



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROLOGÍA

“MANUEL VELASCO SUÁREZ”

TÍTULO

**BIOMARCADORES CLÍNICOS PRONÓSTICOS EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO
DE ASTROCITOMA**

TESIS QUE PRESENTA

DRA. SONIA ILIANA MEJIA PEREZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD EN NEUROCIROLOGÍA

DIRECTORES DE TESIS

DRA. TERESA CORONA VÁZQUEZ.

DR. JUAN LUIS GÓMEZ AMADOR.

DRA. EN C. TALIA WEGMAN OSTROSKY

MEXICO D.F.

FEBRERO 2016



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.

Directores de tesis.

Dra. Teresa Corona Vázquez.

Directora General Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

Dr. Juan Luis Gómez Amador

Subdirector de Neurocirugía

Instituto Nacional Neurología y Neurocirugía.

Dra. en C. Talia Wegman Ostrosky

Laboratorio de carcinogénesis.

Instituto Nacional de Cancerología

Colaboradores.

Dra. Thalía Estefanía Sánchez Correa.

Departamento de Neurocirugía

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

Dra. en C. Nancy Reynoso Noveron

Unidad de Epidemiología

Instituto Nacional de Cancerología

Agradecimientos.

A mi mamá y papá, por educarme, quererme y sobretodo exigirme a dar lo mejor de mi. Por apoyarme en cada paso de mi carrera, por ser modelos a seguir como padres y seres humanos. A mis hermanos, Cynthia y Gabriel, por todo su amor y apoyo, ustedes son parte fundamental de todos mis proyectos, gracias por siempre estar ahí.

A mis amigos, Larry, Omar, Tila, por hacerme reír, escucharme, animarme y sobre todo por su sinceridad y cariño y por levantarme en mis peores momentos

Al Dr. Juan Luis Gómez Amador, por todas sus enseñanzas, como cirujano y como persona, por confiar en mi y forzarme a dar lo mejor en todos los aspectos, por enseñarme que a veces se necesita “contemporizar”.

A la Dra. Teresa Corona, por todo el apoyo para este y otros proyectos, por ser un ejemplo de fortaleza, inteligencia y enseñarme que se puede tener todo.

A la Dra. Talia Wegman, por iniciar y continuar este y muchos otros proyectos, por su amistad, por su paciencia, y consejos. Espero continuar trabajando mucho tiempo contigo, es un verdadero honor. A la Dra. Thalia Sánchez, no tengo palabras suficientes para agradecerte todo lo que has hecho por mi, como residente y como amiga, esto no sería posible sin tu ayuda.

A todos mis compañeros, Mauricio, Claudia, Chucho, Alexander, Taylor, Salomón, un honor verdadero conocerlos y poder trabajar con ustedes. A todas las enfermeras maravillosas de quirófano del INNN, porque sin ustedes no hubiera logrado este trabajo.

A mi marido por enseñarme a relajarme, a divertirme y por estos maravillosos años juntos.

A mi abuela, por ser mi inspiración inicial, por ser mi más grande fan, por su cariño inigualable, por sus cuentos, sus caricias y sus juegos, por enseñarme que todo es posible.

A mi hija, Emma, mi más grande inspiración, por ser mi ancla, y porque gracias a ti, ya no vivo por vivir.

CONTENIDO

Agradecimientos	4
Abreviaturas	7
Resumen	8
Marco Teórico	
Epidemiología	9
Clasificación y estadio	9
Signos y síntomas	10
Tratamiento	11
Biomarcadores	13
Justificación	14
Planteamiento	14
Pregunta Investigación	15
Hipótesis	15
Objetivo	15
Material y Métodos	15
Resultados	18
Discusión	26
Conclusiones	27
Referencias	28

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Incidencia de tumores del SNC por 100 000 habitantes en América	9
Figura 2. Programa General	16
Figura 3. Curva de Kaplan-Meier por grado histológico	21
Figura 4. Curva de Kaplan-Meier por Karnofsky	22
Figura 5. Curva de Kaplan-Meier por tipo de resección	22
Figura 6. Curva de Kaplan-Meier quimioterapia	23
Figura 7. Curva de Kaplan-Meier radioterapia	23
Figura 8. Curva de Kaplan-Meier alcoholismo	24
Figura 9. Curva de Kaplan-Meier historia familiar de cáncer	24
Figura 10. Curva de Kaplan-Meier síntoma inicial	25

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Estadificación de los tumores gliales	10
Tabla 2. Características clínicas	18
Tabla 3. Factores pronósticos para supervivencia	19
Tabla 4. Análisis multivariado	21
Tabla 5. Comparación de edad entre población del INNN y consorcio internacional	26

ABREVIATURAS

SNC: Sistema Nervioso Central

NCCN: National Cancer Comprehensive Network

KPS: Karnofsky Performance Scale

RT: Radioterapia

QT: Quimioterapia

FDA: Food and Drug Administration

IRM: Imagen por Resonancia Magnética

CCTCG: Crisis Convulsivas Tónico Clónicas Generalizadas

RESUMEN

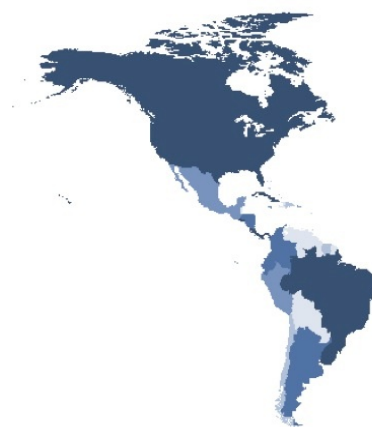
Antecedentes: Los tumores del Sistema Nervioso Central representan el 2% del total de tumores, de estos, los astrocitomas son las mas frecuentes. A su vez, el 75% corresponden a tumores de alto grado, en específico astrocitoma anaplásico y glioblastoma. El tratamiento actual consiste en cirugía, radioterapia y quimioterapia. Desafortunadamente, el pronóstico continua siendo pobre, con tan solo 15 meses de sobrevida en promedio. En México existen pocos estudios que evalúen las características clínicas que pudiesen ser útiles como biomarcadores pronósticos. **Objetivo:** Identificar biomarcadores clínicos pronósticos en pacientes con astrocitoma en población mexicana. **Material y métodos.** Se analizaron 155 expedientes elegidos por aleatorización simple, con diagnóstico de astrocitoma en un periodo comprendido entre 2008-2014. Resultados. La edad promedio al diagnóstico fue de 45.7 años. Las curvas de Kaplan-Meier mostraron que el grado, KPS mayor a 70, grado de resección, quimioterapia, radioterapia, alcoholismo, historia familiar de cáncer y síntoma de presentación inicial fueron estadísticamente significativos. **Conclusiones.** Se encontró una edad promedio de presentación 15 años menor a la reportada en la literatura mundial. Se confirmaron biomarcadores pronósticos clínicos como edad, grado histológico, Karnofsky y grado de resección. Se proponen nuevos biomarcadores clínicos como déficit motor y alcoholismo

INTRODUCCIÓN.

Epidemiología.

El cáncer es la primera causa de mortalidad en países desarrollados y la segunda en países en vías de desarrollo, de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud. Tan solo en el 2012 se atribuyeron 8.2 millones de muertes y se prevé que entre 2007 y 2030, aumentará 45% la mortalidad a nivel mundial, resultado del crecimiento demográfico y el envejecimiento de la población (1).

De acuerdo a la *National Cancer Comprehensive Network* (NCCN), en un período comprendido entre 1999 y 2012 se reportaron 23 310 casos nuevos de tumores del Sistema Nervioso Central (SNC) en América (Figura 1). En México, los tumores del SNC representan el 2.3% del total de neoplasias, con 2998 casos nuevos. Con respecto al impacto económico, los tumores cerebrales presentan un promedio de 20 años de vida perdidos por paciente (2), además de constituir una de las principales causas de morbilidad hospitalarias por tumores malignos, con una tasa de 2.7 por 100 000 habitantes.



■ < 1.8 ■ < 2.6 ■ < 3.3 ■ < 3.7 ■ < 7.5

Fig. 1. Incidencia tumores del SNC por 100 000 habitantes. América, ambos géneros, todas las edades. NCCN 2013

Clasificación y estadio.

Los tumores del SNC se nombran de acuerdo a la estirpe celular de la que se originan, de acuerdo a la clasificación de la Organización Mundial de la Salud. De esta manera, aquellos que derivan del neuroepitelio son los gliomas, tumores neuronales, tumores embrionales y del parénquima pineal. Los gliomas representan hasta el 28% de los tumores del SNC y se subdividen en astrocitomas, oligodendrogliomas y ependimomas, dependiente de la estirpe glial (astrocitos, oligodendrocitos y células ependimarias respectivamente). Si bien pueden existir tumores mixtos, la estirpe celular predominante

determina el nombre. El tipo histológico se correlaciona de manera directa con el pronóstico del paciente, siendo los astrocitomas más agresivos que los oligodendrogliomas y ependimomas (3).

En cuanto al grado tumoral, este hace referencia a las características celulares de cada uno de los tumores. Incluye el grado de diferenciación, celularidad, actividad mitótica, presencia de necrosis y angiogénesis. Los tumores grado I y II se consideran como bajo grado, mientras que III y IV son alto grado (tabla 1). Los tumores de alto grado, astrocitoma anaplásico y glioblastoma son los astrocitomas más frecuentes (65-75%). El grado tumoral tiene una clara relación con la supervivencia de los pacientes.

Tabla 1. Estadificación de los tumores gliales.

Tumores astrocíticos	I	II	III	IV
Células subependimarias gigantes	X			
Pilocítico	X			
Pilomixóide		X		
Astrocitoma difuso		X		
Xantastrocitoma pleomórfico		X		
Astrocitoma anaplásico			X	
Glioblastoma				X
Glioblastoma de Células Gigantes				X
Gliosarcoma				X
Tumores Oligodendrogliales				
Oligodendroglioma		X		
Oligodendroglioma anaplásico			X	
Tumores oligoastrocíticos				
Oligoastrocitoma		X		
Oligoastrocitoma anaplásico			X	

Signos y síntomas

Dependiendo de la localización, los astrocitomas pueden dar una serie de síntomas neurológicos que van desde francos datos de focalización (alteraciones en lenguaje, visuales, déficit sensitivo o motor), hasta síntomas de daño general por cráneo hipertensivo. Las localizaciones más comunes son los lóbulos frontales, seguido de temporales y parietales. Datos obtenidos del *Glioma Outcome Project* reportan como los síntomas más comunes cefalea (53-57%) y crisis convulsivas (23-56%) (4)

Tratamiento

Cirugía

El pilar del tratamiento para lesiones de bajo o alto grado se basa en la resección quirúrgica. En cuanto a la extensión de la resección, este resulta ser un factor pronóstico importante en la sobrevida total. Lacroix et al fueron de los primeros en demostrar evidencia sobre la extensión de la resección como factor pronóstico (5). De manera subsecuente, otros grupos han demostrado el impacto en la sobrevida comparando la resección subtotal contra resección macroscópica total tanto en los pacientes con astrocitomas de alto (6), (7), (8), o bajo grado (9). En cuanto a pacientes con glioblastoma recurrente Bloch et al mostraron que el efecto de la resección macroscópica total en la primera cirugía resulta ser factor pronóstico independiente en pacientes con diagnóstico de glioblastoma recurrente (10).

En cuanto al impacto en la sobrevida con respecto al porcentaje de resección, 98 VS 95% Los últimos reportes han mostrado que a partir de una resección del 70% se logra impacto en la sobrevida (11).

Radioterapia (RT)

De acuerdo a las Guías de tratamiento de la NCCN el uso de radioterapia en pacientes con glioma de bajo grado y que fueron sometidos a resección macroscópica total se reserva para aquellos considerados de alto riesgo. Se consideran pacientes de alto riesgo aquellos que cumplan con 3 o más de los siguientes: astrocitoma, edad > 40 años, Índice de Karnofsky (KPS, por sus siglas en inglés *Karnofsky Performance Scale*) <70, tamaño tumoral > 6 cm, involucro de hemisferio contralateral, uno o no deleciones en 1p y 19q, IDH 1 o 2 no mutado. En casos de resección subtotal se recomienda radioterapia fraccionada en todos los casos. En pacientes con astrocitomas de alto grado (III, IV) el uso de radioterapia fraccionada se considera parte fundamental de la terapia adyuvante. El uso de radiación se basa en dos estudios aleatorizados llevados a cabo en los 70's. Kristiansen et al (12) mostraron un claro beneficio en la sobrevida media con radioterapia después de la cirugía en comparación con pacientes que no la recibieron (10.8 vs 5.2 meses). La dosis típica es de 60 Gy en fracciones de 1.8-2.0. El uso de terapia

hipofraccionada ha mostrado ser beneficiosa en pacientes mayores con diagnóstico de GBM (13).

Quimioterapia (QT)

Si bien el uso de terapia sistémica como tratamiento coadyuvante no fue muy popular al principio, debido a las dificultades que presenta liberar agentes quimioterapéuticos que crucen la barrera hematoencefálica, esta idea ha cambiado radicalmente. La mayor parte de los primeros estudios fueron a base de nitrosoureas. En el estudio del *Medical Research Council* se reclutaron 674 pacientes que fueron aleatorizados al uso de radiación sola vs radiación + PCV (procarbina + vincristina + lomustina), no se observó beneficio en la supervivencia en pacientes que recibieron PCV. El *Glioma Meta-Analysis Trialist Group* revisó 12 estudios, conformando un total de 3000 pacientes y reportaron incremento en la supervivencia a un año de 40 a 46% y un incremento de dos meses en la supervivencia media cuando se agregaba quimioterapia al uso de radioterapia (14)

Temozolamida.

Es un agente alquilante, que se ha convertido en el tratamiento estándar en conjunto con radioterapia postoperatoria en pacientes jóvenes con buen índice de Karnofsky. Stupp et al (15) realizaron un estudio fase III, de 573 pacientes menores de 70 años, con WHO PS de 2 o menos. Se aleatorizaron en dos grupos 1) temozolamida diaria en conjunto con RT postoperatoria, seguido de 6 ciclos de temozolamida adyuvante; 2) o radioterapia sola. Los pacientes con radio+ quimio tuvieron una supervivencia media mejor (14.6 vs 12.1 meses) y una supervivencia a los dos años mayor (26.5% VS 10.4%) que el grupo que sólo recibió radioterapia. Las limitaciones de este estudio son que no arroja luz sobre quien es el responsable de la mejoría en la supervivencia, si la temozolamida administrada con la radioterapia, después de la radiación o ambos. Wick et al (16) realizaron un estudio fase III de radioquimioterapia secuencial en 318 pacientes con gliomas anaplásicos. Se formaron tres grupos: 1) Radioterapia; 2) PCV y 3) Temozolamida. Al presentar progresión, los pacientes en el grupo 1 recibieron PCV o temozolamida, mientras que los pacientes en grupos 2 y 3 fueron irradiados. Los resultados de los tres grupos fueron similares en cuanto a supervivencia y tiempo de progresión. Otro estudio fase III aleatorizó a 412 pacientes mayores de 65 años con KPS mayor a 60 y con diagnóstico de astrocitoma anaplásico y

glioblastoma multiforme en dos grupos: 1) temozolamida sola o 2) radioterapia. La temozolamida no fue inferior a la radioterapia en términos de sobrevida (17)

Carmustina

La FDA (*Food and Drug Administration*) ha aprobado el uso de carmustina local administrada con polímero biodegradable (wafer) como parte del tratamiento de pacientes con gliomas recurrentes de alto grado. Un estudio fase III controles- placebo en 32 pacientes con glioma de alto grado mostro mejoría estadísticamente significativa en la sobrevida cuando la carmustina se usaba como terapia inicial en combinación con radioterapia (18). Otro estudio fase III en 240 pacientes recién diagnosticados con glioma de alto grado que mostro mejoría en la sobrevida media de 11.6 meses en el grupo placebo a 13.9 meses en el grupo tratado con carmustina (19). Debido a estos estudios la FDA aprobó también el uso de BCNU como terapia inicial.

Bevacizumab

Agente antiangiogénico, aprobado en el 2009 por la FDA para su uso en glioblastoma recurrente. Friedman et al aleatorizo a 167 pacientes para recibir bevacizumab con o sin irinotecan. La respuesta medida por IRM (Imagen por resonancia magnética) fue lograda en 28% y 38% respectivamente (20), la sobrevida media fue de 9 meses, similar a otro estudio fase II (21). El bevacizumab solo o en combinación con quimioterapia ha mostrado también actividad en gliomas anaplásicos (22). Sin embargo, se ha asociado a efectos adversos severos como hipertensión, retraso en la cicatrización, perforación colónica y tromboembolismo.

BIOMARCADORES

En 1998 el *National Institutes of Health Biomarkers Definitions Working Group* definió biomarcador como “característica capaz de medirse objetivamente y que indica la presencia de un proceso biológico, patogénico o la respuesta farmacológica a una intervención terapéutica” (23)

La Organización Mundial de la Salud, en conjunto con la Organización de las Naciones Unidas lo definen como cualquier sustancia, estructura o proceso que pueda ser medido en el cuerpo o sus productos y que influya o prediga la incidencia del resultado de una enfermedad (23)

Pueden ser desde valores clínicos como cifras de presión arterial, estudios de laboratorio (glucosa sérica, bilirrubina, APS), o incluso la presencia de ciertos genes, mutaciones, receptores, etc. Entender la relación entre procesos biológicos cuantificables y resultados clínicos es vital para el entendimiento de diversos procesos biológicos, patológicos e incluso expandir opciones diagnósticas y terapéuticas. Los marcadores pronósticos marcan una diferencia en el resultado que es independiente del tratamiento recibido, por ejemplo la edad, mientras que los predictivos, como su nombre indica, predicen una respuesta y por lo tanto diferencias en la supervivencia relacionadas con el tratamiento (24)

JUSTIFICACIÓN.

A pesar de los avances en el diagnóstico y tratamiento de los astrocitomas, el pronóstico continúa siendo malo, con una supervivencia promedio de 12-15 meses. Existe muy poca información en pacientes con diagnóstico de astrocitoma en nuestra población. A nuestro conocimiento hasta la fecha no se cuenta con estudios que identifiquen factores pronósticos en mexicanos.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los astrocitomas son los tumores más comunes del SNC, generan un alto grado de discapacidad en el paciente y una carga económica y emocional importante en la familia, además de tener una supervivencia pobre. Es por eso que es de vital importancia identificar aquellos biomarcadores clínicos pronósticos que puedan ser útiles en nuestra población, con el fin de asesorar a pacientes y familiares sobre el desarrollo de su enfermedad de la manera más amplia posible.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los biomarcadores clínicos pronósticos en pacientes mexicanos con diagnóstico de astrocitoma?

HIPÓTESIS.

La edad, el grado de resección, quimioterapia, radioterapia y KPS son biomarcadores pronósticos en pacientes mexicanos con astrocitoma.

OBJETIVOS.

- Determinar biomarcadores pronósticos clínicos en pacientes con diagnóstico de astrocitoma.

METODOLOGÍA.

- A) **Diseño:** cohorte histórica
- B) **Universo del estudio:** pacientes con diagnóstico de astrocitoma primario tratados en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, con cirugía mayores de 18 años y ambos sexos, en un periodo de 2008 a 2014
- C) **Lugar de realización:** Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.
- D) **Criterios de inclusión:** pacientes diagnosticados con astrocitoma primario vírgenes a tratamiento, mayores de 18 años y ambos géneros. Se excluyeron tumores con otro componente glial.
- E) **Variables:** Toda la información fue obtenida de expedientes clínicos. El resultado principal fue la sobrevida, definido como el tiempo entre el diagnóstico y la muerte/última cita del paciente. El grado tumoral fue recabado del reporte de patología y se basa en lo establecido por la clasificación de la OMS. El grado de resección fue clasificado de acuerdo a los estudios de imagen postoperatoria (tomografía y resonancia). Todos los antecedentes personales patológicos fueron tomados del expediente clínico. Se estableció un punto de corte en 70 para el KPS de

acuerdo a Eweit et al, que analizaron una cohorte de pacientes mayores de 60 años con diagnóstico de glioblastoma, encontrando que un valor mayor a 70 se asociaba a una mayor supervivencia, y en dicho estudio, la decisión de cirugía se vio afectada por el KPS y no así por la edad. El síntoma de presentación inicial se definió como aquel que hizo que el paciente buscara atención médica.

F) **Análisis estadístico.** Se realizó análisis bivariado mediante Chi cuadrada o t de student de acuerdo al tipo de variable. Se utilizó regresión de Cox, log rank test y se utilizaron gráficas de Kaplan Meier. Se consideró estadísticamente significativo $p < 0.05$. La información fue analizada utilizando el *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) V 21.0 y STATA 12.

PROGRAMA GENERAL

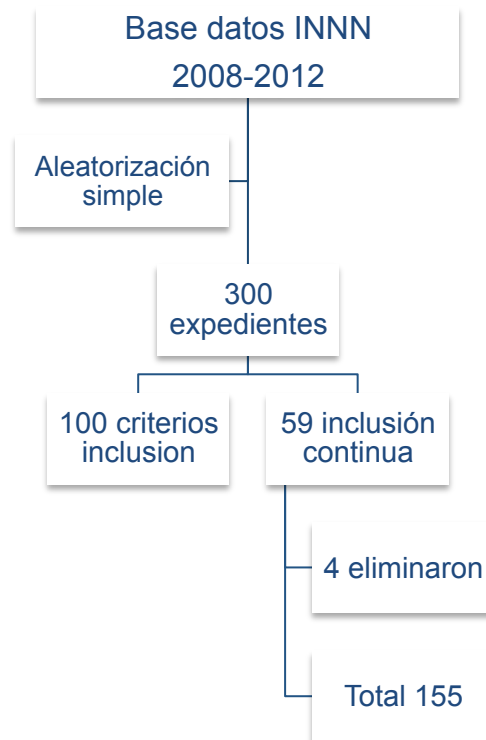


Figura 2. Programa General

CONSIDERACIONES ÉTICAS.

El presente estudio se considera de riesgo mínimo para el sujeto de estudio de acuerdo con la Ley General de Salud publicada en el Diario Oficial de la Federación en abril de 2010 así como a los lineamientos de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial sobre Principios Éticos para las investigaciones en Seres Humanos.

La información obtenida en la revisión de los expedientes clínicos será anónima y no podrá relacionarse con el nombre del paciente, se manejarán claves internas para manejar la información de los pacientes con lo que se garantiza la confidencialidad y el anonimato de cada paciente. Se contó con aprobación por parte del comité científico y de bioética del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

CONSIDERACIONES FINANCIERAS.

El presente estudio se realizó con apoyo de Conacyt SALUD-2013-01-202720, el Programa Universitario de Investigación en Salud (UNAM), y Beca para Apoyo a la Investigación Carlos Slim.

RESULTADOS.

Características demográficas.

Se incluyó un total de 155 pacientes. La edad media fue de 45.7 +- 15.1 años. 46% (68) fueron mujeres y 56% (87 casos) hombres. En cuanto a antecedentes de importancia, 13% eran hipertensos, 7% con diagnóstico de DM 2, 35.5% historia de tabaquismo, 14.8% alcoholismo y solo 5.8% alguna neoplasia previa.

Características clínicas

El síntoma principal fue cefalea en 48 casos (31%). La localización más común fue el lóbulo frontal y temporal, con 34% (52) y 24% (37) respectivamente. El volumen tumoral promedio fue 16.77 +- 11.79 cm.

El 81% (126) de los casos correspondieron a tumores de alto grado. El resto de las características se muestran en la tabla 2.

Tratamiento.

El número promedio de cirugías fue de 1.24 con un mínimo de 1 y un máximo de 4 cirugías. Se tomó en cuenta solo los resultados de la primera cirugía. La resección total se logró en sólo 35% de los casos, parcial en 51% y en 14% sólo se realizó biopsia por estereotaxia. Es de especial importancia destacar que solo 9% de los pacientes presentaron alguna complicación relacionada con la cirugía, siendo las más comunes edema, hemorragia e hidrocefalia.

El Karnofsky postoperatorio fue mayor a 70 en 84% (130 pacientes) y menor a 70 en 16% (15 casos).

Tabla 2. Características clínicas

Variable	Valor
Diagnóstico	%
Grado I	6
Grado II	12
Grado III	23
Grado IV	58
Edad de presentación (años)	
Grado I	26
Grado II	39
Grado III	42
Grado IV	49
Localización	
Frontal	34
Temporal	24
Parietal	21
Occipital	4
Otros	17
Síntoma inicial	
Cefalea	31
Déficit motor	23
CCTCG*	21
Funciones mentales**	12
Crisis parciales	8
Otros	5

*crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas

** Lenguaje, juicio, cálculo, etc.

El 87% (134) de los pacientes recibieron tratamiento complementario con radioterapia estándar (60 Gy en 28 fracciones), sin embargo solo 40% recibieron quimioterapia. De estos, 10 pacientes pudieron costear el medicamento estándar (temozolamida) y el resto recibieron otros esquemas con carboplatino, vincristina, cloroquina, cisplatino y carmustina.

Sobrevida

El tiempo de seguimiento promedio fue de 17.3 meses. Al momento de concluir el estudio 29%(45) de los pacientes se encontraban vivos con enfermedad, 4%(6) vivos sin enfermedad, 61% (94) muertos por cáncer, 1% (2) muertos por otra causa y 5% (8) se reportaron como perdidos. La sobrevida general fue de 15 meses.

La tabla 3 compara variables entre pacientes vivos y aquellos que fallecieron. En el análisis multivariado la edad, el grado, Karnofsky, resección y quimioterapia mostraron diferencias significativas (tabla 4).

Tabla 3. Factores pronósticos para sobrevida

Variable	Pacientes vivos (n= 51)	Pacientes fallecidos (n=96)	p
Edad (años)	41	48	0.003
Grado			0.000
I	5 (9.8%)	3 (3.15%)	
II	13 (25.4%)	5 (5.2%)	
III	16 (31.37%)	17 (17.7%)	
IV	17 (33.3%)	71 (73.9%)	
Género			0.280
Hombre	25 (49%)	56 (58.3%)	
Mujer	26 (51%)	40 (41.6%)	
Localización			0.236
Frontal	20 (39.2%)	26 (27%)	
Parietal	13 (25.4%)	18 (18.7%)	
Temporal	11 (21.5%)	26 (27%)	
Occipital	2 (3.9%)	5 (5.2%)	
Otros *	5 (9.8%)	21 (21.8%)	

KPS**			0.002
>70	10 (19.6%)	43 (44.7%)	
<70	41 (80.3%)	53 (55.2%)	
Resección			0.000
Total	29 (56.8%)	23 (23.9%)	
Parcial	21 (41.1%)	54 (56.2%)	
Biopsia	1 (1.9%)	19 (19.7%)	
Quimioterapia			0.002
Si	30 (58.8%)	65 (67.7%)	
No	21 (41.1%)	31 (32.2%)	
Radioterapia			0.288
Si	34 (66.6%)	52 (54.1%)	
No	17 (33.3%)	44 (45.8%)	
Antecedentes importancia			
Consumo de alcohol			0.058
Si	4 (7.8%)	19 (19.7%)	
No	47 (92.1%)	77 (80.2%)	
Tabaquismo			0.460
Si	16 (31.3%)	16 (31.3%)	
No	35 (68.6%)	35 (68.6%)	
Familiar con cáncer			0.057
Si	18 (35.2%)	20 (64.7%)	
No	33 (64.7%)	76 (79.1%)	
Presentación clínica			0.235
Cefalea	17 (33.3%)	29 (30.21%)	
Déficit motor	7 (13.7%)	26 (27.08%)	
CCTCG***	14 (27.4%)	17 (17.7%)	
Otros	13 (25.4%)	24 (25%)	

* Núcleos basales, tallo, intraventricular.

** Karnofsky Performance Scale

*** CCTCG crisis convulsivas tónico clónicas generalizadas.

Tabla 4. Análisis multivariado.

Variable	HR	[95% Intervalo de confianza]	p
Edad	1.04	1.02 - 1.05	0.000
Grado			
I	Referencia		
II	0.50	0.09 - 13.87	0.380
III	0.95	0.57 - 48.32	0.940
IV	5.05	1.46 - 17.50	0.010
Resección			
Biopsia	Referencia		
Parcial	0.46	0.26 - 0.64	0.000
Total	0.30	0.16 - 0.58	0.000
Quimioterapia	0.30	0.22 - 0.54	0.000
KPS*			
< 70	Referencia		
> 70	0.40	0.26 - 0.64	0.000

* Karnofsky Performance Scale

Las curvas de Kaplan- Meier mostraron que el grado, KPS mayor a 70, el tipo de resección, quimioterapia, radioterapia, alcoholismo, historia familiar de cáncer y el síntoma inicial fueron estadísticamente significativos en cuanto a sobrevida (Figura 3-10)

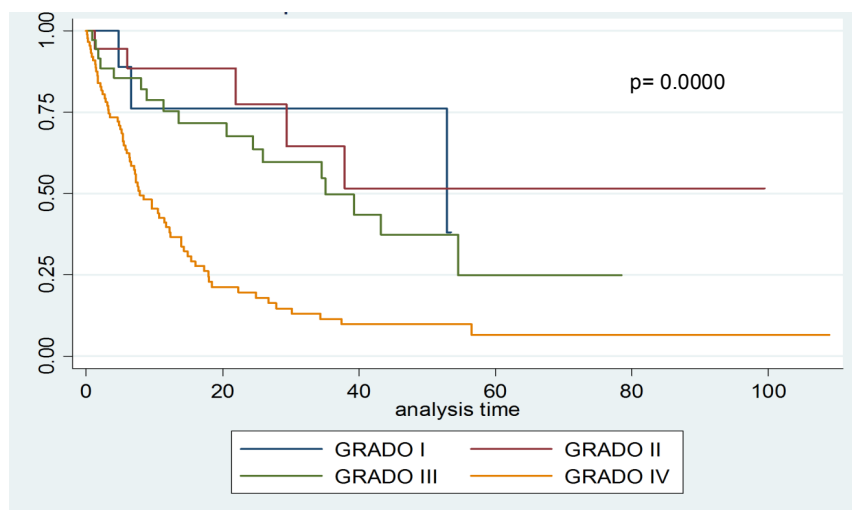


Figura 3. Curva Kaplan-Meier por grado histológico

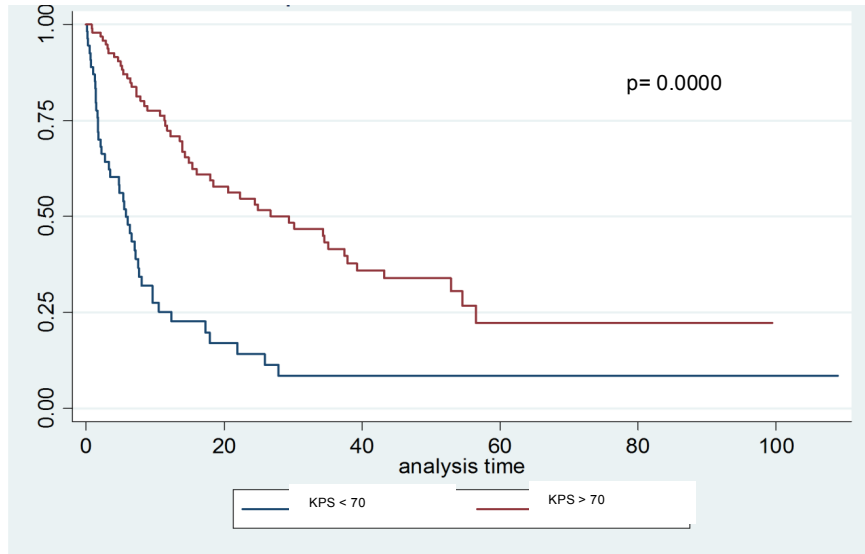


Figura 4. Curva Kaplan- Meier Karnofsky

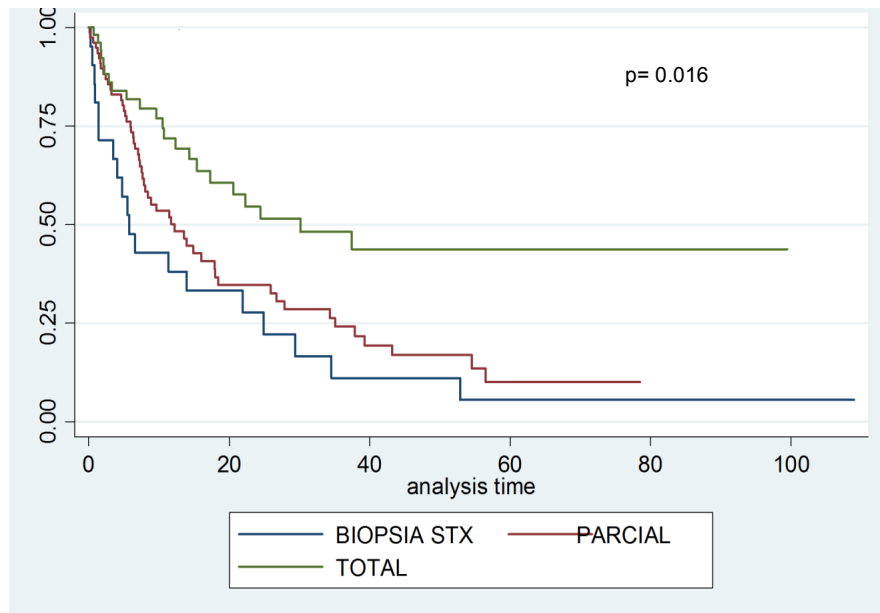


Figura 5. Curva Kaplan- Meier tipo de resección

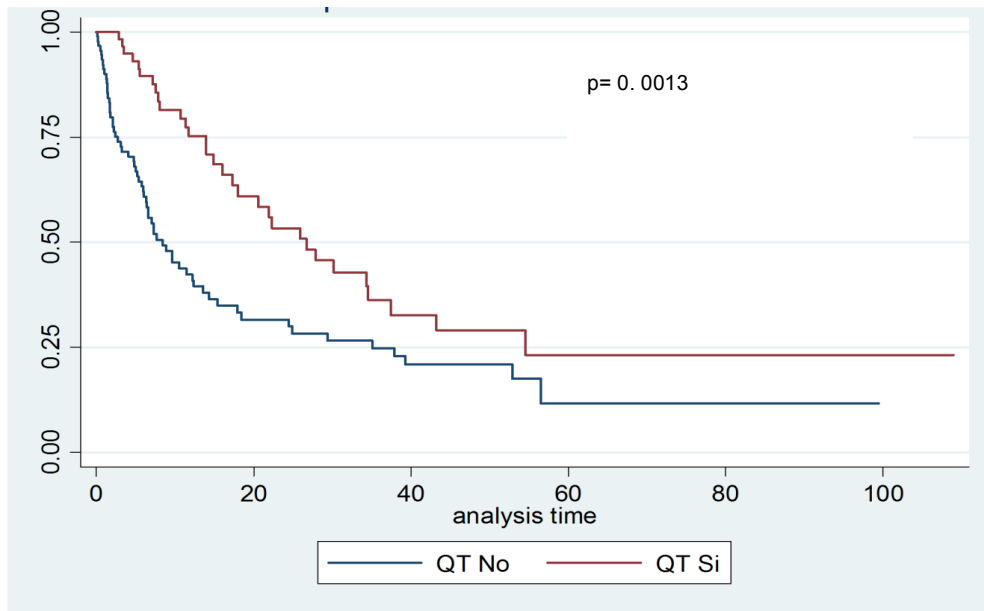


Figura 6. Curva de Kaplan Meier de acuerdo a quimioterapia

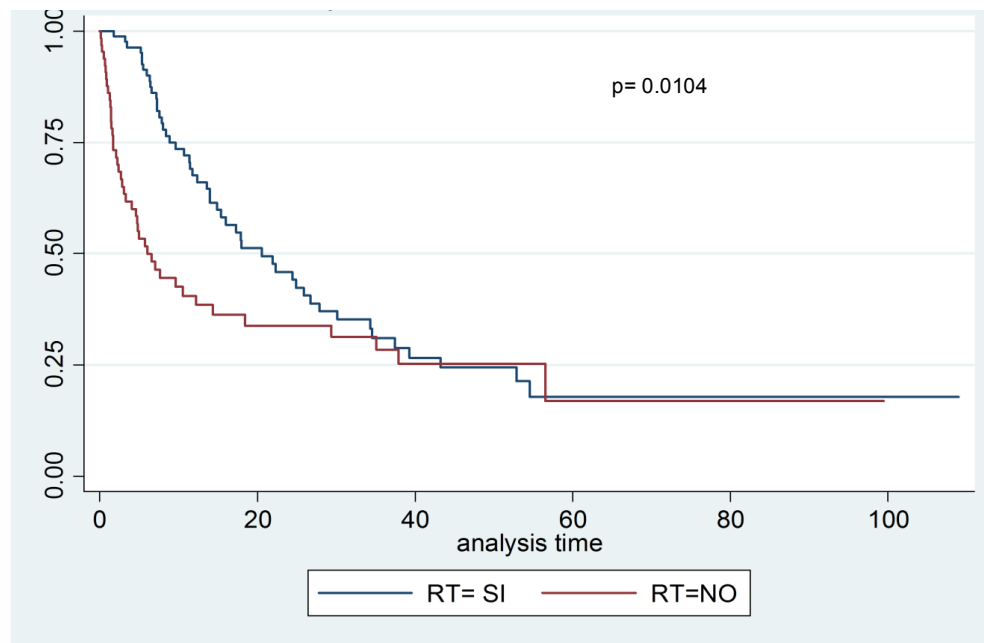


Figura 7. Curva de Kaplan Meier de acuerdo a radioterapia

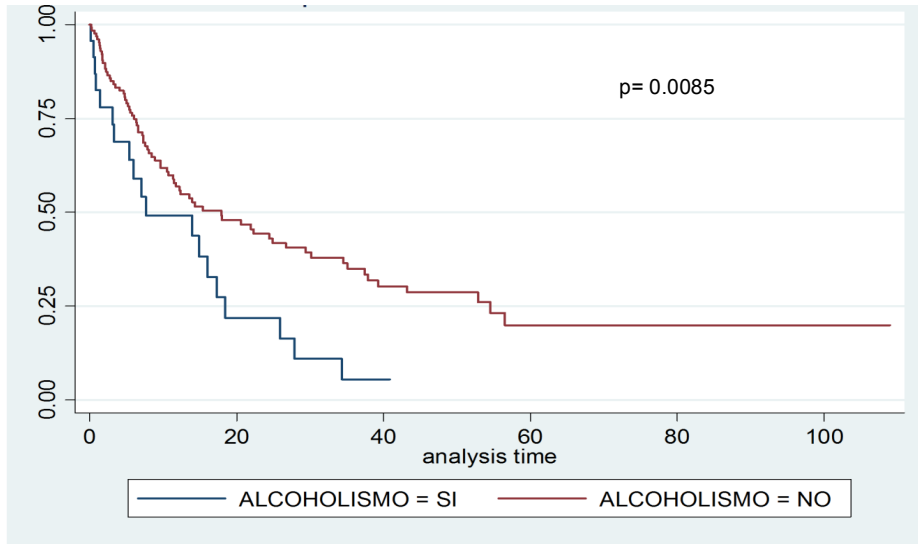


Figura 8. Curva de Kaplan Meier para alcoholismo

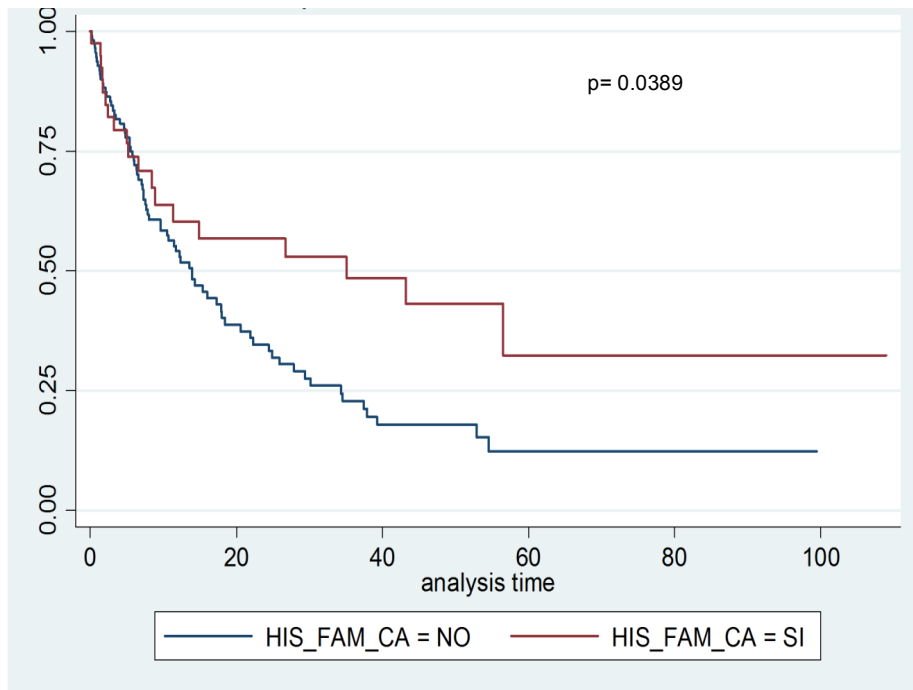


Figura 9. Curva de Kaplan Meier de acuerdo a historia familiar de cáncer

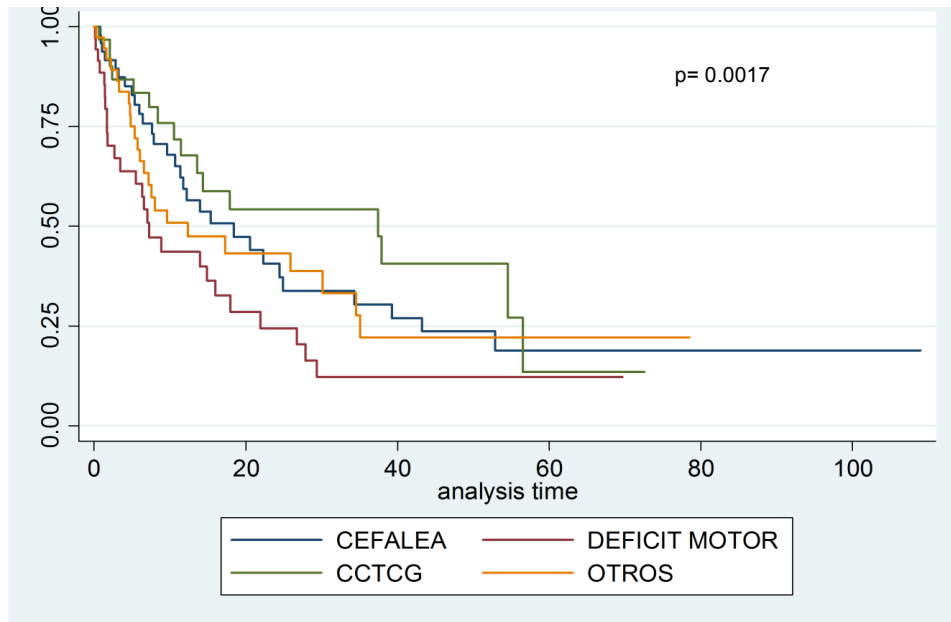


Figura 10. Curva de Kaplan Meier de acuerdo a sintoma inicial

DISCUSIÓN

Los biomarcadores pronósticos fueron edad, grado, KPS, tipo de resección y quimioterapia. El alcoholismo, historia familiar de cáncer y la presentación clínica fueron estadísticamente significativos en la sobrevida y mostraron una tendencia en el análisis de mortalidad, sin embargo, en el análisis multivariado no fueron significativos, probablemente debido al tamaño de muestra.

La edad promedio al momento del diagnóstico fue de 45.7 años, prácticamente 15 años menor que la reportada a nivel mundial (tabla 5). En nuestro estudio encontramos una asociación significativa entre edad y el tiempo de sobrevida y mortalidad, si bien el tiempo de sobrevida en nuestra población es similar a otras, la edad de diagnóstico afecta al grupo económicamente activo, lo cual repercute en la economía familiar.

El consumo de alcohol se asocio estadísticamente con mal pronóstico en las curvas de Kaplan-Meier. Si bien el alcohol es un agente carcinógeno clase 1 de acuerdo a la IARC, su papel como factor de riesgo para astrocitoma ha mostrado resultados controvertidos.

Tabla 5. Comparación de edad entre población del INNN* y consorcio internacional.

	Edad en población	Edad consorcio
	INNN (años)	Internacional (años)
Grado I	26	13
Grado II	39	47
Grado III	42	54
Grado IV	49	64

*INNN: Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía

En este trabajo, dicha variable fue tomada de los expedientes clínicos, pudiendo estar sesgado el número de real de pacientes con este antecedente.

El déficit motor como síntoma inicial y su papel como biomarcador pronóstico merece un análisis particular. El tracto corticoespinal inicia en la V capa de la corteza cerebral, pasando por la corona radiada, cápsula interna, pedúnculo cerebral, puente, y médula oblonga, donde se decruza para formar el tracto corticoespinal lateral de la médula espinal. La disposición anatómica de las fibras han mostrado actuar como una ruta efectiva de diseminación tumoral, haciéndolo más infiltrativo y con mayor capacidad de invasión hacia

otras regiones. El resultado final es la recurrencia temprana y progresión. Cabe destacar que el déficit motor pre y postoperatorio confina muchas veces a los pacientes a estancia prolongada en cama, siendo un factor de riesgo agregado para desarrollar comorbilidades como neumonía, infecciones urinarias, úlceras por presión y otras.

Por último, los pacientes con déficit motor suelen tener un KPS menor a 70, siendo este último otro biomarcador pronóstico negativo.

Se debe mencionar que sólo se logró resección total en 35% de los pacientes. Esto se puede deber a que el uso de nuevas tecnologías perioperatorias como neuronavegación, estimulación cortical y uso de resonancia funcional, han desarrollado un auge relativamente nuevo en nuestra institución, con lo cual podemos esperar que durante los próximos años las tasas de resección total muestren un incremento. Este dato también puede presentar sesgo debido a que para su clasificación se utilizó la imagen postoperatoria, que no en todos los casos fue resonancia magnética, sino tomografía. Debe considerarse también que la población atendida en el Instituto suele ser población con escasos recursos, lo cual retrasa su llegada a la consulta, ocasionando que, muchas veces, la extensión tumoral sea tal que no permita una resección total debido al compromiso de áreas elocuentes.

CONCLUSIONES

- El presente estudio representa un primer paso en conocer las características demográficas y clínicas que puedan servir como biomarcadores pronósticos en nuestra población.
- La edad de presentación en nuestra población fue hasta 15 años menor a la reportada en la literatura mundial.
- Se confirmaron biomarcadores pronósticos clínicos como edad, grado histológico, Karnofsky y grado de resección.
- Se proponen nuevos biomarcadores clínicos como déficit motor y alcoholismo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Salud OMDI. Salud de la Mujer. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs334/es/index.html>.
2. Guilfoyle MR, Weerakkody RA, Oswal A, Oberg I, Jeffery C, Haynes K, et al. Implementation of neuro-oncology service reconfiguration in accordance with NICE guidance provides enhanced clinical care for patients with glioblastoma multiforme. *British journal of cancer*. 2011;104(12):1810-5.
3. 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.
4. Laws ER, Parney IF, Huang W, Anderson F, Morris AM, Asher A, et al. Survival following surgery and prognostic factors for recently diagnosed malignant glioma: data from the Glioma Outcomes Project. *Journal of neurosurgery*. 2003;99(3):467-73.
5. 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. *Journal of neurosurgery*. 2001;95(2):190-8.
6. McGirt MJ, Chaichana KL, Gathinji M, Attenello FJ, Than K, Olivi A, et al. Independent association of extent of resection with survival in patients with malignant brain astrocytoma. *Journal of neurosurgery*. 2009;110(1):156-62.
7. Pichlmeier U, Bink A, Schackert G, Stummer W, Group ALAGS. Resection and survival in glioblastoma multiforme: an RTOG recursive partitioning analysis of ALA study patients. *Neuro-oncology*. 2008;10(6):1025-34.
8. Sanai N, Berger MS. Glioma extent of resection and its impact on patient outcome. *Neurosurgery*. 2008;62(4):753-64; discussion 264-6.
9. Smith JS, Chang EF, Lamborn KR, Chang SM, Prados MD, Cha S, et al. Role of extent of resection in the long-term outcome of low-grade hemispheric gliomas. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(8):1338-45.
10. Bloch O, Han SJ, Cha S, Sun MZ, Aghi MK, McDermott MW, et al. Impact of extent of resection for recurrent glioblastoma on overall survival: clinical article. *Journal of neurosurgery*. 2012;117(6):1032-8.
11. Chaichana KL, Jusue-Torres I, Navarro-Ramirez R, Raza SM, Pascual-Gallego M, Ibrahim A, et al. Establishing percent resection and residual volume thresholds affecting survival and recurrence for patients with newly diagnosed intracranial glioblastoma. *Neuro-oncology*. 2014;16(1):113-22.
12. Kristiansen K, Hagen S, Kollevold T, Torvik A, Holme I, Nesbakken R, et al. Combined modality therapy of operated astrocytomas grade III and IV. Confirmation of the value of postoperative irradiation and lack of potentiation of bleomycin on survival time: a prospective multicenter trial of the Scandinavian Glioblastoma Study Group. *Cancer*. 1981;47(4):649-52.
13. Malmstrom A, Gronberg BH, Marosi C, Stupp R, Frappaz D, Schultz H, et al. Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial. *The lancet oncology*. 2012;13(9):916-26.
14. Stewart LA. Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. *Lancet*. 2002;359(9311):1011-8.

15. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *The New England journal of medicine*. 2005;352(10):987-96.
16. Wick W, Hartmann C, Engel C, Stoffels M, Felsberg J, Stockhammer F, et al. NOA-04 randomized phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with procarbazine, lomustine, and vincristine or temozolomide. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(35):5874-80.
17. Wick W, Platten M, Meisner C, Felsberg J, Tabatabai G, Simon M, et al. Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial. *The lancet oncology*. 2012;13(7):707-15.
18. Valtonen S, Timonen U, Toivanen P, Kalimo H, Kivipelto L, Heiskanen O, et al. Interstitial chemotherapy with carmustine-loaded polymers for high-grade gliomas: a randomized double-blind study. *Neurosurgery*. 1997;41(1):44-8; discussion 8-9.
19. Westphal M, Hilt DC, Bortey E, Delavault P, Olivares R, Warnke PC, et al. A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma. *Neuro-oncology*. 2003;5(2):79-88.
20. Friedman HS, Prados MD, Wen PY, Mikkelsen T, Schiff D, Abrey LE, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(28):4733-40.
21. Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE, 2nd, Dowell JM, Reardon DA, Quinn JA, et al. Phase II trial of bevacizumab and irinotecan in recurrent malignant glioma. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2007;13(4):1253-9.
22. Norden AD, Young GS, Setayesh K, Muzikansky A, Klufas R, Ross GL, et al. Bevacizumab for recurrent malignant gliomas: efficacy, toxicity, and patterns of recurrence. *Neurology*. 2008;70(10):779-87.
23. Strimbu K, Tavel JA. What are biomarkers? *Current opinion in HIV and AIDS*. 2010;5(6):463-6.
24. Paz MF, Yaya-Tur R, Rojas-Marcos I, Reynes G, Pollan M, Aguirre-Cruz L, et al. CpG island hypermethylation of the DNA repair enzyme methyltransferase predicts response to temozolomide in primary gliomas. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2004;10(15):4933-8.