kaplan Meier. Las pruebas tienen una significancia cuando el valor de P sea  $< 0.05$ .

Para las consideraciones éticas, se solicitó autorización verbal al paciente y/o a los familiares para la realización del presente estudio, no se requirió carta de consentimiento informado por ser un estudio observacional retrospectivo.

Se definieron dos grupos, el de casos correspondió a 21 pacientes menores de 40 años; 12 mujeres y 9 hombres (gráfico 1 y 2) con el diagnóstico de GM entre 16 y 39 años de edad (media de 20 años). En el grupo de controles se seleccionaron 25 pacientes entre los 40 y 80 años de edad (media de 58 años), 14 mujeres y 11 hombres.

A todos los pacientes se les realizó TC de cráneo y RM de encéfalo al momento del ingreso y después de la cirugía. El cuadro clínico (tabla 1 y gráfico 3) en ambos grupos fue cefalea (89 %), alteraciones cognitivas (32 %) y visuales (15 %) crisis convulsivas (CCTCG) (21 %) y focalización neurológica (23 %) en los casos más avanzados.

La localización del GM se encontró en el hemisferio derecho en 26 pacientes y 19 en el hemisferio izquierdo, en 1(4 %) caso se encontró en el mesencéfalo, al cual se le realizó una biopsia guiada por estereotaxia (gráfico 4). La ubicación tumoral en el grupo de casos (tabla 2 gráfica 4 y 5 fotografía 1) fue el siguiente; hemisferio derecho: 13 (62 %) casos, de los cuales 2 (10 %) correspondieron al lóbulo frontal, 4 (19 %) frontotemporal, 4 (19 %) casos al lóbulo temporal, 2 (10 %) al lóbulo parietal, 1 (4 %) frontoparietal. En el hemisferio izquierdo 7 (33 %): 2 (10 %) casos en el lóbulo frontal, 1 (4 %) frontotemporal, 1 (4 %) frontoparietal, 2 (10 %) lóbulo temporal. 1 (4 %) en el lóbulo parietal.

La localización del tumor en los controles fue el siguiente (tabla 2, gráfica 4 y 5, fotografía 1); hemisferio derecho: 13 (52 %) casos, de los cuales 3 (1.2 %) correspondieron al lóbulo frontal, 3 (1.2 %) al lóbulo frontotemporal, 2 (0.8 %) al lóbulo temporal, 2 (0.8 %) al lóbulo parietal, 1 (0.4 %) al lóbulo frontoparietal y 2 (0.8 %) al lóbulo parietooccipital. En el hemisferio izquierdo 12 pacientes (48 %); 3 (1.2 %) frontal, 1 (0.4 %) temporal, 4 (2 %) parietal, 1 (0.4 %) frontoparietal, 3 (1.2 %) frontotemporal.

Todos los pacientes recibieron radioterapia (tabla 5) ((40 Gy aplicados a todo el cerebro + 15 - 20 Gy aplicados al lecho del tumor, lo cual completa un total de = 60 Gy). Los pacientes recibieron quimioterapia con Carmustina o Temozolamida.

## RESULTADOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La resección tumoral (tabla 3, gráfico 6,7, fotografía 2) total en el grupo de casos fue en 14 (70 %) pacientes y de forma parcial en 6 (28 %) pacientes. Se realizó biopsia guiada por estereotaxia en 1 (2 %) caso por tener ubicación en el mesencéfalo.

La resección tumoral total en el grupo de controles ocurrió en 16 pacientes (65 %) y de forma parcial en 9 (35 %) pacientes. Se realizó biopsia guiada por estereotaxia para establecer diagnóstico en tres casos, los cuales se intervinieron posteriormente, no hubo ningún paciente con lesión infratentorial en este grupo.

La sobrevida reportada fue la siguiente (tabla 4 y 5) en el grupo de casos: 2 pacientes con sobrevida > 5 años, 4 pacientes con sobrevida a 3 años (19 %), 5 pacientes sobrevida a 2 años, 7 pacientes supervivencia a 12 meses (33 %), 2 pacientes con supervivencia a 6 meses (9 %). El 65 % falleció antes de los 2 años, el 19 % falleció a los 3 años y el 15 % falleció a los 5 años.

Las complicaciones inmediatas presentadas en el grupo de casos fueron el hematoma en el lecho quirúrgico en 1 caso (4 %), hidrocefalia en 2 casos (10 %), dehiscencia de la herida quirúrgica en 2 casos (10 %) y fístula de líquido cerebro espinal (LCE) en 1 caso (10 %). Se reintervinieron 7 (33 %) de los 21 pacientes por recidiva tumoral.

La sobrevida en el grupo de controles fue (tabla 4 y 5): 1 paciente con tasa de sobrevida de 3.5 años (4 %), 1 paciente con supervivencia a 3 años (4 %), 3 pacientes con supervivencia a 2 años (12 %), 9 pacientes con supervivencia a 12 meses (36 %), 7 pacientes sobrevivieron 9 - 11 meses (32 %), 3 pacientes tuvieron supervivencia a 6 meses (12 %) y 1 paciente sobrevivió 3 meses.

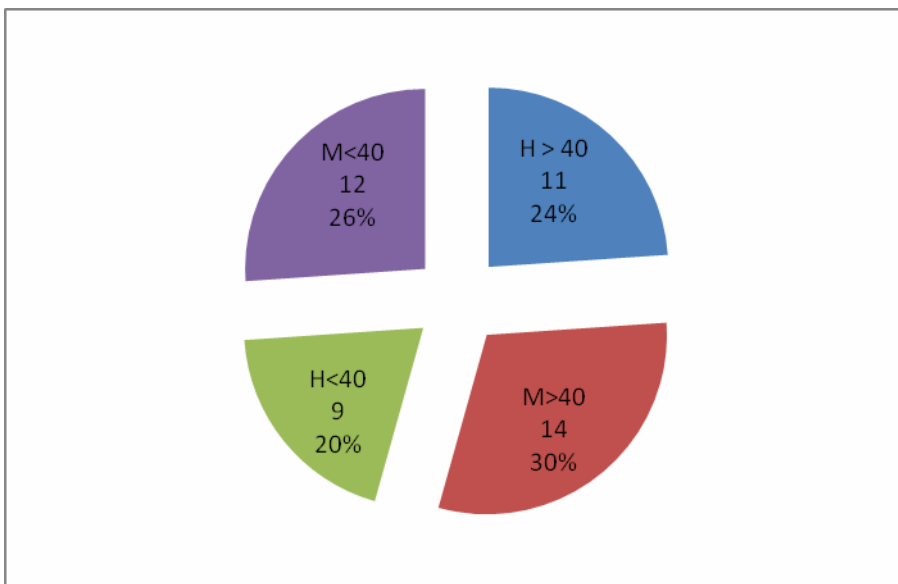
Las complicaciones posoperatorias presentadas en el grupo de controles fueron: 1 (0.4 %) hematoma del lecho quirúrgico, 2 (0.8 %) hidrocefalia, 1 (0.4 %) fístula de LCE (ocurrida en la segunda reoperación), 1 (0.4 %) dehiscencia de herida quirúrgica y 1 (0.4 %) absceso cerebral (ocurrida posterior a la reoperación quirúrgica). Fueron reintervenidos 4 pacientes (16 %) por

recidiva tumoral en el transcurso de 6 a 12 meses posteriores a la primera cirugía. En todos los casos se realizó tumorectomía y lobectomía descompresiva, dependiendo de la localización de la lesión.

Los pacientes de ambas series reportaron con mejoría clínica posoperatoria inmediata, 20 % en los signos de focalización y 40 % en la cefalea. 30 % no reportaron cambios en las manifestaciones clínicas y en un 10 % la sintomatología empeoró.

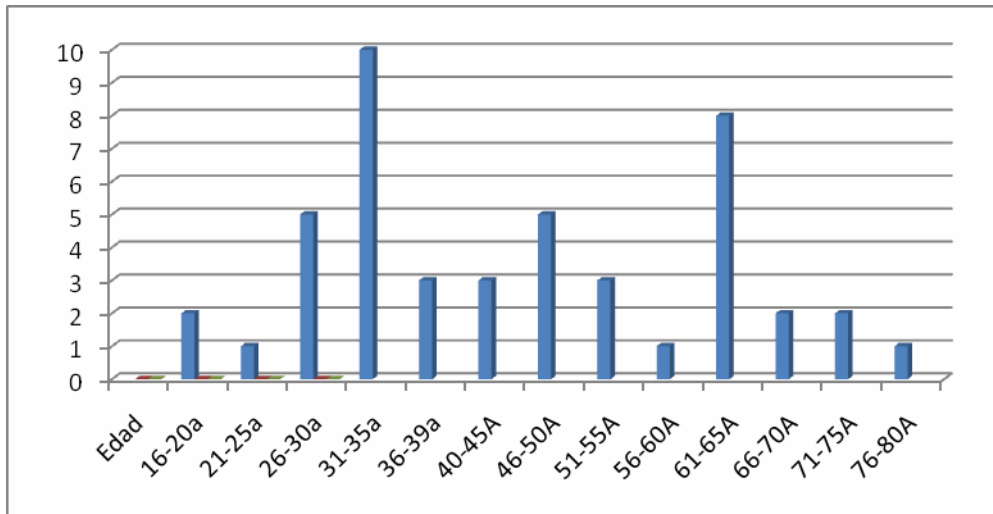
El análisis estadístico de estos grupos en la gráfica de Kaplan y Meier tuvo una  $P = <0.009$  (gráfico 8), lo que concluye que el resultado presentado es estadísticamente representativo y confirma la hipótesis expuesta en este trabajo.

#### DISTRIBUCIÓN POR SEXO



gráfica 1

## DISTRIBUCIÓN POR EDAD



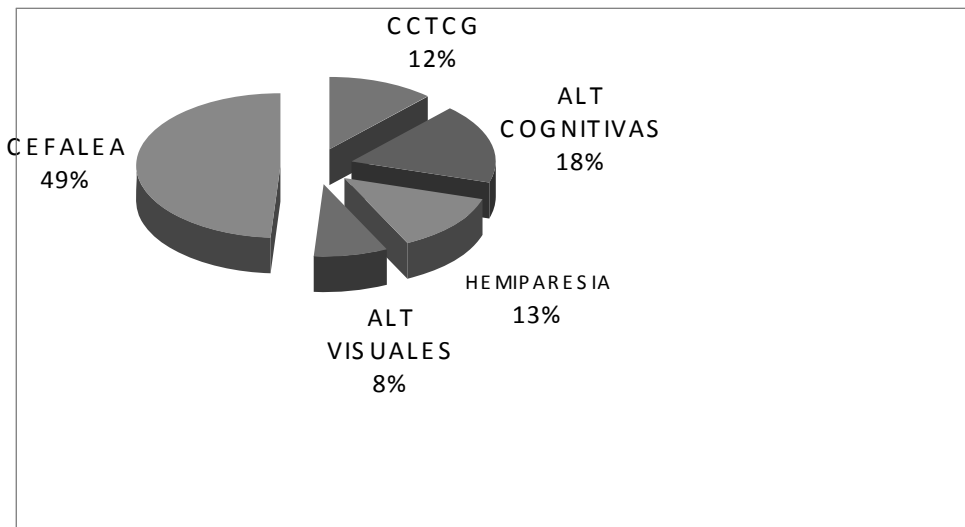
gráfica 2

## CUADRO CLÍNICO

Edad (años)	Hipertensión Intracraneal (cefalea)	Crisis Convulsivas	Alteraciones Cognitivas.	Hemiparesia/ Hemiplejía	Alteraciones visuales
16-20	2	1	1		
21-30	5	1	2	2	1
31-39	11	3	5	3	2
40-50	7	1	2	2	1
51-60	4	1	1	1	
61-70	9	2	3	2	2
71-80	3	1	1	1	1

tabla 1

## CUADRO CLINICO EN AMBOS GRUPOS.



gráfica 3

### UBICACIÓN ANATÓMICA

Edad	Frontal		FT		Temporal		Parietal		FP		Occipital	Mescencéfalo
	Der	Izq	Der	Izq	Der	Izq	Der	Izq	Der	Izq	Der	
16-20	1				1							
21-25			1									
26-30	1	1		1	1	1						
31-35		1	2		1	1	1	1	1	1		1
36-39	1		1		1							
40-45	1		1		1							
46-50	1			1	1	1	1					
51-55	1			1	1							
56-60		1										
61-65		1		1	1		1	3		1		
66-70		1						1				
71-75									1		1	
76-80											1	

Tabla 2

### UBICACION ANATOMICA EN AMBOS GRUPOS

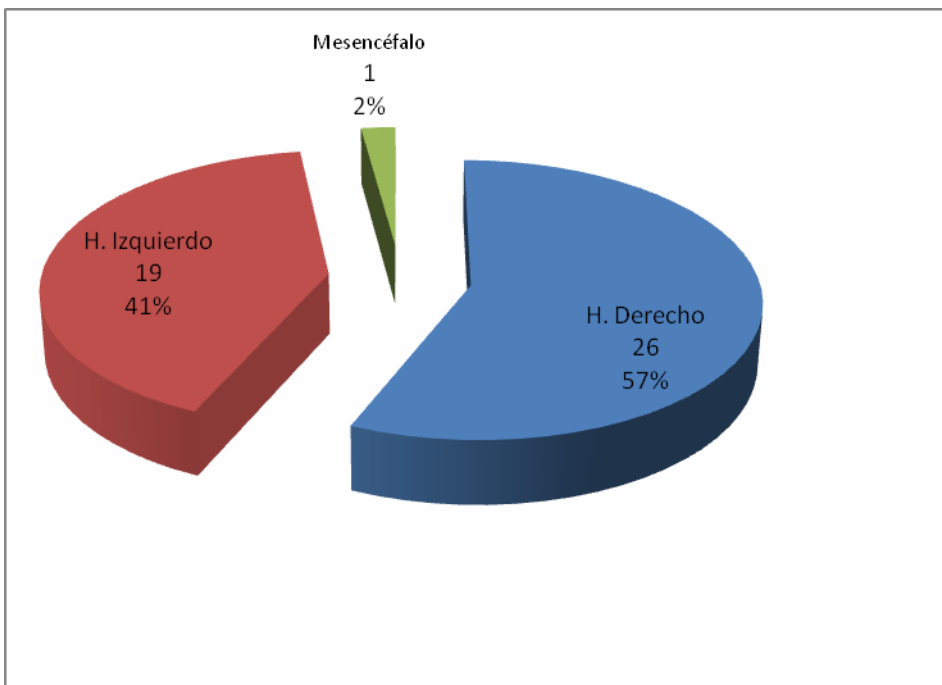


gráfico 4

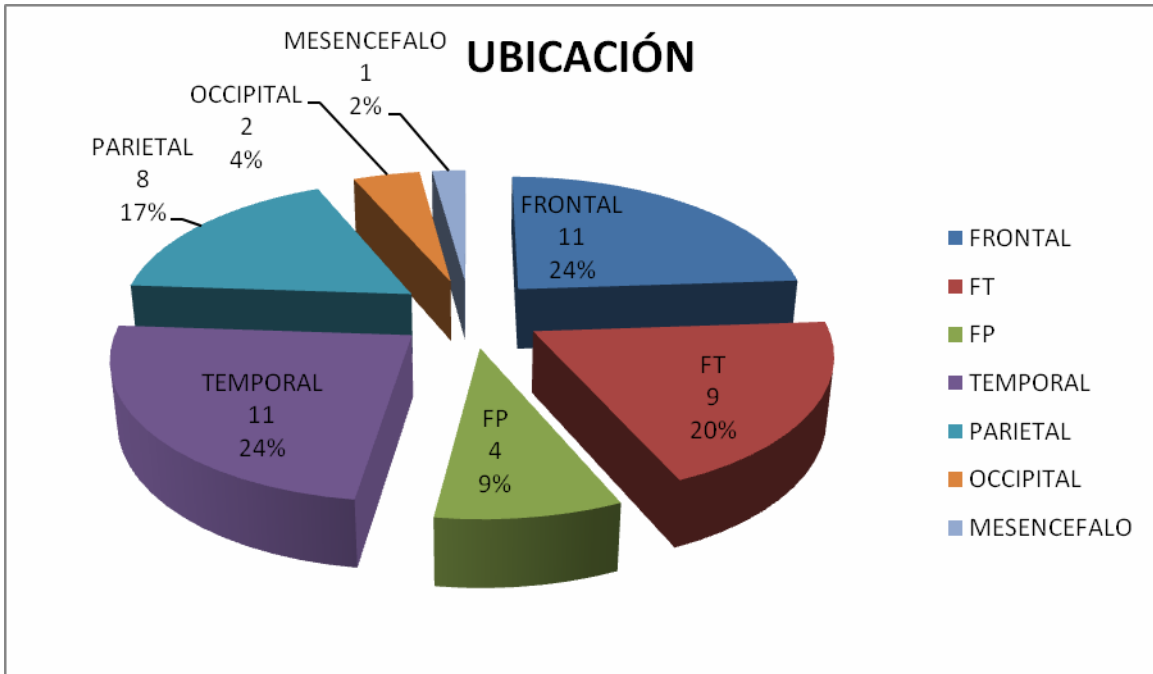
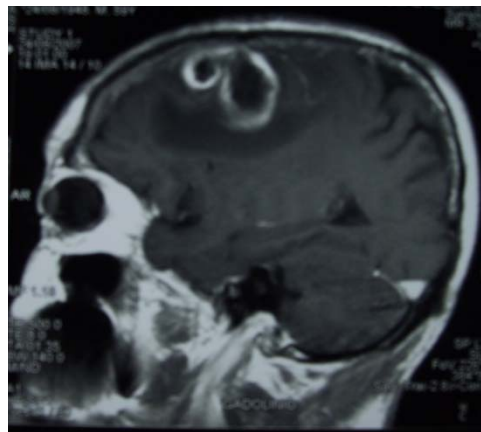


Gráfico 5



fotografías 1

#### GRADO DE RESECCIÓN TUMORAL

Grupo de Edad	Resección Total	Resección Parcial	Biopsia
16-20	2		
21-30	4	2	
31-39	7	5	1
40-50	5	3	
51-60	3	1	
61-70	7	3	
71-80	1	2	

tabla 3

### RESECCIÓN TUMORAL EN AMBOS GRUPOS

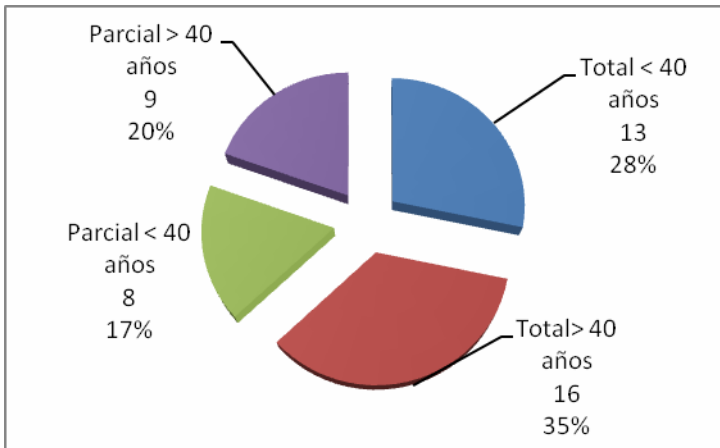


gráfico 6

### GRADO DE RESECCION TUMORAL POR GRUPO DE EDAD

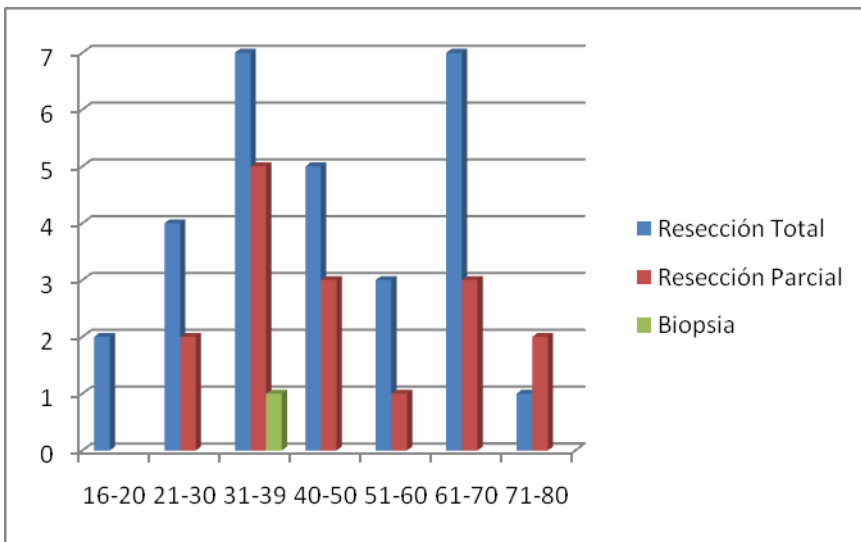
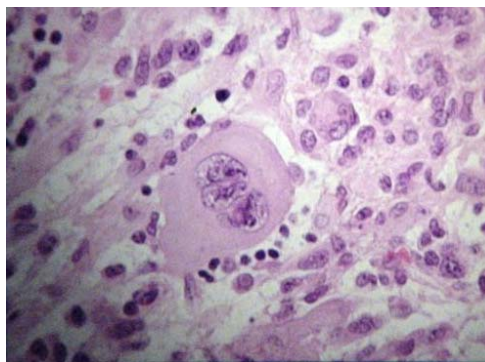
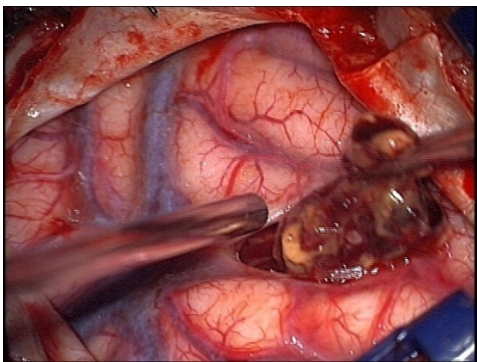


gráfico 7



fotografías 2



Edad (años)	Karnofsky Preoperatorio (promedio)	Karnofsky Posoperatorio Inmediato, (promedio)
16-20	100	80
21-30	90	80
31-39	90	70
40-50	90	80
51-60	80	70
61-70	80	70
71-80	80	60

tabla 4

CASO	Edad (años)	Sobrevida (meses)	Karnofsky preoperatorio	Karnofsky Posoperatorio inmediato.	Radioterapia y quimioterapia
1	16	36	100	80	Sí
2	18	60	100	90	Sí
3	22	60	90	80	Sí
4	26	48	90	80	Sí
5	27	36	80	70	Sí
6	28	40	90	80	Sí
7	28	26	100	80	Sí
8	29	12	90	70	Sí
9	31	25	90	70	Sí
10	32	26	90	70	Sí
11	32	25	100	80	Sí
12	32	27	90	80	Sí
13	33	24	100	70	Sí
14	33	12	80	70	Sí
15	34	13	100	80	Sí
16	34	15	80	70	Sí
17	35	13	90	80	Sí
18	35	14	100	80	Sí
19	36	6	90	70	Sí
20	37	14	100	90	Sí
21	38	5	100	80	Sí
22	40	36	90	70	Sí
23	42	42	90	80	Sí
24	45	24	90	70	Sí
25	46	26	100	80	Sí
26	46	28	100	90	Sí
27	48	13	100	90	Sí
28	48	14	90	80	Sí
29	49	12	90	80	Sí
30	51	14	80	70	Sí
31	53	16	80	70	Sí
32	55	15	80	70	Sí

33	60	12	90	80	Sí
34	60	14	90	70	Sí
35	62	13	90	70	Sí
36	62	10	90	70	Sí
37	64	9	80	70	Sí
38	64	10	80	70	Sí
39	64	8	80	60	Sí
40	65	7	80	70	Sí
41	65	9	80	60	Sí
42	66	7	80	60	Sí
43	70	6	80	70	Sí
44	71	6	80	70	Sí
45	74	6	80	60	Sí
46	80	3	80	60	Sí

tabla 5

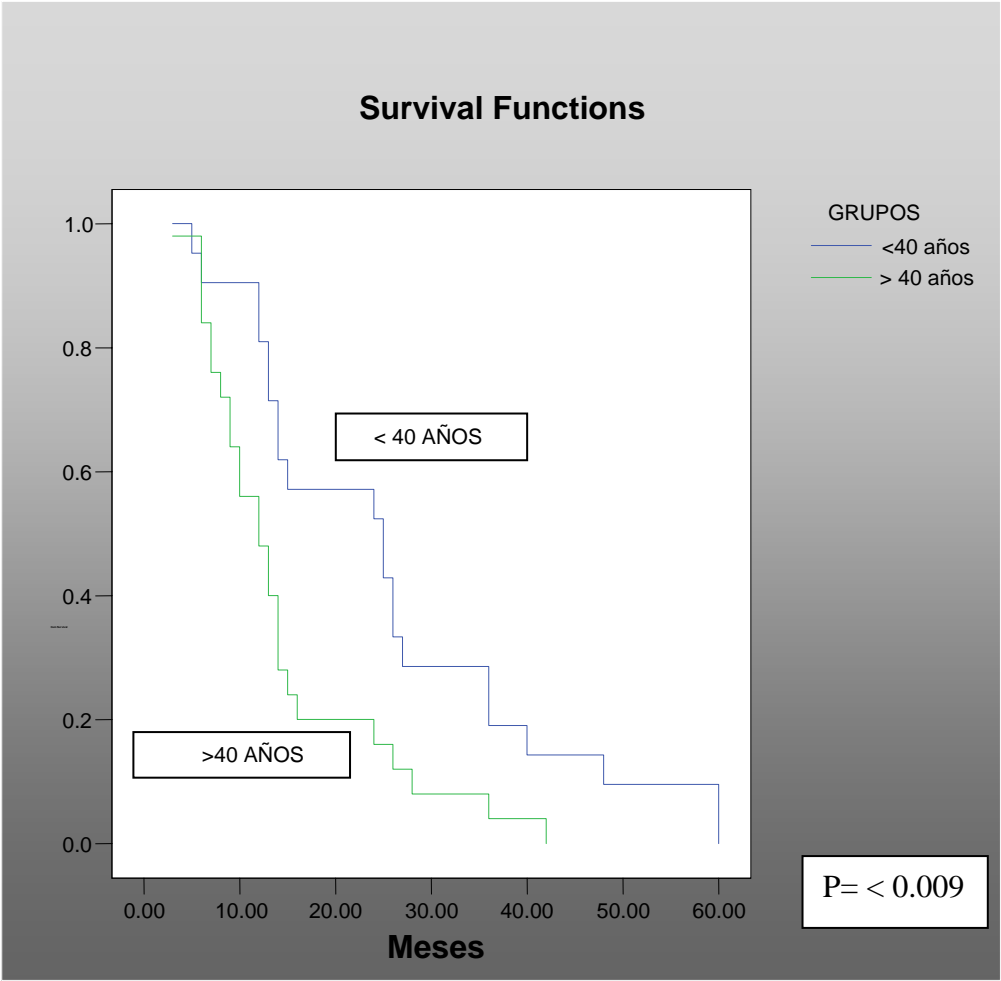


gráfico 8

## DISCUSIÓN

Aproximadamente 50 % de las neoplasias intracraneales son gliomas<sup>32</sup>. El GM es más común en el hombre entre los 50 y 60 años de edad. En este trabajo el GM estuvo presente en el 24 % de los hombres y en el 76 % de las mujeres. La edad de aparición fue de 20 años en los pacientes jóvenes y de 58 años en los adultos.

El lóbulo frontal es el más afectado en el 36 % de los casos en las grandes series reportadas, 33 % se localizan en la región temporal, 25 % parietal y occipital en el 2 %. En nuestra serie el GM se ubicó en el 25 % de los casos en el lóbulo frontal, 24 % en el temporal, 17 % en el parietal y 4 % en el occipital.

Las lesiones situadas en zonas del cerebro poco elocuentes, fundamentalmente en el hemisferio derecho, permiten una resección quirúrgica más amplia y probablemente este sea un factor pronóstico relacionado con mayor tasa de supervivencia. En esta serie el GM se presentó en el hemisferio derecho en un 57 % y fue un criterio para realizar resección total. Los tumores ubicados en el lóbulo temporal teóricamente son más accesibles para la resección, en esta serie fue efectivamente el criterio para la resección total que ocurrió en el 100 % de los casos en donde el tumor se ubicaba en esa localización. Cabe mencionar que en cuanto a la localización anatómica del tumor se refiere, la resección total se realizó de mayor forma en el hemisferio derecho que en el izquierdo con el fin de preservar la dominancia cerebral lo mejor posible.

Muchos factores se han invocado para predecir un mejor pronóstico y mayor tiempo de supervivencia en los pacientes con gliomas malignos. La edad menor de 40 años (indudablemente es el indicador pronóstico más importante, los pacientes jóvenes tienen mejores expectativas), la EK inicial de 70, el grado histológico de la neoplasia, el empleo de radioterapia y quimioterapia posterior a la cirugía y la resección quirúrgica extensa, son los criterios universalmente aceptados para mejor tasa de supervivencia .

De los 46 pacientes de la serie, 21 eran menores de 40 años, es en esta serie en la que se observaron sobrevividas de hasta 5 años (menores de 40 años con resección quirúrgica total). El papel de la cirugía como forma de obtener muestra de tejido tumoral para el diagnóstico histológico y mejorar el efecto de masa producido por el tumor, está bien demostrado.

En este trabajo se considera que el tratamiento quirúrgico de los pacientes con gliomas malignos depende de las características clínicas e imagenológicas particulares de cada enfermo. No todos los pacientes necesitan de citorreducción extensa.

Sin embargo cuando está indicado, se debe realizar una exéresis quirúrgica amplia que permita el diagnóstico histológico certero, la descompresión tumoral y por tanto la mejoría clínica consecuente, que favorece también el efecto de las terapias coadyuvantes. Un principio que siempre se debe respetar es el no provocar daño a pesar de una tumorectomía amplia. En varios artículos se plantea que no existen evidencias de que la lobectomía en los tumores malignos, sea superior a la tumorectomía<sup>40,45</sup>.

Un aspecto importante en la valoración del grado de resección quirúrgica está en la definición tomográfica cuantitativa pre y posquirúrgica del volumen tumoral. En este sentido debe tenerse en cuenta la relación entre el volumen tumoral residual y el pronóstico, más que la relación entre la extensión de la resección tumoral y el pronóstico. Esto impedirá crear falsas expectativas, al pensar haber extirpado más tumor que el realmente resecado<sup>43</sup>.

Los pacientes que presentan las siguientes características no son candidatos adecuados para el tratamiento quirúrgico<sup>15</sup>: GM extenso alojado en el hemisferio dominante, lesiones que implican un compromiso bilateral importante (ej. Los GM en alas de mariposa de gran tamaño), ancianos y pacientes que presentan un puntaje bajo en la EK (< 70). Los pacientes con estados neurológicos graves, con edema secundario y que mejoran con el uso de esteroides y que logran mejoría, es infrecuente que el tratamiento quirúrgico consiga mejorarlo.

Menos del 10 %<sup>19,12</sup> de los gliomas recidivantes aparecen en lugares alejados, de donde se había formado el tumor original. En esta serie apareció sólo en un caso.

La reoperación aumenta la supervivencia con buena calidad de vida en los casos de GM hasta 10 semanas, si el puntaje de la escala de Karnofsky mantenía 70 y fue menor, si en la EK el puntaje prequirúrgico era menor de 70 puntos<sup>24</sup>. Además de la escala de EK, los indicadores importantes del pronóstico de “buena” respuesta y que favorecen la reintervención son la edad y el tiempo transcurrido entre la primera operación y la reoperación - tiempo corto; peor pronóstico-. En esta serie fueron reintervenidos 7 (33 %) de los 21 pacientes por recidivas y 4 pacientes (16 %) en el grupo de controles.

La morbilidad es mayor en las reintervenciones entre 5 % y 18 %<sup>24</sup> y prácticamente se triplica el índice de infecciones en comparación con el registrado en las operaciones iniciales, además, la dehiscencia de las suturas es más frecuente. En el presente estudio se observaron las siguientes complicaciones posoperatorias. En el grupo de casos; hematoma del lecho quirúrgico en 1 caso (4 %) hidrocefalia en 2 casos (10 %) dehiscencia de herida quirúrgica en 2 casos (10 %) y fístula de LCE en 1 caso (10 %) y en el grupo de controles fueron; 1 (0.4 %) hematoma del lecho quirúrgico, 2 (0.8 %) hidrocefalia, 1 (0.4 %) fístula de LCE, 1 (0.4 %) dehiscencia de herida quirúrgica y 1 (0.4 %) absceso cerebral.

La EK prequirúrgica alta (mayor de 70) ha sido defendida por la mayoría de los autores como un elemento positivo en la supervivencia. En el estudio de Kowalczyk<sup>37</sup> y otros, la alta graduación de la EK previo a la cirugía fue uno de los 3 factores más importantes relacionado con la supervivencia, criterio apoyado por otros. Todos los pacientes de esta serie se presentaron con EK mayor de 70 puntos.

Estudios recientes en biología molecular y genética de los tumores gliales indican que el GM puede desarrollarse por 2 vías genéticas<sup>49, 32</sup>; a través de la transformación anaplásica de un astrocitoma de bajo grado, lo cual sugiere un mayor intervalo de tiempo entre los síntomas y el diagnóstico, o

como un GM de novo, donde existe pérdida de heterocigosidad del cromosoma 10<sup>50</sup> y amplificación del gen del EGF, sin alteración del gen de la p53<sup>32,45-48</sup>.

Estudios moleculares han identificado en los pacientes jóvenes con GM una mayor incidencia de deleciones en el cromosoma 17p<sup>45-48</sup> y mejor pronóstico que en los pacientes ancianos con este tipo de tumor, donde lo que ha predominado es la amplificación del gen receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF)<sup>41</sup>. En adultos se han encontrado alteraciones de p53 en un 38% de astrocitomas de alto grado<sup>45-48</sup> en jóvenes, en cambio, la frecuencia de alteraciones de p53 es mucho más baja, estando la proteína alterada en un 1 o 2 % del total de astrocitomas. Esto puede corresponderse con un mejor pronóstico de este tipo de tumores en los jóvenes.

En relación con el uso de terapias coadyuvantes y la prolongación del tiempo de supervivencia existen diferentes criterios. Sin dudas, entre los años 70 y 80 el empleo de las terapias coadyuvantes permitió un incremento en la calidad de vida y la supervivencia de estos enfermos. Walker<sup>34</sup> y otros, señalaron un tiempo de supervivencia promedio para el GM de 9 meses, Chang<sup>38</sup> y otros, reportaron en 1983 un tiempo de sobrevivencia promedio de 8 meses.

El empleo de radioterapia y quimioterapia posterior a la cirugía produce un incremento en la media de supervivencia en la mayoría de las series<sup>42</sup>.

Sobre el efecto beneficioso de la quimioterapia han existido más dudas que sobre la eficacia de la radioterapia, fundamentalmente con la demostración de Walker<sup>34</sup> y otros, del incremento de la supervivencia de 14 a 36 semanas en los pacientes tratados con radioterapia posterior a la cirugía, y los trabajos de García<sup>33</sup> y otros que evidencian que el tiempo de supervivencia de los pacientes operados tratados con radioterapia fue el doble (5 años) que el de los pacientes tratados solamente con cirugía (2,2 años). En GM específicamente, la radioterapia ha incrementado la supervivencia hasta 18 meses<sup>42</sup>.

Los resultados obtenidos con el uso de la quimioterapia de forma complementaria a la cirugía y la radioterapia, muestran un incremento en la media de supervivencia entre 40 a 50 semanas<sup>15,42</sup>.

Para algunos autores los resultados no son suficientes para aconsejar su uso rutinario, aunque pensamos que su empleo en los casos con mejor pronóstico sí está indicado.

Ensayos clínicos realizados por Chang<sup>38</sup> y otros han mostrado que en los pacientes entre 40 a 60 años el uso de agentes quimioterapéuticos produce un incremento significativo de la sobrevida promedio.

La Temozolamida en el 2002 Stupp y Cois, publican sus resultados finales en un grupo de pacientes a los que se les administra TMZ concomitantemente con RDT como tratamiento de primera línea, en pacientes diagnosticados de GM de novo, mostrando su seguridad y eficacia, al prolongar la supervivencia global. Recientemente se ha identificado que los GM que contienen el gen MGMT (O6-methylguanine-DNA methyltransferase), reparador del ADN tumoral pueden beneficiarse con la Temozolamida<sup>51</sup>.

De los 46 pacientes de nuestro estudio todos recibieron radioterapia (60 Gy). Para la quimioterapia se empleó carmustina o temozolamida, la elección del agente quimioterapéutico dependió de la fecha en que los pacientes llegaron al hospital de oncología ya que en nuestro centro se empezó a emplear la temozolamida en el 2005 y también de forma privada.

En relación con los pacientes con una larga sobrevida, Imperato<sup>39</sup> y otros definen como largo tiempo de supervivencia a los pacientes con GM que viven al menos 100 % más que la supervivencia promedio de los controles históricos. Es decir 2 años. En el presente estudio en el grupo de casos fueron 11 (23%) pacientes que sobrevivieron 2 años y en el grupo de controles fueron 5 (10%) pacientes.

Tatter<sup>36</sup> y otros, en 1996 reportaron que menos del 5 % de los pacientes con GM tienen una larga sobrevida. Bhagwati<sup>35</sup> en 1997 planteó que el promedio de vida para el GM es entre 9 a 12 meses, por lo que muy pocos pacientes pueden sobrevivir más de 3 a 5 años después del tratamiento multidisciplinario. En este estudio de casos y controles de 46 pacientes se obtuvieron resultados superiores a los reportados en la literatura médica con una supervivencia a 5 años de un 4%.

## **CONCLUSIONES**

Entre los factores pronósticos de sobrevida a 5 años ocurrida en 2 pacientes de esta serie de 46 pacientes; la edad menor de 40 años y la exéresis quirúrgica total, estuvieron presentes en el 100% de los casos. El Karnofsky inicial mayor de 70 y el empleo de radioterapia y quimioterapia posquirúrgica fue común a todos.

La sobrevida en pacientes con GM en menores de 40 años depende de los mismos factores predictivos independientes de cualquier otro grupo etario. El pronóstico favorable de mejor pronóstico de vida en estos pacientes en comparación con aquellos mayores de 40 años está en relación como lo reporta la literatura médica, en el comportamiento biológico de la lesión, cuyas características histológicas está por determinarse.



## **BIBLIOGRAFÍA:**

1. Aldape KD, Ballman K, Furth A, Buckner JC, Giannini C, Burger PC, Scheithauer BW, Jenkins RB, James CD (2004) Immunohistochemical detection of EGFRvIII in high malignancy grade astrocytomas and evaluation of prognostic significance. *J Neuropathol Exp Neurol* 63(7): 700-707.
2. Andrews DW, Resnicoff M, Flanders AE, Kenyon L, Curtis M, Merli G, Baserga R, Iliakis G, Aiken RD (2001) Results of a pilot study involving the use of an antisense oligodeoxynucleotide directed against the insulin-like growth factor type I receptor in malignant astrocytomas. *J Clin Oncol* 19(8): 2189-2200.
3. Arrieta O, Guevara P, Reyes S, Ortiz A, Rembao D, Sotelo J (2001A) Protamine inhibits angiogenesis and Growth of C6 Rat Glioma a Synergistic Effect when Combined with Carmustine. *Eur J Cancer* 34: 2101- 2106
4. Choucair A K Levin V A Gutin P H y cols." Development of Multiple lesions during radiation therapy and chemotherapy" en *J Neurosurgery* 65: 654-658, 1986.
5. Keles G. E. et al; "The effect of extent of resection on time to tumor progression and survival in patients with glioblastoma multiforme of the cerebral hemisphere" en *Surg Neurol* 52:371-9, 1999.
6. Apuzzo M L J "Comment on Coffey R J et al: Survival after stereotactic biopsy of malignant gliomas" en *Neurosurgery* 22: 472-473, 1988.
7. Quigley M R, Maroon J C. "The relationship between survival and the extent of resection in patients with supratentorial malignant gliomas" en *Neurosurgery* 29: 385-389, 1991.
8. Kelly P J, Hunt C H. "The limited Value of Cytoreductive Surgery in Elderly patients with malignant Gliomas" en *Neurosurgery* 33:62-67, 1994.
9. Kornblith P L "The role of Cytotoxic Chemotherapy in the treatment of Malignant Brain Tumors" en *J Neurosurgery* 68: 1-17, 1988.
10. Shapiro W R Green S B, Burger P C y cols. "Randomized Trial of Three Chemotherapy regimens and two radiotherapy regimens in postoperative, treatment of malignant glioma; brain tumor cooperative group trial 8001" en *J Neurosurgery* 71:1-9, 1989.

11. Valtonen S, et al.: "Interstitial Chemotherapy with Carmustine-Loaded Polymers for High-Grade Gliomas: A Randomized Double-Blind Study" *Neurosurgery* 41:44-49, 1997.
12. Ammirati M, et al.: "Reoperation in the treatment of recurrent intracranial Malignant Gliomas" en *Neurosurgery* 21:607-614, 1987.
13. Coffey R J et al.: "Survival After Stereotactic Biopsy of Malignant Gliomas" en *Neurosurgery* 22: 465-473, 1988.
14. Thomson A M Et al.: "Stereotactic Biopsy of nonpolar tumors in the dominant hemisphere: A prospective Study of Effects on Language Functions" en *J Neurosurgery* 89:923-926, 1997.
15. Mark S. Greenberg, "Manual de Neurocirugía" Volumen I, Ed Journal, pp 698-714: 2004.
16. Françoise Gray Umberto et al. Escourolle and Poirier Manual of Basic Neuropathology, 4 ed. B.H. Elsevier, pp 21-26:2004.
17. Félix E. Ignacio A. Atlas de neuropatología. Vol I, Ed Auroch, pp 3-4: 2000.
18. Grewal, J., Dellinger, C. A., Yung, W.K.A. Fatal Reactivation of Hepatitis B with Temozolomide. *NEJM* 356: 1591-1592. 2007
19. Butowski, N. A., Sneed, P. K., Chang, S. M. (2006). Diagnosis and Treatment of Recurrent High-Grade Astrocytoma. *JCO* 24: 1273-1280.
20. DeAngelis, L. M. Chemotherapy for Brain Tumors -- A New Beginning. *NEJM* 352: 1036-1038. 2005.
21. Roger Stupp, M.D., Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma. *NEJM*: 352: 987-996. 2005.
22. Morantz RA. Radiation therapy in the treatment of cerebral astrocytomas. *Neurosurg.* 20: 975-82, 1987.
23. Apuzzo MLJ, Sabshin JK. Computed tomographic guidance stereotaxis in the management of intracranial mass lesions. *Neurosurgery* 1983; 12:227-285.
24. Ammirati M, Vick N. Effect of the extent of surgical resection on survival and quality of life in patients with supratentorial glioblastomas and anaplastic astrocytomas. *Neurosurgery* 1987; 21. 201-206.

25. Arraez MA, Herruzo I, Acha T, Tumores de Sistema Nervioso Central en el adulto y en la infancia; enfoque multidisciplinario neuro-oncológico. 2003
26. Brandes AA, Vastola F, Basso U et al. A Prospective Study on Glioblastoma in the Elderly. *Cancer* 2003; 97: 657.
27. Chan, JL, Lee SW Fraass BA et al. Survival and failure patterns of high-grade gliomas after three dimensional conformal radiotherapy. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1635-42.
28. Ciric V, Rovin R, Jeffrey W. Role of surgery in the treatment of malignant cerebral gliomas. *Malignant Cerebral Gliomas*. In AANS Publications. Illinois. 1990; 141-155.
29. Coffey RJ, Lundsford LD. Survival after stereotactic biopsy of malignant gliomas. *Neurosurgery* 1988; 17:12-18.
30. Osborn Anne G. *Neurorradiología diagnóstica, MCMXCIV*. ed. Harcourt Brace, pp 538-550.1998.
31. Soffietti R., Chio A., Giordana MT. Prognostic factors in well - differentiated cerebral astrocytomas in the adult. *Neurosurg*. 24: 686-92, 1989.
32. Schmidek Sweet. *Operative neurosurgical techniques, indications, methods, and results*, 4th ed, vol 1, editorial Saunders W.B., pp 756-58. 2000.
33. García DM, Fulling KH, Marks JE. The value of radiation therapy in addition to surgery for astrocytomas of the adult cerebrum. *Cancer* 1985; 55: 919-27.
34. Walter KA, Tamargo RJ, Olivi A, Burger PC, Brem H. Intratumoral chemotherapy. *Neurosurgery* 1995; 37:1129-45.
35. Bhagwati SN. Reoperation for recurrent malignant gliomas: What are your indication? (comments). *Surg Neurol* 1997; 47: 40-1
36. Tatter SB, Wilson CB, Harsh IV GR. Neuroepithelial tumors of the adult brain. En: Youmans JR, ed. *Neurological Surgery: a comprehensive reference guide to the diagnosis and management of neurosurgical problems*. Philadelphia: WB Saunder; 1996:2 612-84.
37. Kowalczuk A, Macdonald RL, Amidei CH, Dohrmann III G, Erickson RK, Hekmatpanah J, et al. Quantitative imaging study of extent of surgical resection and prognosis of malignant astrocytomas. *Neurosurg* 1997; 41:1 028-38.

38. Chang CH, Horton J, Schoenfeld D, Salazar O, Pérez-Tamayo R, Kramer S, et al. Comparison of postoperative radiotherapy and combined postoperative radiotherapy and chemotherapy in the multidisciplinary management of malignant gliomas. *Cancer* 1983; 52: 997-7.
39. Imperato JP, Paleologos NA, Vick NA. Effects of treatment on long-term survivors with malignant astrocytomas. *Ann Neurol* 1990; 28: 818-22.
40. Devaux BC, O'Fallon JR, Kelly PJ. Resection, biopsy and survival in malignant glial neoplasms. A retrospective study of clinical parameters, therapy and outcome. *J Neurosurg* 1993; 78:767-75.
41. Kim DH, Harsh IV GR. Advances in brain tumor biology: the genetics of astrocytoma. En: Salcman M, ed. *Current techniques in neurosurgery*. Philadelphia: Current Medicine; 1993:1.1-1.6.
42. Sneed PK, Prados MD, Mc Dermott MW, Larson DA, Malec MK, Lamborn KR, et al. Large effect of age on the survival of patients with glioblastoma treated with radiotherapy and brachytherapy boost. *Neurosurgery* 1995; 36: 898-4
43. Nitta T, Sato K. Prognostic implications of the extent of surgical resection in patients with intracranial malignant gliomas. *Cancer* 1995; 75: 2 727-31.
44. Salcman M. Intrinsic Cerebral Glioma. En: Apuzzo MLJ, ed. *Brain surgery. Complication, avoidance and management*. New York: Churchill Livingstone; 1993: 379-90
45. Reifenberger et al. Analysis of p53 Mutation and Epidermal Growth Factor Receptor Amplification in recurrent gliomas with malignant progression. *J Neurophatol Exp Neurol* 1996; 55: 822-831.
46. Watanabe K. Incidence and timing of p53 mutations during astrocytoma progression in patients with multiple biopsies. *Clin Cancer Res* 1997; 3: 523-530.
47. Van Meyel DJ. p53 mutation, expression, and DNA ploidy in evolving gliomas: evidence for two pathways of progression. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 1011-1017.
48. Sure U. Determination of p53 mutations, EGFR overexpression, and loss of p16 expression in pediatric glioblastomas. *J Neuropathol Exp Neurol* 1997; 56: 782-789.

49. Tohma Y. PTEN (MMAC1) mutations are frequent in primary glioblastomas (de novo) but not in secondary glioblastomas. *J Neuropathol Exp Neurol* 1998; 57: 684-689.
50. Steckel al. Identification of a candidate tumour suppressor gene, MMAC1, at chromosome 10q23.3 that is mutated in multiple advanced cancers. *Nat Genet* 1997; 15: 356-362.

ANEXOS

	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic
<b>Selección de tema</b>		x	x									
<b>Búsqueda Bibliográfica</b>			x	x	x	x	x	x				
<b>Elaboración de Método</b>			x	x	x	x	x					
<b>Sesión de Protocolo</b>						x	x	x				
<b>Autorización</b>							x	X				
<b>Muestreo</b>			X	x	x	x	x					
<b>Análisis</b>						x	x	X				
<b>Presentación</b>								X				
<b>Publicación</b>								X				

Hoja de Recopilación de Datos:

<b>Nombre del paciente:</b>	<b>Sexo; Femenino / Masculino</b>	<b>Edad: (años)</b>	
<b>Fecha de Ingreso:</b>	<b>Afiliación:</b>		
<b>Domicilio:</b>	<b>Teléfono:</b>		
<b>Antecedentes:</b>			
<b>Síntomas Principales;</b> Cefaléa, Convulsiones, Alt. visuales, hemiparesia/ hemiplejía, alt. Cognitivas, asintomático.			
<b>Escala de Karnofsky preoperatorio:</b> 70 ≥ 100 puntos.			
<b>Localización del Tumor:</b>	<b>Hemiferio Derecho:</b>	<b>Hemisferio Izquierdo</b>	
Lóbulo frontal			
Lóbulo temporal			
Lóbulo Parietal			
Lóbulo Occipital			
Infratentorial			
<b>Tamaño del tumor (cm)</b>			
<b>Estudios de gabinete IRM/ TCC preoperatorio:</b>	Si	No	
<b>Fecha de la Cirugía (d/m/a)</b>			
<b>Tipo de Cirugía:</b>	Tumorectomía	Biopsia	
<b>Grado de Resección tumoral:</b>	Total	Parcial	
<b>Escala de Karnofsky posoperatorio:</b> 0-100 puntos			
<b>Complicaciones Posquirúrgicas</b>	Si (cuales)	No	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hematoma del lecho quirúrgico</li> <li>• Hematoma epidural, subdural</li> <li>• Edema cerebral</li> <li>• Infarto cerebral</li> <li>• Fístula de Herida quirúrgica</li> <li>• Dehiscencia de la herida quirúrgica</li> <li>• Neuroinfección</li> <li>• Muerte.</li> </ul>			
<b>Tratamiento Coadyuvante:</b>			
	Radioterapia	Si	No
	Quimioterapia (cual)	Si	No
<b>Reintervenciones Posoperatorias</b>	Si	No	
<b>Total de reintervenciones por recidiva tumoral (número):</b>			
<b>Sobrevida (meses)</b>			
<b>Fecha de Defunción (d/m/a)</b>			