



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

TITULO:

**COMPARACION DE SUPERVIVENCIA DE PACIENTES CON GLIOBLASTOMA
MULTIFORME, CON Y SIN CRANIECTOMÍA EN EL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO.**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN

NEUROCIRUGÍA

PRESENTA:

DR. JORGE MIGUEL FLORES FUENTES.

TUTOR:

DR. JULIO CÉSAR SOTO BARRAZA

ASESOR METODOLÓGICO:

DR. JOSÉ MARÍA TOVAR RODRIGUEZ

GENERACION: 2005 – 2010

MEXICO, D.F.

2010



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.

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

DR. LUÍS DELGADO REYES
JEFE DE ENSEÑANZA.

DR. JULIO CÉSAR SOTO BARRAZA.
ASESOR

AGRADECIMIENTOS

A mis Padres. Gracias por el apoyo de siempre.

A Diana.

A Pablo

A mis Maestros principalmente al Maestro Mendizabal, Gracias por la oportunidad.

INDICE

Introducción

Material y Métodos

Resultados

Discusión

Conclusiones

Bibliografía

INTRODUCCIÓN

Los glioblastomas multiformes (GBM) son los tumores cerebrales primarios más frecuentes y también los astrocitomas de mayor malignidad.

Se presenta con una incidencia de 2 a 3 casos anuales por cada 100.000 habitantes, en la mayor parte de los países europeos y EE.UU.

Tiene dos formas de presentación:

Glioblastomas primarios o de novo, que se desarrollan más rápidamente, con una historia clínica de corta duración, y glioblastomas secundarios, desarrollados mediante progresión tumoral a partir de astrocitomas de bajo grado (grado II de la OMS), o anaplásicos (grado III de la OMS).

Estas son dos entidades clínicas diferentes, que se manifiestan en pacientes de edad diferente y se desarrollan mediante rutas genéticas distintas.

- **Delimitación del problema.**

¿Es igual la supervivencia de pacientes con diagnóstico de GBM con y sin craniectomía?

Características radiológicas.

I: TC hipodensidad. RM: señal anómala no se observa efecto de masa ni refuerzo.

II: TC hipodensidad. RM: señal anómala se observa efecto de masa pero no refuerzo.

III: refuerzo complejo (refuerzo en anillo).

IV: necrosis (hipodensidad central).

El centro de la hipodensidad que se observa en la TC representa la necrosis, y el anillo de refuerzo que lo rodea es el tumor celular, se han hallado células tumorales hasta una distancia de 15 mm del anillo.

Histopatología.

Los gliomas de alto grado se clasifican en grado tres y cuatro y según Kernohan el grado 3 presenta atipia celular, mitosis y proliferación endotelial vascular.

El grado 4 presentaría además necrosis que es sinónimo de GBM

Según Daumas-Dauport el astrocitoma anaplásico presenta dos de estas características y el glioblastoma multiforme cuatro de estos criterios.

Escala de Kernohan.

1.- atipia nuclear

2.- mitosis

3.- proliferación endotelial.

4.- necrosis

Alteraciones Genéticas.

Los estudios de pérdida de heterocigosidad (LOH) constituyen el método más usado, desde el punto de vista molecular, para determinar la pérdida de material genético.

1.- Pérdida de heterocigosidad (LOH) del cromosoma 10.

2.- Alteración gen p53.

3.- Amplificación gen-EGFR. (Receptor del factor de crecimiento epidérmico)

EGFR

Los factores de crecimiento pertenecen a una familia de polipéptidos que se unen a sus correspondientes receptores y estimulan la proliferación y diferenciación celular tanto en las células normales como en las malignas.

Uno de los receptores de factores de crecimiento cuya unión a su ligando específico lleva a la proliferación celular es el EGFR cuyo gen se encuentra en el cromosoma 7 en la región 7p12 .

Liu y col detectaron amplificación de EGFR en un 49% de los glioblastomas estudiados, mientras que su frecuencia era mucho menor en los gliomas de grado III.

Schwechheimer y col estudiaron la amplificación y el reordenamiento del gen EGFR en glioblastomas, hallaron sobre-expresión de la proteína en la

gran mayoría de los casos (17 de 18 glioblastomas estudiados) y en aproximadamente el 50% de los glioblastomas tenían amplificado el gen de EGFR.

Hunter y col estudiaron 43 gliomas entre los que se encontraban 30 glioblastomas, 7 astrocitomas anaplásicos, 3 astrocitomas de bajo grado, 2 ependimomas y un oligodendroglioma, observaron que la amplificación del gen EGFR y MDM2 se hallaba limitada al grupo de los glioblastomas con una frecuencia del 40% y 10% respectivamente.

p53

La proteína p53 juega un papel crucial en el control del ciclo celular, el gen que la codifica se sitúa en el cromosoma 17q, y tiene 20 kilobases repartidas en un total de 11 exones.

La proteína p53, su función es la de un factor de transcripción capaz de activar distintos genes fundamentales en el control del ciclo celular, esta proteína responde a señales de daños en el DNA, ante los cuales detiene la progresión en el ciclo celular de dos maneras.

Deteniendo el ciclo celular en la fase G1, cuando el daño en el DNA es pequeño y puede ser reparado, aquí, la función de p53 sería impedir la división celular ante la presencia de alteraciones en las hebras de DNA que podrían generar células mutantes, que podrían suponer el inicio del desarrollo de un tumor.

Diseminación.

Los gliomas pueden diseminarse de los siguientes modos a través de la sustancia blanca:

1.- por el cuerpo calloso (CC)

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

3.- por vía circulatoria, es infrecuente.

Clínica.

Destrucción parenquimatosa, el bloqueo de la circulación del líquido cefalorraquídeo así como la compresión vascular. (Hipertensión endocraneal.)

Síntomas de los tumores cerebrales.

Tipo de Tumor

	<i>Glioma de bajo grado</i>	<i>glioma maligno</i>
Cefalea	40%	50%
Convulsiones	65-95%	15-25%
Hemiparesia	5-15%	30-50%
Alteraciones	10%	40-60%

del estado mental

Como en todos los tumores cerebrales dependiendo de la localización habrá una sintomatología específica, sin embargo, los astrocitomas malignos se caracterizan por el déficit neurológico progresivo, cefaleas acompañado de náuseas y vómitos. Un 30% de los casos presentan crisis convulsivas.

Puede haber alteraciones del estado de ánimo, cuando hay afectación del lóbulo frontal principalmente, compresión de pares craneales, deterioro brusco del nivel de conciencia por hemorragias, edema peritumoral, hidrocefalia por obstrucción del líquido cefalorraquídeo e isquemia cerebral transitoria o infartos por obstrucción vascular.

Diagnóstico Diferencial

Este habrá que realizarlo con todos las lesiones que captan contraste en anillo como son las metástasis, abscesos cerebrales y linfomas.

Tratamiento

Depende de la localización del tumor, la edad del paciente y el grado de Karnofsky, sin embargo hay tres modalidades que al combinarse mejoran la sobrevida de estos pacientes.

Cirugía, radioterapia y quimioterapia, que a su vez se pueden subdividir en:

Cirugía.

- Resección parcial, total.
- Craniotomía, craniectomía.

Radioterapia.

- Cráneo total.
- Radiocirugía.
- Braquiterapia

Quimioterapia.

Pronóstico

En 1949, J. Kernohan relaciono el pronóstico y la sobrevida de los pacientes con el grado histológico de los gliomas. En el caso del GBM es sombrío, con una sobrevida que, en la mayor parte de los casos, no excederá de los 12 meses.

El glioblastoma multiforme presenta una supervivencia media a los 2 años de aproximadamente 10%.

Planteamiento de la hipótesis.

Los pacientes con diagnóstico de GBM con craniectomía tienen una supervivencia mayor que los pacientes sin craniectomía

Hipótesis nula.

Si la craniectomía no mejora la supervivencia del GBM, no habrá diferencias entre pacientes con y sin craniectomía.

Objetivo general.

Demostrar que la supervivencia de pacientes con Glioblastoma Multiforme (GBM), con craniectomía es mayor que en los pacientes sin craniectomía, en el Hospital Juárez de México.

Material y Métodos.

Tamaño de la muestra

Ciento sesenta y un pacientes, con una población de 1080 pacientes, un nivel de confianza del 90% y un intervalo de confianza del 6%.

Diseño del estudio.

- Clínico.
- Replicativo.
- Descriptivo, no experimental.
- No controlado, observacional.
- Retrospectivo.

Variables.

- | | |
|-------------------------------------|------------------------------|
| • Independientes. | • Dependientes. |
| – Edad.
nominal | – Glasgow postqx.
ordinal |
| – Sexo.
dicotómica | – Supervivencia.
nominal |
| – Glasgow preqx.
ordinal | |
| – Grado de resección.
dicotómica | |
| – Craniectomía.
dicotómica | |

Métodos

Observacional con captura de datos retrospectiva.

Universo, 5245. Población 1080

Muestra. 161

Dos grupos, con craniectomía sin craniectomía

Técnicas aplicadas en la recolección de datos: captura directamente del expediente clínico; hallazgos de hojas quirúrgicas, reportes de resultados histopatológicos. Llenado de hojas de captura.

Análisis de resultados

Discusión.

Conclusiones.

Criterios de inclusión.

Expedientes clínicos de pacientes de ambos sexos y de cualquier edad.

Pacientes con diagnóstico preoperatorio de GBM.

Pacientes con diagnóstico histopatológico de GBM.

Pacientes operados en el periodo de enero del 2001 a diciembre del 2008.

Criterios de exclusión.

Pacientes que no cumplen con los criterios de inclusión.

Pacientes con diagnóstico de GBM que se negaron al manejo quirúrgico ofrecido.

Criterios de eliminación.

Pacientes cuyos familiares firmaron el consentimiento informado y posteriormente rechazaron continuar con el plan quirúrgico.

Técnicas de estudio.

Se utilizarán los expedientes clínicos de pacientes en el archivo clínico del Hospital Juárez de México.

Confirmación del diagnóstico en notas del expediente clínico.

Revisión del dictado quirúrgico, reporte histopatológico y notas de evolución de cada uno de los pacientes.

Llenado de hoja de recolección de datos.

Esquemas terapéuticos.

Cirugía. Parcial – Total.

Craniectomía – Craniotomía

Estudios de gabinete.

Hallazgos de imagen de resonancia magnética (IRM) y/o tomografía computada (TC) que se encuentren en el expediente clínico.

Estudios especiales.

Análisis histopatológico, emitido en el Hospital Juárez de México.

Análisis estadístico.

Análisis estadístico.

Se utilizaron dos programas estadísticos para el análisis.

Hoja electrónica Excel, para recolección de datos de las variables.

SPSS 17.0

Se dividieron las pacientes en dos grupos basados en la realización o no de craniectomía y de la supervivencia de cada uno. Se utilizaron la T de Student para comparación de medias y la grafica de cajas y bigotes.

Resultados.

Se realizó una revisión de los expedientes del archivo clínico, encontrando de Enero 2001 a Diciembre 2008, 212 expedientes con diagnóstico de Glioblastoma Multiforme, de los cuales 161 cumplieron los criterios de inclusión.

Se encontraron edades entre los 22 y 78 años, el promedio de edad para pacientes con craneotomía fue de 51 años y de 49 años en pacientes sin craneotomía.

El diagnóstico clínico más frecuente fue el de astrocitoma maligno en 118 pacientes, 20 pacientes con diagnóstico de absceso cerebral, 7 pacientes con diagnóstico de metástasis, 9 pacientes con diagnóstico de proceso parasitario, y 7 pacientes con etiología vascular hemorrágico.

Veintinueve pacientes ingresaron a cirugía con un Glasgow entre 11 y 9 puntos el resto de los pacientes tuvieron Glasgow por arriba o igual a 12 puntos.

La localización más frecuente fue el lóbulo frontal con 61 pacientes, seguida del lóbulo temporal con 55 pacientes, 30 pacientes con localización parietal y 9 pacientes con localización occipital y 3 pacientes con localización en los ganglios de la base.

Noventa y ocho pacientes se les realizó craneotomía, mientras que a 63 se les realizó craniotomía, de los pacientes con craneotomía 62 fueron hombres y 36 mujeres, a 40 hombres se les realizó craniotomía y a 23 mujeres.

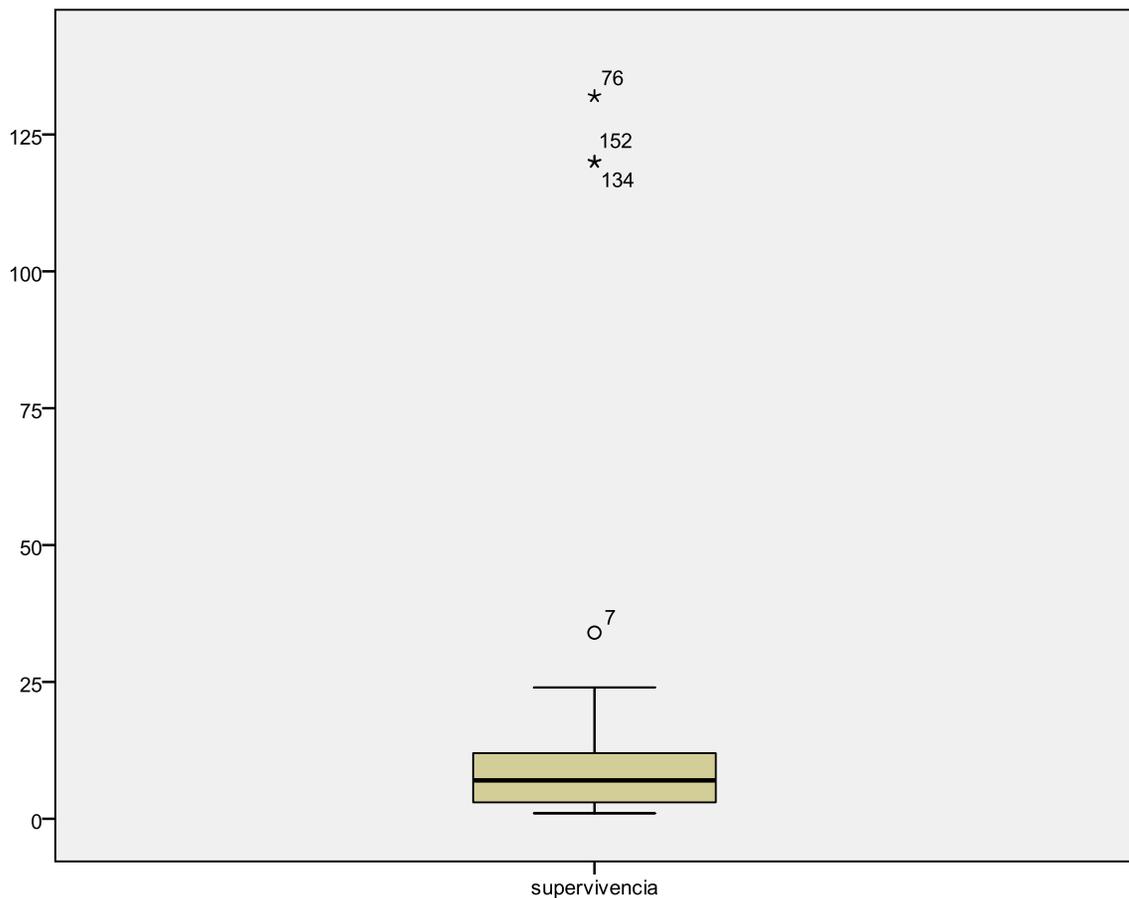
El total de pacientes con resección total macroscópica fue de 73 pacientes mientras que a 88 pacientes se les realizó resección parcial, de estos 55 fueron hombres y 33 mujeres mientras que para la categoría de resección total 47 fueron hombres y 26 mujeres.

Catorce pacientes en el grupo con craneotomía sobrevivieron 12 meses mientras que para el grupo sin craneotomía, 17 pacientes sobrevivieron solo 7 meses.

De 161 pacientes 19 se encuentran vivos de estos 13 se les realizo craneotomía y a 6 no.

Del total de los pacientes craneotomizados 50 pacientes recibieron esquema de radioterapia, y de los no craneotomizados solo 35 recibieron radioterapia.

El promedio de sobrevivida del total de pacientes fue de 12.5 meses, con 3 valores fuera de línea, por lo que se eliminaron los valores extremos.



La comparación entre la supervivencia de pacientes con craneotomía y sin craneotomía, se analizó con la prueba estadística T de Student, con n intervalo de confianza del 95 %, con una desviación estándar de 17.32, y un error estándar de 2.18, se encontró una significancia de 0.902, por lo que no es estadísticamente significativo.

Tabla 1. T de Student. Diferencia de sobrevida entre pacientes con craneotomía y sin craneotomía

	Diferencia de los pares					Significancia a 2 colas si $P < 0.05$
	Media	Desviación Estandar	Error estandar	95% Intervalo de confianza		
				Menor	Mayor	
Par 1	.26984	17.32163	2.18232	-4.09256	4.63224	.902

En el rubro de pacientes con resección total y resección parcial se obtuvo con un intervalo de confianza del 95%, con una desviación estándar de 24.88 y un error estándar de 2.9, se encontró una significancia de 0.704, por lo que no es estadísticamente significativo.

Tabla 2. T de Student. Diferencia de sobrevida entre pacientes con resección total y parcial.

	Diferencia de los pares					Significancia a 2 colas si $P < 0.05$
	Media	Desviación Estandar	Error estandar	95% Intervalo de confianza		
				Menor	Mayor	
Par 2	1.10959	24.88784	2.91290	-4.69717	6.91635	.704

Conclusión.

Como se puede observar en los resultados la sobrevida de los pacientes es mayor en el grupo de pacientes a los que se les realizó craniectomía en comparación con los que no se les realizó, resultados semejantes se observan en el grupo de resección total y parcial, la sobrevida es mayor en el grupo de pacientes con resección total.

Sin embargo en el análisis estadístico de estos grupos, no hay significancia, en la tabla 1, se realiza una comparación de la sobrevida de pacientes a los cuales se les realizó craniectomía y a los que se les realizó craniotomía, la prueba estadística T de Student nos revela que no hay significancia estadística, entre estos 2 grupos, con un intervalo de confianza de un 95 % y un error estadístico de 2.18.

Siendo el mismo caso de la comparación de la sobrevida entre el grupo de resección total y resección parcial la prueba estadística T de Student nos revela que no hay significancia estadística, entre estos 2 grupos, con un intervalo de confianza de un 95 % y un error estadístico de 2.91.

La realización de craniectomía o craniotomía, según este estudio, no influye en la sobrevida del paciente, por tal motivo la elección de uno u otro procedimiento no altera la sobrevida del paciente con Glioblastoma Multiforme.

Discusión.

La elección del tipo termino de cirugía, es decir la colocación o retiro del hueso al final de la cirugía, dependiendo de factores que influyen en la toma de esta decisión, hemorragia transoperatoria, grado de edema del tejido cerebral, por lo que este estudio intenta aclarar esta interrogante.

El manejo integral de este tipo de tumores consiste en reseca la mayor cantidad de neoplasia y la adyuvancia de la radioterapia y la quimioterapia, a pesar de los nuevos tratamientos la sobrevida de este tipo de pacientes se mantiene igual, 10% de los pacientes a los 2 años.

La sobrevida de pacientes con resección parcial según diferentes estudios es menor en comparación con la sobrevida de pacientes con resección total la graficas demuestran una mayor sobre vida.

Kernohan fue el primer autor en relacionar el pronóstico y la supervivencia de los pacientes con el grado histológico en los gliomas. Diferentes autores han comparado diversas clasificaciones intentando determinar cual es el valor pronóstico de los hallazgos histológicos.

Sin embargo el diagnosticar a un paciente un glioblastoma multiforme (G.M) supone, hasta la fecha, el aventurarle un sombrío pronóstico con supervivencias que, en la mayor parte de los casos, no excederán de los 12 meses.

Entendiendo la fisiopatología de la hipertensión intracraneal, el retirar el hueso del cráneo en un paciente que se sabe que desarrollara tarde o temprano una recidiva tumoral, aumenta el tiempo de vida libre de enfermedad, se sabe que el pronóstico es malo pese a todas las terapias complementarias que se utilicen.

Bibliografia.

1. Nader Sanai. Neural Stem Cells and the Origin of Gliomas. *New England J Med*; 2005, 353;8.
2. M. J. TAIT. Survival of patients with glioblastoma multiforme has not improved between 1993 and 2004: analysis of 625 cases. *British Journal of Neurosurgery*, October 2007; 21(5): 496 – 500.
3. Lisa M. De Agelis , M.D. Brain Tumors. *N Engl J Med*,2001: Vol. 344, No. 2.
4. William R.Shapiro MD. A Changing paradigm of glioma biology. *Hematol Oncol Clin N Am* 20; (2006): 1171-1191.
5. David N. Louis. Molecular Pathology of Malignant Gliomas. *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.* 2006. 1:97–11
6. Ammirati M, Vick N, Liao YL, et al: Effect of the extent of surgical resection on survival and quality of life in patients with supratentorial glioblastomas and anaplastic astrocytomas. *Neurosurgery* 21:201–206, 1987.
7. Hugues Duffau. Preferential Brain Locations of Low-Grade Gliomas Comparison with glioblastomas and Review of Hypothesis. *CANCER* June 15, 2004 / Volume 100 / Number 12
8. Blanshard HJ, Chung F, Manninen PH, et al: Awake craniotomy for removal of intracranial tumor: considerations for early discharge. *Anesth Analg* 92:89–94, 2001.
9. Bohinski RJ, Kokkino AK, Warnick RE, et al: Glioma resection in a shared-resource magnetic resonance operating room after optimal image-guided frameless stereotactic resection. *Neurosurgery* 48:731–744, 2001
10. Brell M, Ibanez J, Caral L, et al: Factors influencing surgical complications of intra-axial brain tumours. *Acta Neurochir* 142: 739–750, 2000
11. Burger PC, Green SB: Patient age, histologic features, and length of survival in patients with glioblastoma multiforme. *Cancer* 59: 1617–1625, 1987.
12. Laws ER, Parney IF, Huang W, et al. Glioma outcomes investigators. Survival following surgery and prognostic factors for recently diagnosed malignant glioma: data from the Glioma Outcomes Project. *J Neurosurg* 2003;99:467 – 73.
13. Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR, et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection and survival. *J Neurosurg* 2001; 95:190 – 8.

14. Leon SP, Folkerth RD, Black PM. Microvessel density is a prognostic indicator for patients with astroglial brain tumors. *Cancer* 1996;77:362- 72.
15. Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR, et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg* 2001;95:190-8.
16. Hammoud MA, Sawaya R, Shi W, Thall PF, Leeds NE. Prognostic significance of preoperative MRI scans in Glioblastoma multiforme. *J Neurooncol* 1996;27:65-73.
17. Edward R. Laws. Survival following surgery and prognostic factors for recently diagnosed malignant glioma: data from the Glioma Outcomes Project. 2003 *J Neurosurg* 99:467–473.
18. Mohammed Benzagmout. Resection of World Health Organization Grade II Gliomas Involving Broca's Area: Methodological and functional considerations. *Neurosurgery* 61:741–753, 2007.
19. Walker MD, Alexander E Jr, Hunt WE, et al. Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas: a cooperative clinical trial. *J Neurosurg* 1978;49:333-43.
20. Roger Stupp. Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma. 2005. *New England Journal Medicine*. 352;10. 987-996.