

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
SERVICIO DE RADIO-ONCOLOGÍA
DIVISIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN MEDICA
DEPARTAMENTO DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD U.M.A.E. EN
ONCOLOGÍA**

**ESTUDIO DESCRIPTIVO EN EL MANEJO DE GLIOMAS DE
ALTO GRADO, DEL TIPO DE GLIOBLASTOMA
MULTIFORME: ANÁLISIS DE LA EXPERIENCIA DEL
SERVICIO DE RADIO-ONCOLOGÍA.**

TESIS

**PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN RADIO-ONCOLOGÍA
P R E S E N T A :
DR. FRANCISCO ALBERTO VELASCO CANSECO**

**ASESOR DE TESIS:
DR. MARIO BUSTOS TREJO**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo receptoral.

NOMBRE: Francisco Alberto Velasco
Caneco

FECHA: _____

FIRMA: 

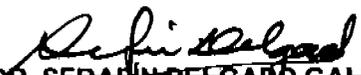
TÍTULO

**ESTUDIO DESCRIPTIVO DE ASTROCITOMAS DE ALTO GRADO, DE TIPO GLIOBLASTOMA MULTIFORME EN EL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI.
EXPERIENCIA DEL SERVICIO DE RADIO-ONCOLOGÍA.**

AUTORES



**CENTRO MEDICO NACIONAL
HOSPITAL DE ONCOLOGIA
SEGURANZA E INVESTIGACION**


DR. SERAFIN DELGADO GALLARDO

DIRECTOR DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD U.M.A.E EN ONCOLOGÍA.



DR. MARIO BUSTOS TREJO

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE RADIO-ONCOLOGÍA.
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE RADIO-ONCOLOGÍA.



DRA. SONIA LABASTIDA ALMENDARO

BIO-ESTADISTA.
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA DEL CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI.



DR. FRANCISCO ALBERTO VELASCO CANSECO

MEDICO RESIDENTE DE 4to AÑO DE LA ESPECIALIDAD EN RADIO-ONCOLOGÍA CMN SXXI

Índice
Antecedentes científicos
Introducción
Factores de riesgo
Epidemiología
Diagnóstico
Tratamiento
Justificación
Objetivo
Metodología
Resultados
Conclusiones
Bibliografía

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

INTRODUCCIÓN

El término "tumor cerebral" comprende una amplia variedad de tipos tumorales, incluyendo tumores malignos que emergen del parénquima cerebral, tumores de bajo grado que nacen en las meninges o en la glándula pituitaria, y una variedad de otros tumores raros. Los tumores intracraneales pueden ser clasificados de diferentes maneras. La diferenciación fundamental es entre lesiones primarias intracraneales y tumores metastáticos. Así mismo los tumores primarios pueden ser clasificados de acuerdo a su origen en el parénquima cerebral (neuroepiteliales), meninges, región pituitaria, región pineal o base de cráneo.

La mayoría de los tumores intracraneales derivan del parénquima cerebral, principalmente de ambas células de la glía (astrocitos y oligodendrocitos), considerándose de origen neuroepitelial y comprenden: tumores astrocíticos, tumores oligodendrogliales, tumores ependimales, tumores de los plexos coroides y tumores mixtos.

De acuerdo a la OMS, los astrocitomas se dividen en cuatro grados de acuerdo a características histopatológicas y de comportamiento y agresividad clínica, siendo el astrocitoma grado IV el Glioblastoma multiforme, que es el tumor más común y agresivo de todos los gliomas para un 45-50% del total, convirtiéndose en el tumor más común en individuos de 45-65 años.

FACTORES DE RIESGO.

Hasta el momento solo dos factores de riesgo inequívocos han sido identificados para el desarrollo de estas neoplasias: radiación ionizante e inmunosupresión; numerosos otros factores han sido reportados (campos electromagnéticos, dietéticas, ocupacionales, traumatismo craneoencefálico, infecciones) pero los estudios que los apoyan son generalmente pequeños y sus hallazgos no han sido reproducidos.

El desarrollo realizado en biología molecular y genética se ha traducido en un aumento en el conocimiento en cuanto a ciertas anomalías de este tipo asociadas con el Glioblastoma multiforme, como es la mutación en el p53, desregulación en la vía del p16 y del cromosoma 10, con la resultante pérdida de la apoptosis normal con la lesión celular neuroepitelial, con el resultante bloqueo de la muerte celular, transformación maligna y crecimiento celular incontrolado.

EPIDEMIOLOGÍA

El Glioblastoma multiforme es el más común y agresivos de todos los tumores de la glía. Este subtipo histológico representa el 45-50% de todos los gliomas, así como el 25% de todos los tumores primarios intracraneales, siendo el grupo de edad más afectado el comprendido entre 45-65 años. La diferencia hombre-mujer es de 1.5:1.

El Glioblastoma multiforme (GBM), usualmente se localiza en la sustancia blanca profunda del cerebro, con los lóbulos frontal y temporal como los más frecuentemente afectados.

La incidencia del GBM ha estado en aumento en los últimos años, particularmente en individuos de edad avanzada, esto probablemente debido, a el incremento de la expectativa de vida en la gran parte de las sociedades del mundo, un aumento en la disponibilidad en el uso de tomografía computada y/o imagen de resonancia magnética nuclear como métodos no invasivos de diagnóstico así como un creciente interés en la mejoría de la atención del paciente geriátrico; sin embargo el GBM es altamente agresivo y las estadísticas de supervivencia son muy pobres, convirtiéndolo en un tumor letal.

PRESENTACIÓN CLÍNICA.

Los pacientes con tumores cerebrales típicamente desarrollan síntomas y signos neurológicos a lo largo de un período de semanas a meses y comprenden síndromes comunes a todo tipo histológico; incluyendo evidentemente al GBM. Algunos se presentan con un cuadro de inicio súbito de síntomas y signos similares a los observados en pacientes con enfermedad vascular cerebral.

Los signos y sintomatología presentada por la gran mayoría de los pacientes viene de un aumento de la presión intracraneana secundaria a la invasión tumoral, hidrocefalia obstructiva (de acuerdo a la localización), secreciones del mismo tumor o isquemia cerebral secundaria.

En el caso específico del GBM este es un tumor infiltrativo, con tendencia a la invasión del tejido cerebral circundante a su origen y un severo edema inflamatorio secundario resultante, de ahí su gran agresividad y pobre supervivencia a pesar de los tratamientos actuales.

La cefalea es el síntoma más común de un tumor cerebral y no es la excepción en el GBM, esta típicamente cuenta con las siguientes características: matutina y que mejora con el avance del día, acompañada de otra sintomatología neurológica y con periodos de exacerbación en su intensidad que se acompaña de vómito; otros síntomas relacionados comprenden: alteraciones en la agudeza visual, cambios en la personalidad y en el estado de conciencia.

El hallazgo clínico más común en un tumor cerebral es la crisis convulsiva, generalmente focales o de inicio focal y generalización secundaria. Otros hallazgos focales dependen del sitio de la lesión e incluyen alteraciones en la fuerza muscular, afasia y alteraciones resultantes de la afección en la función de los pares craneales.

DIAGNÓSTICO.

Modalidad de Imagen.-

Todos los pacientes con sospecha clínica de un tumor cerebral deberán de ser sometidos a un estudio de imagen, entre los que se incluyen la imagen de resonancia magnética nuclear, la tomografía axial computarizada y recientemente la tomografía de emisión de positrones; a continuación hacemos un análisis de las ventajas de cada uno de ellos:

a).- Imagen de Resonancia Magnética Nuclear (IRM):

Actualmente es el estándar de oro para el diagnóstico de imagen de los tumores cerebrales, dado que permite un análisis detallado de la anatomía cerebral normal, de las características y localización tumoral. Típicamente en la imagen T2 el GBM es hiperintenso e hipointenso en T1, encontrándose positivo, irregular y altamente infiltrativo con severo edema en el refuerzo con Gadolinio.

b).- Tomografía Axial Computarizada (TAC):

Es el método de imagen cerebral casi universalmente disponible para diagnóstico y con reforzamiento con medio de contraste es un método confiable en la mayoría de los casos; sin embargo es menos precisa que la imagen de resonancia magnética nuclear (IRMN).

c).- Tomografía de Emisión de Positrones (PET):

Es un estudio de medicina nuclear que provee una imagen metabólica del tumor. Su uso clínico actual más frecuente es como guía para biopsia estereotáxica de tumores cerebrales y como método de imagen para diagnóstico diferencial, en pacientes sometidos a tratamiento, entre necrosis posterior a radiación o recurrencia tumoral.

Modalidad histopatológica.

Hasta el momento, el enfoque clínico e imagenológico es aplicable a la gran mayoría de los tumores cerebrales, incluyendo el GBM, sin embargo, el diagnóstico histopatológico definitivo es esencial antes de la administración de algún tratamiento oncológico para tumores cerebrales.

Como se mencionó previamente los tumores derivados del tejido neuroepitelial comprenden una gran variedad, de estos los tumores astrocíticos se encuentran en una diversidad de grados de agresividad, que desde el punto de vista histopatológico se clasifican en tres grupos que comprenden a los tumores astrocíticos de bajo grado, el astrocitoma anáplásico y el GBM.

La clasificación anterior esta basada en hallazgos histopatológicos tumorales de acuerdo a la OMS, clasificando al GBM como grado IV en cuanto a la agresividad. Sin embargo existen otras clasificaciones histopatológicas comúnmente utilizadas entre los neuropatólogos como son la de Kernohan y Sayer, así como la de Daumas-Duport que están basadas en la presencia o ausencia de los cuatro criterios mayores para la clasificación de los astrocitomas y que a continuación enumeramos:

- 1.- Atípla nuclear.
- 2.- Mitosis.
- 3.- Proliferación endotelial.
- 4.- Necrosis.

El GBM se define histopatológicamente como un tumor de la glía que comprende al menos tres de los cuatro criterios mayores, por lo tanto, este es un tumor altamente celular con pleomorfismo nuclear y celular, proliferación endotelial, características mitóticas y a menudo necrosis.

FACTORES PRONÓSTICOS.

El GBM es un tumor asociado a morbilidad y mortalidad significativas. De acuerdo a las diversas modalidades de tratamiento, la meta en el manejo es el control de la sintomatología, dado que no se ha impactado significativamente en la supervivencia de estos pacientes; relacionado a ciertas características clínicas y patológicas de la enfermedad denominadas factores pronósticos.

De acuerdo a el consenso de ASTRO de 2004 se han considerado como factores pronósticos para supervivencia en GBM la edad del paciente, su estado funcional y el subtipo histológico astrocitoma grado IV o GBM como tal; lo anterior basado en los estudios publicados por el grupo de análisis de astrocitomas de alto grado de la RTOG:

a).- Clase I-II: -Astrocitoma anaplásico.
-KPS >70% (estado funcional).
-Síntomas >3 meses de evolución.

b).- Clase III-IV: -Astrocitoma anaplásico, KPS <70%,
-Síntomas <3 meses de evolución.
-GBM, edad >50 años, KPS>70%.

c).- Clase V: GBM, edad >50 años, KPS <70%.

La supervivencia media esperada para los pacientes en clases I y II es de 40 a 60 meses con el enfoque de tratamiento actual, sin embargo disminuye a 11 a 18 meses para las clases III y IV y es únicamente de 5 a 9 meses en clase 5.

Así mismo se han encontrado factores pronósticos asociados a mejor supervivencia en pacientes con GBM específicamente como son los ya conocidos previamente de edad menor a 50 años, estado funcional favorable (KPS >70%), estado neurológico íntegro posterior a cirugía, el tipo de cirugía reflejado en el porcentaje de resección tumoral o máxima citorreducción posible, la dosis de RT mayor a 54-60 Gys y actualmente se encuentra en investigación el papel de la QT, relacionándose como favorable para supervivencia.

TRATAMIENTO

El pronóstico en general de los pacientes con gliomas malignos es pobre.

La naturaleza infiltrativa del tumor en el tejido cerebral y la presencia de focos tumorales en regiones remotas del tumor principal hace la cura en el tratamiento actual virtualmente imposible. El tratamiento por lo tanto consiste en intentar el control de la enfermedad reflejada en la calidad de vida del paciente.

Las opciones de tratamiento comprenden: cirugía, radioterapia y la combinación, de acuerdo al enfoque actual, de radioterapia y quimioterapia en modalidad adyuvante. A continuación hacemos un análisis de las indicaciones y objetivos de cada una de dichas modalidades en el manejo del GBM.

1.- CIRUGÍA:

Los estudios de imagen actuales no son 100% confiables en el diagnóstico del GBM; por lo tanto el papel inicial del enfoque quirúrgico es proveer el material necesario para un adecuado diagnóstico histopatológico, a la postre definitivo y del que parte el tratamiento correspondiente.

El papel que juega la biopsia en lo anteriormente comentado es un tema de controversia en relación a la craneotomía, como el método óptimo del enfoque inicial. La craneotomía, utilizada para resección quirúrgica del tejido tumoral tiene varias ventajas teóricas sobre la primera:

a).- Permite la extirpación de la masa tumoral, lo que provee espacio para el crecimiento del tumor en la eventual recurrencia y así mismo un lugar físico para el edema que se desarrolla como consecuencia de la radioterapia y la recurrencia tumoral y por último, permite un volumen de tejido tumoral suficiente para un diagnóstico certero.

b).- Disminuye el volumen tumoral macroscópico que permite una mejoría en la sintomatología del paciente.

c).- Finalmente, la máxima citorreducción posible permite una mejor respuesta al tratamiento combinado con radioterapia o radioterapia y quimioterapia concurrente, reflejado en una mejoría en la supervivencia global.

Por lo anterior, en nuestra opinión, la resección quirúrgica del tumor visible macroscópico en los estudios de imagen debería ser llevada a cabo siempre y cuando sea posible, con el objetivo de citorreducción máxima sin comprometer el estado neurológico posterior a cirugía del paciente.

Las técnicas quirúrgicas utilizadas en la actualidad incluyen la craneotomía abierta, que es el estándar en el manejo quirúrgico, la craneotomía estereotáxica, craneotomía en vigilla con mapeo intraoperatorio, y craneotomía con mapeo de resonancia magnética. La biopsia esta reservada para lesiones profundas, que involucran los ganglios basales, tálamo, cápsula interna o tallo cerebral, o bien en tumores con gran actividad tumoral en ambos hemisferios; evidentemente se encuentra indicada en aquellos pacientes con problemas médicos mayores que impidan el uso de cirugía mayor.

En conclusión, continúa siendo parte importante en combinación con otras modalidades de tratamiento en el manejo del GBM. Como se discutió anteriormente, la cirugía no es un tratamiento curativo, pero puede mejorar la supervivencia y la calidad de vida del paciente, especialmente cuando se logra la resección completa del tumor, verificado en estudios de imagen posquirúrgicos.

2.- RADIOTERAPIA:

El tratamiento de Radioterapia posterior a la cirugía de máxima citorreducción, es el tratamiento actual recomendado en la gran mayoría de los pacientes con GBM; debido a la naturaleza infiltrativa de los gliomas malignos, aún con una resección macroscópica total, es inevitable la recurrencia, por lo que la irradiación postoperatoria ha demostrado claramente incrementar la supervivencia en comparación con las mejores paliativas de sostén posterior a cirugía.

En muchos estudios tempranos, la irradiación holocraneal fue usada a pesar de la evidencia de progresión local. El sitio más común de recurrencia después de cirugía es dentro de la localización del tumor original, o en los 2-4 cm de tejido cerebral marginal circundante. Aunque es también conocido que existen células tumorales más allá de esta distancia, la morbilidad y mortalidad del tumor son generalmente consecuencia de la falla loco-regional. La radioterapia holocraneal no ha demostrado incrementar la supervivencia en comparación con la radioterapia con campo localizado (tumor y margen de seguridad) y de hecho, puede causar efectos nocivos significativos, particularmente en pacientes de edad avanzada, o bien en aquellos que sobreviven más de un año.

De acuerdo a lo anterior, el tratamiento con Radioterapia que actualmente se debe llevar a cabo es intentar realizar tratamiento con radioterapia conformacional, dadas las posibles localizaciones del tumor dentro del parénquima cerebral. Se inicia con la localización tumoral mediante el uso de la Tomografía Axial Computada del cráneo, la cual se lleva a cabo en cada servicio de Radio-Oncología, importante recordar que deberá de realizarse en la sala de simulación, la utilización de un sistema de fijación del cráneo, el cual es frecuente hacerlo con mallas térmicas (aqua plast) para evitar desplazamientos involuntarios en la sala de tratamiento, así también otro requisito importante es colocar medio de contraste durante la tomografía en la sala antes mencionada, con la finalidad de definir mejor el lecho tumoral residual, para incluirlo correctamente en la planeación. Posteriormente esta Tomografía de Cráneo realizada, es enviada a través de un sistema de cómputo, a un sistema de planeación, en donde se reproduce en tercera dimensión (3D) las estructuras craneales, así como el tumor, en donde el radio-oncólogo, el físico y el dosimetrista deberán realizar un plan de tratamiento adecuado, en el cual estén incluidos el tumor y las zonas de alto riesgo dentro del

campo del tratamiento, verificar cuidadosamente la protección del colimador multihojas del acelerador lineal, para proteger el parénquima cerebral sano u otras estructuras como el tallo cerebral o quiasma óptico que toleran menor radiación (siempre y cuando no se encuentren con tumor en dichas zonas).

El tratamiento es dividido en 2 partes:

La primera fase se toma la TAC y/o IRM prequirúrgica, para incluir en esta fase, el tumor, el edema con un margen de 2-3cm. En esta 1era fase la dosis utilizada es de 46-50.4Gy en 23-28 fracciones.

En la segunda fase nuevamente se toma el estudio de imagen previo a la cirugía, en donde se reduce el campo en donde se incluye solo la parte del tumor con un margen de 2-2.5cm, que en la mayoría de las veces coincide con el edema peritumoral para alcanzar una dosis total de 60-64.8Gy.

La dosis total administrada debe ser del orden de 60 Gy en 30-33 fracciones, en pacientes con factores de buen pronóstico previamente comentados. En pacientes con supervivencia limitada debido a características pronósticas adversas, un programa de radioterapia paliativa consistente en diversos esquemas de dosis radioequivalentes administrados como hipofraccionamiento que pueden ser benéficos para el control de la sintomatología en un plazo de tiempo corto.

Existen varios estudios aleatorizados conducidos por el BTOG y el grupo escandinavo para el estudio del GBM (SGSG), que provee de evidencia en el sentido de que la radioterapia externa impacta favorablemente en el resultado en el tratamiento de gliomas malignos. Los estudios 6901 y 6201 del BTOG demostraron una ventaja significativa en la supervivencia en pacientes sometidos a radioterapia que recibieron 50-60 Gy holocraneal ya sea como modalidad única o con quimioterapia comparado con aquellos que recibieron resección y terapia de sostén con una ($p = 0.001$), o con QT sola ($p \leq 0.01$). La mediana de supervivencia en aquellos pacientes que recibieron una dosis igual o mayor a 60Gy fue 2.3 veces más larga que en pacientes no irradiados.

Por lo anterior, la gran mayoría de los autores en la literatura mundial recomiendan el uso de radioterapia posterior a cirugía como modalidad única para gliomas malignos de alto grado de tipo GBM, y así mismo en las dos últimas décadas, la radioterapia adyuvante se convirtió en el tratamiento estándar para estos pacientes, que deben recibir 60 Gy con fraccionamiento estándar con campos de irradiación limitados.

Aunado al uso de radioterapia convencional, la radioterapia conformacional es recomendada en pacientes con GBM. Este tipo de tratamiento con RT es designado directamente de estudios de imagen y el volumen blanco además del tejido normal circundante reconstruidos de manera secundaria, con este enfoque,

se puede administrar una dosis mayor al tejido tumoral sin afectación al parénquima cerebral circundante.

Igualmente otra técnica de tratamiento con RT es la intensidad modulada del haz de radiación, la cual es una forma avanzada de radioterapia en 3D conformacional basada en el método de planeación inversa, lo que indica el depósito de dosis de radiación controlada por computadora. Esta ventaja en el depósito permite el aumento de dosis al volumen tumoral protegiendo tejidos normales, y conformando el tumor de una mejor manera al utilizar múltiples haces de radiación no coplanares. Esta técnica se encuentra actualmente en proceso de investigación a nivel mundial.

3.- QUIMIOTERAPIA:

La quimioterapia adyuvante empleada de forma concomitante con radioterapia es también parte del tratamiento de pacientes con gliomas malignos. La adición de esta mejora la supervivencia a un año en el 10% de los pacientes y la supervivencia a dos años en 8.6% de acuerdo a múltiples estudios reportados en la literatura mundial.

Las nitrosureas especialmente el carmustine (BCNU) es el agente más activo; así mismo existen combinaciones de procarbazine, lomustine y vincristine que han demostrado efectividad en el tratamiento.

Igualmente la temozolamida que es una agente alquilante, ha demostrado actividad en el GBM y de acuerdo a tres estudios fase II en pacientes con recurrencia ha demostrado un aumento discreto de la supervivencia global con la que la organización europea para la investigación y tratamiento del cáncer (EORT) se encuentra llevando un estudio fase III en pacientes con GBM y la adición de dicho medicamento.

Por lo anterior en nuestro hospital el tratamiento estándar en pacientes con GBM es la radioterapia adyuvante a la cirugía, idealmente de máxima citorreducción posible sin llegar al compromiso del estado funcional posquirúrgico. La quimioterapia se encuentra en fase de investigación en el Hospital de Oncología del CMNSXXI llevándose a cabo un estudio prospectivo realizado por el Dr. Raúl Fernández González y colaboradores llamado:

Radioterapia sola vs. radioterapia más temozolamida en gliomas de alto grado.

JUSTIFICACIÓN

Partiendo de la premisa de que el Glioblastoma multiforme es el tumor primario del sistema nervioso central más frecuente y típicamente con alta agresividad y pobre pronóstico a pesar del enfoque de tratamiento actual a nivel mundial y que en nuestro medio no se cuenta con datos recientes sobre los resultados obtenidos con el esquema de tratamiento cotidiano, es necesario realizar un análisis de los mismos para poder realizar comparaciones con los estudios de tratamiento actualmente reportados en la literatura con el objetivo de evaluar nuestras decisiones de manejo.

Por lo anterior, pretendemos llevar a cabo la presente Investigación siempre con la Intención de ofrecer el mejor tratamiento a nuestros pacientes con sólidas bases en nuestros resultados y la literatura actual.

OBJETIVO

El fin de la presente revisión es identificar si el esquema de tratamiento empleado en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social impacta en el control de la enfermedad y el resultado obtenido en supervivencia global, en pacientes con Glioblastoma multiforme así como la identificación de los factores pronósticos resultantes en nuestro enfoque terapéutico relacionado a supervivencia global.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio retrolectivo, observacional, transversal y descriptivo.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1.- Pacientes con diagnóstico corroborado histopatológicamente de Glioblastoma multiforme.

2.- Pacientes sometidos a tratamiento de radioterapia en el servicio de Radio-Oncología del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional siglo XXI durante el período de tiempo comprendido de Enero de 2000 a Diciembre de 2003 y cuya información se tenga disponible en la base de datos del servicio de Radio-Oncología.

CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN

1.- Pacientes con diagnóstico clínico y/o imagenológico de Glioblastoma multiforme sin corroboración histopatológica.

2.- Pacientes con diagnóstico histopatológico de Glioblastoma multiforme no sometidos a tratamiento de radioterapia o que no concluyeron el mismo por cualquier motivo, en el periodo de tiempo comprendido entre Enero de 2000 a Diciembre de 2003.

3.- Pacientes con diagnóstico histopatológico de Glioblastoma multiforme sometidos a radioterapia, pero sin información en la base de datos de expediente electrónico del Hospital.

UNIVERSO DE TRABAJO

Pacientes con diagnóstico de Glioblastoma multiforme que hayan sido tratados en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI y que se encuentran registrados en la base de datos electrónica del hospital en el período de tiempo comprendido entre Enero de 2000 a Diciembre de 2003.

AMBITO GEOGRÁFICO

Servicio de Radio-Oncología y área de cómputo del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda de los pacientes con diagnóstico de Glioblastoma multiforme registrado en la base electrónica de datos del hospital, documentándose el nombre y número de afiliación para posterior búsqueda de los mismos en el expediente electrónico, identificándose a los pacientes con corroboración histopatológica de Glioblastoma multiforme, sometidos a radioterapia en el servicio de radio-oncología y que hayan finalizado su programa de tratamiento en el periodo de tiempo entre Enero de 2000 a Diciembre de 2003; a estos expedientes se les aplicó un cuestionario que incluye las siguientes variables: sexo, edad, método de imagen, diagnóstico utilizado, estado funcional previo a cirugía, si se les sometió a cirugía y el tipo de la misma, el estado funcional posterior a cirugía y el tratamiento adyuvante utilizado, si este fue el caso, en las modalidades de radioterapia, quimioterapia, radio y quimioterapia concurrentes; así mismo las características del tratamiento de radioterapia en cuanto a objetivo (radical o paliativo), dosis utilizada y volumen blanco, así como las características del tratamiento de quimioterapia si este fue el caso. Igualmente registramos la fecha de diagnóstico (definida como la fecha del procedimiento quirúrgico), la fecha del fin del tratamiento de radioterapia y la fecha de la última consulta así como el estado actual de los pacientes en la misma, para cálculo de la supervivencia global y el resultado del tratamiento.

RESULTADOS

En nuestro estudio encontramos 164 pacientes valorables de acuerdo a los criterios de inclusión y obtuvimos los siguientes resultados:

Cien pacientes con el diagnóstico histológico de Glioblastoma multiforme pertenecen al sexo masculino y 64 al sexo femenino.

El 65.9% de los pacientes presentaron al momento del diagnóstico una edad cronológica igual o mayor a 50 años.

Del total de pacientes revisados el 95% fue sometido a Tomografía Axial Computarizada de cráneo como método diagnóstico de imagen y solamente 8 pacientes fueron sometidos a resonancia magnética nuclear de cráneo como método primario diagnóstico.

El 61% de los pacientes presentó un adecuado estado funcional previo al procedimiento quirúrgico definido como un estado de la escala de Karnofsky igual o mayor a 70% y el 38.4% de los pacientes un estado funcional menor a dicho porcentaje.

El 100% de los pacientes fueron sometidos a un tratamiento quirúrgico, que como se ha comentado antes cumple dos objetivos primordiales:

- Diagnóstico histopatológico definitivo
- Terapéutico.

De estos, 9 pacientes fueron sometidos solo a biopsia, 115 pacientes a resección parcial, definida como una resección del tumor primario menor al 85%. Solo 40 pacientes fueron sometidos a resección total.

El estado funcional posterior al tratamiento quirúrgico fue igual o mayor a 70% en 84 pacientes y deletéreo en 48.8% restante de los individuos sometidos a cualquier tipo de tratamiento quirúrgico.

Los 164 pacientes fueron sometidos a tratamiento complementarios de los cuales el 92% recibió radioterapia adyuvante y el 8% quimio-radioterapia.

De los pacientes sometidos a radioterapia como modalidad única de tratamiento el 62.2% fueron en calidad de adyuvante, y el 37.2% en modalidad paliativa.

De los pacientes sometidos a radioterapia adyuvante el 83% recibió dosis de radiación igual o mayor a 60 Gy; y el 17% restante (19 pacientes) dosis menores; igualmente el volumen blanco de tratamiento en esta modalidad fue holocraneal más incremento con campo localizado en el 63% de los casos y solo campo localizado en el 37% restante.

En la modalidad de radioterapia paliativa la dosis total y fraccionamiento utilizado más frecuente fue de 30 Gy en 10 fracciones en el 88% de los casos, y el volumen blanco más utilizado en esta modalidad de tratamiento fue el holocraneal en 49 pacientes totales.

En cuanto al tratamiento con quimioterapia 5 pacientes fueron sometidos a tratamiento secuencial, posterior a un tratamiento con radioterapia y 7 pacientes sometidos a tratamiento concurrente con radioterapia para un total de 12 pacientes sometidos a tratamiento sistémico correspondiendo al 8% del total; en once pacientes el tratamiento citotóxico de elección fue con temozolamida.

La mediana de supervivencia encontrada en el total de nuestros pacientes fue de 7 meses, con una máxima de 51 meses y mínima de 1 mes.

En el análisis univariado únicamente la dosis de radioterapia igual o mayor de 60Gy fue estadísticamente significativo con una $p= 0.09\%$.

Sin embargo en el análisis multivariado la edad, menor de 50 años, el estado funcional posterior a cirugía en la escala de Karnofsky igual o mayor de 70% y nuevamente la dosis mayor o igual a 60Gy fueron estadísticamente significativos como causales de mejor pronóstico y supervivencia global.

CONCLUSIONES

En la revisión de la experiencia del servicio de radio-oncología del Hospital de Oncología del CMN SXXI, en el tratamiento de los pacientes con diagnóstico histopatológico de Glioblastoma multiforme, encontramos que la diferencia hombre mujer es aproximadamente de 1.5-1, francamente sin cambios en lo reportado en la literatura internacional.

Igualmente el grupo de edad más afectado fue el de mayores de 50 años de edad para un 66% del total que igualmente es el grupo etario esperado como de mayor riesgo para la presentación de dicha neoplasia.

Definitivamente como resultado de un aumento en la incidencia del GBM es el incremento en la expectativa de vida en gran parte de las sociedades del mundo, siendo la nuestra no ajena a lo anterior, así como un aumento en la disponibilidad en el uso de estudios de imagen no invasivos como la TAC y la RM ; casi universalmente la primera es el método de imagen con mayor disponibilidad para el diagnóstico de estos tumores, lo cual se refleja de manera muy importante dado que el 95% de los pacientes con GBM fueron sometidos a TAC como método único de imagen diagnóstica.

Entre los factores pronósticos más importantes en esta entidad el estado funcional reflejado en la escala de Karnofsky es fundamental, y encontramos esta variable como favorable en el 61.6% del total de casos, lo que refleja que el 100% de los pacientes pudieran ser sometidos a un tratamiento quirúrgico, y de los cuales el 24.4% sometidos a una citorreducción óptima y un 70.1% de los casos a una resección subtotal del primario, aún cuando ni uno ni otro fueron estadísticamente significativos como factores pronósticos favorables relacionados a supervivencia global en análisis uni-multivariado.

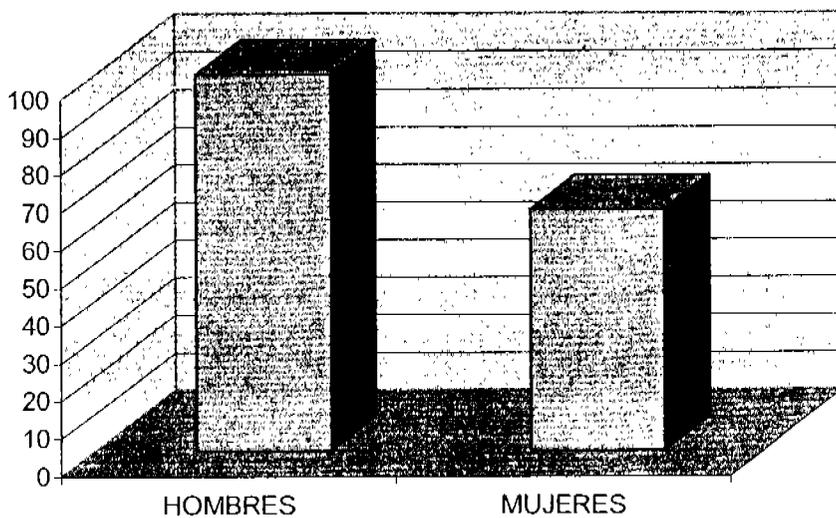
Sin embargo el estado funcional igual o mayor a 70% posterior al evento quirúrgico (51.2%) del total fue un factor pronóstico favorable estadísticamente significativo en análisis multivariado de mejoría en la supervivencia global, con una $p=0.5$.

El papel real de la quimioterapia en el tratamiento de estos pacientes se encuentra en investigación; por lo que su uso fuera de un protocolo de investigación se debe de individualizar. Como resultado de lo anterior en nuestro hospital únicamente 12 pacientes fueron sometidos a tratamiento con quimioterapia en modalidades de secuencial o concurrente, lo cual no presentó impacto en la supervivencia global, por lo que estamos de acuerdo que este no debe de ser un tratamiento estándar en el servicio de radioterapia del Hospital de Oncología hasta encontrar resultados en ensayos prospectivos comparados con el tratamiento ideal que sigue siendo el tratamiento posquirúrgico de radioterapia a campo localizado y con una dosis mínima de 60 Gy.

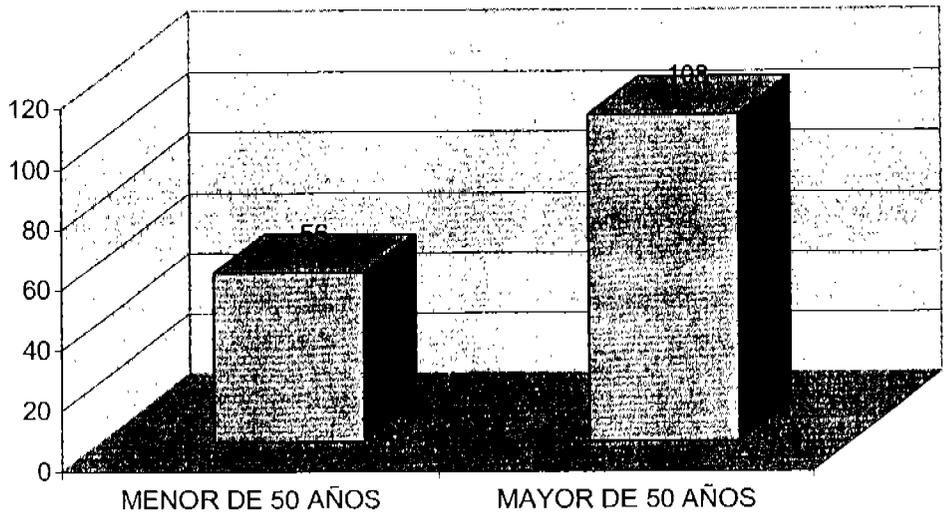
En conclusión deberemos mencionar que el GBM es un factor pronóstico adverso para supervivencia global per se, y que actualmente, aún el tratamiento quirúrgico de clorreducción óptima sin compromiso del estado neurológico posterior a la misma y de radioterapia en modalidad adyuvante a dosis óptimas tiene un impacto real favorable a la supervivencia global, siendo esta en realidad muy pobre, a nivel mundial y en nuestro medio no es la excepción, por lo que estamos totalmente abiertos a la posibilidad de realizar estudios de investigación con el fin de encontrar una terapéutica que ofrezca mayores beneficios.

Sin embargo en el servicio de radioterapia de nuestro hospital, a pesar de un enfoque de tratamiento óptimo, de acuerdo la literatura actual, esta es una enfermedad mortal, como se refleja en el hecho de que el 99% de los pacientes fallecieron antes de los dos años posteriores al tratamiento.

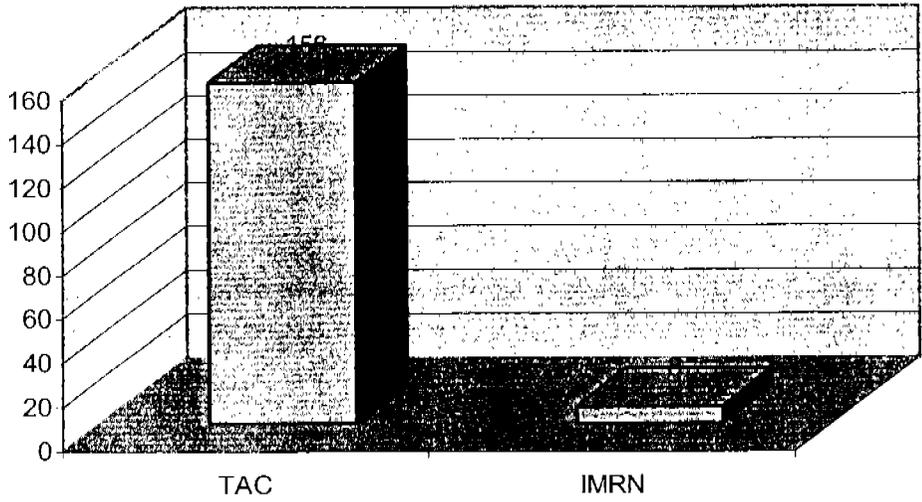
DISTRIBUCIÓN POR SEXO



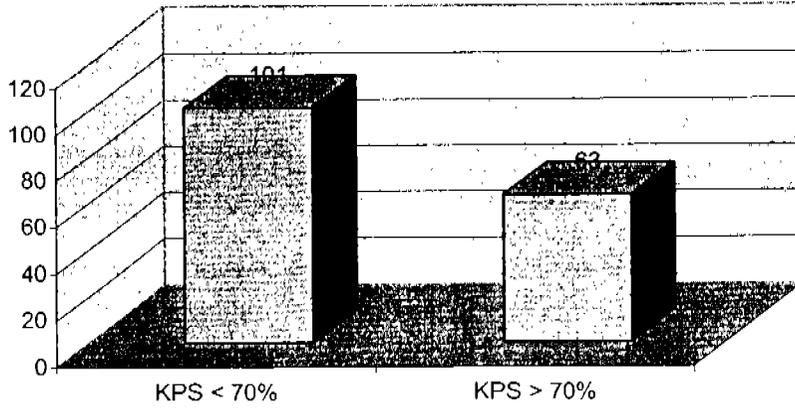
DISTRIBUCIÓN POR EDAD



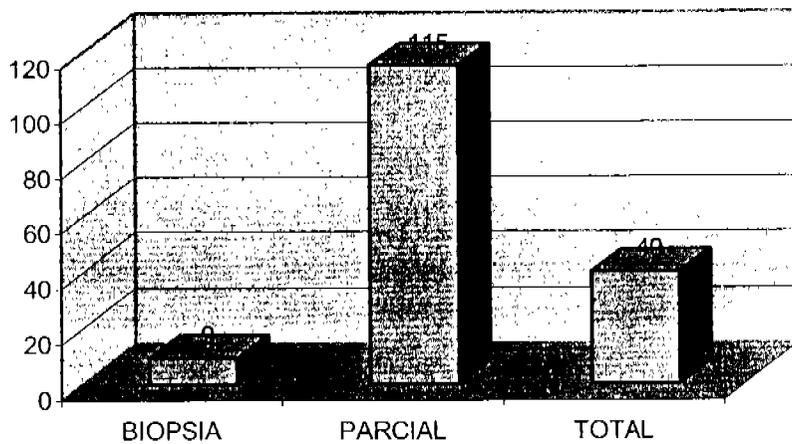
ESTUDIOS DE IMAGEN



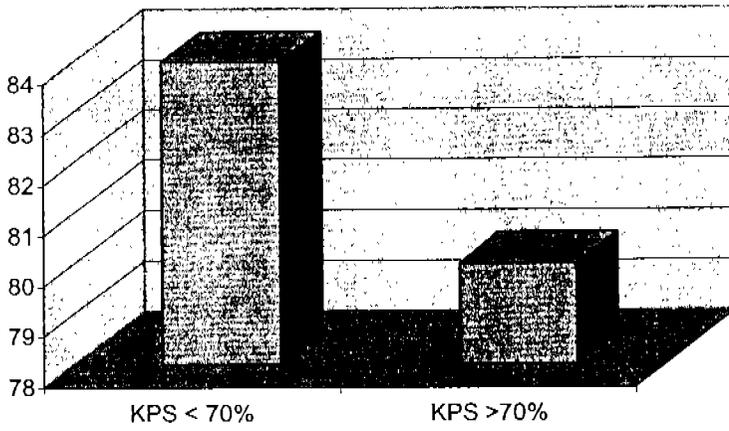
KPS PREQUIRÚRGICO



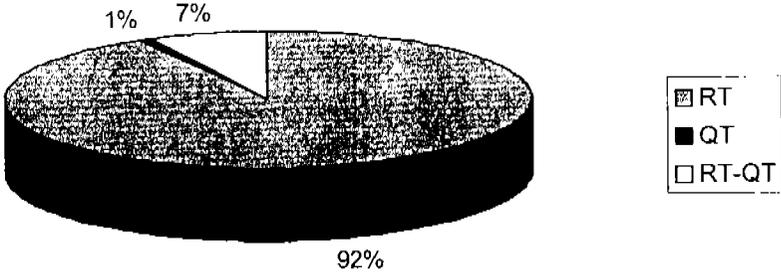
TIPO DE RESECCIÓN



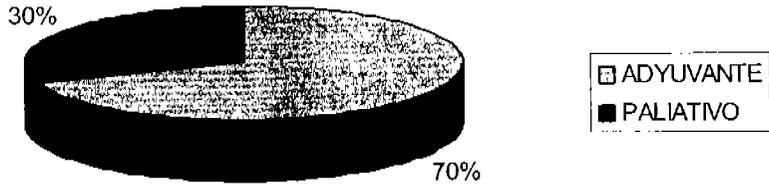
KPS POSQUIRÚRGICO



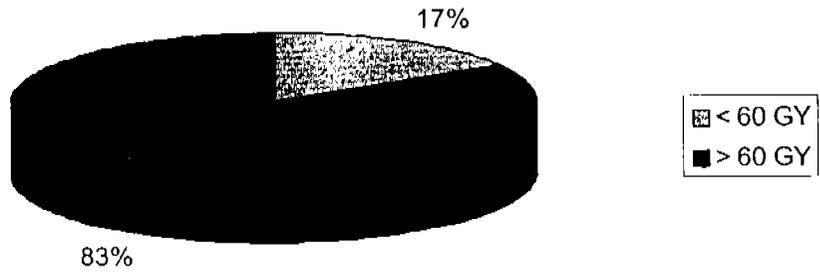
TIPO DE TRATAMIENTO ADYUVANTE



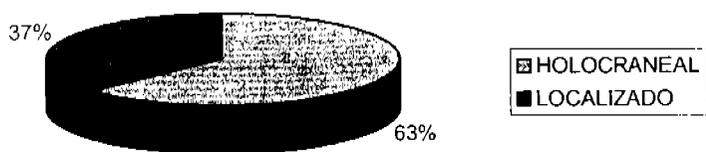
MODALIDAD DE RADIOTERAPIA



DOSIS ADMINISTRADA



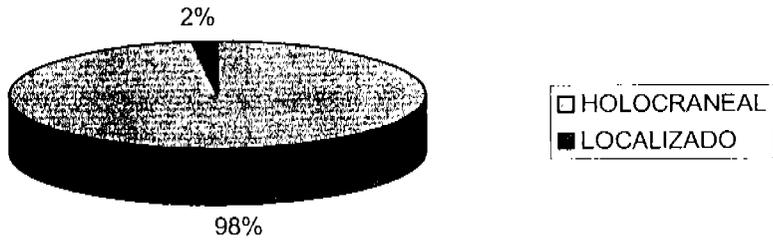
VOLUMEN BLANCO



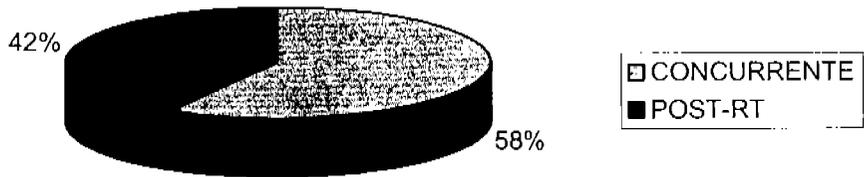
RT PALIATIVA



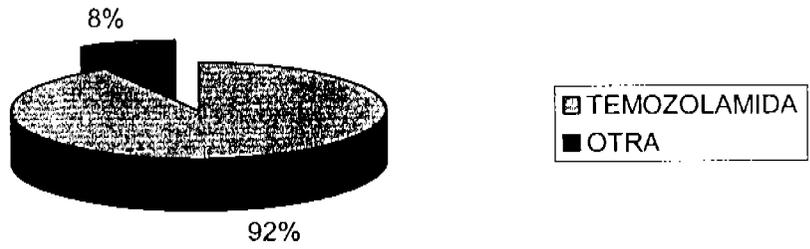
VOLUMEN EN PALIACIÓN



QUIMIOTERAPIA



FÁRMACOS



BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Registro histopatológico de neoplasias malignas. Dirección General de Epidemiología, México. 2001.
2. - Principles And Practice Of Radiation Oncology. 4th edition. Carlos A. Pérez; 2003.
3. - Clinical Radiation Oncology. 1st edition. Leonard L. Gunderson; Joel E. Tepper; 2000.
- 4.-Kumar PP, Good RR, Skultety FM, et al: Radiation induced neoplasms of the brain. . Cancer 59:1274-1282, 1987.
5. - Greenlee RT, Murray T, Bolden S, et al: Cancer Statiscs 2000. Cancer 50:7-33, 2000.
6. - Velema JP, Percy CL: Age curves of central nervous system tumor incidence in adults: Variaion in shape by histologic type. J Natl Cancer Inst 79: 623-629, 1987.
7. - Grieg NH, Rics LG, Yancik R, et al: Increasing annual incidence of primary malignant brain tumors in the cldcrly. J natl Cancer Inst 82:1621-1624, 1990.
8. - Albright AI, Paker RJ, et al: Magnetic resonance scans should replace biopsies for the diagnosis of diffuse brain gliomas. Neurosurgery 33:1029-1030,1993.
9. - Kernohan JW, Mabon RF, Svien HJ, Adson AW: A simplified classification of the gliomas. Staff Meet Mayo Clin 24:71-75, 1949.
10. - Ringertz N: Grading of gliomas. Acta Pathol Microbiol Scand 27:51-64, 1950.
11. - Daumas-Duport C, Scheithauer B, O'Fallon J, Kelly P: Grading of astrocytomas: a simple and reproducible method. Cancer 62:2152-2165, 1980.
12. - Revesz T, Scaravilli F, Coutinho H, et al: Reliability of histological diagnosis including in gliomas biopsied by image-guided stereotactic stereotactic technique. Brain 226:781-793,1993.
13. - Rey JA, Pestana A, Bello MJ: Cytogenetics and molecular genetics of nervous system tumors. Oncol Res 4:321-331, 1992.

14. - Collins VP, James CD: Gene and chromosomal alterations associated with the development of human gliomas. *Trends Genet* 11:412-415, 1995.
15. - Nelson DF, Nelson JS, Diener-West M, Weinstein AS, et al: Survival and prognosis of patients with astrocytoma with atypical or anaplastic features. *J Neurooncol* 3:99-103, 1985.
16. - Chang CH, Horton J, Schoenfeld D, et al: Comparison of postoperative radiotherapy and combined postoperative radiotherapy and chemotherapy in the multidisciplinary management of malignant gliomas. *Cancer* 52:997-1007, 1983.
17. - Simpson JR, Horton J, Scott C, et al: Influence of location and extent of surgical resection on survival of patients with glioblastoma multiforme: Results of three consecutive Radiation Therapy Oncology Group(RTOG) clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Physc* 26:239-244,1993.
- 18.-Leibel SAS CB, Pajak TF: The management of malignant gliomas with radiation therapy: Therapeutic results and research strategies. *Seminat Radia Oncol* 1:32-49, 1991.
19. - American Joint Committee on Cancer: *AJCC Cancer staging manual*, 5th ed Philadelphia, JB Lippincott, 1997. pp 281-283.
20. - Emami B, Lyman J, Brown, et al: Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21:109-122.
21. - Shapiro WR, Green SB, Burger PC, et al: Randomized trial of three chemotherapy regimens and two radiotherapy regimens in postoperative treatment of malignant glioma. *J Neurosurg* 71:1-9, 1989.
22. - Leibel SA, Shelinc GE: Radiation therapy for neoplasms of the brain. *J Neurosurg* 66:1-22,1987
23. - Prados M, Scott C, Sandler V, et al: Phase III randomized study of radiotherapy with or without PCV for the treatment of anaplastic astrocytoma: RTOG 9404. Presented at the annual meeting of the American Society of Therapeutic Radiation and Oncology, Orlando, FL. pp138, 1997.
24. - Annual meeting of the American Society of Therapeutic Radiation and Oncology, Atlanta, GA. USA 2004