

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FUNDACIÓN CLÍNICA MEDICA SUR

**“SUPERVIVENCIA EN TUMORES GLIALES PRIMARIOS DEL SNC  
RECURRENTES O PERSISTENTES, CON TRATAMIENTO  
MULTIDISCIPLINARIO. EXPERIENCIA EN UN HOSPITAL  
UNIVERSITARIO”**

**TESIS**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
**ESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA MÉDICA**

PRESENTA  
**DR. JUAN ANTONIO MATUS SANTOS**

ASESOR DE TESIS:  
**DR. DANIEL MOTOLA KUBA**  
MEDICO ADSCRITO ONCOLOGÍA MÉDICA  
CENTRO ONCOLÓGICO “DIANA LAURA RIOJAS DE COLOSIO”  
FUNDACIÓN CLÍNICA MÉDICA SUR

CO-AUTORES DE TESIS:  
**DR. DAN GREEN RENNER**  
PROFESOR TITULAR DE ONCOLOGÍA MÉDICA  
CENTRO ONCOLÓGICO “DIANA LAURA RIOJAS DE COLOSIO”  
FUNDACIÓN CLÍNICA MÉDICA SUR

**DRA. GABRIELA ALVARADO LUNA**  
PROFESOR ADJUNTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA  
CENTRO ONCOLÓGICO “DIANA LAURA RIOJAS DE COLOSIO”  
FUNDACIÓN CLÍNICA MÉDICA SUR



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.

**Dr. Dan Green Renner**

Profesor Titular del Curso de Especialización en  
Oncología Médica  
Fundación Clínica Médica Sur

**Dr. Octavio González Chon**

Director Académico  
Fundación Clínica Médica Sur

**Dr. Daniel Motola Kuba**

Asesor de Tesis  
Oncólogo Adscrito  
Medico Adscrito Oncología Médica  
Centro Oncológico “Diana Laura Riojas de Colosio”  
Fundación Clínica Médica Sur

# Índice:

## Tabla de contenido

ÍNDICE: .....	3
ANTECEDENTES .....	4
INTRODUCCIÓN: .....	4
EPIDEMIOLOGÍA: .....	4
HISTOLOGÍA: .....	6
CLASIFICACIÓN: .....	7
OPCIONES DE TRATAMIENTO: .....	9
<i>Tumores de bajo grado</i> : .....	9
<i>Tumores de alto grado</i> : .....	12
PLANTEAMIENTO DE LA TESIS .....	14
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA: .....	14
JUSTIFICACIÓN: .....	14
HIPÓTESIS: .....	15
OBJETIVO GENERAL: .....	15
MATERIAL Y MÉTODOS .....	15
MÉTODO: .....	15
TAMAÑO DE LA MUESTRA: .....	18
CRITERIOS DE SELECCIÓN: .....	18
ANÁLISIS ESTADÍSTICO: .....	18
CONSIDERACIONES ÉTICAS: .....	19
RESULTADOS.....	19
CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN:.....	19
TIPOS Y CARACTERÍSTICAS DE LOS TRATAMIENTO RECIBIDOS: .....	20
SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN:.....	21
SUPERVIVENCIA GLOBAL: .....	21
SUPERVIVENCIA GLOBAL EN TUMORES DE ALTO GRADO: .....	22
DISCUSIÓN .....	22
CONCLUSIONES .....	25
REFERENCIAS .....	25

# **ANTECEDENTES**

## **Introducción:**

Los tumores primarios del sistema nervioso central (SNC) son un grupo heterogéneo de neoplasias que incluyen desde lesiones con bajo grado de malignidad hasta lesiones con pobre pronóstico a corto plazo. <sup>1</sup>.

Su tratamiento es complejo requiriendo idealmente de un equipo multidisciplinario para otorgar un tratamiento personalizado. El diagnóstico es basado en la histología; por lo tanto, para lograr óptimos resultados es necesaria la coordinación entre patología, oncología médica, neurocirugía y radio oncología. A pesar de los avances recientes en técnicas de neurocirugía, radioterapia y quimioterapia el pronóstico de los pacientes con tumores gliales de alto grado es malo.

## **Epidemiología:**

Se ha documentado un aumento en las tasas de incidencia de tumores primarios del SNC en países industrializados, principalmente en los ancianos<sup>2</sup>. La incidencia es mayor en las personas de raza blanca comparándola con las de raza negra. En pacientes caucásicos la incidencia de tumores en SNC en caucásicos a diferencia de personas de otras razas ha sido del 80 % de 1950 a 1994 <sup>3</sup>.

Los tumores cerebrales ocupan el 2% de todos los cáncer, sin embargo tienen una alta morbilidad y mortalidad. La incidencia reportada en los Estados Unidos de tumores primarios del SNC en adultos (mayores de 20 años) es de 24.6 por 100,000

personas-año<sup>4</sup>. Se considera que el 35.8 % son malignos. Con una tasa de mortalidad de 4.6 por 100,000 personas-año<sup>5</sup>.

En general la supervivencia en pacientes con tumores malignos primarios del SNC no ha mejorado significativamente en los últimos cincuenta años. La supervivencia global depende de la edad y el tipo histológico. Como factores de buen pronóstico se identifican ser menor de 65 años, buen estado funcional (ECOG 0 a 1) y un bajo grado histológico<sup>6, 7</sup>.

La mediana de supervivencia en tumores de bajo grado es de 5 a 7 años<sup>8</sup>; para el astrocitoma anaplásico se reporta una supervivencia global a 1 año del 47%; mientras que para el glioblastoma multiforme se reporta supervivencia a 1 año de apenas el 21 %<sup>9</sup>.

Respecto al genero; existe una mayor incidencia de tumores malignos en los hombres respecto a las mujeres que va de 8 a 5.5 casos por 100,000 personas-año, favoreciendo a las mujeres<sup>5</sup>.

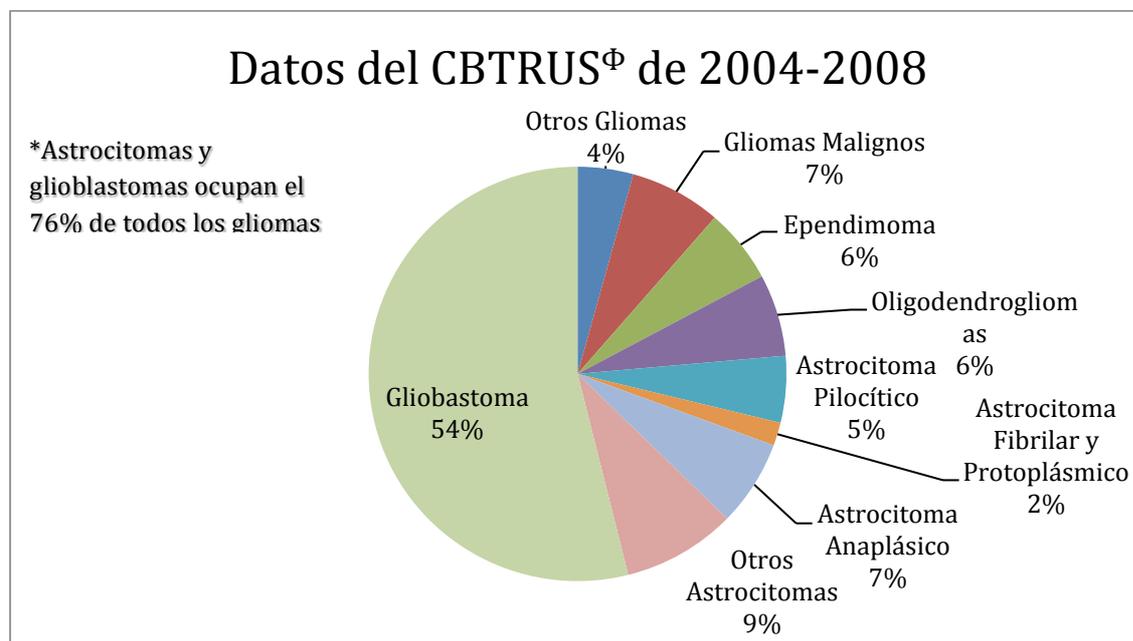
En el Glioblastoma Multiforme (GBM) la mediana de edad al diagnóstico es de 64 años, mientras que los Astrocitomas Anaplásicos (AA) la mediana de edad al diagnóstico es de 45 años<sup>10</sup>.

## Histología:

El subtipo histológico más frecuentemente reportado en tumores del SNC es el meningioma no maligno, que representa el 35 % de todos los tumores, seguido por GBM con 16 %<sup>10</sup>.

La amplia categoría de gliomas representan 30 % de todos los tumores, su distribución histológica se muestra en la Figura 1), los glioblastomas y astrocitomas en forma conjunta representan tres cuartas partes de los gliomas. El 61 % de los gliomas se desarrollan a nivel de lobulos cerebrales<sup>10</sup>.

### Distribución de todos los tumores primarios del cerebro y SNC Gliomas\* por subtipo histológico (N=89,617)



Φ CBTRUS: The Central Brain Tumor Registry of the United States, por sus siglas en inglés

## **Clasificación:**

El grado histológico es una manera de predecir la conducta biológica de una neoplasia. En el escenario clínico el grado de un tumor es un factor clave en la elección del tratamiento, particularmente en la necesidad de utilizar radioterapia adyuvante y protocolos específicos de quimioterapia. Desde la primera publicación en 1979 de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de tumores del SNC se ha incluido un sistema de calificación que es “una escala de malignidad”.

- *Grado I* son lesiones que generalmente incluyen tumores con bajo potencial proliferativo y la posibilidad de cura solo con cirugía.
- *Grado II* muestran cierto grado de atipia y generalmente tienen naturaleza infiltrativa. A pesar del bajo nivel de proliferación la tasa de recurrencia es alta. Varios tumores tipo II tienden a progresar a alto grado de malignidad (ej. Astrocitoma difuso de bajo grado que se transforma a astrocitoma anaplásico).
- *Grado III* esta reservado a lesiones con evidencia histológica de malignidad, que incluye la atipia nuclear y actividad mitótica.
- *Grado IV* son lesiones citológicamente malignas, con atipia, actividad mitótica, proliferación micro vascular y tendencia a la necrosis; frecuentemente asociadas con rápida evolución pre o postquirúrgica y desenlace fatal. Aunque no es una característica esencial la extensa infiltración de tejidos que la rodean y la propensión a diseminación craneoespinal las caracterizan<sup>11</sup>.

## Grados de tumores del SNC por la OMS<sup>11</sup>

<b>Tumores astrocíticos</b>	I	II	III	IV
Astrocitoma subependimario de células gigantes	*			
Astrocitoma pilocítico	*			
Astrocitoma pilomixóide		*		
Astrocitoma difuso		*		
Xantoastrocitoma pleomórfico		*		
Astrocitoma anaplásico (AA)			*	
Glioblastoma multiforme (GBM)				*
Glioblastoma de células gigantes				*
Gliosarcoma				*

### **Tumores oligodendrogiales**

Oligodendroglioma		*		
Oligodendroglioma anaplásico			*	

### **Tumores oligoastrocíticos**

Oligoastrocitoma		*		
Oligoastrocitoma anaplásico			*	

### **Otros tumores neuroepiteliales**

Glioma angiocéntrico	*			
Gliomas coroides del tercer ventrículo		*		

### **Tumores ependimarios**

Subependimoma	*			
Ependimoma mixopapilar	*			
Ependimoma		*		
Ependimoma anaplásico			*	

Basados en diferencias en la patogénesis molecular y su historia natural los GBM pueden clasificarse como primarios o secundarios. Los tumores primarios son la variante más común se originan de *novo* en adultos mayores con un perfil que incluye la amplificación y mutaciones del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR), pérdida de la heterocigosidad del cromosoma 10q, mutaciones en PTEN y deleciones en p16. Los glioblastomas secundarios son mucho mas raros, evolucionan de gliomas de bajo grado y se presentan mas frecuentemente en pacientes mas jóvenes. Las anormalidades genéticas típicas incluyen mutaciones en p53, sobreexpresión del PDGF, anormalidades en p16 y pérdida de la heterocigosidad de 10q.

### **Opciones de tratamiento:**

#### **Tumores de bajo grado.**

Una vez que se cuenta con el diagnóstico histopatológico se recomienda, de ser posible realizar una resección completa de la lesión: el análisis volumétrico de la lesión en el preoperatorio y postoperatorio ha mostrado correlación con el tiempo a la recurrencia y la probabilidad de transformación maligna. Un estudio con una mediana de seguimiento de 41.7m (meses) encontró que en tumores tratados con cirugía y radioterapia adyuvante con un volumen preoperatorio  $< 10 \text{ cm}^3$  no existieron recurrencias; en los tumores con volúmenes preoperatorios de  $10\text{--}30 \text{ cm}^3$  el porcentaje de recurrencias fue de 15.8%, con un tiempo a la progresión de 56 meses, y los tumores con volumen  $> 30 \text{ cm}^3$  el porcentaje de recurrencias fue del 40%, todos los pacientes tuvieron progresión a un mayor grado histológico en 30 meses. En los pacientes en los que únicamente se logro una resección  $<50\%$  del

volumen tumoral el porcentaje de recurrencia fue del 40%, todas con tumores de mayor grado con una mediana de tiempo a la progresión de 22 meses; en los que se logro una resección del 50-89% del volumen tumoral tuvieron una probabilidad de recurrencia del 29.4% (el 17.6% a una histología de mayor grado) y una mediana a la progresión de 36 meses; en los que se logro una resección del 90 – 99% tuvieron un porcentaje de recurrencia del 16.7% (el 8.3% a un mayor grado histológico) con una mediana de tiempo a la progresión de 63 meses; los que se resecaron al 100 % no mostraron recaídas. Finalmente respecto al volumen postoperatorio cuando fue de 0 cm<sup>3</sup> no existieron recaídas; volúmenes menores a 10 cm<sup>3</sup> el porcentaje de recaídas fue de 17.4% (el 4.3% a un mayor grado histológico) con una mediana de tiempo a la progresión de 50 m y los que presentaron volúmenes > a 10 cm<sup>3</sup> recayeron en el 45.5% (todos a un mayor grado histológico) con una mediana de tiempo a la progresión de 30 meses. <sup>12</sup>

En un estudio pequeño retrospectivo se demostró que los pacientes con enfermedad de bajo grado no requerían inicio inmediato de tratamiento ya que esto no impactaba en la supervivencia<sup>13</sup>, sin embargo estos datos requerirían ser valorados en un estudio prospectivo aleatorizado.

El estudio multicéntrico EORTC 22845<sup>14</sup>, se aleatorizaron 311 pacientes con gliomas de bajo grado a observación (tratados hasta la progresión de la enfermedad) o radioterapia convencional adyuvante posterior a tratamiento quirúrgico. La dosis de RT fue de 54 Gy fraccionado en dosis diarias, cinco veces a la semana por 6 semanas. Con una mediana de seguimiento de 5 años el grupo que recibió RT temprana mostró una mejoría significativa en la supervivencia libre de

progresión que fue de 5.4 años Vs 3.4 años en el grupo de tratamiento tardío RR 0.59 (IC 95%; 0.45 – 0.77; P=<0.0001) sin mejoría en la supervivencia global (SG) que fue de 7.4 años en el grupo de tratamiento temprano y 7.2 años en el grupo de tratamiento tardío RR 0.97 (IC 95%; 0.71-1.34; p=0.872). Por lo que observación y radioterapia diferida puede ser justificada sin impactar negativamente la supervivencia global. Philippon y cols<sup>15</sup> en otro estudio encontraron que los pacientes mayores de 40 años con resección parcial de la enfermedad se beneficiaban del tratamiento con RT adyuvante, comparándola con observación aumentando la SG a 3 años de 25% a 50%<sup>15</sup> (P <0.05).

Otro estudio del EORTC 22844<sup>16</sup> aleatorizó 379 pacientes a dosis bajas de RT (45 Gy) o dosis altas (59.4 Gy) a campos localizados sin que encontrara diferencias en la supervivencia a 5 años 58% (45 Gy) y 59% (59.4 Gy), respectivamente. En un reporte posterior de este estudio se encontró menor nivel funcional, mayor fatiga, debilidad e insomnio en pacientes que recibieron dosis altas de RT, lo que impactó negativamente en la calidad e vida de los pacientes<sup>17</sup>.

Otro estudio en el que se utilizó radiocirugía en tumores menores de 3 cm, reportó con una mediana de seguimiento de 27.6 meses, en astrocitomas grado I tasas de repuesta del 50% y la tasa de control del 91.7%; en astrocitomas grado II las tasas de respuesta fueron del 46.2% y tasas de control del 87.2%, lo que sugiere que puede tratarse de una opción viable de tratamiento, en tumores inaccesibles y con pocos efectos adversos<sup>18</sup>.

Actualmente, no existen pruebas concluyentes que hayan demostrado beneficio de la quimioterapia neoadyuvante o adyuvante a la radioterapia en pacientes con gliomas de bajo grado en adultos<sup>19</sup>.

### **Tumores de alto grado.**

El tratamiento de estos pacientes debe de incluir un grupo multidisciplinario que determine la mejor estrategia, incluyendo a los médicos oncólogos, radio-oncólogos y neurocirujanos.

Se recomienda como tratamiento inicial a la cirugía, teniendo como objetivo la resección total de la lesión; si esto no es posible, para que exista un beneficio en la supervivencia se requiere remover más del 90% de la lesión, (idealmente mas del 98%, logrando con esto una mediana de SG de 13 m Vs 8.8 m) y procurar volúmenes residuales menores a 10 cm<sup>3</sup>; con esto se obtiene tejido suficiente para el análisis de patología y mejor supervivencia<sup>20, 21</sup>.

No es inusual que los pacientes tengan resecciones de repetición posterior a la biopsia o a cirugías subtotaes.

Se continua el tratamiento con RT a dosis de 60 Gy, el campo objetivo incluye las áreas de reforzamiento por el tumor, el área de edema que rodea el tumor sin reforzamientos y un margen de 2 cm. Estudios clínicos que utilizaron esquemas alternativos de RT (hiperfraccionada o acelerada) combinadas con QT, no han demostrado un incremento en la supervivencia sobre el tratamiento con RT conformacional fraccionada<sup>22, 23</sup>.

El tratamiento adyuvante posterior a la RT con quimioterapia incrementa el tiempo a la progresión y la supervivencia global. Los agentes utilizados incluyen la combinación de procarbazona / lomustina / vincristina (PCV) o 6-thioguanina / carmustina (6TG + BCNU). La temozolamida es un nuevo agente alquilante oral que ha mostrado buena actividad en contra del AA y GBM y con efectos tóxicos menores a la combinación de PCV.

Recientemente un estudio de fase III aleatorizado a 573 pacientes a tratamiento con RT conformacional estándar (60 Gy en 30 fracciones) o al tratamiento concomitante con RT conformacional estándar más QT con temozolamida (75 mg/m<sup>2</sup>/día) seguida de adyuvancia por 6 meses con temozolamida (150 – 200 mg/m<sup>2</sup>/día por 5 días cada 28 días). El grupo que recibió la combinación con temozolamida tuvo una mejoría significativa en la supervivencia libre de progresión (SLP) de (7.2 Vs 5.0 m) RR 0.63 (IC 95%; 0.52 a 0.75; P<0.001), la mediana de supervivencia fue de (15 Vs 12 m) y la supervivencia a 2 años de (26 Vs 8 %)<sup>24</sup>.

En el 2009 fue aprobado el uso de bevacizumab combinado con irinotecan, posterior a la recaída de tumores de alto grado; resultado de un estudio fase II, multicéntrico en el que 167 pacientes fueron aleatorizados a bevacizumab solo o combinado con irinotecan, teniendo como objetivo primario la SLP a 6 meses y la tasa de respuestas objetivas. La SLP fue del 42.6% y 50.3% en el grupo de bevacizumab solo respecto a la combinación; las tasas de respuesta objetiva fueron 28.2% y 37.8%, respectivamente; la MSG fue de 9.2 meses y 8.7 meses, respectivamente<sup>25</sup>.

Por lo que la combinación se ha utilizado ampliamente en los últimos años como tratamiento de rescate.

## **PLANTEAMIENTO DE LA TESIS**

### **Planteamiento del problema:**

Considerando la alta tasa de mortalidad de estos tumores, y el impacto aislado en la supervivencia de los distintos tratamientos de esta enfermedad. El tratamiento multidisciplinario tiene un importante potencial en incrementar la supervivencia, sin embargo a pesar del tratamiento multidisciplinario la gran mayoría de los tumores gliales no son curables.

Por lo que conocer y reportar la supervivencia de los pacientes atendidos en este Centro Oncológico tratados de forma multidisciplinaria resulta de interés.

### **Justificación:**

Es importante determinar el impacto de esta estrategia de tratamiento en la supervivencia debido a los altos costos de la misma. Basados en los resultados podremos justificar una conducta de tratamiento en nuestro centro y podrán servir de referencia para otros centros o políticas de salud nacionales.

### **Hipótesis:**

Dado el beneficio del tratamiento adyuvante con quimiorradioterapia al compararlo con la radioterapia sola en los pacientes con tumores gliales, y su tendencia a la recurrencia por su patrón infiltrante en el tejido cerebral. Resulta importante conocer si el beneficio obtenido con el tratamiento multidisciplinario que incluya la cirugía con Gamma Knife al detectar una recidiva temprana evitando los riesgos de la cirugía convencional; contribuye a un mayor beneficio en la supervivencia de los pacientes, en la morbilidad.

### **Objetivo General:**

Principal: Conocer la supervivencia de los pacientes con tumores gliales que son manejados con tratamiento multidisciplinario en el Hospital Medica Sur.

Secundario: Comparar nuestra supervivencia con la reportada en la literatura; así como establecer una conducta de tratamiento en esta institución.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **Método:**

Se realizó un estudio descriptivo, serie de casos longitudinales en el Centro Oncológico Diana Laura Riojas de Colosio del Hospital Medica Sur.

Se revisaron los expedientes de manera retrospectiva de pacientes con tumores primarios del SNC diagnosticados entre los años 2002 y 2012:

- Número de expediente

- Teléfono del paciente
- Genero
  - Hombre, mujer
- Edad al diagnóstico
- Estado funcional (ECOG)
  - 0,1,2,3,4,5.
- Histología
  - Glioblastoma multiforme, astrocitoma anaplásico, astrocitomas grado 2, astrocitomas grado 1, meduloblastoma.
- Fecha del diagnóstico
- En relación al tratamiento
  - Fecha de cirugía
  - Procedimiento realizado para la obtención de tejido y análisis patológico
  - Enfermedad residual
  - Tratamiento con temozolamida concomitante
  - Tratamiento con temozolamida adyuvante
  - Tratamiento solo con radioterapia
  - Intensión del tratamiento concomitante (adyuvante o curativo)
  - Fecha de inicio tratamiento concomitante
  - Fecha de termino tratamiento concomitante
  - Fecha inicio tratamiento adyuvante
  - Fecha de termino tratamiento adyuvante
  - Tratamiento con irinotecan / bevacizumab
  - Fecha de inicio irinotecan / bevacizumab

- Fecha de termino irinotecan / bevacizumab
  - Recibió otros medicamentos
  - Fecha segunda cirugía
  - Fecha de cirugía Gamma Knife (uno procedimiento)
  - Fecha de cirugía Gamma Knife (dos procedimientos)
- Respecto a recurrencias
  - Se presento: Si o No
  - El número de recurrencias
  - Fecha recurrencia uno, dos, tres y cuatro
- Supervivencia
  - Muerto
  - Fecha de muerte o última visita
- Complicaciones
  - Sangrado en SNC
  - Presencia de crisis convulsivas
  - Utilizó DFH
  - Utilizó esteroides
- Toxicidad:
  - Nausea por temozolamida
  - Neutropenia por temozolamida
  - Alteración de pruebas de función hepática por temozolamida
  - Diarrea por irinotecan
  - Hipertensión por bevacizumab
  - Sangrados por bevacizumab

### **Tamaño de la muestra:**

Incluiremos a los pacientes atendidos en este Centro Oncológico de Enero 2002 a Mayo 2012 con diagnósticos de tumores de origen glial como astrocitoma y glioblastoma multiforme. Se excluyeron a los pacientes que acudieron en una sola ocasión.

### **Criterios de selección:**

Criterios de inclusión:

- Pacientes tratados en el Centro Oncológico Integral Diana Laura Riojas de Colosio en el Hospital Medica Sur.
- Diagnóstico histológico de tumores gliales
- Información completa de su evolución y estado actual

Criterios de exclusión:

- Expediente incompleto
- Desconocimiento del estado actual del paciente
- Pacientes que acudieron en una sola ocasión.

### **Análisis estadístico:**

Para la descripción de las características de los pacientes se utilizó estadística descriptiva (media y desviación estándar). Todos los eventos se calcularon desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha del evento. La supervivencia global y libre de progresión se calcularon utilizando métodos con tablas de vida estándar. Las diferencias entre variables categóricas se calcularon utilizando los métodos de Chi-

cuadrada obteniendo razón de momios con intervalo de confianza del 95 % y considerando una P significativa <0.05. Las diferencias en supervivencia se calcularon utilizando modelos de regresión de Cox. Todos los análisis fueron con el programa estadístico SPSS versión 20.0 (Chicago, Illinois).

### **Consideraciones éticas:**

Todos los procedimientos se realizaron de acuerdo con lo estipulado en el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Por ser un estudio retrospectivo de revisión de expedientes, sin intervención con el paciente se clasifican en el título segundo, Capítulo único, artículo 17, sección I, clasificándose como investigación sin riesgo. No requiere consentimiento informado.

## **RESULTADOS**

### **Características generales de la población:**

El total se incluyeron 28 pacientes con promedio de edad de  $50.5 \pm 16.2$  años. Por género 19 fueron hombres (67.9%) y 9 fueron mujeres (32.1%); el 60.7% tenía un ECOG inicial de 0, el 32.1% tenía un ECOG de 1 y solo el 7.1% tenía un ECOG de 2.

Por histología 11 pacientes (39.3%) se diagnosticaron con GBM, 12 pacientes (42.9%) con AA y solo 5 pacientes (17.9%) con astrocitomas grado 2.

### **Tipos y características de los tratamiento recibidos:**

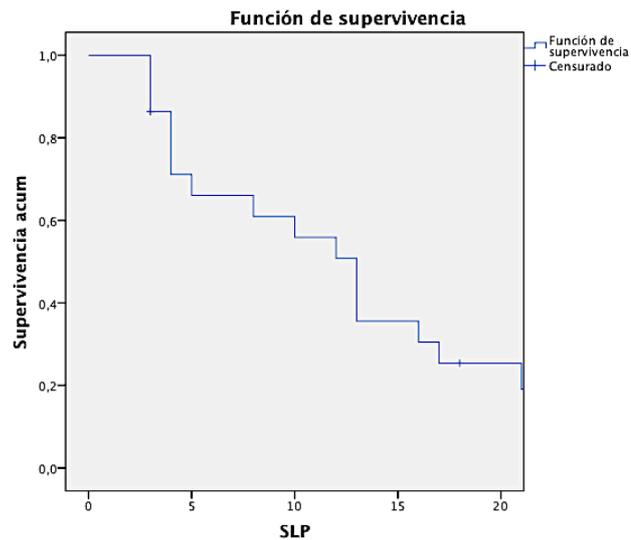
De los 28 pacientes para su diagnóstico se realizaron en 13 de ellos biopsia de la lesión (46.4%), en 14 se realizó cirugía (50.0%) y solo un paciente se diagnóstico por las características de imagen de la lesión, dado sus malas condiciones no fue posible llevarlo a un procedimiento invasivo. De los pacientes llevados a cirugía en el 17.9% de ellos (n=5) no existió evidencia de enfermedad residual, mientras que en el 46.4% (n=13) existió evidencia de enfermedad residual.

Con respecto al tratamiento, 22 pacientes que representaron el 78.6% recibieron tratamiento concomitante con quimiorradioterapia, 15 pacientes que representaron el 53.6% recibieron solo temozolamida adyuvante y solo 5 pacientes que representaron el 17.9% recibieron solo tratamiento con radioterapia. Del tratamiento concomitante 14 pacientes lo recibieron como tratamiento adyuvante (50%) y 9 pacientes como tratamiento con intento curativo (32.1%).

Durante su tratamiento 19 pacientes progresaron (67.9%); de estos el 46.4% (n=13) progreso en una ocasión, el 17.9% (n=5) en dos ocasiones y el 3.6% (n=1) en tres ocasiones. En total 11 pacientes fueron tratados con cirugía Gamma Knife (39.3%); los que requirieron una segunda cirugía con Gamma Knife fueron 2 pacientes (7.1%). Los que requirieron tratamiento con Irinotecan + Bevacizumab de rescate fueron 11 pacientes (39.3%).

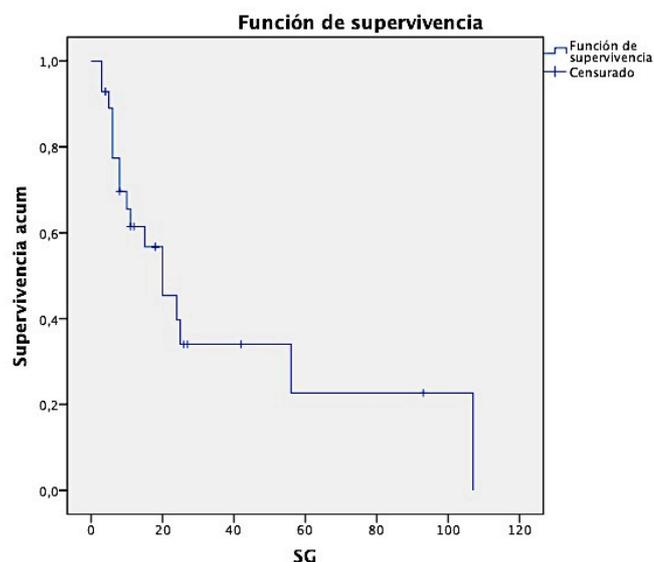
### Supervivencia libre de progresión:

La mediana de SLP fue de 13 meses (IC 95%; 9.89 – 16.10). La supervivencia libre de progresión a 6 m fue del 34 %, a 12 m del 49.2%, a 18 m de 74.6% y a 24 m del 87.3%.



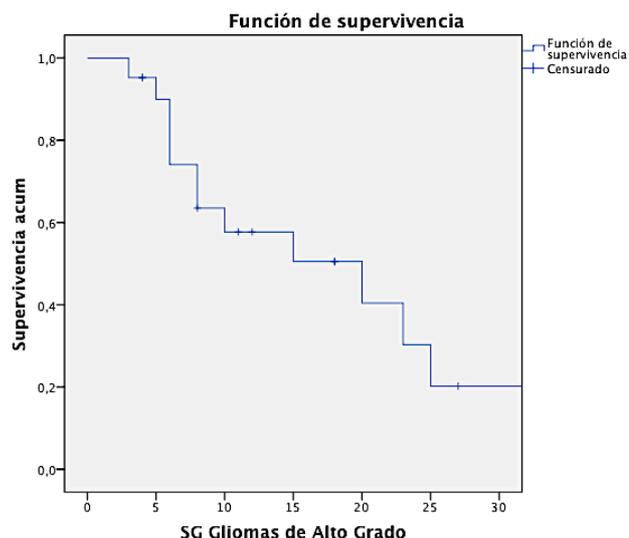
### Supervivencia global:

Considerando todos los pacientes independientemente de los grados histológicos obtuvimos una mediana de supervivencia global de 20 m (IC 95%; 8.8 – 31.1). La supervivencia a 6 m fue del 77.4 %, a 12 m 61.4%, a 18 m de 56.7% y a 24 m 39.7%.



## Supervivencia Global en tumores de alto grado:

Analizando la supervivencia global en tumores de alto grado (III y IV) encontramos una mediana de 20 m (IC 95%; 5.03 – 34.9). Con supervivencias a 6 m de 74.1%, a 12 m de 57.7%, a 18 m de 50.5, y a 24 m de 30.3m.



## DISCUSIÓN

Los tumores primarios de SNC de origen glial han demostrado pobre pronóstico con baja supervivencia. Los primeros reportes de tratamiento multidisciplinario (cirugía, radioterapia y quimioterapia) datan de la década de los 70's con medianas de SG de 17 meses<sup>26</sup>.

Los pacientes que presentan progresión de la enfermedad posterior a un tratamiento con intento curativo son candidatos a terapia de rescate si su estado funcional es adecuado. Se consideran como opciones de tratamiento la cirugía, la quimioterapia

y la radio cirugía. En general la RM con contraste, la espectroscopia y el PET-CT ayuda a distinguir entre sospecha de recaída o progresión y la presencia de radio necrosis. Sin embargo la re-escisión es la única que permite confirmar estos diagnósticos.

Las tasas de respuesta global a quimioterapia en gliomas recurrentes en la década de los 90's era del 9%<sup>9</sup>, la mediana de SLP reportada de 10 semanas y la mediana de SG de 30 semanas. Las mayores supervivencias globales reportadas, superiores a 5 años, eran en los pacientes en los que se lograba una resección completa de la enfermedad, los que recibieron RT a dosis de 60 Gy y tratamiento con quimioterapia basada en temozolamida.

Varios estudios han demostrado eficacia de tratamiento de segunda línea posterior a falla de tratamiento con temozolamida y nitrosureas con terapia biológica como dosis altas de ácido trans-retinoico<sup>27</sup> y bevacizumab. Otros agentes citotóxicos que han demostrado efectividad en estos pacientes incluyen el irinotecan, cabroplatino y etopósido<sup>28</sup>.

La combinación de bevacizumab e irinotecan: ha demostrado tener una SLP a 6 meses del 50.3% a comparación del 42.6% en el grupo de bevacizumab como monodroga. Las tasas de respuesta objetiva fueron del 37.8% y 28.2% respectivamente; la MSG fue de 8.7 meses y 9.2 meses, respectivamente<sup>25</sup>.

En un estudio en el que se incluyeron 11 pacientes con diagnóstico de glioblastoma multiforme se evaluó la eficacia y seguridad de la cirugía gamma knife por

estereotaxia de salvamento posterior al tratamiento inicial multidisciplinario, seguida por bevacizumab combinado con quimioterapia (irinotecan (n=9) o temozolamida (n=1) y un solo paciente recibió bevacizumab) comparados con 44 pacientes que solo recibieron cirugía gamma knife sin tratamiento adyuvante: Reportaron una mediana de 17.2 meses desde el diagnóstico inicial hasta la cirugía de rescate. En el grupo que recibió tratamiento adyuvante la MSLP fue de 15 meses; la SLP a 6 meses y un año fueron de 73% y 55 % respectivamente. La MSG fue de 18 meses (IC 95%, 10.1 - 25.7) y la SG a 1 año fue del 73 %. Respecto al grupo que no recibió adyuvancia existió diferencia significativa en la SLP (15 m Vs 7 m, P=0.035) y en la SG (mediana de 17.9 Vs 12.2 meses, P=0.005)<sup>29</sup>.

La experiencia reportada en otros centros especializados en el tratamiento del glioblastoma multiforme con tratamiento multidisciplinario (Cirugía seguida de quimiorradioterapia concomitante con temozolamida seguida de temozolamida hasta completar 6 meses) en el que se revisó la evolución de 86 pacientes. Se logró una resección completa en el 20 % de los pacientes, la mediana de SLP fue de 7.0 m y la mediana de SG fue de 13 m<sup>30</sup>; los parámetros que impactaron de forma significativa en la SLP y SG fueron el estado funcional postquirúrgico, la extensión de la resección y el apego al tratamiento.

Los resultados obtenidos del tratamiento multidisciplinario (cirugía con intento de resección completa, quimiorradioterapia concomitante, temozolamida adyuvante, cirugía de rescate ya sea por vía abierta o radio cirugía con Gamma Knife) en este Centro Oncológico en tumores de alto grado nos han permitido obtener una

mediana de supervivencia global de 20 meses, que demuestra ser ligeramente mayor a otras series reportadas.

Lo que nos permite mantener al tratamiento multidisciplinario como una conducta terapéutica en este Centro Oncológico, en este tipo de tumores.

## **CONCLUSIONES**

El tratamiento multidisciplinario proporciona las mayores tasas de supervivencia global en los pacientes con tumores gliales de alto grado. Se debe de considerar esta estrategia de tratamiento como un estándar en los centros en que se cuente con los recursos humanos y tecnológicos para ello.

## **REFERENCIAS**

1. Louis DN. Molecular pathology of malignant gliomas. *Annu Rev Pathol.* 2006; 1: 97-117.
2. Modan B, Wagener DK, Feldman JJ, Rosenberg HM, Feinleib M. Increased mortality from brain tumors: a combined outcome of diagnostic technology and change of attitude toward the elderly. *Am J Epidemiol.* 1992; 135(12): 1349-57.
3. Davis DL AA, Hoel D, Percy C. Is brain cancer mortality increasing in industrial countries? *Am J Int Med.* 1991; 19(4): 421.

4. Kohler BA, Ward E, McCarthy BJ, Schymura MJ, Ries LA, Ehemann C, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2007, featuring tumors of the brain and other nervous system. *J Natl Cancer Inst.* 2011; 103(9): 714-36.
5. Ries LAG EM, Kosary CL, Hankey BF, Miller BA, Clegg L, Mariotto A, Feuer EJ, Edwards BK (eds). *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2001*, National Cancer Institute. Bethesda, MD, [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2001/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2001/), 2004. p. [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2001/results\\_single/sect\\_01\\_table.04\\_2pgs.pdf](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2001/results_single/sect_01_table.04_2pgs.pdf).
6. Davis FG, Freels S, Grutsch J, Barlas S, Brem S. Survival rates in patients with primary malignant brain tumors stratified by patient age and tumor histological type: an analysis based on Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) data, 1973-1991. *J Neurosurg.* 1998; 88(1): 1-10.
7. Wen PY, Fine HA, Black PM, Shrieve DC, Alexander E, 3rd, Loeffler JS. High-grade astrocytomas. *Neurol Clin.* 1995; 13(4): 875-900.
8. Rees JH. Low-grade gliomas in adults. *Curr Opin Neurol.* 2002; 15(6): 657-61.
9. Wong ET, Hess KR, Gleason MJ, Jaeckle KA, Kyritsis AP, Prados MD, et al. Outcomes and prognostic factors in recurrent glioma patients enrolled onto phase II clinical trials. *J Clin Oncol.* 1999; 17(8): 2572-8.
10. Report CS. Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2004-2008: Central Brain Tumor Registry of the United States; February 2012.
11. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol.* 2007; 114(2): 97-109.

12. Berger MS, Deliganis AV, Dobbins J, Keles GE. The effect of extent of resection on recurrence in patients with low grade cerebral hemisphere gliomas. *Cancer*. 1994; 74(6): 1784-91.
13. Recht LD LR, Smith TW. Suspected low-grade glioma: is deferring treatment safe? *Annals of Neurology*. 1992; 31(4): 431-6.
14. van den Bent MJ, Afra D, de Witte O, Ben Hassel M, Schraub S, Hoang-Xuan K, et al. Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomised trial. *Lancet*. 2005; 366(9490): 985-90.
15. Philippon JH, Clemenceau SH, Fauchon FH, Foncin JF. Supratentorial low-grade astrocytomas in adults. *Neurosurgery*. 1993; 32(4): 554-9.
16. Karim AB, Maat B, Hatlevoll R, Menten J, Rutten EH, Thomas DG, et al. A randomized trial on dose-response in radiation therapy of low-grade cerebral glioma: European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Study 22844. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996; 36(3): 549-56.
17. Kiebert GM, Curran D, Aaronson NK, Bolla M, Menten J, Rutten EH, et al. Quality of life after radiation therapy of cerebral low-grade gliomas of the adult: results of a randomised phase III trial on dose response (EORTC trial 22844). EORTC Radiotherapy Co-operative Group. *Eur J Cancer*. 1998; 34(12): 1902-9.
18. Kida Y, Kobayashi T, Mori Y. Gamma knife radiosurgery for low-grade astrocytomas: results of long-term follow up. *J Neurosurg*. 2000; 93 Suppl 3: 42-6.
19. Eyre HJ, Crowley JJ, Townsend JJ, Eltringham JR, Morantz RA, Schulman SF, et al. A randomized trial of radiotherapy versus radiotherapy plus CCNU for incompletely resected low-grade gliomas: a Southwest Oncology Group study. *J Neurosurg*. 1993; 78(6): 909-14.

20. Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR, Gokaslan ZL, Shi W, DeMonte F, et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg.* 2001; 95(2): 190-8.
21. Keles GE, Lamborn KR, Chang SM, Prados MD, Berger MS. Volume of residual disease as a predictor of outcome in adult patients with recurrent supratentorial glioblastomas multiforme who are undergoing chemotherapy. *J Neurosurg.* 2004; 100(1): 41-6.
22. Levin VA, Yung WK, Bruner J, Kyritsis A, Leeds N, Gleason MJ, et al. Phase II study of accelerated fractionation radiation therapy with carboplatin followed by PCV chemotherapy for the treatment of anaplastic gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002; 53(1): 58-66.
23. Prados MD, Wara WM, Sneed PK, McDermott M, Chang SM, Rabbitt J, et al. Phase III trial of accelerated hyperfractionation with or without difluoromethylornithine (DFMO) versus standard fractionated radiotherapy with or without DFMO for newly diagnosed patients with glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001; 49(1): 71-7.
24. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005; 352(10): 987-96.
25. Friedman HS, Prados MD, Wen PY, Mikkelsen T, Schiff D, Abrey LE, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol.* 2009; 27(28): 4733-40.
26. Paoletti P, Robustelli della Cuna G, Knerich R, Strada MR. Multidisciplinary treatment for central nervous system tumours with nitrosourea compounds. *Acta Neurochir (Wien).* 1978; 41(4): 287-99.

27. Kaba SE, Kyritsis AP, Conrad C, Gleason MJ, Newman R, Levin VA, et al. The treatment of recurrent cerebral gliomas with all-trans-retinoic acid (tretinoin). *J Neurooncol.* 1997; 34(2): 145-51.
28. Franceschi E, Cavallo G, Scopece L, Paioli A, Pession A, Magrini E, et al. Phase II trial of carboplatin and etoposide for patients with recurrent high-grade glioma. *Br J Cancer.* 2004; 91(6): 1038-44.
29. Park KJ, Kano H, Iyer A, Liu X, Niranjan A, Flickinger JC, et al. Salvage gamma knife stereotactic radiosurgery followed by bevacizumab for recurrent glioblastoma multiforme: a case-control study. *J Neurooncol.* 2012; 107(2): 323-33.
30. Lakomy R, Fadrus P, Slampa P, Svoboda T, Kren L, Lzicarova E, et al. [Multimodal treatment of glioblastoma multiforme: results of 86 consecutive patients diagnosed in period 2003-2009]. *Klin Onkol.* 2011; 24(2): 112-20.