

11232



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI  
"DR. BERNARDO SEPÚLVEDA"**

**"TRATAMIENTO MULTIMODAL CON MESILATO  
DE IMATINIB, CIRUGIA Y RADIOTERAPIA EN  
CORDOMAS DE BASE DE CRANEO AVANZADOS  
DE PACIENTES DEL CENTRO MEDICO  
NACIONAL SIGLO XXI".**

**TESIS DE POSGRADO  
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN NEUROCIRUGÍA**

**P R E S E N T A**

**DR. CHRISTIAN ANDRES CHALITA PEREZ-TAGLE**

**ASESOR:**

**DR. GERARDO QUINTO BALANZAR  
JEFE DEL SERVICIO DE NEUROCIRUGÍA  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO  
SEPÚLVEDA"**



**IMSS**



MÉXICO, D. F., FEBRERO 2010

M. 708487



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**

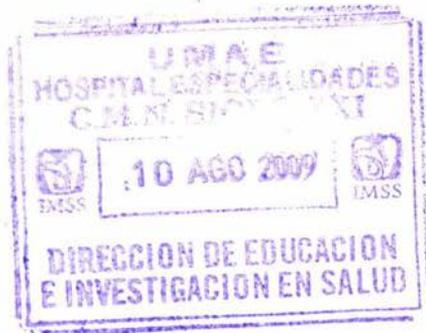


**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**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.



---

**DRA. DIANA G. MENEZ DÍAZ.**  
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD,  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA",  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI.

---

**DR. GERARDO GUINTO BALANZAR.**  
JEFE DEL SERVICIO DE NEUROCIRUGÍA.  
PROFESOR TITULAR DE NEUROCIRUGÍA.  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA",  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI.

## **Dedicatoria**

Esta tesis y trayectoria que llevo sin duda alguna la quiero dedicar a la maravillosa familia que tengo.

En especial a mis padres Luis Chalita y Alicia Pérez-Tagle, quienes en las buenas y en las malas, en la salida del sol y en la penumbra, han estado conmigo y a mi lado apoyándome en todo.

Muchas gracias padres!!

Los quiero mucho.....

Además también quiero agradecerle demasiado a mis hermanos Luis y Pablo Chalita quienes vivieron de cerca y conmigo toda esta preparación académica y disciplinada de la Neurocirugía. Mil gracias hermanos.

También dedicar esta tesis y trayectoria a mis verdaderos Maestros, quienes me vieron crecer y en este momento, no cabe duda que me han enseñado de manera muy amplia e interesante lo que es la Neurocirugía; muchas gracias Maestros por todos sus sabios y siempre bienintencionados consejos!

No cabe duda que quisiera agradecer y darle las gracias a todos mis compañeros, quienes en mis momentos de alegría y tristeza, estuvieron conmigo, en especial a mis compañeros de generación, Fernando y Erik, gracias por estar conmigo y aguantarme en todos nuestros momentos agradables y amargos.

**INDICE****PÁGINA**

<b>1. INTRODUCCION</b>	<b>6</b>
<b>2. ANTECEDENTES</b>	<b>7</b>
<b>3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>11</b>
<b>4. JUSTIFICACION</b>	<b>11</b>
<b>5. HIPOTESIS</b>	<b>12</b>
<b>6. OBJETIVOS</b>	<b>12</b>
<b>7. MATERIAL Y METODOS</b>	<b>14</b>
<b>8. RESULTADOS</b>	<b>21</b>
<b>9. DISCUSION</b>	<b>39</b>
<b>10. CONCLUSION</b>	<b>45</b>
<b>11. PRESUPUESTO</b>	<b>48</b>
<b>12. CRONOGRAMA</b>	<b>49</b>
<b>13. BIBLIOGRAFIA</b>	<b>50</b>
<b>14. ANEXOS</b>	<b>52</b>

## REGISTRO NACIONAL DE TESIS DE ESPECIALIDAD

**Delegación:** 3 S.O. **Unidad de Adscripción:** UMAE Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI.

**Autor:**

Apellidos

Paterno: Chalita

Materno: Pérez-Tagle

Nombre (s): Christian Andrés

Matrícula: 99281168

Especialidad: Neurocirugía

Fecha de Graduación: 28/02/2010

**Asesor:**

Apellidos

Paterno: Guinto

Materno: Balanzar

Nombre (s): Gerardo

**Título de la Tesis:**

**“TRATAMIENTO MULTIMODAL CON MESILATO DE IMATINIB, CIRUGIA Y RADIOTERAPIA EN CORDOMAS DE BASE DE CRANEO AVANZADOS DE PACIENTES DEL CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI”**

**Introducción:** Los cordomas son lesiones neoplásicas de lento crecimiento destructivas, con una incidencia que llega a ser menor de 0.1 por 100.000/año. Los cordomas inician en el 50-60% de los casos en el sacro, 25-35% de los casos en la base del cráneo y 15% en la columna cervicotoracolumbar. Son tumores que inician de remanentes de la notocorda, con células neoplásicas (fisalforas) en un estroma mixoide separado por bandas fibrosa. Dentro de los signos clínicos de los cordomas de la base del cráneo tenemos el dolor de predominio cervical, además de la paresia del VI que es el signo mas precozmente detectado. El manejo estándar continúa siendo la cirugía y posterior radioterapia, sin embargo, epidemiológicamente la sobrevida promedio estimada es de aproximadamente 6 años. **Objetivo:** Conocer el tipo de respuesta al Mesilato de Imatinib de los pacientes con Cordomas de la base de cráneo (evaluada a través de densidad y tamaño), así como describir en cambio en la morbilidad y la calidad de vida. **Materiales y Métodos:** Se realizara un estudio prospectivo, longitudinal, experimental y descriptivo. Se combinará 3 modalidades terapéuticas, como son el manejo inicial con Mesilato de Imatinib y una vez que inicie la necrosis por licuefacción, intervención quirúrgica utilizando el abordaje adecuado de acuerdo a la extensión tumoral; posteriormente si queda tumor residual o el Ki 67 > 6%, radioterapia conformacional. **Resultados:** Un total de tres pacientes evaluados con diagnostico histopatológico de cordoma de clivus recidivante que recibieron 4 meses de tratamiento con dosis variable de 800 a 600 mg al día, con cirugía posterior y valorar radioterapia. No se observan cambios significativos en cuanto a la lesión tumoral por imagen, ni transquirurgicos, ni histopatológicos. **Discusión:** Los cordomas son lesiones malignas que por su localización son de difícil resección, con morbilidad y mortalidad elevadas, que presentan recidiva tumoral, sin beneficio hasta el momento por Radioterapia o Quimioterapia, por lo cual el inicio de búsqueda de medicamentos con actividad antitumoral para este tipo de lesiones **Conclusión :** Hasta el momento en estos tres pacientes sin evidencia que el tratamiento a base de Mesilato de Imatinib disminuya el tamaño tumoral o cambie la consistencia tumoral transquirurgico y facilite la resección total de la lesión.

**Palabras Clave**

1) Cordoma de clivus

2) Mesilato de Imatinib

3) Base de Cráneo

Paginas: 50.

Ilustraciones: 54 .

**Tipo de Investigación:**

**Tipo de Diseño:**

**Tipo de Estudio:**

## 1. INTRODUCCION:

Los cordomas son lesiones neoplásicas de lento crecimiento, localmente destructivas, con una muy baja incidencia que llega a ser menor de 0.1 por 100.000/año y constituyen el 0.1-0.2 % de las lesiones intracraneales primarias.

Los cordomas inician en el 50-60% de los casos en el sacro, 25-35% de los casos en la base del cráneo y 15% en la columna cervicotoracolumbar. Son tumores de bajo grado que inician de remanentes de la notocorda, con lóbulos y vacuolados, moderadamente atípicos, con células neoplásicas (fisalíforas) en un estroma mixoide separado por bandas fibrosa; en general muestran una diferenciación dual epitelial-mesenquimatosa <sup>1, 2, 3, 13</sup>. Tres variantes histológicas han sido descritas: convencional o clásico, tipo condroide y tipo indiferenciado <sup>13</sup>. Tienen una predilección por el género masculino en una proporción de 2:1 con un pico de incidencia en la cuarta década <sup>9</sup>. La edad promedio es alrededor de los 60 años, pero la presentación en la base de cráneo afecta pacientes en edad temprana pudiendo ocurrir en niños y adolescentes <sup>2</sup>.

Dentro de los signos clínicos de los cordomas de la base del cráneo tenemos el dolor de predominio cervical, además de la paresia del VI que es el signo mas precozmente

detectado <sup>3, 9</sup>. Las metástasis a distancia también pueden ocurrir principalmente a nivel de pulmón, huesos e hígado y suelen ser de lento crecimiento <sup>1, 2, 10</sup>.

El manejo estándar continúa siendo la cirugía y posterior radioterapia, sin embargo, epidemiológicamente la sobrevida promedio estimada es de aproximadamente 6 años, mas la sobrevida a 5 años según Munzernrider y Liebsch, es de 85% para hombres y 65% para mujeres; cayendo a 65% y 42% respectivamente a los 10 años, pero con elevada morbilidad por múltiples intervenciones <sup>6, 9, 12</sup>. Cuando ya se han presentado metástasis, la sobrevida promedio suele ser menor de 12 meses <sup>1</sup>.

## **2. ANTECEDENTES:**

El manejo óptimo de los cordomas de la base de cráneo aún permanece controvertido <sup>2, 3</sup>. Algunos autores optan por un manejo quirúrgico agresivo al obtener mayor sobrevida, sin embargo esta conducta se acompaña de alta morbilidad dada por complicaciones como paresia de pares, daño vascular, fístula, meningitis e incluso muerte, la cual puede ocurrir tardíamente con la grave afectación en la calidad de vida que lo debilita lentamente debido a la ubicación de la lesión tumoral <sup>1, 2, 3, 9, 12</sup>. Otros proponen un manejo menos agresivo con el objetivo de descomprimir las estructuras neurovasculares, y mejorar la efectividad de la radioterapia. El abordaje utilizado

depende de la extensión tumoral e incluyen el órbito-cigomático, subtemporal-infratemporal, subfrontal extendido, transervical, transmaxilar, transoral, transtemporal, cigomático-transmandibular, transetmoidal, transpetroso, retrosigmoideo, pterional, lateral extremo o la combinación de ellos <sup>3, 9, 12</sup>. El potencial maligno de los cordomas radica en su tendencia a infiltrar hueso, lo cual conlleva a una alta tasa de recurrencia después de su tratamiento <sup>12</sup>. El control alcanzado mas allá de los 10 años es de alrededor de 30%, recibiendo repetidas cirugías durante el curso de su enfermedad <sup>2, 12</sup>.

Los cordomas son frecuentemente reportados como radiorresistentes basados en la recurrencia en muchos pacientes después de radioterapia convencional con dosis de 45 a 60 Gys. Dosis mayores aunque ofrecen beneficio clínico, se asocian a mayor morbilidad dada la cercanía de estructuras críticas como el tallo cerebral y los pares craneales <sup>5</sup>. Pearlman y Friedman han encontrado una tasa de control del 80% en pacientes que reciben más de 80 Gys y sólo 20% de aquellos que reciben 40 a 60 Gys. La irradiación con partículas pesadas (protones, iones de carbón, helio, y combinado de protón-fotón o carbón-fotón), así como la irradiación estereotáxica ha mostrado gran efectividad, al permitir liberar altas dosis de irradiación a un blanco, respetando el tejido adyacente. La tasa de control a 5 años en series publicadas con carga de protones va de 50-60% siendo mayor que con fotones. La terapia de

irradiación con iones de carbón ha probado las mismas ventajas que con protones, pero con mejor efectividad biológica <sup>2,5,9</sup>.

Probablemente debido a su bajo grado histológico de malignidad, los cordomas son muy poco sensibles a la quimioterapia <sup>1,2</sup>.

Reportes de repuestas a regimenes con antraciclinas, cisplatino y agentes alquilantes han sido anecdotarios. Una terapia antiangiogénica fue reportada como efectiva en un paciente con cordoma avanzado, sin embargo se requiere continuar estudios <sup>10</sup>.

Desde el año 2002 el Instituto Nacional para el Estudio y Cura de Tumores en Milán, Italia a la cabeza el doctor Paolo Casali, inició un protocolo de manejo en cordomas avanzados con un inhibidor de la tirosin-kinasa conocido como Mesilato de Imatinib, obteniendo beneficio clínico y funcional, consistente en necrosis por licuefacción en la mayor parte de los pacientes con esta patología<sup>1, 2</sup>. Este medicamento ha demostrado previamente su eficacia en otras neoplasias como leucemia mieloide crónica y tumores del estroma gastrointestinal así como en dermatofibrosarcoma protuberans <sup>1,2</sup>.

Estudios recientes de biología molecular de los cordomas de la base del cráneo, determinaron la expresión de receptores blanco como PDGFRA, PDGFRB y KIT transcriptasa y proteínas de sus ligandos, obteniendo evidencia que indica que en todas las muestras se expresa al menos una de los tres receptores de tirosin kinasa. Se ha encontrado que ambas tirosin-kinasa, PDGFRA y PDGFRB, son siempre

expresados en el componente estromal del tejido tumoral, mientras que las células neoplásicas muestran un patrón difuso de expresión en sólo algunos tumores <sup>1, 2, 7, 8, 11, 13</sup>.

La mayoría de los pacientes muestran cambios dimensionales, en la densidad y captación de contraste evaluada por tomografía y resonancia magnética. La disminución en dimensiones se obtuvo en la minoría de los pacientes que recibieron Mesilato de Imatinib solo, pero se observó mejoría en la sintomatología. Casali y cols, en la fase II de su estudio publicado en junio de 2007, observa el beneficio clínico en 73%, logrando estabilizar la enfermedad en 84% <sup>10</sup>. Algunos pacientes pueden inicialmente presentar incremento en el tamaño tumoral, y efectos adversos como náuseas, vómitos, edema, Rash, astenia, anemia y leucopenia, incluso pueden demostrar verdadera resistencia al medicamento por lo que ya se están realizando estudios con otros inhibidores de tirosin-kinasa como el Nilotinib y Sorafenib. El incremento en el volumen tumoral podría empeorar el déficit neurológico y eventualmente ocasionar la muerte por falla respiratoria debido a compresión del tallo, pero se requieren estudios como el presente, que permitan controlar estas variables y tener alternativas de manejo en esos momentos para lograr prolongar la sobrevida y el intervalo libre de recurrencia.

### **3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:**

Existen limitaciones para lograr márgenes quirúrgicos adecuados en la resección de cordomas de la base del cráneo dada la ubicación de la lesión, los variados patrones de extensión, la penetración dural, el atrapamiento de pares craneales y vasos sanguíneos así como la compresión del tallo por un tumor firme. Buscar nuevas alternativas de tratamiento será una estrategia en el presente para resolver esta compleja patología.

¿Es reproducible la tasa de respuesta al Mesilato de Imatinib de los pacientes con cordoma de la base de cráneo?

### **4. JUSTIFICACION:**

El tratamiento estándar del cordoma es la cirugía pero el 50 al 70% de los pacientes no son curados de su enfermedad, desmejorando mucho su calidad de vida y falleciendo tardíamente luego de múltiples tratamientos paliativos, entre los que se incluye la radioterapia <sup>1, 2, 3, 5, 9</sup>. Recientemente la radioterapia con carga de protones ha demostrado mejor control de la enfermedad; sin embargo, dado su alto costo y poca accesibilidad permanece limitada para la mayor parte de la población <sup>2, 5, 9</sup>.

Es por ello, que surge el interés en diseñar protocolos sobre tratamientos multimodales que permitan no sólo mejorar el tiempo de supervivencia de los pacientes con cordomas de la base del cráneo sino mejorar su calidad de vida.

## **5. HIPOTESIS:**

**H1:** El tratamiento de los pacientes con cordomas de la base de cráneo con Mesilato de Imatinib disminuye la densidad tomográfica y el volumen tumoral lo que favorece la resección quirúrgica.

**H2:** Con la reducción de su densidad tomográfica y su dimensión, y por lo tanto la posibilidad de facilitar la resección quirúrgica, se espera disminuir la morbilidad y mejorar la calidad de vida.

## **6. OBJETIVO GENERAL:**

Conocer el tipo de respuesta al Mesilato de Imatinib de los pacientes con Cordomas de la base de cráneo (evaluada a través de densidad y tamaño), así como analizar en cambio en la morbilidad y la calidad de vida.

▪ **OBJETIVOS ESPECIFICOS:**

- Determinar la evolución imagenológica y clínica de los cordomas de la base del cráneo con el tratamiento de Mesilato de Imatinib
- Identificar histológicamente el tipo de cordoma que mejor responde con necrosis de licuefacción al Mesilato de Imatinib.
- *Observar el cambio en el patrón histológico* tumoral con el tratamiento con inhibidores de la tirosin-kinasa.
- Cuantificar el intervalo en el cual ocurre la actividad antitumoral del inhibidor de la tirosin kinasa y su relación con la histología tumoral
- Establecer el tiempo más adecuado posterior a la terapia con Mesilato de Imatinib, durante el cual el procedimiento quirúrgico ofrecería mayores ventajas de resección.
- Determinar la evolución imagenológica durante cada una de la etapas del tratamiento multimodal.
- Establecer el intervalo libre de recurrencia y sobrevida de pacientes con cordomas de la base de cráneo con la terapia multimodal propuesta.

## **7. MATERIALES Y METODOS:**

Se combinará 3 modalidades terapéuticas, como son el manejo inicial con Mesilato de Imatinib y una vez que inicie la necrosis por licuefacción, intervención quirúrgica utilizando el abordaje adecuado de acuerdo a la extensión tumoral; posteriormente si queda tumor residual o el Ki 67 > 6%, radioterapia conformacional.

**DISEÑO:** prospectivo, longitudinal y experimental.

**UNIVERSO DE TRABAJO:** Servicio de neurocirugía del hospital de especialidades del centro médico nacional siglo XXI.

**POBLACION DE ESTUDIO:** La que se presente entre el 1 de julio del 2008 al 1 de Junio del 2009

### **DESCRIPCION DE VARIABLES:**

#### **VARIABLE INDEPENDIENTE:**

a) Dosis de Mesilato de Imatinib. Según el protocolo italiano entre 600 a 800 mg/día, la edad, el género, la etnia y la procedencia.

### **VARIABLES DEPENDIENTES:**

- a) Densidad tumoral medida por Tomografía axial computarizada y corroborada en cirugía. Esta será comparativa midiendo las unidades Hounsfield antes y cada 2 meses durante los primeros 6 meses de iniciado el tratamiento con Mesilato de Imatinib.
- b) Calidad de vida de los pacientes evaluada cuantitativamente mediante la escala de Karnofsky (ver anexo 1)<sup>4</sup>

Basados en los criterios utilizados en la fase II del estudio italiano se incluirán los pacientes con los siguientes criterios:

- Diagnóstico imagenológico e histológico de cordoma, incluyendo aquellos considerados irresecables por extensión al seno cavernoso. La muestra para patología en este caso se tomará mediante biopsia incisional
- Enfermedad medible o evaluable
- Resección quirúrgica completa no posible o inaceptada por el paciente, o enfermedad metastásica
- Estado funcional previo con  $IK > 70$  (ver anexo 1)<sup>4</sup>
- Función hepática y renal adecuada evaluada por transaminasas y creatinina

- Función medular ósea adecuado, medido por biometría hemática.
- Transfusiones sanguíneas son permitidas para llegar al nivel de hemoglobina > 9 g/dl y plaquetas > 100.000
- Pacientes femeninos deben tener gravindex negativa 7 días antes del inicio del medicamento. Las mujeres post-menopáusicas deben estar amenorreicas por al menos 12 meses sin riesgo de embarazos. Hombres y mujeres en edad reproductiva deben emplear un método anticonceptivo antes del inicio y por lo menos hasta 3 meses después de discontinuar el medicamento
- Consentimiento informado escrito previo.

Los siguientes son los criterios de no inclusión:

- Tratamiento previo con cualquier otro medicamento por lo menos 1 mes antes
- Otra neoplasia primaria dentro de al menos 5 años previos , excepto cáncer de células basales o carcinoma in situ
- Problemas cardíacos grado III/IV según los criterios de la NYHA
- Enfermedad severa o descontrolada como diabetes, falla renal crónica o infección en algún sitio específico o sepsis.
- Metástasis cerebrales conocidas
- Enfermedad hepática (transaminasas 2 veces por arriba de los rangos)
- Diagnóstico conocido de infección por VIH

- Radioterapia previa a > 25% de la médula ósea
- Cirugía mayor dentro de las 2 semanas antes de iniciar el protocolo

Los siguientes son los criterios de exclusión:

- Empeoramiento súbito neurológico
- Pérdida de la continuidad en el tratamiento por no tolerancia o resistencia

### **PROCEDIMIENTO:**

El estudio se desarrollará en 3 etapas

1era etapa: los pacientes recibirán entre 600 a 800 mg de Mesilato de Imatinib (según tolerancia) por 3 meses mínimo, y bajo vigilancia neurológica estricta alertando al paciente y sus familiares ante cualquier cambio neurológico. Durante este período se realizará Tomografía simple cada 2 meses durante los primeros 6 meses de iniciado el tratamiento, detallando mediante la medición en unidades Hounsfield, la densidad tumoral la cual será comparada con el estudio inicial. También se analizará el comportamiento en resonancia magnética contrastada.

2da etapa: se realizará intervención quirúrgica, luego de corroborar funcionalidad hepatorenal y de médula ósea conservada, utilizando el *abordaje orbitocigomático* para lesiones de la fosa media, con invasión a la órbita, seno cavernoso, seno esfenoidal, región selar y tercio superior del clivus; *subtemporal-infratemporal* cuando hay afección al tercio medio del clivus, peñasco y la base

de la fosa infratemporal; *subfrontal extendido* en lesiones de la línea media con afección al tercio medio e inferior del clivus; *transpetroso* para invasión tumoral hacia la región petroclival; *lateral extremo* en caso de infiltración hacia el agujero magno; *transmaxilar* cuando exista crecimiento tumoral predominantemente hacia los senos maxilar, esfenoidal y etmoidal; *transoral* si hay invasión a la unión craneovertebral; transcervical en lesiones que afectan el tercio inferior de la fosa infratemporal, espacio parafaríngeo y apófisis transversa de las vértebras cervicales; *transtemporal* cuando exista una amplia invasión al peñasco, o bien en combinación con el transpetroso para lesiones localizadas por delante del tallo cerebral; y *cigomático transmandibular* para aquellas lesiones en la fosa media, con invasión a la fosa infratemporal y espacio parafaríngeo <sup>3</sup>.

3ra etapa: luego de verificar el Ki 67 > 6% <sup>9</sup> o ante la evidencia de tumor residual en estudio control al mes POP, se realizará radioterapia conformacional.

Respecto al estudio de patología, se realizará análisis bajo microscopía de luz, tiñendo los especímenes con hematoxilina y eosina, ácido periódico de Schiff y tricrómico de Masson. Para la microscopía electrónica, los fragmentos de tejido serán fijados en glutaraldehído (2.5%) durante 2 horas, posteriormente fijados en tetraóxido de osmio y deshidratados con acetona, siendo finalmente incluidos en EPON 812. Se realizarán cortes semifinos, teñidos con azul de toluidina y finalmente, los cortes ultrafinos contrastados con uranil acetato y citrato de

plomo. Los exámenes se realizarán con un microscopio Carl Zeiss EM9-S2. Para el estudio de inmunohistoquímica se utilizaron los siguientes marcadores: citoqueratina, vimentina, proteína S-100, antígeno epitelial de membrana, anticuerpo CD 117 (DAKO).

#### **CONSIDERACIONES ETICAS:**

En todos los casos se solicitará firma y comprensión del “consentimiento informado” por el paciente o familiar responsable. (ver Anexo 2).

#### **ANALISIS ESTADISTICO:**

Para el análisis de las variables homogéneas cuantitativas continuas se utilizarán pruebas paramétricas de medias tipo “t de Student” con un intervalo de confianza de 95%, considerando como estadísticamente significativo cuando  $p < 0.05$ . Las variables demográficas cualitativas discretas se analizarán con la prueba de U Mann Withney, también considerando significativa una  $p < 0.05$ . El resto de variables cualitativas serán expresadas en medianas.

Las variables analizadas incluyen datos demográficos como edad, sexo, etnia, sintomatología predominante, características imagenológicas pretratamiento y post-tratamiento médico con Mesilato de Imatinib, quirúrgico y post-radioterapia (densidad, intensidad, captación de contraste ya sea en tomografía o en IRM),

evidencia de metástasis a distancia, histología tumoral, escala funcional pre y postratamiento multimodal, complicaciones durante cada una de las etapas del tratamiento multimodal y manejo, intervalo libre de recurrencia, y sobrevida de los pacientes.

### **RECURSOS MATERIALES:**

Estudios de tomografía y resonancia magnética cerebral

Tabletas de Mesilato de Imatinib

Microscopio Carl Zeiss EM9-S2

Marcadores tumorales: citoqueratina, vimentina, proteína S-100, antígeno epitelial de membrana, anticuerpo CD 117 (DAKO)

Equipos quirúrgicos (craneótomo, sierras de Gigli, fresas, sierra recíprocante, entre otros)

Materiales quirúrgicos (hojas de bisturí, jeringas, cera ósea, suturas, hemostáticos, entre otros)

Fármacos (soluciones, antibióticos, analgésicos, corticoides, anestésicos inhalados, relajantes musculares, entre otros)

Paquetes globulares y plasma

Acelerador lineal para radioterapia.

## 8. RESULTADOS

Se incluyeron un total de 3 pacientes quienes contaban con todos los criterios de inclusión con diagnóstico de Cordoma, con un total de tres meses de tratamiento con Mesilato de Imatinib a dosis de 800 mg por día por tres semanas posteriormente 600 mg por día hasta completar cuatro meses de tratamiento definitivo.

Todos los pacientes cumplieron con los criterios de inclusión para el protocolo.

En el total de pacientes se obtuvieron los siguientes datos: edad promedio de 55 años con una mínima de 46 años y una máxima de 66 años, siendo un 66 % mujeres y 33% del sexo masculino, todos con diagnóstico de Cordoma Condroide, quienes presentaron recidiva tumoral por lo que fueron sometidos a tratamiento de Mesilato de Imatinib y posteriormente fueron sometidos a cirugía de Base de Cráneo y de ahí valorar quien es candidato a Radioterapia Conformacional.

Los síntomas iniciales en la mayoría de los pacientes fue con malestar general, astenia, adinamia y cefalea holocraneal que cedían parcialmente con analgésicos, sin embargo dependiendo de la ubicación de la lesión si como la extensión se agregaban otros síntomas como son afección de pares craneales entre los que se vieron involucrados el sexto, noveno y duodécimo.

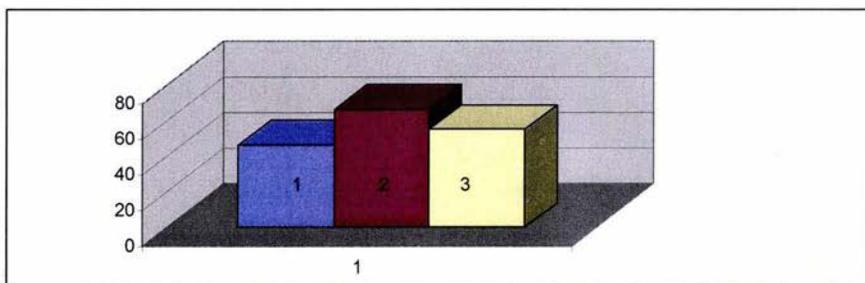


Tabla 1 que demuestra la edad en base a cada paciente.

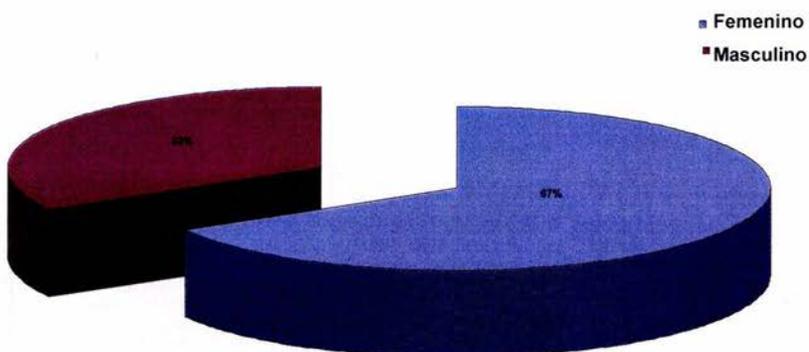


Tabla 2 Distribución en cuanto al género

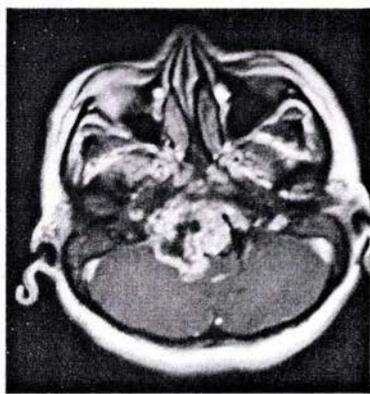
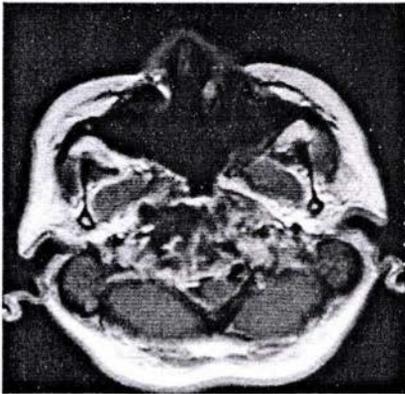
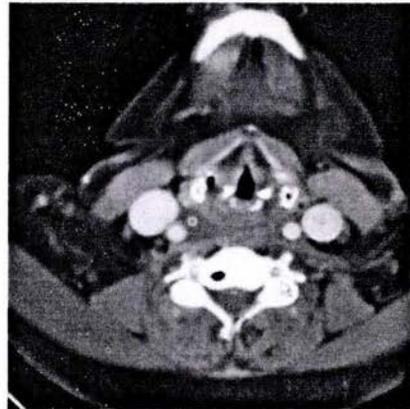
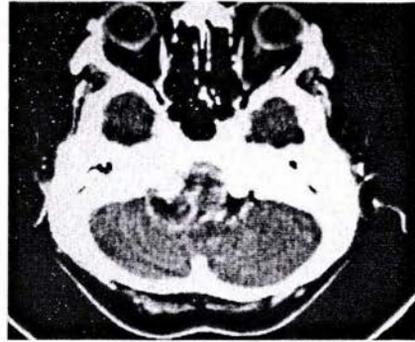
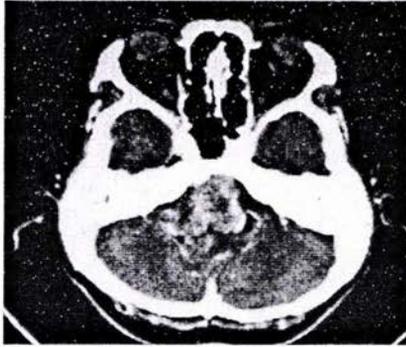
El primer caso corresponde a una paciente del sexo femenino de 46 años de edad dedicada al hogar procedente de Acapulco quien tiene antecedentes quirúrgicos de salpingectomía y uretrosuspensión, quien inicio sintomatología relacionada a su padecimiento con astenia, adinamia, cefalea holocraneal con aumento de intensidad de manera progresiva, agregándose desviación de lengua hacia la derecha en el 2004, realizándose estudios de resonancia magnética que demostraron lesión de espacio parafaríngeo derecho, fosa infratemporal ipsilateral, por lo que se realiza en ese mismo año abordaje de Base de Cráneo tipo LEFORT 1, presentando tres años después recidiva tumoral con lesión de clivus y extensión petroclival, parafaríngea y pared posterior de orofarínge, por lo que inicia protocolo con Mesilato de Imatinib a dosis de 800 mg dividido en dos tomas al día durante tres semanas y posteriormente reducción de la dosis a 600 mg dividido en tres tomas al día hasta completar 4 meses de inicio del protocolo.

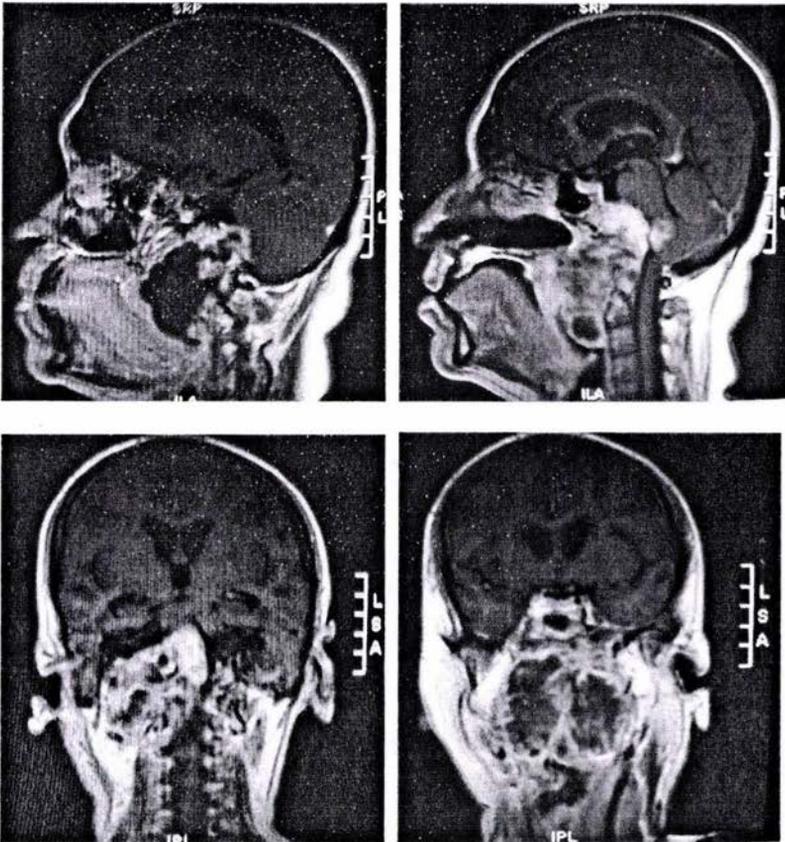
Dentro de los síntomas asociados a la quimioterapia se documentaron rash cutáneo leve que cedía con antihistamínicos, leve edema facial que disminuyo con el transcurso del tiempo.

Posterior al termino del tratamiento de quimioterapia, se solicitaron estudios de imagen entre los que destacan resonancia magnética y tomografía de Cráneo y fosa Infratemporal, para llevar a cabo procedimiento quirúrgico el cual se realiza en tres tiempos quirúrgicos, caracterizados por abordaje tipo C de Fisch para fosa infratemporal, para reseca lesión del espacio parafaríngeo, infratemporal y pared posterior de la orofaríngeo, requiriendo previo al manejo quirúrgico traqueostomía, posteriormente fue sometida a abordaje transpetroso posterior derecho para reseca lesión clival y petroclival derecha. Como diagnóstico Histopatológico se documento Cordoma Condroides de clivus y estructuras adyacentes previamente comentadas. No se observó importante licuefacción de la lesión en el momento transquirúrgico, así como tampoco se observó necrosis por medio de histopatología. La paciente egresa a piso de Neurocirugía con IK de 60 presentando defunción en Agosto del 2008.

ILUSTRACIONES DEL PRIMER CASO

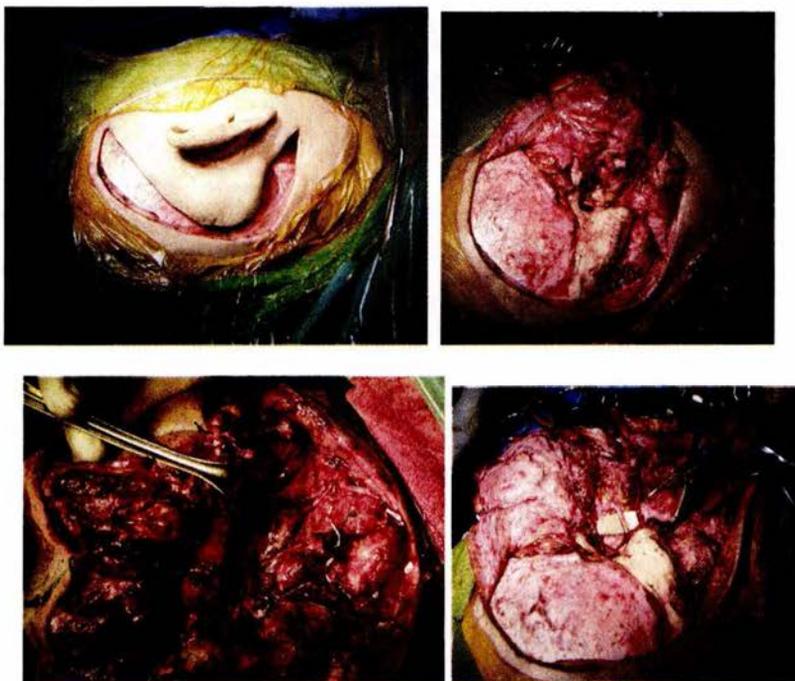




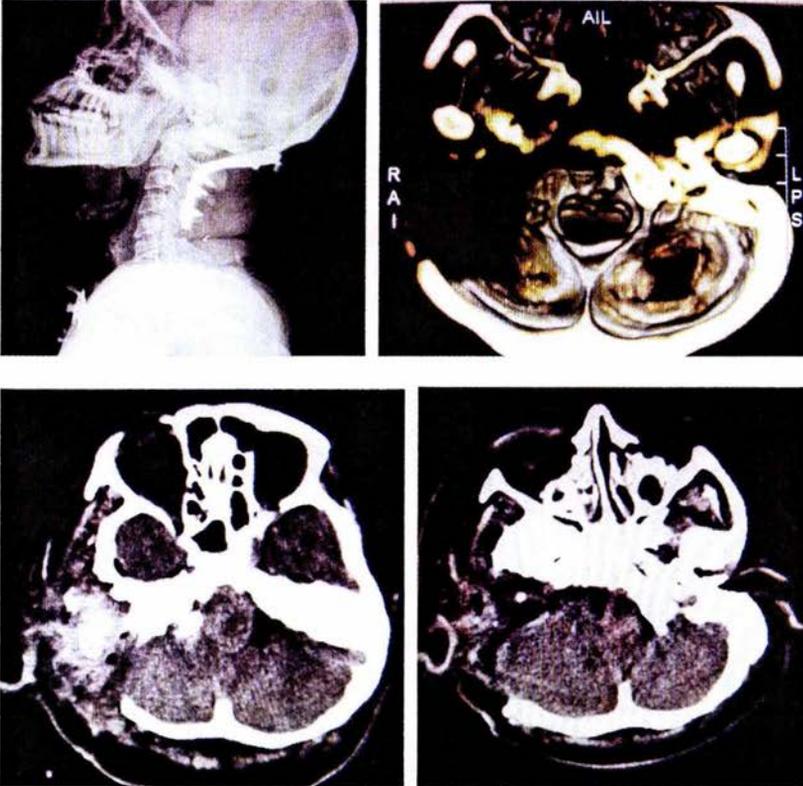


Estudios preoperatorios de la paciente de diciembre y enero del 2008 en el cual comprenden tomografía de Cráneo contrastada así como Resonancia magnética con Gadolinio con axial, sagital y coronal que demuestra lesión tumoral heterogénea que refuerza al medio de contraste de manera irregular localizada en clivus con extensión petroclival predominio derecho así como fosa infratemporal

y espacio parafaríngeo ipsilateral que rechaza tráquea y esófago del lado mencionado. Captación Tumoral de 29 a 50 UH en corte tomográfico.



Imágenes transquirúrgicas con abordaje tipo C de Fisch, exposición temporal derecha y exposición de lesión parafaríngea y fosa infratemporal



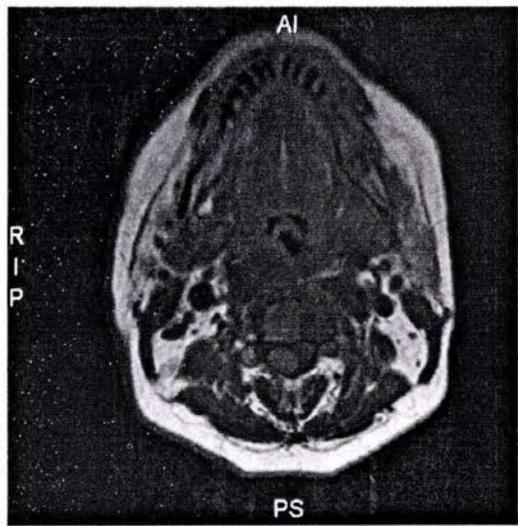
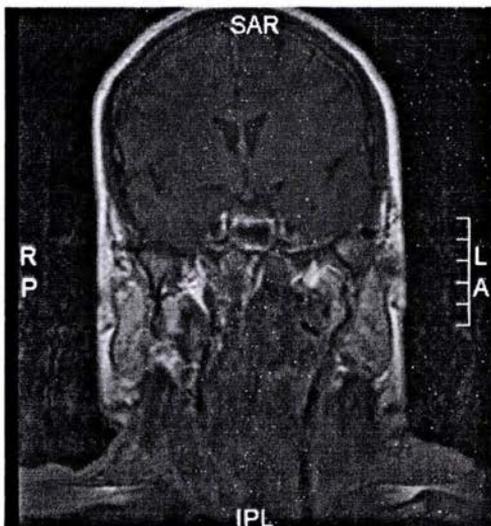
tomografía de cráneo simple y reconstrucción tomografica con cambios postquirúrgicos por reseccion subtotal de la lesión de clivus así como radiografía de cráneo lateral con sistema de fijación occipito cervical.

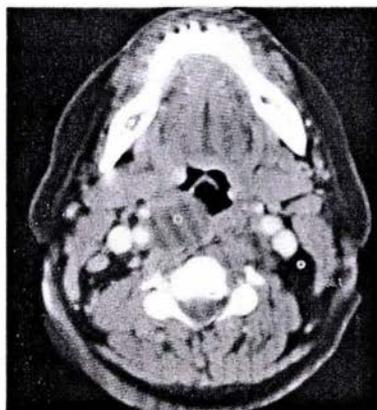
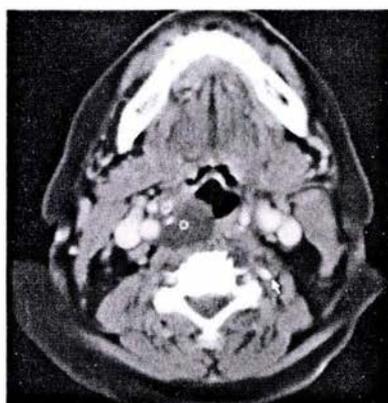
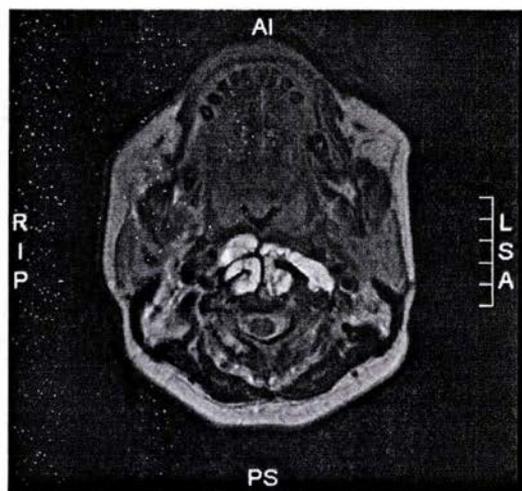
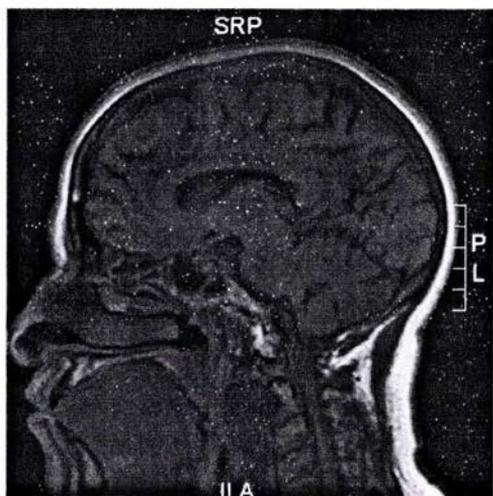
El segundo caso corresponde a una paciente femenina de 66 años de edad quien es originaria y residente del Distrito Federal dedicada al hogar con antecedentes de HAS en tratamiento a base de IECAS, quien inicia con sintomatología caracterizada por secreciones a nivel orofaríngeo, dificultad para la deglución de materiales sólidos posteriormente líquidos, por lo que posterior estudios de imagen hace 24 meses se documenta lesión de clivus con extensión hacia espacio parafaríngeo bilateral, por lo que en esa ocasión se realiza abordaje transcervical derecho y resección de la lesión, egresando con disfagia severa e IK de 90. Presenta recidiva tumoral 18 meses posterior a la cirugía presentando en estudios de imagen lesión de clivus con extensión a espacio parafaríngeo bilateral, pared posterior de orofaríngeo así como hipofaríngeo y espacio cervical derecho, por lo que es enviada quimioterapia con Mesilato de Imatinib a dosis de 800 mg dividido en dos tomas al día durante tres semanas y posteriormente reducción de la dosis a 600 mg dividido en tres tomas al día hasta completar 4 meses de inicio del protocolo. Dentro de los síntomas asociados a la quimioterapia se documentaron náuseas y vómito, que cedían con manejo médico, los cuales fueron ocasionales no constantes. Posteriormente es sometido a manejo quirúrgico realizando acceso cervical izquierdo y resección amplia de la lesión. Lesión tumoral transquirúrgica sin evidencia franca de licuefacción para facilitar resección quirúrgica total de la lesión.

Presenta como diagnóstico Histopatológico Cordoma Condroide, sin evidencia de necrosis por histopatología.

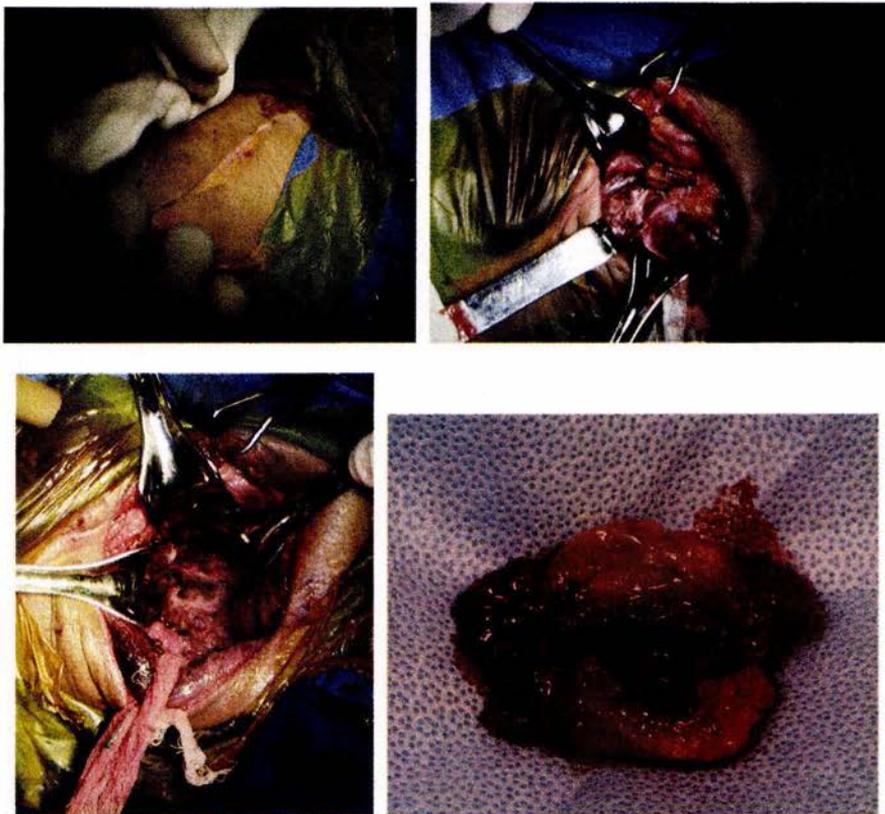
La paciente egresa posterior a manejo quirúrgico para complementar Radioterapia en un IK de 80 con disfagia moderada predominio alimentos sólidos.

#### ILUSTRACIONES DEL SEGUNDO CASO

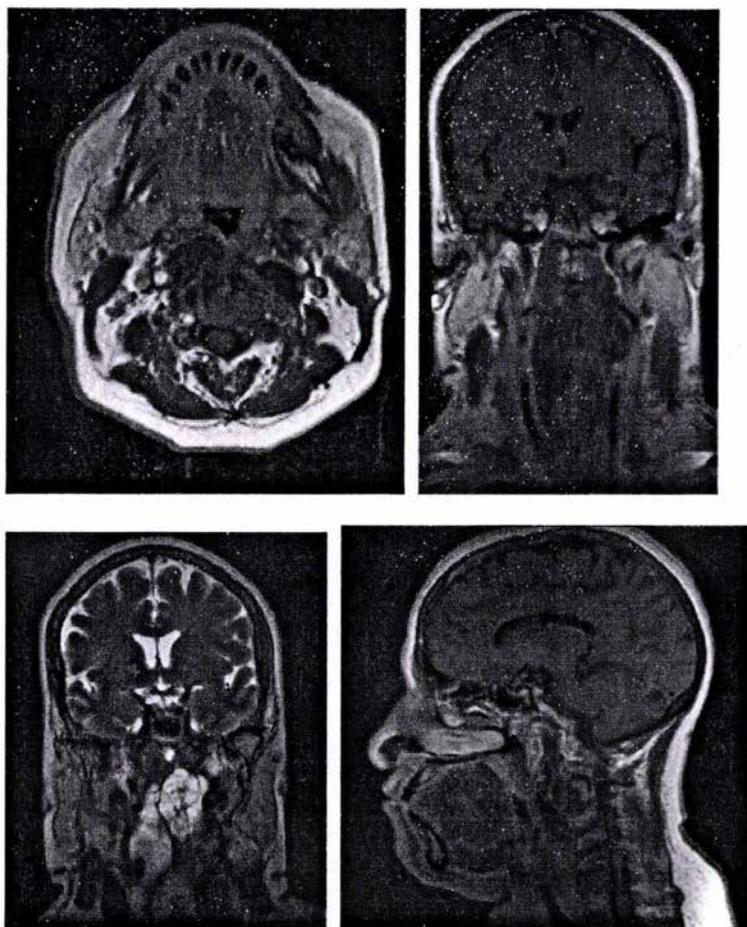




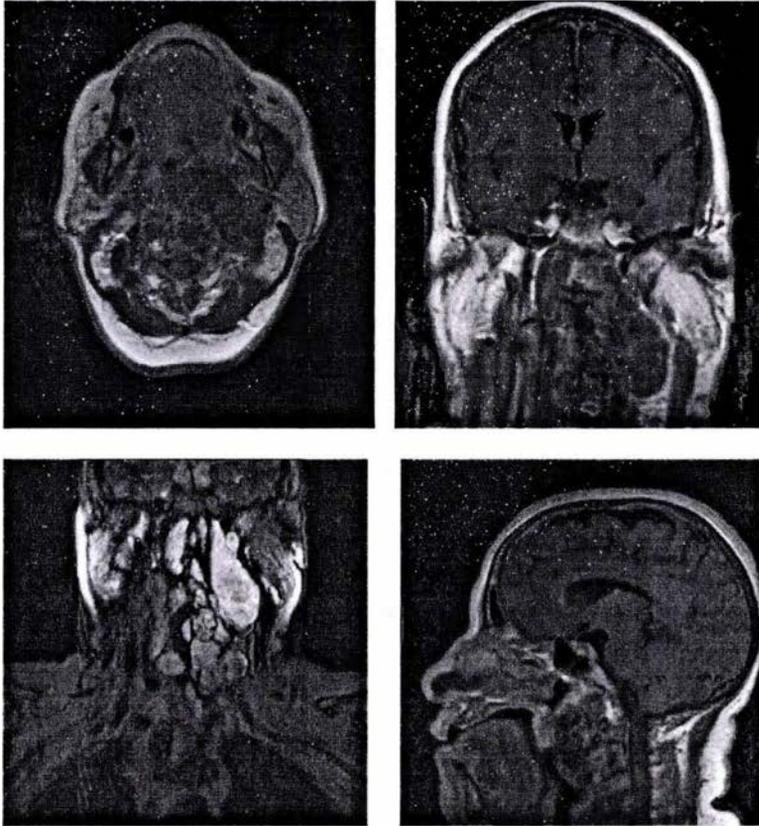
Imágenes de tomografía de Cuello así como Resonancia magnética de Cráneo y cervical que demuestran lesión parafaríngea e hipofaríngea derecha. Captación tomográfica de 29 a 36 UH a nivel de lesión tumoral.



Imágenes de resección transcervical derecha con resección de la lesión.



Imágenes previo a la administración de Mesilato de Imatinib. Resonancia magnética de Cráneo con corte sagital, axial y coronal que demuestran lesión de clivus recidivante con extensión para e hipofaringea con desplazamiento de estructuras adyacentes.



Imágenes posterior a la administración de Mesilato de Imatinib, sin evidencia de producir cambios en la captación tumoral al medio de contraste, con mayor volumen tumoral

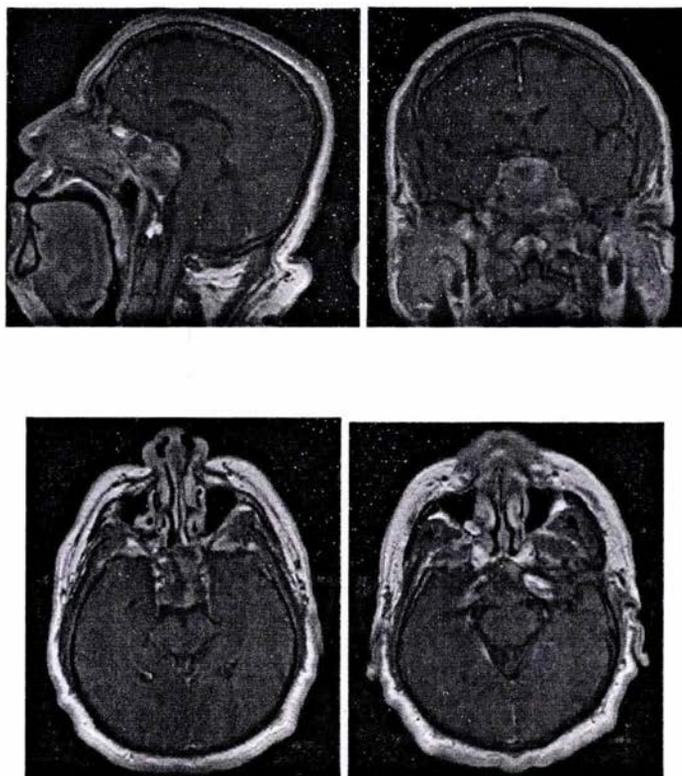
El tercer caso corresponde a un paciente masculino de 55 años de edad quien cuenta con antecedentes de rinoseptoplastia así como sinusitis crónica tratada.

Presenta sintomatología caracterizada por diplopía persistente en el 2007, manifestando clínicamente VI nervio craneal izquierdo. Se realizan estudios de imagen y se documenta lesión de clivus con extensión selar, por lo que en esa ocasión se realiza abordaje endonasal directo, con toma de biopsia y resección parcial de la lesión. En el 2009 se documenta lesión recidivante, por lo que es enviado a protocolo de estudio para quimioterapia con Mesilato de Imatinib a dosis de 800 mg dividido en dos tomas al día durante tres semanas y posteriormente reducción de la dosis a 600 mg dividido en tres tomas al día hasta completar 4 meses de inicio del protocolo. Dentro de los síntomas asociados al medicamento se documenta náusea y vómito en los primeros días del tratamiento.

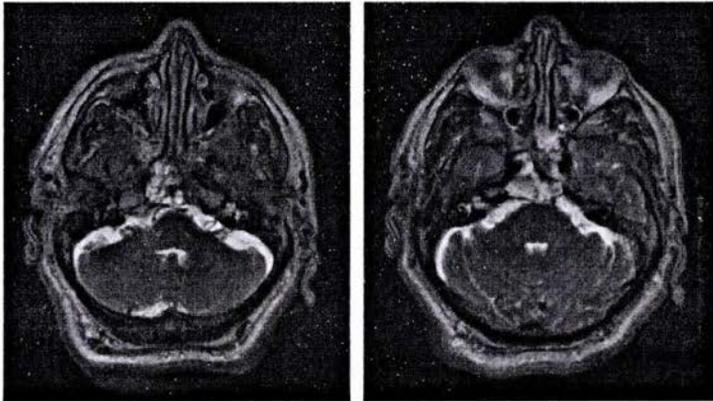
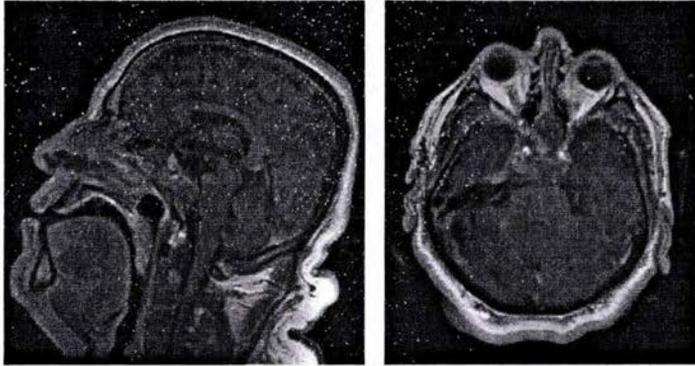
Posterior a quimioterapia con Imatinib, se solicitó Resonancia Magnética de Cráneo, llevando a cabo procedimiento quirúrgico caracterizado por Abordaje Sublabial, Transeptal, Transesfenoidal y resección de la lesión, sin evidencia de cambios significativos en la consistencia tumoral transquirúrgicos. Diagnóstico definitivo histopatológico de Cordoma Condroides.

Egresó a domicilio con paresia de VI nervio craneal izquierdo previamente documentado.

### ILUSTRACIONES DEL TERCER PACIENTE



Estudio de Resonancia Magnética de Cráneo corte axial, sagital y coronal con Gadolínico previa resección parcial de la lesión que demuestra lesión de clivus con extensión selar que invade rostrum esfenoidal.



Resonancia Magnética de Cráneo con Gadolinio posterior tratamiento con Mesilato de Imatinib, sin evidencia de cambios en intensidad tumoral.

## 9. DISCUSION

El presente estudio prospectivo, longitudinal, experimental y descriptivo sirve para determinar si el Mesilato de Imatinib puede mejorar la calidad de vida así como aumentar la supervivencia en pacientes con diagnóstico histopatológico de Cordoma que tengan recidiva tumoral, facilitando la resección quirúrgica por cambios en la consistencia y estructura tumoral.

La incidencia de cordoma reportada en Norte America corresponde de 0.1 a 0.2 por cada 100,000 habitantes, correspondiendo a un 0.15 % del total de tumores intracraneanos.

Es una neoplasia maligna que se origina de restos o vestigios de la notocorda y, se pueden encontrar dentro de los huesos vertebrales, en la unión esfenoccipital y en dorsum sellae. También se han descrito vestigios de la notocorda como hallazgo de necrosis que son nódulos gelatinosos en la porción lateral y ventral del puente; éstos son ectopias notocordales ecchordosis physaliphora. La gran mayoría de los cordomas se origina en la región sacrococcígea donde invaden, destruyen y erosionan el hueso y las estructuras vecinas. Aproximadamente 60% de todos los cordomas afectan las

vértebras de esta localización. Los cordomas intracraneanos constituyen el 40% del total de los cordomas, y ocurren en dos localizaciones predominantemente: la más común es la región del clivus o la unión esfenoccipital y la otra es en la vecindad de la región selar.

Los síntomas más frecuentes de los cordomas del clivus son cefalea, alteraciones visuales, lesión de los nervios craneanos. Macroscópicamente, son neoplasias multilobuladas de color gris rosado o blanco rosado, con zonas traslúcidas; tienen consistencia dura; pueden mostrar hemorragias focales; al corte, el tumor es de consistencia cartilaginosa y gelatinosa, y puede tener sensación arenosa por las calcificaciones que contiene. Los cordomas crecen por lo general hacia la fosa media, en esta acción es muy común que destruyan e invadan los huesos y compriman las estructuras nerviosas vecinas vitales; con frecuencia se alojan en el ángulo pontocerebeloso y allí deforman el puente. Rostralmente pueden llegar hasta el seno cavernoso y esfenoidal y cuanto su extensión es en sentido anteroinferior se presentan como masas nasofaríngeas.

Microscópicamente, estas neoplasias se disponen en nidos, lóbulos o cordones de células claras; esta típica disposición en grandes cúmulos celulares está rodeada de un estroma de tejido conectivo o mixoide.

Las células tienen apariencia microscópica muy variable, pero lo más sobresaliente es el gran espectro histológico o grado de vacuolación que contiene el citoplasma y de esto depende el tamaño de las células, ya que pueden contener pocas y pequeñas vacuolas, hasta múltiples vacuolas de gran tamaño como las características células fisalíferas; estas últimas contienen vacuolas en forma de burbujas; el material mucinoso es intra y extracelular.

Las células del cordoma son positivas para la tinción de PAS y mucicarmín pueden tener muy escasas mitosis anormales y casi nunca se observa pleomorfismo ni anaplasia.

Otras células que se encuentran en los cordomas son más pequeñas y tienen citoplasma escaso acidófilo, otras tienen una sola vacuola y aspecto de "anillo de sello". Posiblemente, todos los tipos celulares en los cordomas sean formas que caracterizan a la notocorda, su progenitor; la notocorda es de origen ectodérmico. El componente cartilaginoso o diferenciación condroide puede ser focal y cuando es muy extenso adquiere las características de la variedad condroide del cordoma.

El hueso que se observa en los cordomas puede proceder de la destrucción del hueso invadido o formación de hueso por el propio tumor, ambos hechos han sido observados por diferentes autores.

Los cordomas son intensamente positivos para citoqueratina, proteína S-100y antígeno epitelial de membrana; pero la dificultad continúa aun con la inmunoreactividad positiva en cordomas y metástasis de adenocarcinoma para citoqueratina y antígeno epitelial de membrana. En este momento, la utilidad máxima le corresponde a la proteína S-100, la cual es positiva en los cordomas y negativa en los adenocarcinomas.

El manejo estándar continúa siendo la cirugía y posterior radioterapia, sin embargo, epidemiológicamente la sobrevida promedio estimada es de aproximadamente 6 años, mas la sobrevida a 5 años según Munzernrider y Liebsch, es de 85% para hombres y 65% para mujeres; cayendo a 65% y 42% respectivamente a los 10 años, pero con elevada morbilidad por múltiples intervenciones<sup>6, 9, 12</sup>. Cuando ya se han presentado metástasis, la sobrevida promedio suele ser menor de 12 meses<sup>1</sup>.

El mesilato de Imatinib es un agente utilizado en quimioterapia que tiene características de ser inhibidor de la tirosine kinasa que se enfoca a lesiones con receptores beta de factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFRB), BCR-ABL y KIT<sup>1</sup>.

Se ha demostrado que los cordomas presentan generalmente receptores positivos o fosforilados para PDGFRB, de ahí la inquietud de iniciar un tratamiento de quimioterapia que no existe para este tipo de patología<sup>1</sup>.

Debido a la baja incidencia de los cordomas, se incluyeron solo tres pacientes dos pacientes del sexo femenino y uno masculino, que cumplían todos los criterios de inclusión entre los cuales los mas importantes que se pueden mencionar es diagnostico histopatológico confirmado de Cordoma, que tengan recidiva tumoral, que estén en buenas condiciones generales en base a la escala de Karnofsky y sin importante deterioro neurológico para recibir tratamiento con Mesilato de Imatinib durante 4 meses por vía oral, y que no tengan reacciones adversas al tratamiento establecido, para posteriormente realizar estudios de imagen y recibir tratamiento quirúrgico.

Es importante valorar el aspecto de la lesión tanto imagenológico así como transquirurgico e histopatológico, para determinar si hay licuefacción y por lo tanto si la quimioterapia tiene beneficio en facilitar la resección de la lesión.

En el transcurso de la evaluación y evolución, se determino por imagenología que la administración de Mesilato de Imatinib por vía oral durante cuatro meses no tenían cambios significativos en cuanto a la densidad o intensidad tumoral así como a la captación de medio de contraste tanto en tomografía como en resonancia magnética respectivamente. Además de no observar cambios en cuanto al tamaño tumoral, por el contrario, se observa incremento tumoral en un caso de los antes mencionados.

Durante la evaluación transquirurgica de los tres casos la resección tumoral fue de difícil realización llevándose a cabo resecciones subtotaes de la lesión, sin tener evidencia de licuefacción tumoral posterior a la administración de quimioterapia, siendo como descripción transquirurgica lesiones sólidas de color rojizo con bordes bien delimitados, poco friable y de difícil manipulación para la resección total.

Histopatologicamente en general sin modificaciones en cuanto a la microscopia electrónica sin evidencia de necrosis tumoral o modificación del patrón celular de condromas condroides, los cuales fueron los diagnósticos definitivos en los tres casos presentados.

En cuanto a la radioterapia conformacional se refiere, el primer paciente analizado falleció previa realización de radioterapia, en el segundo caso se esta realizando esta terapia en nuestra institución. En el tercer caso el paciente no fue candidato para este tipo de terapia adyuvante.

## **10. CONCLUSION**

El cordoma de clivus aunque catalogado como tumor benigno tiende a llevar un comportamiento maligno debido a la recidiva tumoral y extensión adyacente de la lesión, a pesar de manejo quirúrgico y reseccion amplia de la lesión, la cual en ocasiones se ve limitado por la localización de la lesión, así como la consistencia tumoral, siendo esta patología de reseccion difícil.

La radioterapia ha demostrado poca eficacia como adyuvante posterior a la cirugía. No hay medicamentos demostrados que se puedan llevar como terapia adyuvante a los tratamientos previamente establecidos. De ahí el inicio de inquietudes acerca de tratamientos que pudieran beneficiar a este tipo de pacientes.

Se pensaba que el mesilato de Imatinib es un medicamento con habilidades para producir actividad antitumoral en pacientes con cordoma en base a sus mecanismos de acción, así como por la expresión tumoral.

Por lo tanto en este estudio se puede concluir lo siguiente:

- Tras la administración de Mesilato de Imatinib durante cuatro meses en pacientes con cordoma recidivante no se observó un evidente cambio radiológico en cuanto a densidad o intensidad tumoral ya sea en TAC o RM respectivamente
- No se observó cambio radiológico en cuanto al tamaño tumoral posterior a los 4 meses de quimioterapia; por lo contrario, en un caso se observó aumento del tamaño tumoral.
- Transquirurgicamente hablando, no se observó cambio en cuanto a la consistencia tumoral, esperando obtener licuefacción y por lo tanto, facilidad para su resección total y así mejorar el pronóstico tanto en calidad así como en sobrevida.
- Histopatologicamente hablando no se observaron cambios considerables de necrosis en la pieza quirúrgica.

- Las reacciones adversas a la quimioterapia fueron en general cefalea, malestar general, náusea y vómito de fácil control. Solo en un caso rash local que cedió con antihistamínicos sin volver a presentar reacción adversa.
- Valorar el costo-beneficio; debido a que el costo del Imatinib es considerablemente elevado, siendo que en este tipo de patología se daba el doble de medicamento diario que reciben otros pacientes con otras patologías tumorales malignas ajenas al SNC.

Por último de mencionar, es importante continuar el seguimiento a largo plazo de estos y demás pacientes con diagnóstico confirmado de cordoma, valorar la expresión tumoral con reacción en cadena de polimerasa (PCR-RT), para determinar si todos los pacientes con diagnóstico de cordoma podrían seguir siendo candidatos a este tipo de quimioterapia, o limitar el uso de Mesilato de Imatinib para los pacientes que presenten positividad a la expresión tumoral PDGFRB.

## 11. PRESUPUESTO

### Gasto de inversión

Equipo de laboratorio	COSTO INSTITUCIONAL
Mobiliario y equipo de oficina	COSTO INSTITUCIONAL
Equipo de cómputo y periféricos	COSTO INSTITUCIONAL
Herramientas y accesorios de laboratorio	COSTO INSTITUCIONAL

### Gasto corriente

Costos días/cama (10 días aprox por paciente)	COSTO INSTITUCIONAL
Consultas para seguimiento (10 aprox por paciente)	COSTO INSTITUCIONAL
Estudios de imagen (TAC e IRM: mínimo 3 por paciente)	COSTO INSTITUCIONAL
Medicamentos del cuadro básico (Mesilato de Imatinib)	COSTO INSTITUCIONAL
Patología: Reactivos y marcadores tumorales	COSTO INSTITUCIONAL
Gastos quirúrgicos (mínimo 2 procedimientos por paciente: biopsia y resección)	COSTO INSTITUCIONAL
Tratamiento con radioterapia (sólo en caso necesario de pacientes con tumor residual o según histología)	COSTO INSTITUCIONAL
Suscripción y pago de servicio por concepto de recuperación de información vía electrónica ( Internet)	COSTO INSTITUCIONAL
Material de oficina: papel, tinta, CD, DVD	COSTO INSTITUCIONAL
Publicación o producción de libros y revistas	COSTO INSTITUCIONAL
Adquisición de libros y manuales	COSTO INSTITUCIONAL
Programas y consumibles de cómputo	COSTO INSTITUCIONAL

## 12. CRONOGRAMA:

MES	DIC 2009	ENE 2009	FEB 2009	MAR 2009	ABR 2009	MAY 2009	JUN 2009	JUL 2008	AGO 2008	SEP 2008	OCT 2008	NOV 2008
Recolección De datos	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Estudios Controles	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Análisis de Resultados					X	X						
Discusión de Resultados					X	X						
Elaboración de Conclusiones							X					
Preparación de manuscrito y publicación de resultados							X					

### 13. BIBLIOGRAFIA

1. Casali PG, Messina A, Stacchiotti S, Tamborini E, Crippa F, Gronchi A, Orlandi R, Ripamonti C, Spreafico C, Bertieri R, Bertuelli R, Colecchia M, Fumagalli E, Greco A, Grosso F, Olmi P, Pienotti MA and Pilotti S: Imatinib mesylate in chordomas. *Cancer* 101: 2086-2097, 2004
2. Casali PG, Stacchiotti SA, Sangalli CB, Olmi PB, Gronchi AC. Chordoma. *Curr Opin Oncol* 19: 367-370, 2007
3. Guinto G, Cohn F, Aréchiga N, Félix I, Kageyama M, Castellanos A, Martín J. Cordomas gigantes del clivus. ¿Se justifican las cirugías extensas?. *Gac Méd Méx* 3: 273-280, 2004
4. Greenberg MS. Outcome assessment. In *Handbook of neurosurgery* (4 ed); 425, 1997
5. Hug EB, Slater JD: Proton radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base. *Neurosurg Clin N Am* 11: 627-638, 2000
6. Munzenrider JE, Liebsch NJ: Proton therapy for tumors of the skull base. *Strahlenther onkol* 175 (2 suppl): 57-63, 1999
7. Negri T, Casieri P, Miselli F, Orsenigo M, Piacenza C, Stacchiotti S, Bidoli P, Casali PG, Pierotti MA, Tambirini E, Pilotti S. Evidence for PDGFRA, PDGFRB and KIT deregulation in an NSCLC patient. *British Journal of cancer* 96: 180-181, 2007
8. Orzan F, Terreni MR, Longoni M, Boari N, Mortini P, Doglioni C, Riva P: Expression study of the target receptor tyrosine kinase of imatinib mesylate in skull base chordomas. *Oncology rep* 18: 249-252, 2007

9. Samii A, Gerganov VM, Herold C, Hayashi N, Naka T, Mirzayan MJ, Ostertag H, Samii M: Chordomas of the skull base: surgical management of outcome. *J Neurosurg* 107: 319-324, 2007
10. Schonegger K, Gelpi E, Prayer D et al. Recurrent and metastatic clivus chordoma: systemic palliative therapy retards disease progression. *Anticancer Drugs* 4: 1270-1274, 2005
11. Tacchiotti S, Ferrari S, Ferraresi V, Grignani G, Crippa F, Messina A, Spreafico C, Tamborini E, Gronchi A, Casali PG: Imatinib mesylate in advanced chordoma: a multicenter phase II study. *J of clin oncol*, 25: 18 jun 20, 2007 (abstract)
12. Takami T, Ohata K, Goto T, Tsuyuguchi N, Nishio A, Hara M. Surgical management of petroclival chordomas : report of eight cases. *Skull base* 16: 85-94, 2006
13. Tamborini E, Miselli F, Negri T, Lagonigro MS, Staurengo S, Dagrada GP, Stacchiotti S, Pastore E, Gronchi A, Perrone F, Carbone A, pierotti MA, Casali PG, Pilotti S. Molecular and biochemical analyses of platelet-derived growth factor receptor (PDGFR) B, PDGFRA and KIT receptors in chordomas. *Clin Cancer Res* 12: 6920-6928, 2006
14. H. Alan Crockard, a multidisciplinary team approach to skull base chordomas, *J neurosurg* 95:175-183, 2001

## 14. ANEXOS

### Anexo 1

#### ESCALA FUNCIONAL DE KARNOFSKY <sup>4</sup>

<b>PUNTOS</b>	<b>DEFINICION</b>
<b>100</b>	Normal, sin evidencia de enfermedad
<b>90</b>	Actividad normal, leve sintomatología
<b>80</b>	Actividad normal con esfuerzo, algunos síntomas
<b>70</b>	Autocuidado, no realiza actividad normal
<b>60</b>	Autosuficiente para la mayor parte del autocuidado
<b>50</b>	Requiere asistencia y cuidados considerables
<b>40</b>	Incapacitado requiere cuidados especiales
<b>30</b>	Incapacidad grave, muerte no inminente
<b>20</b>	Apoyo activo y cuidados indispensables
<b>10</b>	Moribundo, enfermedad en avance
<b>0</b>	Muerto

## Anexo 2



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR BERNARDO SEPULVEDA G  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI  
SERVICIO DE NEUROCIRUGIA

### CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACION EN PROYECTOS DE INVESTIGACION CLINICA

FECHA: \_\_\_\_\_

Por medio de la presente acepto participar en el proyecto de investigación "TRATAMIENTO MULTIMODAL CON MESILATO DE IMATINIB, CIRUGIA Y RADIOTERAPIA EN CORDOMAS DE BASE DE CRANEO AVANZADOS DE PACIENTES DEL CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI"; mismo que he comprendido incluyendo las características de mi participación en los siguientes términos:

1. Permitir que se confirme el diagnóstico de cordoma mediante biopsia si fuera requerida o revisión de los estudios de patología previa si hubiese sido atendido en otra institución
2. Actualización mediante Tomografía y por Resonancia cerebral antes del inicio del tratamiento
3. Recibir quimioterapia oral con 800 mg diarios de *Mesilato de Imatinib* por un mínimo de 3 meses encaminados a mejorar mi enfermedad.
4. Permitir la realización de cuantos estudios de imagen sean necesarios para evaluar la respuesta al tratamiento.
5. Permitir la resección quirúrgica con el abordaje escogido por el equipo de neurocirugía de acuerdo a la extensión de la lesión que presente, con el objeto de darme alguna oportunidad más.
6. Recibir radioterapia en caso de existir tumor residual
7. Comprometerse en evaluaciones periódicas clínicas e imagenológicas durante el seguimiento como externo.

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes (náuseas, vómitos, edema, rash, anemia, leucopenia, astenia, adinamia, dolor o empeoramiento neurológico) y beneficios derivados de mi participación o de mi representado, por lo que estaré supervisado por los integrantes del estudio.

El investigador principal se ha comprometido a darme la información necesaria sobre los procedimientos a realizar, así como a responder y aclarar cualquier duda que se le plantee acerca de los riesgos, beneficios o cualquier otra inquietud relacionada con la investigación.

Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que por ello afecte la atención médica que recibo en el IMSS.

El investigador principal me ha dado seguridad de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que se deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque esta pudiera hacerme cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo.

PACIENTE: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
NOMBRE Y FIRMA DEL REPRESENTANTE  
LEGAL

\_\_\_\_\_  
NOMBRE Y FIRMA DEL INVESTIGADOR  
PRINCIPAL

\_\_\_\_\_  
TESTIGO

\_\_\_\_\_  
TESTIGO