



**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA DEL CMN SIGLO XXI**

MEXICO, DF

“ RADIOTERAPIA ADYUVANTE Y SUPERVIVENCIA DE PACIENTES CON GLIOMAS DE ALTO GRADO EN LA UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD DEL HOSPITAL DE ONCOLOGIA CMN SIGLO XXI “

TESIS

**PARA OBTENER EL TITULO EN LA ESPECIALIDAD DE:
RADIO-ONCOLOGIA**

PRESENTA:

DRA. DIANA MARIA FELIX ROSAS

ASESOR METODOLOGICO:

DR. CARLOS AARON RODEA



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

México, D.F.

Marzo del 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **3602** con número de registro **13 CI 09 015 164** ante
COFEPRIS

HOSPITAL DE ONCOLOGIA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, D.F. SUR

FECHA **15/02/2016**

DR. CARLOS AARÓN RODEA ÁVILA

P R E S E N T E


Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

RADIOTERAPIA ADYUVANTE Y SUPERVIVENCIA DE PACIENTES CON GLIOMAS DE ALTO GRADO EN LA UNIDAD DE ALTA ESPECIALIDAD DEL HOSPITAL DE ONCOLOGIA CMN SIGLO XXI.

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

| |
|------------------|
| Núm. de Registro |
| R-2016-3602-5 |

ATENTAMENTE


DR. (A). PEDRO ESCUDERO DE LOS RÍOS

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3602

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
SUBDIRECCION GENERAL MÉDICA
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
PROGRAMAS DE POSGRADO

TITULO: " RADIOTERAPIA ADYUVANTE Y SUPERVIVENCIA DE PACIENTES CON GLIOMAS DE
ALTO GRADO EN LA UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD DEL HOSPITAL DE
ONCOLOGIA CMN SIGLO XXI "

Que presenta como tema de tesis para obtener la especialidad de Radio-Oncología.

TESIS

PARA OBTENER EL TITULO EN LA ESPECIALIDAD EN:

RADIO-ONCOLOGIA


TESISTA:



DRA. DIANA MARIA FELIX ROSAS

Médico residente de Radio oncología de la UMAE Hospital de Oncología
del Centro Médico Nacional Siglo XXI. DF Sur.
Tel: 5544902140 Matrícula: 98374535
Correo electrónico: dra.diana.felix@gmail.com

ASESOR METODOLOGICO:



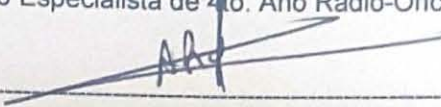
DR. CARLOS AARÓN RODEA ÁVILA

Doctor en Ciencias Médicas con Especialidad en Radio Oncología y
Medicina Interna. Médico Radio oncólogo adscrito a la UMAE
Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, en
la División de Oncología y Uro Nefrología, DF Sur.
Tel: 01 (55) 56276900 extensión. 22624 Matrícula: 11543345.
Correo electrónico: carlosrodea01@hotmail.com, oncologiaymedicina@gmail.com


Dra. Diana María Félix Rosas


Autor de Tesis

Médico Especialista de 4to. Año Radio-Oncología

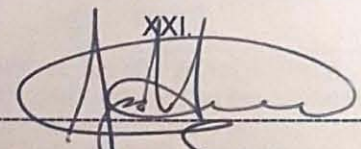

Dr. Carlos Aarón Rodea Ávila

Asesor Metodológico

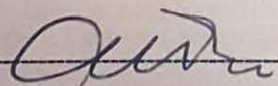
Médico Adscrito del servicio de Radiooncología en la UMAE Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI.


Dr. Angel Luis Galva Espinoza

Jefe del servicio de Radiooncología UMAE Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.


Dra. Judith Huerta Bahena

Profesor titular del curso de Radiooncología Posgrado de la UNAM con sede en UMAE Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI y Adscrita al servicio de Radiocirugía Robótica.


Dr. Gabriel González Ávila

Jefe de Educación e Investigación en Salud de la UMAE Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI



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

AGRADECIMIENTOS

A mis padres

A quien agradezco de todo corazón por su amor, cariño y comprensión. Por el apoyo que me brindaron por la formación por fomentar en mi el deseo de saber, de conocer y por abrirme las puertas al mundo.

En todo momento los llevo conmigo.

A mis hermanos

Por la compañía y el apoyo que me brindan. Se que cuento con ellos para siempre.

A mis abuelos

Porque siempre fueron un ejemplo y un estímulo a querer vivir

A toda mi familia por haber compartido sus experiencias de vida tan enriquecedoras y formar parte de mi vida.

A mi asesor de tesis por haberme apoyado en todo momento en esta investigación.

A mis amigos por estar conmigo en las buenas y las malas.

A mis maestros por compartirme de sus enseñanzas

A Dios por darme fuerzas y esperanza hasta en los momentos más difíciles.

ÍNDICE

| TEMA | PAGINAS |
|--|---------|
| 1. Resumen..... | 1 |
| 2. Marco teórico..... | 2 |
| 2.1 Introducción | 2 |
| 2.1 Factores genéticos | 3 |
| 2.3 Clasificación de gliomas de alto grado | 3 |
| 2.4 Abordaje diagnóstico..... | 4 |
| 2.4.1 Presentación clínica | 4 |
| 2.4.2 Imagen | 4 |
| 2.5 Factores pronósticos | 5 |
| 2.6 Tratamiento actual | 6 |
| 2.6.1 Cirugía | 6 |
| 2.6.2 Radioterapia y Quimioterapia | 7-8 |
| 3. Planteamiento del problema | 9 |
| 4. Pregunta de investigación | 10 |
| 5. Justificación | 10 |
| 6. Hipótesis | 10 |
| 7. Objetivos del estudio | 11 |
| 7.1 Objetivo general..... | 11 |
| 7.2 Objetivo específico | 11 |
| 8. Materiales y métodos..... | 11 |
| 9. Diseño del estudio | 11 |
| 10. Población y lugar del estudio | 11 |
| 11. Criterios de inclusión..... | 11 |
| 12. Criterios de eliminación..... | 11 |
| 13. Definición de variables..... | 12-14 |
| 14. Muestra..... | 14 |
| 15. Descripción del estudio | 14 |
| 16. Análisis estadístico..... | 15 |
| 17. Consideraciones éticas..... | 15 |
| 18. Factibilidad..... | 15 |
| 19. Resultados | 16-33 |
| 20. Discusión..... | 34 |
| 21. Conclusiones..... | 35 |
| 22. Anexos..... | 36 |
| 22.1 Hoja de recolección de datos..... | 36-37 |
| 22.2 Cronograma de actividades..... | 38-39 |
| 23. Bibliografía..... | 40-41 |

RESUMEN

TITULO: “RADIOTERAPIA ADYUVANTE Y SUPERVIVENCIA DE PACIENTES CON GLIOMAS DE ALTO GRADO EN LA UNIDAD DE ALTA ESPECIALIDAD, HOSPITAL DE ONCOLOGÍA, CMN SIGLO XXI”

ANTECEDENTES: Los Astrocitomas son tumores primarios del sistema nervioso central (SNC) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) los clasifica por su grado histológico, considerando dos grandes grupos: los Gliomas de Bajo Grado y los Gliomas de Alto Grado (GAG). Este último se subdivide en grado III (oligodendrogliomas anaplásicos, oligoastrocitomas anaplásicos y astrocitomas anaplásicos) y grado IV (glioblastoma multiforme). Los GAG son los tumores primarios del SNC más comunes en los adultos, con leve predominio en el género masculino. Sus picos de edad son 45 años para astrocitoma anaplásico y 64 años para glioblastoma multiforme.

Los factores pronósticos más importantes en GAG son: cantidad de tumor resecado, estado funcional del paciente al diagnóstico y grado histológico.

La supervivencia reportada a cinco años es 27% para astrocitomas anaplásicos y menor del 5% después de los dos años en glioblastoma multiforme. A una mayor supervivencia en glioblastoma multiforme están ligados: edad menor de 50 años, resección mayor del 90%, empleo de quimioterapia simultánea con radiación y buen estado funcional con Karnofsky > 80% y/o ECOG < 3.

En México no se encuentra documentado un registro específico por morfología de las neoplasias primarias del SNC, solo por su localización anatómica. Tampoco existe ningún trabajo descriptivo del comportamiento de estas neoplasias en México. En el 2012 la incidencia de tumores primarios del SNC reportada según GLOBOCAN capítulo México, fue de 4,446 casos representando el 3.8% de todas las neoplasias (4). En los últimos 5 años en el Hospital de Oncología CMN Siglo XX, se han realizado cambios significativos en esquema de quimioterapia y radioterapia, sin tener ninguna evaluación en la respuesta a dichas modificaciones.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN: ¿Cuál será la supervivencia global de los pacientes con gliomas de alto grado tratados en la UMAE Hospital de Oncología CMN Siglo XXI?

OBJETIVO GENERAL: Determinar los resultados del tratamiento en pacientes con GAG que reciben radioterapia en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Oncología del CMN Siglo XXI; específicamente se describirá la supervivencia global, el periodo libre de recurrencia, el grado histológico y tipos de morbilidad.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se trata de un estudio descriptivo de serie de casos, retrospectivo y retrolectivo; el cual se llevara a cabo en la Unidad Médica de Alta Especialidad del Hospital de Oncología CMN Siglo XXI a partir Enero del 2011 hasta el primer semestre del 2015.

MARCO TEORICO

I.- Introducción

Los Astrocitomas son tumores primarios del sistema nervioso central (SNC) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) los clasifica por su grado histológico, considerando dos grandes grupos: los Gliomas de Bajo Grado y los Gliomas de Alto Grado (GAG). Este último se subdivide en grado III (oligodendrogliomas anaplásicos, oligoastrocitomas anaplásicos y astrocitomas anaplásicos) y grado IV (glioblastoma multiforme). Los GAG son los tumores primarios del SNC más comunes en los adultos, con leve predominio en el género masculino. Sus picos de edad son 45 años para astrocitoma anaplásico y 64 años para glioblastoma multiforme (1).

Los factores pronósticos más importantes en GAG son: cantidad de tumor resecado, estado funcional del paciente al diagnóstico y grado histológico (1).

La supervivencia reportada a cinco años es 27% para astrocitomas anaplásicos y menor del 5% después de los dos años en glioblastoma multiforme. A una mayor supervivencia en glioblastoma multiforme están ligados: edad menor de 50 años, resección mayor del 90%, empleo de quimioterapia simultánea con radiación y buen estado funcional con Karnofsky > 80% y/o ECOG < 3 (1,2).

En Europa y Estados Unidos la incidencia es de dos a tres casos nuevos anuales por 100 mil habitantes, en el año 2008 se informaron 19.000 nuevos casos de tumores cerebrales en los Estados Unidos, siendo responsable de 12 mil muertes anuales con una supervivencia promedio de 8.5 meses (2,3).

La incidencia de tumores primarios del sistema nervioso central en ambos sexos en el 2012 reportada por GLOBOCAN (Mundial) fue de 256,213 casos representando el 3.6%, (riesgo acumulativo 0.34 de las neoplasias malignas), en México no se encuentra documentado un registro específico por morfología de las neoplasias primarias del SNC, solo por su localización anatómica; tampoco existe ningún trabajo descriptivo del comportamiento de estas neoplasias en México. En el 2012 la incidencia reportada según el GLOBOCAN (México) para los tumores primarios del sistema nervioso central fue de 4,446 casos representando el 3.8% de los casos y riesgo acumulativo 0.38 (4). En nuestro país, el glioblastoma multiforme constituye cerca de 30 % de los gliomas y 9 % de las neoplasias intracraneales si se incluyen metástasis, con supervivencia media de 16 meses.

Dentro de la literatura reportada en México se encontró una serie de 151 pacientes, reportada por Jaime E Guevara et al., del Hospital del IMSS del estado de Veracruz, publicado en el 2004; evaluó la incidencia y otros factores epidemiológicos sobre los tumores gliales de bajo y alto grado, en un período de 10 años. Los resultados informados no son similares a los reportados en la literatura mundial, esta serie, los gliomas de bajo

grado fueron más frecuentes y sin incremento en la incidencia promedio anual (que fue del 0.19), no se reportó tipo y resultado de tratamiento administrado (6).

Otra serie publicada por Sergio Moreno et al, del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, reportó el comportamiento biológico de oligodendroglioma grado II y grado III, en un período de 0.3 a 11.4 años, con una media 8.2 años, abarcando 99 pacientes con dicho diagnóstico, y recibiendo tratamiento quirúrgico en todos los pacientes, 20 recibieron radioterapia adyuvante y 6 recibieron quimioterapia, no se evaluó resultados del tratamiento y el sitio anatómico más frecuente fue a nivel frontal y el síntoma más frecuente fue la epilepsia (7).

En la UMAE del Hospital de Oncología del CMN Siglo XXI, al ser un hospital de concentración, durante los últimos 5 años el Servicio de Radioterapia ha recibido más de 300 pacientes para tratamiento.

FACTORES GENETICOS

Aproximadamente el 5% de los pacientes con gliomas malignos tienen una historia familiar de gliomas; algunos de estos casos familiares se asocian a síndromes genéticos raros, tales como neurofibromatosis tipo 1 y 2, el síndrome de Li-Fraumeni (mutaciones del p53 de la línea germinal asociadas con un mayor riesgo de varios tipos de cáncer), y el síndrome de Turcot (poliposis intestinal y tumores cerebrales) (5). El glioblastoma multiforme suele ser supratentorial, unilateral o bilateral, y en casos raros puede ser multicéntrico.

Los gliomas malignos típicamente contienen tanto tejido neoplásico y del estroma, que contribuyen a su heterogeneidad histológica; los estudios moleculares como la expresión de genes potencialmente permiten una mejor clasificación de estos tumores y la separación de los tumores en diferentes grupos pronósticos (8,9).

CLASIFICACION DE LOS GLIOMAS DE ALTO GRADO (GAG)

La Organización Mundial De La Salud (OMS) clasifica a todos los tumores primarios del sistema nervioso central en cuatro grados, de acuerdo a distintas características histológicas y de comportamiento clínico.

De acuerdo a esta clasificación (tabla 1) también los astrocitomas se agrupan del grado I al IV. Los grados I y II se les denomina como de bajo grado (GBG) y los de grado III y IV como de alto grado (GAG) (10).

Históricamente han existido muchos sistemas de clasificación (por ejemplo, Kernohan, St. Anne-Mayo y Ringertz), y la mayoría de estos sistemas de clasificación comparten una evaluación de anormalidades a nivel nuclear, cantidad de mitosis, proliferación endotelial, y necrosis, pero el sistema de clasificación más ampliamente utilizado y aceptado hoy en día es el de la OMS.

Dentro de los GAG existen el astrocitoma anaplasico, oligodendroglioma anaplasico, oligoastrocitoma anaplasico y glioblastoma multiforme (10).

| GLIOMAS DE BAJO GRADO | |
|---|-----------|
| TIPO | GRADO OMS |
| TUMORES ASTROCITICOS | |
| Astrocitoma de células gigantes subependimarias | I |
| Astrocitoma pilocítico | I |
| Xanthoastrocitoma pleomorfico | II |
| Astrocitoma Pilomixoide | II |
| Astrocitoma Difuso | II |
| TUMORES OLIGODENDROGLIALES | |
| Oligodendrogliomas | II |
| TUMORES OLIGOASTROCITICOS | |
| Oligoastrocitoma | II |
| GLIOMAS DE ALTO GRADO | |
| TIPO | GRADO OMS |
| Astrocitoma Anaplásico | III |
| Oligodendroglioma Anaplásico | III |
| Oligoastrocitoma Anaplásico | III |
| Glioblastoma | IV |

TABLA 1. CLASIFICACION DE LOS GLIOMAS POR LA OMS

ABORDAJE DIAGNOSTICO

PRESENTACION CLINICA

De los tumores primarios del sistema nervioso central en los adultos, los GAG son los más comunes, representando el 54% , siendo más común su frecuencia en hombres que en mujeres con una media de edad al diagnóstico de 64 años para Glioblastoma y 45 años para los Astrocitomas Anaplásicos (1).

No existe un síntoma patognomónico específico en pacientes con GAG; por lo general los pacientes con gliomas malignos pueden presentarse con una variedad de síntomas, incluyendo cefalea, convulsiones, déficit neurológico focal, confusión, pérdida de la memoria y cambios de personalidad. Aunque la cefalea es el síntoma más frecuente, desafortunadamente es menos específico (1, 11).

IMAGEN

El diagnóstico de los GAG es generalmente sugerido por imágenes de resonancia magnética (MRI). Estos estudios de imagen suelen mostrar una masa heterogénea acompañada de edema. Los glioblastomas con frecuencia muestran áreas centrales de necrosis y mayor edema peri tumoral que la asociada con gliomas anaplásicos (13,14). La espectroscopia por resonancia magnética de protones detecta los niveles de metabolitos, lo cual ayuda a diferenciar el área de necrosis, el área tumoral y el nivel de actividad tumoral. En pacientes con gliomas malignos la MRI con espectroscopia, típicamente muestra un aumento en el pico de colina (lo que refleja un aumento del recambio de membrana) y una disminución en el pico de N-acetil aspartato (que refleja disminución

celular neuronal), en comparación con los hallazgos en las áreas no afectadas del cerebro. (13,14) La tomografía por emisión de positrones que usa isótopos tales como 18F-fluorodesoxiglucosa, 18Ffluoro-I-timidina, 11C-metionina, y 3,4-dihidroxi-6-18F-fluoro-L-fenilalanina está siendo evaluado por su utilidad en el diagnóstico y en el seguimiento de la respuesta a la terapia (15).

Hasta en un 50% de los casos se puede presentar posterior a la radiación un fenómeno denominado "pseudo- progresión", el cual suele ser un fenómeno transitorio pero frecuentemente confundido con un nuevo crecimiento tumoral (16).

FACTORES PRONOSTICOS

Los factores pronósticos adversos más importantes en pacientes con gliomas de alto grado son en orden de prioridad: volumen de tejido tumoral resecado, estado funcional del paciente al momento del diagnóstico y grado histológico (17). Aunque se conocen ya algunos biomarcadores tumorales, aún no está bien definido su significado pronóstico (18).

El conocimiento de la genética de los glioblastomas multiformes incluye la descripción de mutaciones, sobreexpresión y pérdidas cromosómicas en diferentes genes, incluyendo p53, la metilación de MGMT, las isoformas de la familia de oncogenes FOX y las glucoproteínas de membrana y su expresión, tales como CD133. Existen otras alteraciones genéticas como el gen del factor de crecimiento alfa derivado de plaquetas y el gen PTEN. Entre otros marcadores biomoleculares ampliamente estudiados como los factores de crecimiento, principalmente el de crecimiento endotelial vascular (VEGF) donde juega un papel crucial en la angiogénesis y la progresión de tumores cerebrales malignos; dentro de las células endoteliales se producen varias citoquinas, incluidas HGF, VEGF, PDGF y PIGF, las cuales estimulan la autorrenovación y la supervivencia de células troncales, así como también aumenta la permeabilidad vascular. La sobreexpresión del VEGF se produce en una variedad de tumores incluyendo astrocitomas infiltrantes y altamente vascularizados (grado III / IV), lo cual nos traducirá un peor pronóstico (38,39).

Todas estas características contribuyen a su naturaleza agresiva y progresiva, así como la respuesta a los tratamientos convencionales con cirugía, quimioterapia o radioterapia (11,12).

La supervivencia a 5 años es del 27% para astrocitoma anaplásico y menor del 5% a 2 años en glioblastoma (1,13). A una mayor supervivencia con glioblastoma multiforme están asociados una edad menor de 50 años, una resección mayor del 90%, el empleo de quimioterapia con temozolomida y buen estado funcional con Karnofsky (KPS) > 80% o ECOG <3. La Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC) demostró mediante la clasificación RPA (Recursive Partitioning Analysis), que la edad, el tipo de tratamiento y KPS son factores pronósticos de supervivencia (tabla 2) (36).

| Clase RPA | Definición | Tiempo de supervivencia promedio | Tasa de supervivencia al año | Tasa de supervivencia a los 3 años | Tasa de supervivencia a los 5 años |
|-----------|---|----------------------------------|------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| III | Edad < 50, KPS ≥ 90 | 17,1 meses | 70% | 20% | 14% |
| IV | Edad < 50, KPS < 90 | 11,2 meses | 46% | 7% | 4% |
| | Edad > 50, KPS ≥ 70, resección quirúrgica con buena función neurológica | | | | |
| V + VI | Edad ≥ 50, KPS ≥ 70, resección quirúrgica con mala función neurológica | 7,5 meses | 28% | 1% | 0% |
| | Edad ≥ 50, KPS ≥ 70, sin resección quirúrgica | | | | |
| | Edad ≥ 50, KPS < 70 | | | | |

Tabla 2. RPA para gliomas malignos. RPA: Recursive Partitioning Analysis RTOG: Radiation Therapy Oncology Group. KPS: Karnofsky (Estatus funcional), GBM: Glioblastoma Multiforme.

TRATAMIENTO ACTUAL

La terapia estándar para los GAG implica resección quirúrgica, radioterapia y quimioterapia.

CIRUGIA

Aunque los GAG no pueden ser completamente eliminados quirúrgicamente debido a su naturaleza infiltrativa hacia tejido cerebral sano, los pacientes deben someterse a una resección quirúrgica máxima siempre que sea posible. La citorreducción quirúrgica disminuye o elimina los síntomas de efecto de masa y proporciona tejido para el diagnóstico histológico y los estudios moleculares (19). Las biopsias estereotáctica deben realizarse sólo en los pacientes con tumores inoperables que se encuentran en las áreas elocuentes y tallo cerebral (1-20). Está demostrado que entre mayor sea el porcentaje de

resección tumoral mejora el pronóstico del paciente. También se ha estudiado el papel de la quimioterapia directa hacia el lecho quirúrgico, principalmente con carmustina (21-24).

RADIOTERAPIA Y QUIMIOTERAPIA

La adición de radioterapia adyuvante para los GAG fue reportada hace más de 40 años en una serie de casos de una sola institución, pero la mejora en la supervivencia con radioterapia adyuvante fue descubierto hasta que se realizaron escalamiento de dosis alcanzando hasta 60 Grays (Gy) a la zona del lecho tumoral (21).

La radioterapia es uno de los principales tratamiento para GAG. La adición de radioterapia a la cirugía aumenta la supervivencia de estos pacientes hasta 7 a 12 meses. (1-11).

Los mayores avances técnicos en radioterapia han tenido lugar en la forma de administrar la radiación, minimizando el área de parénquima cerebral sano, lo cual con sistemas antiguos de planeación no era posible. En este sentido, actualmente se utilizan sistemas de fusión de imagen (RM-CT de planificación) para conseguir que la delineación del volumen diana sea precisa. Una vez planificado el tratamiento, es necesario que la posición del paciente sea siempre igual para evitar desajustes debidos al movimiento y también para asegurar la máxima precisión intra e interfracción.

En las últimas dos décadas la tecnología de los dispositivos para administrar la radiación, comúnmente conocidos como aceleradores lineales, así como los sistemas de cálculo y planificación de dosis y los sistemas de fijación del paciente han tenido cambios radicales. En nuestra institución en los últimos dos años se ha adquirido esta tecnología de punta, modificando radicalmente la manera de tratamiento con radiación en nuestros pacientes.

Tanto en el hospital de oncología como en los principales centros oncológicos del mundo se puede administrar la radiación con seis técnicas distintas de acuerdo al criterio clínico, como son radioterapia en 2D, radioterapia conformal (3D), intensidad modulada de radiación (IMRT), arcoterapia modulada volumétricamente (VMAT) y radiocirugía convencional y robótica (27,28).

La quimioterapia es el tercer pilar del tratamiento para los GAG. Aunque los primeros estudios con quimioterapia adyuvante fueron con nitrosoureas a nivel sistémico, sin embargo no lograron mostrar mayor beneficio clínico (25).

La EORTC y el NCIC (Consejo Nacional de Instituto del Cáncer de Canadá) llevó a cabo un ensayo clínico fase III, que comparó radioterapia sola (60 Gy durante un período de 6 semanas) contra radioterapia y temozolomida (TMZ) concomitantes (60 Gy + 75 mg/m²SC TMZ por día ambos durante 6 semanas) y posteriormente continuando con TMZ de mantenimiento (150 a 200 mg/m²SC durante 5 días cada 28 días durante 6 meses) (35).

Según lo informado por Stupp et al., la combinación de radioterapia y TMZ a pesar de que tuvo mayor morbilidad, cuando se comparó con radioterapia sola, se observó un incremento estadísticamente significativo en la supervivencia media de 14,6 meses frente a 12,1 meses respectivamente, con una razón de riesgo ajustada de muerte en el grupo de radioterapia más temozolamida de 0.63 (IC 95% 0.52 a 0.75, P<0.001) (25-35).

A partir de estos resultados a nivel internacional se ha aceptado la concomitancia de radioterapia con TMZ como un estándar de tratamiento.

La TMZ es un agente alquilante administrado por vía oral que introduce grupos alquilo dentro del ADN. Esta modificación estructural induce la muerte celular. Sin embargo, las proteínas de reparación del ADN, como O6-alquilguanina ADN alquiltransferasa (AGT), son capaces de eliminar los aductos alquilo desde la posición O6 de guanina y posición O4 de timina, pero a la fecha se desconoce que sujetos cuentan con esta capacidad, y quienes no.

Otra opción quimioterapéutica consiste en la implantación de polímeros biodegradables que contienen Carmustina (Obleas de Gliadel, MGI Pharma) en el lecho quirúrgico después de la resección del tumor. El objetivo del tratamiento con estos polímeros, que liberan Carmustina gradualmente en el transcurso de varias semanas, es destruir células tumorales residuales. En un estudio aleatorizado que investigó el uso de estos polímeros en pacientes con GAG recién diagnosticados, la supervivencia media aumentó de 11.6 meses a 13.9 meses ($P = 0.03$). Esta ventaja en la supervivencia se mantuvo a 2 y 3 años.

Los GAG son de los tumores más vascularizados que existen. Por esta razón los agentes antiangiogénicos también son utilizados para el tratamiento. El tratamiento en combinación de bevacizumab e irinotecan se asoció con una alta incidencia de hemorragia y las tasas de respuesta de 57 a 63% entre los pacientes con GAG. Un ensayo de fase II donde el cediranib es un inhibidor del receptor pan-VEGFR en pacientes con glioblastomas recurrentes mostró tasas de respuesta superiores al 50% y a los 6 meses el 26% con periodo libre de enfermedad. Dado que los agentes antiangiogénicos pueden tener actividad sinérgica con la radioterapia, hay un creciente interés en su combinación con la misma. Ya que también se ha observado que estos agentes antiangiogénicos provocan inhibición del crecimiento de células troncales tumorales (11).

El avance de técnicas quirúrgicas para resección de estos tumores así como la adquisición de diversos instrumentos de alta precisión de neurocirugía como neuronavegadores y la implementación de nuevos equipos para la administración de radioterapia ha sufrido grandes cambios en los últimos 5 años en nuestra institución lo cual es meritorio de analizar y evaluar.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Está bien documentado en la literatura la supervivencia global para este grupo de pacientes y los factores pronósticos que la determinan.

El orden de los tratamientos, dosis de los mismos, así como el uso de tecnologías de última generación, han modificado la sobrevida de la enfermedad.

Por lo cual es indispensable conocer adecuadamente en cada institución la implementación de estos cambios terapéuticos.

En México como en nuestra institución, no se cuenta con la descripción adecuada de la supervivencia global en los pacientes con GAG.

En el Hospital de Oncología CMN S. XXI en los últimos 3 años ha habido cambios radicales en el abordaje del tratamiento de este grupo de pacientes, empezando por el tipo de cirugías, dosis de TMZ y equipos con los que se administra la radiación, pero el problema es que no se ha realizado ninguna evaluación en el impacto de la supervivencia global de los pacientes tratados en este hospital.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

De acuerdo a lo antes mencionado nos surge como pregunta de investigación:

1. ¿Cuál será la supervivencia global de los pacientes con gliomas de alto grado tratados en la UMAE Hospital de Oncología CMN Siglo XXI?

JUSTIFICACION

Los tumores gliales, son los tumores primarios del sistema nervioso central más frecuentes en el adulto.

Las terapias de tratamiento multimodal, han logrado encontrar un beneficio en la supervivencia de pacientes. Específicamente en pacientes con glioblastoma multiforme, han alcanzado una media de supervivencia de 12.1 vs 14.6 meses a favor del tratamiento combinado. En México no se cuenta con una estadística fidedigna sobre la incidencia en los tumores gliales, ya que suelen englobarse en tumores primarios del encéfalo, incluyendo otras histologías (8,37).

En base a la escasa información sobre factores epidemiológicos y resultados del tratamiento para pacientes con GAG, se requiere de estudios que representen estadísticas propias, así como el tipo de tratamiento administrado y los resultados del mismo, y tomando en cuenta que en la UMAE del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI es un centro de referencia nacional, se pretende definir la supervivencia global de estos pacientes.

La justificación de proponer este proyecto es que no existe literatura a cerca del tratamiento y la supervivencia global de los pacientes que acuden a la UMAE Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI.

HIPOTESIS

De acuerdo a la Ley General de Salud título séptimo, por tratarse de un estudio descriptivo no requiere hipótesis estadística.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

General

Determinar la supervivencia global de los pacientes tratados con GAG que reciben radioterapia en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Oncología del CMN Siglo XXI.

Específicos

- a) Describir la supervivencia global de los pacientes con GAG que son tratados en la Unidad Médica de Alta Especialidad del Hospital de Oncología CMN Siglo XXI.
- b) Describir el periodo libre de recurrencia en los mismos pacientes.
- c) Describir el grado y tipos de morbilidad de estos pacientes.

MATERIALES Y METODOS

Diseño de Estudio

Se trata de un estudio de serie de casos, retrospectivo y descriptivo.

Población y lugar de estudio

Estudio que se llevara a cabo en la Unidad Médica de Alta Especialidad del Hospital de Oncología CMN Siglo XXI a partir enero del 2011 hasta el primer semestre del 2015.

Criterios de Inclusión

- Pacientes con histología de gliomas de alto grado que han sido valorados por el servicio de radiooncología en los últimos 5 años.
- Pacientes mayores de 18 años.
- Ambos géneros.
- Expediente completo al momento de la captura de los datos (historia clínica, reporte quirúrgico, reporte histopatológico).
- Pacientes sometidos a cirugía ya sea con resección completa, resección parcial o solo biopsia del tumor.
- Que se haya indicado tratamiento con radioterapia en la UMAE Hospital de Oncología del CMN Siglo XXI.
- Que hayan recibido o no tratamiento con quimioterapia.

Criterios de Eliminación.

- Que se les haya diagnosticado una segunda neoplasia.

DEFINICION DE VARIABLES

Nota: Para esta patología la supervivencia reportada en la literatura se mide desde el periodo de tiempo a partir del inicio de tratamiento hasta su fallecimiento y/o última nota medica documentada en el expediente clínico y la recurrencia desde el inicio del tratamiento hasta el nuevo crecimiento tumoral.

| Nombre de la variable | Tipo de Variable | Definición conceptual | Definición operacional | Categorías | Escala de medición |
|-----------------------|------------------|---|--|--|--------------------------|
| Supervivencia | Dependiente | Periodo en meses a partir del inicio del tratamiento hasta su fallecimiento y/o última nota documentada en el expediente clínico. | Se medirá desde el inicio del tratamiento a la fecha de la última nota documentada en el expediente clínico. | Meses | Cuantitativa continua. |
| Fallecimiento | Dependiente | Estado orgánico del paciente hasta su última visita o contacto con el paciente. | Se recabara del expediente clínico o a través de trabajo social. | Meses | Cuantitativa dicotómica. |
| Recurrencia | Dependiente | Periodo en meses desde el inicio del tratamiento hasta el nuevo crecimiento tumoral. | Se medirá desde el inicio del tratamiento hasta la presentación clínica o nuevo crecimiento por imagen. | Meses | Cuantitativa continua. |
| Edad | Independiente | Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el diagnóstico de la enfermedad. | Se medirá la edad al diagnóstico de la enfermedad referido en el expediente. | Años | Cuantitativa continua. |
| Genero | Independiente | Es un rasgo fenotípico del paciente. | Se obtendrá el género referido en el expediente clínico. | <ul style="list-style-type: none"> • Femenino • Masculino | Cualitativa nominal. |
| Histología | Independiente | Característica de correlación clínico-patológica que corresponde con el comportamiento biológico de la enfermedad | Se tomará el reporte histopatológico anexado en el expediente clínico. | <ul style="list-style-type: none"> • Astrocitoma Anaplasico • Oligodendroglioma Anaplasico • Oligoastrocitoma Anaplasico • Glioblastoma Multiforme | Cualitativa nominal. |
| Dosis de Radioterapia | Independiente | Dosis de tratamiento otorgada en gray | Se tomará de la hoja de tratamiento y del histograma | Cantidad descrita en Gray (Gy) | Cuantitativa continua. |

| | | | | | |
|---|---------------|---|---|---|------------------------|
| | | al volumen de interés de acuerdo al criterio clínico. | correspondiente. | | |
| Quimioterapia (Temozolamida) | Independiente | Dosis del tratamiento otorgada en mg/m ² SC y número de ciclos. | Se tomara lo reportado en las notas clínicas tanto la concomitancia como el mantenimiento. | <ul style="list-style-type: none"> Cantidad descrita en mg/m²SC Numero de ciclos otorgados durante toda la enfermedad. | Cuantitativa continua. |
| Síntomas Iniciales | Independiente | Estado patológico que puede asociarse a la lesión tumoral. | Se tomara lo reportado en las notas clínicas el tipo de síntoma con el cual debuto el paciente. | <ul style="list-style-type: none"> Crisis convulsivas Cefalea Paresias Afasia Alteraciones de la conducta Focalización Otros | Cualitativa nominal. |
| Tipo de resección | Independiente | Es la cantidad de tejido tumoral resecado mediante alguna técnica intervencionista. | Se tomara lo reportado en las notas clínicas y/o de los estudios de imagen que se hayan realizado. | <ul style="list-style-type: none"> Total (más del 90% de resección). Parcial (Menos del 90% del resección). Biopsia | Cualitativa ordinal. |
| Técnica de Radioterapia | Independiente | Es la modalidad de manejo para otorgar el tratamiento con radiación. | Se tomara lo reportado en la hoja de tratamiento, sistema de planeación y/o expediente clínico. | <ul style="list-style-type: none"> 2D 3D IMRT VMAT Radiocirugía | Cualitativa nominal. |
| Karnofsky (KPS) | Independiente | Es una escala funcional aplicada a cualquier enfermedad. | El KPS se obtendrá el porcentaje reportado inicio y final del tratamiento en el expediente clínico. | <ul style="list-style-type: none"> Porcentaje | Cuantitativa continua. |
| ECOG | Independiente | Es una escala funcional aplicada a paciente oncológico. | El ECOG se obtendrá la cifra reportado al inicio y final del tratamiento en el expediente clínico. | <ul style="list-style-type: none"> Puntuación | Cualitativa ordinal. |
| Morbilidad por Radioterapia y/o Quimioterapia | Dependiente | Estado patológico que puede asociarse o no al tratamiento de base (quimioterapia y/o radioterapia). | Se obtendrá el grado de morbilidad reportado durante y al final del tratamiento en el expediente clínico. | Tipos y Grados de Morbilidad de acuerdo a las escalas de la Radiation Therapy Oncology Group (RTOG). Ver tabla 3. | Cualitativa ordinal. |

TABLA 3. TIPOS Y GRADO DE MORBILIDAD DEACUERDO A LA RTOG.

| TOXICIDAD | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
|-----------------------------|--------------------------|--|---|--|--------------------------------|
| Cefalea | Ninguno | Leve | Moderado o severo pero transitoria | Implacable y grave. | ----- |
| Somnolencia Convulsiones | Ninguno | Somnolencia leve o agitación. | Somnolencia moderada o agitación. | Somnolencia severa, agitación, confusión, desorientación, alucinaciones. | Coma, convulsiones, parálisis. |
| Paresias | Ninguno/ Sin cambios. | Debilidad subjetiva sin hallazgos objetivos. | Debilidad objetiva leve sin deterioro significativo de la función | Debilidad objetiva con deterioro de la función. | Parálisis |
| Leucopenia | >=4.0 | 3.0-3.9 | 2.0-2.9 | 1.0-1.9 | <1.0 |
| Trombocitopenia | Normal | 75.0 - normal | 50.0 - 74.9 | 25.0 - 49.9 | <25.0 |
| Alteraciones PFH | | | | | |
| Bilirrubinas | Normal | ----- | <1.5 X N | 1.5 - 3.0 X N | >3.0 X N |
| Transaminasas | Normal | <=2.5 X N | 2.6 - 5.0 X N | 5.1 - 20.0 X N | >20.0 X N |
| Fosfatasa Alcalina | Normal | <=2.5 X N | 2.6 - 5.0 X N | 5.1 - 20.0 X N | >20.0 X N |

MUESTRA

Todos los pacientes con diagnóstico de envió de tumor primario del sistema nervioso central, que ha recibido tratamiento en el servicio de Radiooncología de la UMAE Hospital de Oncología CMN Siglo XXI en el periodo comprendido de Enero 2011 hasta el primer semestre del 2015.

DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO

Es prudente comentar que en nuestro centro oncológico la secuencia y esquema del tratamiento hoy en día consiste en: 1. El mayor grado de resección posible, 2. Radioterapia de acuerdo al criterio clínico alcanzando dosis mínima de 60-65 Gy durante 7 semanas concomitante con TMZ a razón de 75 mg/m²sc/día 3 de mantenimiento 6 ciclos, 1 ciclo por mes a razón de 200 mg/m²sc/día durante 5 días. Nuestros pacientes son evaluados cada semana en la consulta clínica durante el tratamiento de radioterapia y al término cada 3 o 4 meses con estudio de resonancia magnética (MRI) o antes de acuerdo al criterio medico hasta la progresión de la enfermedad o fallecimiento del paciente.

Realizaremos una revisión del expediente físico y electrónico; adicionalmente para la técnica de administración de radioterapia, se revisara la hoja de tratamiento de radioterapia, así como la planeación de radioterapia en el sistema eclipse.

ANALISIS ESTADISTICO

Se realizará análisis descriptivo de variables cualitativas mediante frecuencias absolutas y relativas. Se describirán las variables cuantitativas por medidas de tendencia central como son la media y mediana, y como medida de dispersión desviación estándar y se calcularán intervalos de confianza al 95%.

Se hará regresión logística y modelaje estadístico (Kaplan Mayer) para análisis de supervivencia.

CONSIDERACIONES ETICAS

El proyecto considera las normas internacionales como la declaración de Helsinki (1964) de la AMM de Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y sus respectivas enmiendas.

A nivel nacional, de acuerdo a la secretaria de salud y de su reglamento de Ley General de Salud en su título segundo, de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos en su artículo No 17, esta investigación es considerada como de riesgo mínimo, ya que es un estudio en el cual se realiza investigación mediante un método documental con el uso exclusivo del expediente clínico, sin realización de alguna intervención o modificaciones del tratamiento.

Se contemplara el anonimato de cada sujeto evaluado en caso de llevarse a cabo publicación del estudio.

No se tiene contemplado ningún conflicto de interés de los investigadores, del hospital ni de los pacientes o alguna otra institución privada o pública ajena a la UMAE Hospital de Oncología del CMN Siglo XXI. Tampoco existe ningún apoyo financiero para la realización de este proyecto, ni ningún tipo de remuneración para los pacientes involucrados.

Debido a todo lo anterior no es necesaria carta de consentimiento informado por parte del paciente o del titular.

FACTIBILIDAD

El presente proyecto es factible de realizarse ya que se cuenta con la población de pacientes dentro de los objetivos planteados, personal capacitado para la captura de la información, personal capacitado para el análisis de la información y al tratarse de un hospital escuela y de concentración, se puede realizar el proyecto para información y como base de tesis en la especialidad de Radiooncología.

RESULTADOS

Se realizó un análisis retrospectivo de 64 pacientes con diagnóstico gliomas de alto grado. Todos los pacientes fueron tratados inicialmente con biopsia, resección parcial o completa del primario, y radioterapia adyuvante en algunos casos se administró concomitancia con quimioterapia (temozolamida) y adyuvancia con temozolamida posteriormente, en el período de Enero del 2011 al primer semestre del 2015. A continuación se presentan los resultados globales y el análisis por separado de los gliomas de alto grado.

CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

Como se describe en la tabla uno, de los 64 casos, la edad mínima fue de 19 años y la máxima de 73 años con una media de edad 55.4.

Con un predominio por el sexo masculino con un total de 39 pacientes 60.9%, versus sexo femenino con 25 paciente 39.1%.

En el estado funcional ECOG= 0 fueron 10 pacientes (15.7%), ECOG=1 que fue donde se encontraban la mayoría de los paciente fue un total de 29 pacientes (45.3%), ECOG =2 23 pacientes (35.9%), ECOG=2 dos pacientes (3.1 %). El KPS 60% dos pacientes (3.1%), 70% se presentó en 11 pacientes (32.8%), KPS 80% en 18 pacientes (28.1%) y KPS 90% 13 pacientes (20.3%) 100% en 10 pacientes (15.6%). De los tipos de cirugía se les realizó biopsia a 9 pacientes (15.1%), cirugía parcial 27 pacientes (42.2%), cirugía completa 28 pacientes (43.9%). En las histologías se analizó que los gliomas grado tres fueron menos frecuentes que los gliomas grado cuatro; dentro de los grado tres tenemos al Astrocitoma Anaplasico 11 casos (17.2%) y Oligodendroglioma Anaplasico cuatro casos (6.3%) y como grado cuatro al Glioblastoma Multiforme siendo un total de 49 casos (76.6%).

Del hospital de referencia donde recibieron el tratamiento inicial contamos que en la UMAE Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI corresponde a 41 pacientes (56.38%), UMAE Hospital de Especialidades CMN La Raza 28 pacientes (38.4%), HGZ No. 1 Pachuca, Hidalgo 2 pacientes (2.7%), HGZ No. 1 Cuernavaca, Morelos un paciente (1.4%), HGR 200 Tecamac, Estado de México un paciente (1.4%), presentando una media de 1.56.

Tabla 0.1 resultados de las características de los 73 pacientes.

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

Tabla 1

| EDAD | Máximo | 73 | |
|-------------------------------------|--------|----|----------|
| | Mínimo | 19 | X: 54.4: |
| VARIABLE | | N | % |
| SEXO | | | |
| Masculino | | 39 | 60.9% |
| Femenino | | 25 | 39.1% |
| COMORBILIDADES | | | |
| Sin Comorbilidad | | 39 | 60.9 |
| DM2 | | 3 | 4.7 |
| HAS | | 14 | 21.9 |
| DM2 Y HAS | | 3 | 4.68 |
| Esclerosis Múltiple, Lupus | | 2 | 2.73 |
| Otras | | 3 | 4.68 |
| ECOG | | | |
| 0 | | 10 | 15.6 |
| 1 | | 29 | 45.3 |
| 2 | | 23 | 35.9 |
| 3 | | 2 | 3.1 |
| KPS | | | |
| 60 | | 2 | 3.1 |
| 70 | | 21 | 32.8 |
| 80 | | 18 | 28.1 |
| 90 | | 13 | 20.3 |
| 100 | | 10 | 15.6 |
| TIPO DE CIRUGÍA | | | |
| Biopsia | | 9 | 14.1 |
| Cirugía Parcial | | 27 | 42.2 |
| Cirugía Completa | | 28 | 43.8 |
| HISTOLOGÍA | | | |
| Astrocitoma Anaplásico | | 11 | 17.2 |
| Oligodendroglioma Anaplásico | | 4 | 6.3 |
| Glioblastoma Multiforme | | 49 | 76.6 |
| UNIDAD MÉDICA DE ATENCIÓN | | | |
| UMAE, H. Especialidades , CMN SXXI | | 37 | 57.8 |
| UMAE, H. Especialidades CMN La Raza | | 24 | 37.5 |
| HGR, 200, Tecamac, Edo. de Mex. | | 1 | 1.6 |
| HGZ, No. 1 Pachuca, Hgo. | | 2 | 3.1 |

n=64

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Como se describe en la tabla dos, dentro de la sintomatología inicial tenemos que las cefaleas se presentaron en 52 pacientes (81.3/100 %), crisis convulsivas 25 pacientes (39.1/100%), parestesia 22 pacientes (34.4/100%), afasia motora 14 pacientes (21.9/100%), alteraciones de la conducta ocho pacientes (12.5/100%), alteraciones de la memoria un paciente (1.6%/100).

El análisis de la localización de la lesión demostró una preferencia de los gliomas de alto grado por los lóbulos frontal-parietal-temporal (31 pacientes, 48.4%), temporal-parietal (20 pacientes, 31.3%), parietal-occipital (11 pacientes, 17.2%), ganglios basales (dos pacientes, 2.7%).

Tabla 2 resultados de las características clínicas (sintomatología inicial y localización anatómica) de los 73 pacientes.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

| VARIABLE | N | % |
|-------------------------------|----|------|
| Sintomatología inicial | | |
| Cefalea | 52 | 81.3 |
| Crisis Convulsivas | 25 | 39. |
| Paresia | 22 | 34.4 |
| Afasia Motora | 14 | 21.9 |
| Alteraciones de la Conducta | 8 | 12.5 |
| Alteraciones de la Memoria | 1 | 1.6 |
| LOCALIZACIÓN ANATÓMICA | | |
| Frontal Parietal Y Temporal | 31 | 48.4 |
| Temporal Parietal | 20 | 31.3 |
| Parietal Occipital | 11 | 17.2 |
| Ganglios Basales | 2 | 2.7 |
| n=64 | | |

CARACTERÍSTICAS DEL TRATAMIENTO EN LA POBLACION

Como se describe en la tabla tres, dentro del análisis sobre las características del tratamiento en los pacientes con gliomas de alto grado, la dosis de radioterapia 54 Gy se documentó en un pacientes (1.6%), 60 Gy en 49 pacientes (76.6%) , 61 Gy en 11 pacientes (17.2%), 65 Gy tres pacientes (4.7%) .En las técnicas que se emplearon IMRT con un total de 30 pacientes (46.9%), conformal 25 pacientes (39.1%), VMAT seis pacientes (9.4%), 2D tres pacientes (4.7%). La fusión de la resonancia magnética a 36 pacientes no se les realizo (56.3%) comparado con 28 pacientes a los cuales si se les realizo (43.8%). El análisis del uso para la temozolamida concomitante se llevó a cabo en días donde dos pacientes no recibieron concomitancia (3.1%), < 42 días seis pacientes (9.4%), 42 días y más 56 pacientes (87.5%). En 10 pacientes (15.6%) no se realizó el mantenimiento con temozolamida adyuvante, 28 pacientes (28.1) recibieron de uno a cinco ciclos, 30 pacientes (46.9%) seis ciclos y seis pacientes (9.4%) siete ciclos y más.

Tabla 3 Resultados de las características de tratamiento empleadas (dosis de radioterapia, técnica, fusión resonancia magnética, temozolamida concomitante y temozolamida adyuvante) de los 64 pacientes

CARACTERÍSTICAS DEL TRATAMIENTO EN RELACIÓN A LA HISTOLOGÍA
Tabla 3

| VARIABLE | POBLACION | |
|--|------------------|----------|
| | n | % |
| Dosis de Radiación | | |
| 54 Gy | 1 | 1.6 |
| 60 Gy | 49 | 76.6 |
| 61 Gy | 11 | 17.2 |
| 65 Gy | 3 | 4.7 |
| Técnica | | |
| 2D | 3 | 4.7 |
| CONFORMAL | 25 | 39.1 |
| IMRT | 30 | 46.9 |
| VMAT | 6 | 9.4 |
| Fusión con Resonancia Magnética | | |
| SI | 28 | 43.8 |
| NO | 36 | 56.3 |
| TMZ | | |
| Concomitante | | |
| NO | 2 | 3.1 |
| < 42 | 6 | 9.4 |
| 42 | 56 | 87.5 |
| TMZ Adyuvante | | |
| NO | 10 | 15.6 |
| 1 - 5 Ciclos | 18 | 28.1 |
| 6 Ciclos | 30 | 46.9 |
| 7 y más Ciclos | 6 | 9.4 |

SITUACION ACTUAL DE LA POBLACION EN ESTUDIO

Como se describe en la tabla cuatro, la situación de los pacientes en estudio se 34 pacientes (51.1%) están muertos y 30 pacientes (46.9%) siguen vivos.

| Situación Actual | Frecuencia | Porcentaje |
|------------------|------------|------------|
| MUERTO | 34 | 53.1 |
| VIVO | 30 | 46.9 |
| Total | 64 | 100.0 |

Tabla 4. Situación actual de la población en estudio

SITUACION CLINICA DE LA POBLACION EN ESTUDIO EN BASE AL ECOG-KPS INICIAL Y POSTERIOR A RADIOTERAPIA.

Como se describe en la tabla cinco, la situación clínica de los pacientes comparada en el ECOG y KPS inicial – posterior a la radioterapia tenemos que dentro de los pacientes con ECOG mejoran 14 pacientes, empeoran 12 pacientes y se mantienen 4 pacientes; en cuanto al KPS tenemos que 7 pacientes mejoran, 7 pacientes empeoran y 20 pacientes se mantienen.

| | ECOG | KPS | Total |
|-----------|------|-----|-------|
| Mejoran | 14 | 7 | 21 |
| Empeoran | 12 | 7 | 19 |
| Mantienen | 4 | 20 | 24 |

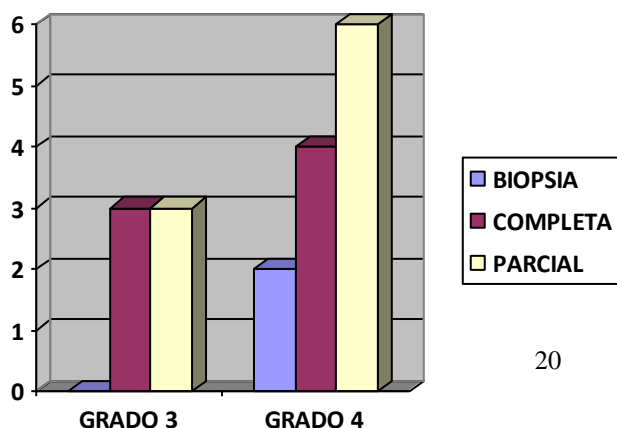
Tabla5.Situacion clínica de la población en estudio en base al ECOG-KPS Inicial y posterior a radioterapia

RESPUESTA COMPLETA POSTERIOR A LA CIRUGIA POR GRADO HISTOLOGICO

Como se describe en la tabla cinco, la respuesta completa al tratamiento posterior a la cirugía por grado histológico tenemos que dos pacientes con biopsia con grado cuatro, cirugía completa tres pacientes con G-3 y cuatro pacientes con G-4, cirugía parcial tres pacientes con G-3 y seis pacientes con G-4.

| VARIABLE | GRADO 3 | GRADO 4 | TOTAL |
|----------|---------|---------|-------|
| BIOPSIA | 0 | 2 | 2 |
| COMPLETA | 3 | 4 | 7 |
| PARCIAL | 3 | 6 | 9 |
| | | | 18 |

Tabla 5. Respuesta completa posterior a la cirugía por grado histológico.



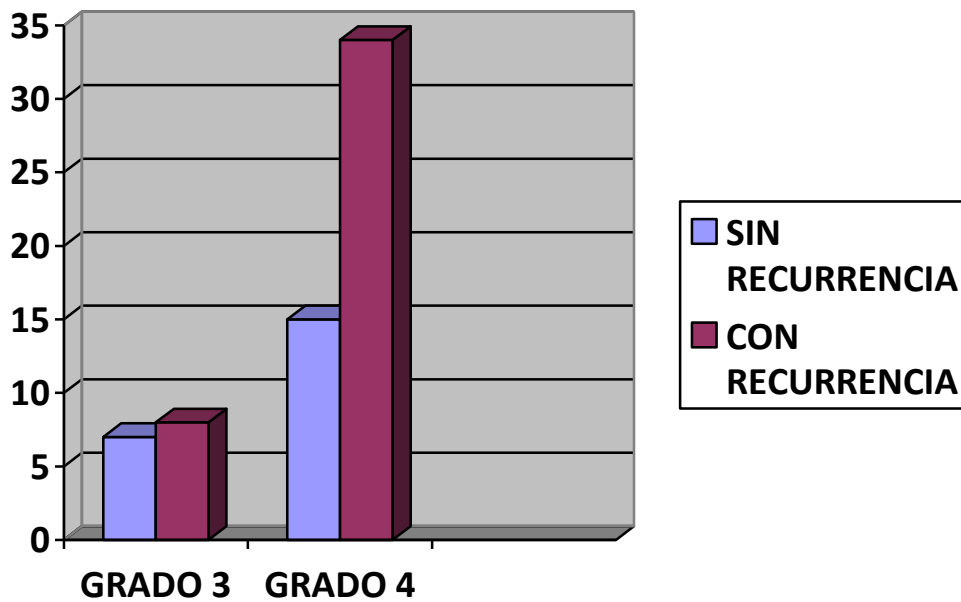
RESPUESTA COMPLETA POSTERIOR A LA

RADIOTERAPIA POR GRADO HISTOLOGICO

Como se describe en la tabla seis, los pacientes que presentaron respuesta completa posterior a la radioterapia en histología G-3 son siete pacientes, G4 son 15 pacientes, con recurrencia G-3 son 8 pacientes y G-4 34 pacientes.

| | HISTOLO_GRADO | | Total |
|--------------------|---------------|---------|-------|
| | GRADO 3 | GRADO 4 | |
| RESPUESTA COMPLETA | 7 | 15 | 22 |
| CON RECURRENCIA | 8 | 34 | 42 |
| Total | 15 | 49 | 64 |

Tabla 6. Respuesta completa posterior a la radioterapia por grado histológico.



SITIO DE LA RECURRENCIA DE LA POBLACION

Como se describe en la tabla siete, 39 pacientes (60.9%) dentro del campo de tratamiento, un paciente (1.56%) fuera del campo del tratamiento, 8 pacientes (15.6%) marginal.

| Sitio de Recurrencia | Frecuencia | Porcentaje |
|------------------------------------|------------|------------|
| DENTRO DEL CAMPO | 40 | 60.9 |
| MARGINAL | 8 | 15.6 |
| FUERA DEL CAMPO (CONTRALATERAL) | 1 | 1.56 |

TABLA. 7 SITIO DE LA RECURRENCIA

MORBILIDAD DURANTE EL TRATAMIENTO DE LA POBLACION

Como se describe en la tabla ocho, la morbilidad que se presentó asociada al tratamiento por radioterapia tenemos la cefalea donde 25 pacientes (39.1%) no la presentan, grado uno se presenta en 18 pacientes (29.1%), grado dos 20 pacientes (31.3%), grado tres se presenta en un paciente (1.6%) , la somnolencia 52 pacientes no la presentan, solo G-2 doce pacientes (18.8%) .En la morbilidad asociada por quimioterapia se presentó con más frecuencia la trombocitopenia, donde 58 pacientes (90.6) tuvieron grado uno, cuatro pacientes (6.3) presento grado dos, dos pacientes (3.1%) presentaron grado cuatro, la leucopenia se presentó con menos frecuencia, 59 pacientes (92.2%) no la presentaron, dos pacientes con G-1 (3.1%), dos pacientes con G-2 (3.1%), un paciente G-3 (1.6%)-

| VARIABLE | POBLACION | % |
|------------------------|-----------|------|
| CEFALEA | | |
| No | 25 | 39.1 |
| G1 | 18 | 28.1 |
| G2 | 20 | 31.3 |
| G3 | 1 | 1.6 |
| SOMNOLENCIA | | |
| No | 52 | 81.3 |
| G2 | 12 | 18.8 |
| TROMBOCITOPENIA | | |
| 1 | 58 | 90.6 |
| G2 | 4 | 6.3 |
| G4 | 2 | 3.1 |
| LEUCOPENIA | | |
| No | 59 | 92.2 |
| G1 | 2 | 3.1 |
| G2 | 2 | 3.1 |
| G3 | 1 | 1.6 |

Tabla 6 Morbilidad durante el tratamiento de los 64 pacientes.

TIEMPO DE SEGUIMIENTO DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO.

Como se describe en la tabla siete, el tiempo de inicio de la cirugía al inicio de la radioterapia como mínimo fueron 19 días, máximo 188 días con una media 88.97, el tiempo total del tratamiento con radioterapia con mínimo de 5 días, máximo de 48 días, media 28.79, tiempo de la recurrencia (n=30) con un mínimo de 99 días, máximo 870 días, media 267.34, el tiempo total de seguimiento con un mínimo de 28 días, máximo 1777 días, media 419.44.

Tabla 7 Tiempo de seguimiento de la población en estudio de los 73 pacientes.

| VARIABLE | MÍNIMO (Días) | MÁXIMO (Días) | \bar{X} (Días) |
|--|------------------|--------------------|-------------------------|
| Tiempo del inicio de la Cirugía al inicio de la Radioterapia | 34 | 256 | 96.30 |
| Tiempo total de Tratamiento de Radioterapia | 38 | 48 | 44.48 |
| Tiempo a la recurrencia (n=30) | 99 (4 meses) | 870 (29 meses) | 267.34 (9 meses) |
| Sobrevida | 126 | 1959 (59 meses) | 400.15 (13.63 meses) |

** El tiempo se dará en días

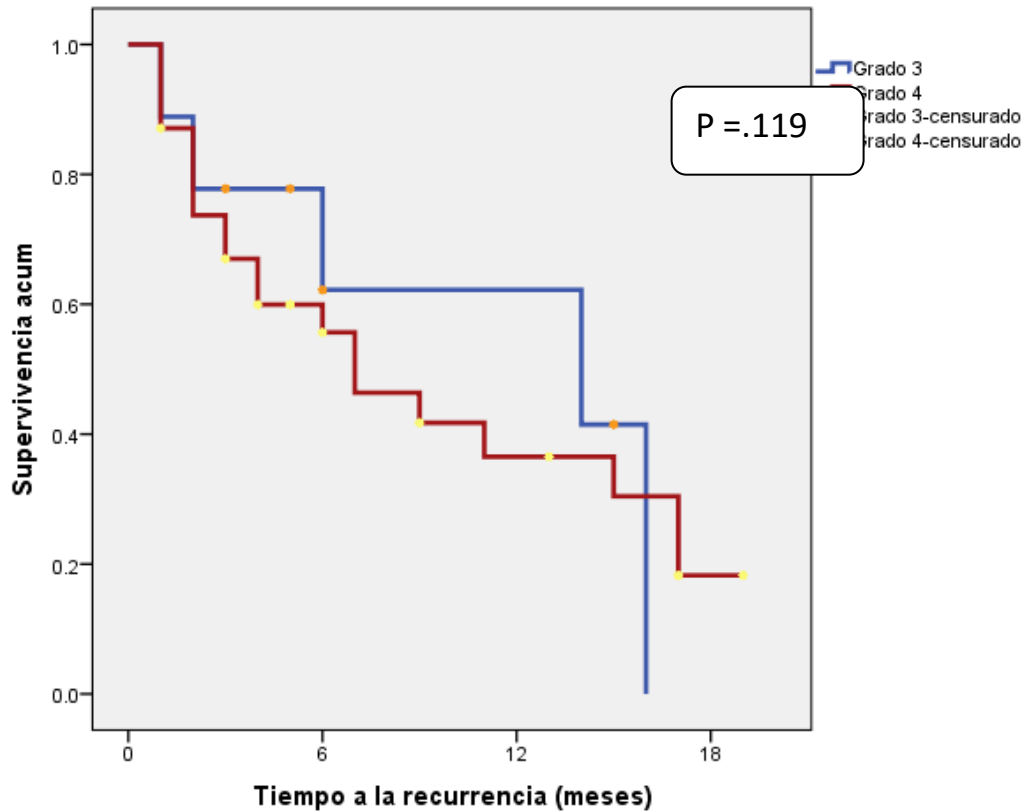
RECURRENCIA EN MESES PRESENTADO POR EL GRADO HISTOLOGICO

Como se describe en la tabla ocho, tenemos que la recurrencia presentada en nuestra población de estudio de acuerdo al grado histológico cuenta con un tiempo de recurrencia mínimo de 0 meses, máximo 19 meses con una media de 3.56 meses.

Tiempo a la recurrencia (meses)

| | | |
|--------|----------|------|
| N | Válidos | 64 |
| | Perdidos | 0 |
| Media | | 3.56 |
| Mínimo | | 0 |
| Máximo | | 19 |

Tabla 8. Tiempo a la recurrencia en meses de acuerdo al grado histológico



Grafica 1. Recurrencia en meses presentado por el grado histológico

RECURRENCIA EN MESES POR EL TIPO DE CIRUGIA REALIZADA.

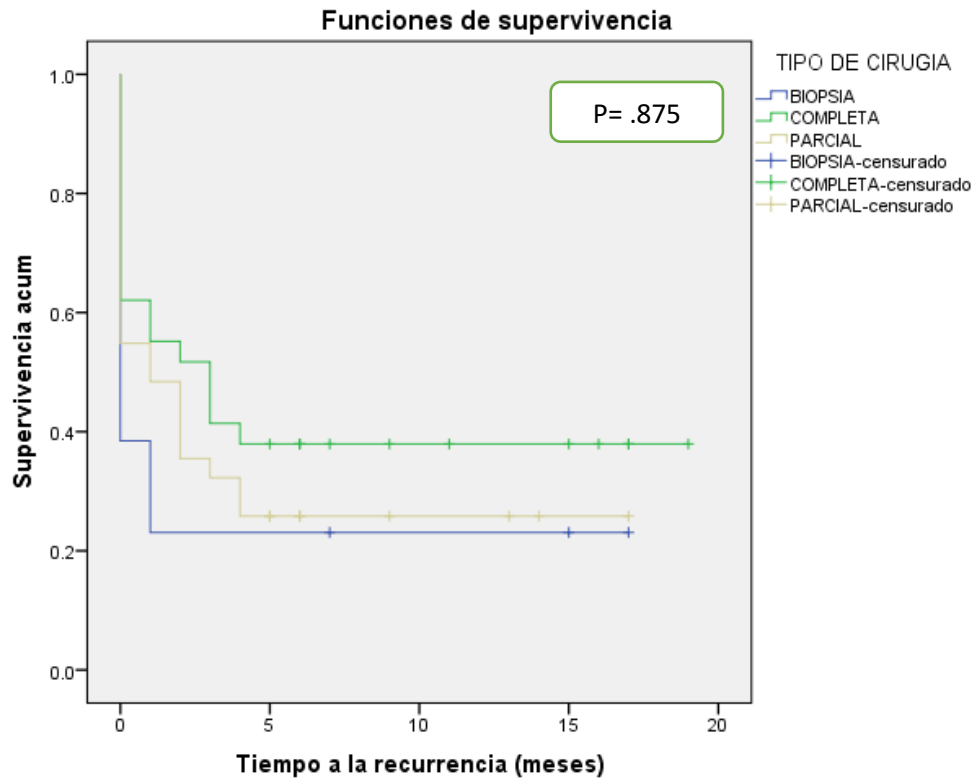


Figura 5. Tiempo a la recurrencia en meses por tipo de procedimiento quirúrgico realizado (biopsia, completa, parcial).

SUPERVIVENCIA RECURRENCIA EN MESES RELACIONADO CON LA DOSIS DE RADIOTERAPIA.

| DOSISRT60 | Media ^a | | | |
|---------------|--------------------|--------------|-------------------------------|-----------------|
| | Estimación | Error típico | Intervalo de confianza al 95% | |
| | | | Límite inferior | Límite superior |
| 60 GY Y MENOS | 5.220 | .945 | 3.368 | 7.073 |
| 60 GY Y MAS | 8.429 | 2.461 | 3.604 | 13.253 |
| Global | 6.274 | .986 | 4.342 | 8.206 |

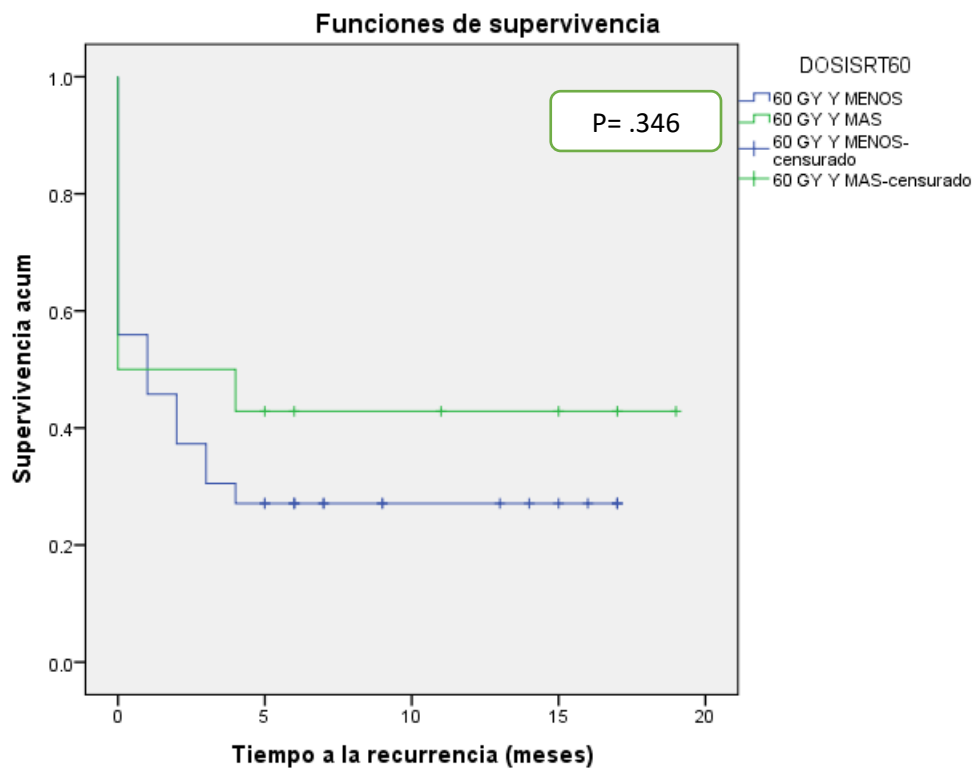


Figura 6. Tiempo a la recurrencia en meses por dosis administrada (60 Gy y menos, 60 Gy y mas).

RECURRENCIA EN MESES RELACIONADO CON LA ADMINISTRACION DE TEMOZOLAMIDA CONCOMITANTE Y ADYUVANTE.

Dentro de los resultados obtenidos la temozolamida de mantenimiento presento mejores resultados comparada con la temozolamida concomitante donde esta última no presento significancia estadística

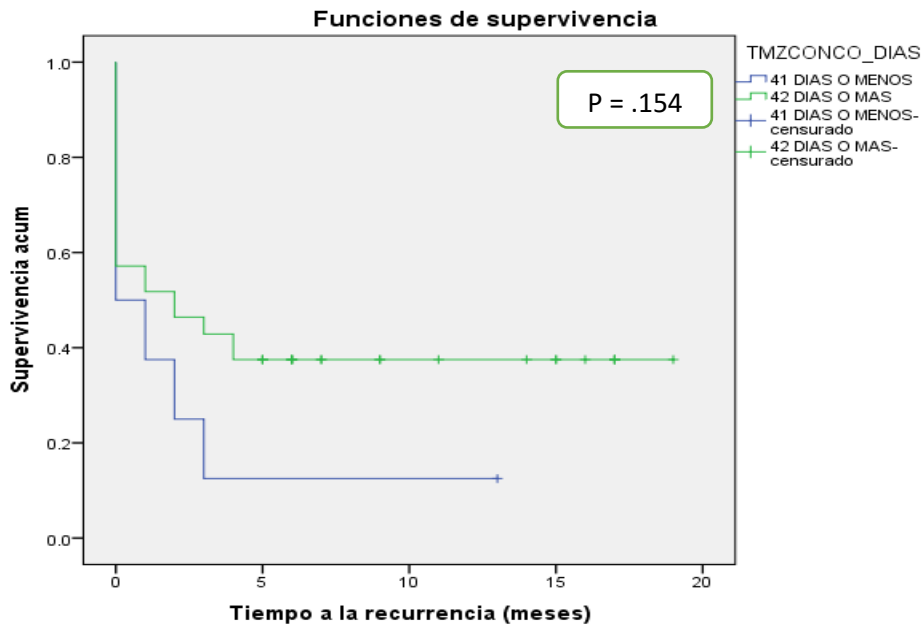


Figura 7. Tiempo a la recurrencia en meses por número de días recibidos de temozolamida concomitante.

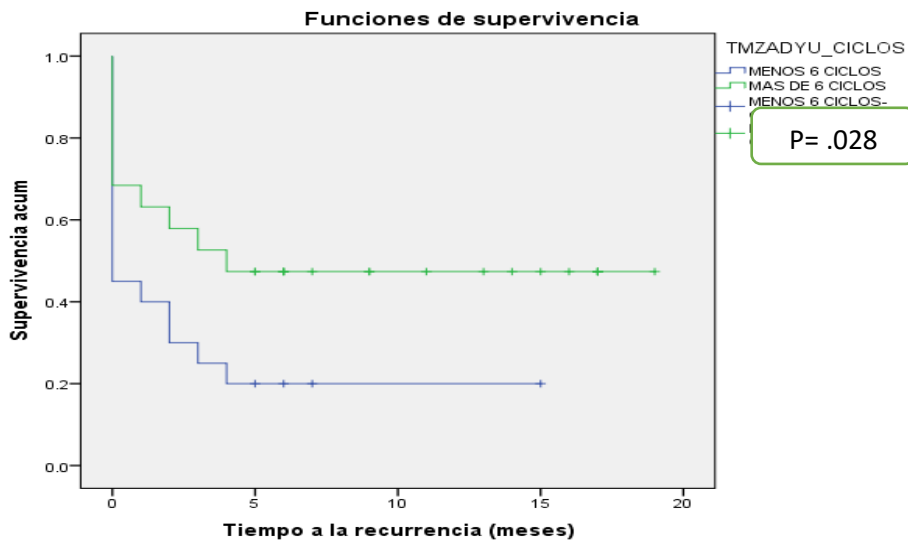


Figura 8. Tiempo a la recurrencia en meses por número de ciclos administrados de temozolamida adyuvante.

SUPERVIVENCIA EN MESES DE LA POBLACION DE ESTUDIO EN BASE AL GRADO HISTOLOGICO

Como se describe en la tabla ocho , se presentan la media y mediana del tiempo de supervivencia de acuerdo al grado histológico ya sea tres o cuatro. La media para grado tres con una estimación de 26.696, error típico 4.382, con un IC al 95% límite inferior 18.108, límite superior 35.285, grado cuatro con una estimación de 21.151, error típico 3.692, IC 95% con límite inferior 13.915, límite superior 28.387, global con una estimación 24.199, error típico 3.517, IC 95% límite inferior 17.305, límite superior 31.093; en la mediana para grado tres tenemos una estimación de 20.000, con 0 de error típico, IC 95% con límite inferior y superior en 0, grado cuatro con estimación de 14.000, error típico 1.443, IC al 95% límite inferior 11.172, límite superior 16.828, global con estimación de 16.000, error típico 1.854, IC al 95% con límite inferior 12.367, límite superior 19.633.

Tabla 8. Medias y medianas del tiempo de supervivencia

| Histología | Media ^a | | | | Mediana | | | |
|------------|--------------------|--------------|-------------------------------|-----------------|------------|--------------|-------------------------------|-----------------|
| | Estimación | Error típico | Intervalo de confianza al 95% | | Estimación | Error típico | Intervalo de confianza al 95% | |
| | | | Límite inferior | Límite superior | | | Límite inferior | Límite superior |
| Grado 3 | 26.696 | 4.382 | 18.108 | 35.285 | 20.000 | . | . | . |
| Grado 4 | 21.151 | 3.692 | 13.915 | 28.387 | 14.000 | 1.443 | 11.172 | 16.828 |
| Global | 24.199 | 3.517 | 17.305 | 31.093 | 16.000 | 1.854 | 12.367 | 19.633 |

Tabla 10. a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

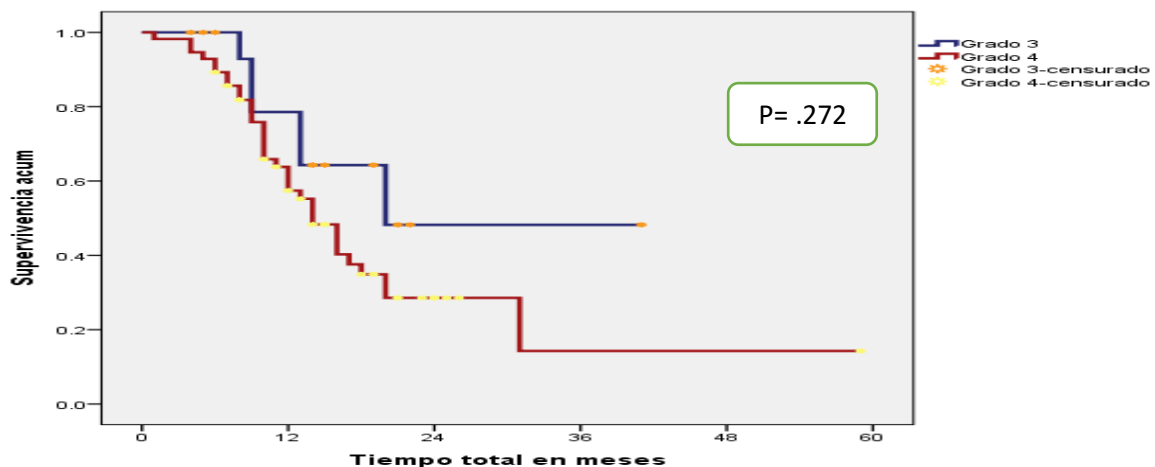


Figura 9. Supervivencia en meses por grado histológico

SUPERVIVENCIA EN MESES DE LA POBLACION DE ESTUDIO DE ACUERDO AL ESTADO FUNCIONAL (ECOG-KPS) AL INICIO DEL TRATAMIENTO.

En el análisis realizado encontramos como predictor de beneficio en la supervivencia global el estado funcional del paciente como ECOG y KPS al inicio del tratamiento así como posterior al tratamiento.

En la asociación lineal (chi-cuadrado) se encontró significancia estadística para la supervivencia global de los 73 pacientes que presentaban un estatus funcional de ECOG 0-1 al inicio del tratamiento ($P= 0.49$) y posterior al tratamiento ($P= 0.0001$), el KPS también resulto como predictor de supervivencia si era igual o mayor 70 ($P=.056$) y posterior al tratamiento ($P= .001$).

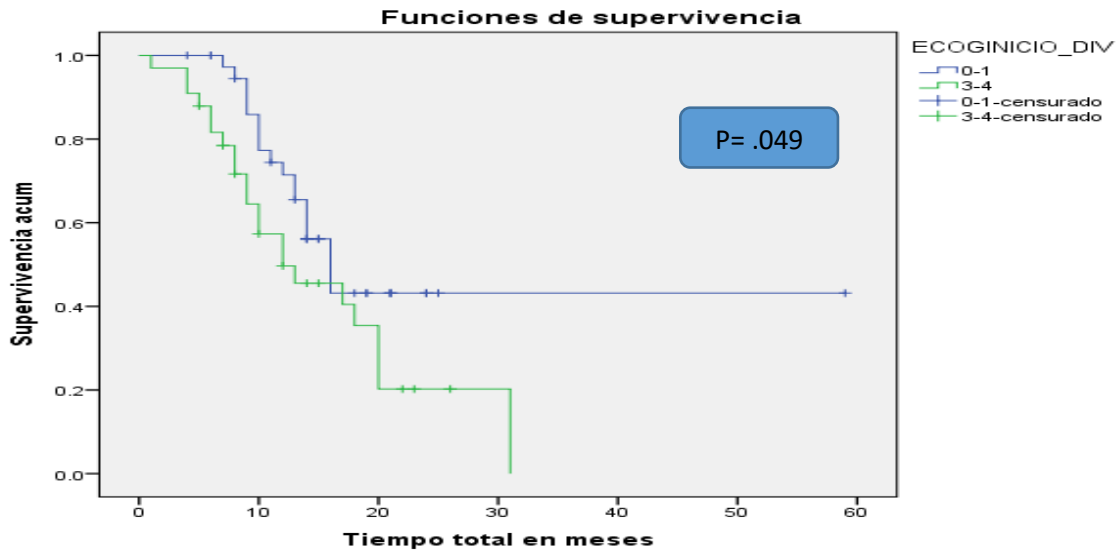


Figura 10. Supervivencia en meses por la escala funcional de ECOG al inicio del tratamiento.

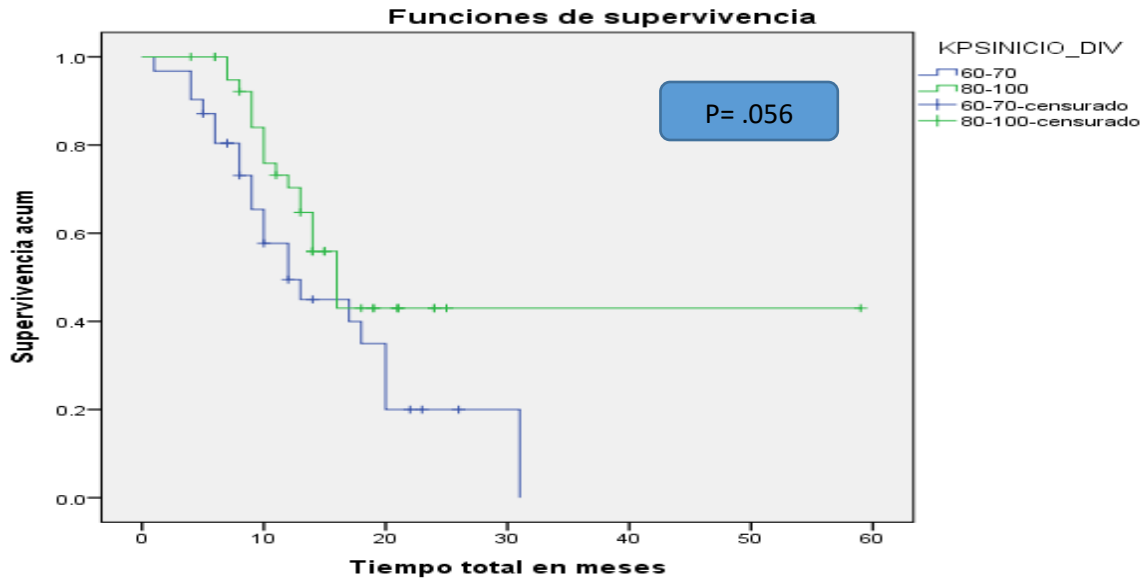


Figura 11. Supervivencia en meses por la escala funcional KPS al inicio del tratamiento

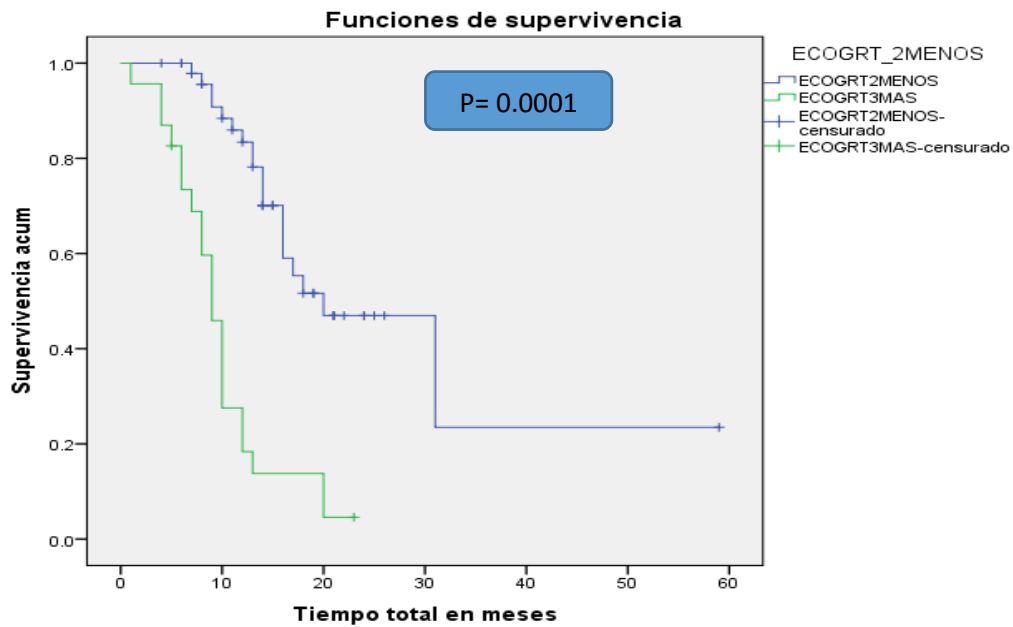


Figura 12. Supervivencia en meses por la escala funcional ECOG posterior al tratamiento con radioterapia.

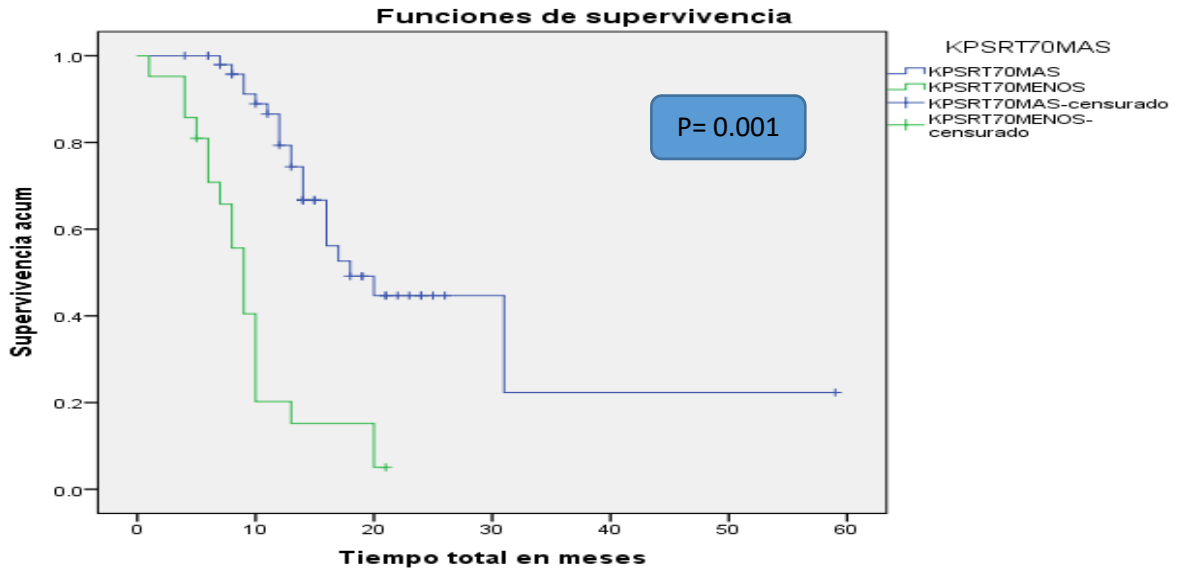


Figura 13. Supervivencia en meses por la escala funcional KPS posterior al tratamiento con radioterapia.

SUPERVIVENCIA EN MESES DE LA POBLACION DE ESTUDIO EN BASE A LA DOSIS DE TRATAMIENTO OTORGADA

Como se describe en la tabla, la dosis otorgada la podemos dividir en 60 Gy o menos donde fueron un total de 59 pacientes, 35 no. De eventos, censurado no. 24, 40.7%, 60 Gy y más siendo un total de 14 pacientes, no. De eventos de 5, censurado 9, 64.3%, global 73, no. Eventos 40, censurado no 33, 45.2%.

Resumen del procesamiento de los casos

| DOSISRT60 | Nº total | Nº de eventos | Censurado | |
|---------------|----------|---------------|-----------|------------|
| | | | Nº | Porcentaje |
| 60 GY Y MENOS | 59 | 35 | 24 | 40.7% |
| 60 GY Y MAS | 14 | 5 | 9 | 64.3% |
| Global | 73 | 40 | 33 | 45.2% |

Tabla. 11 Numero de eventos al término del seguimiento de los 73 pacientes y estratificados por dosis de tratamiento en 60 Gy y menos, 60 Gy y más.

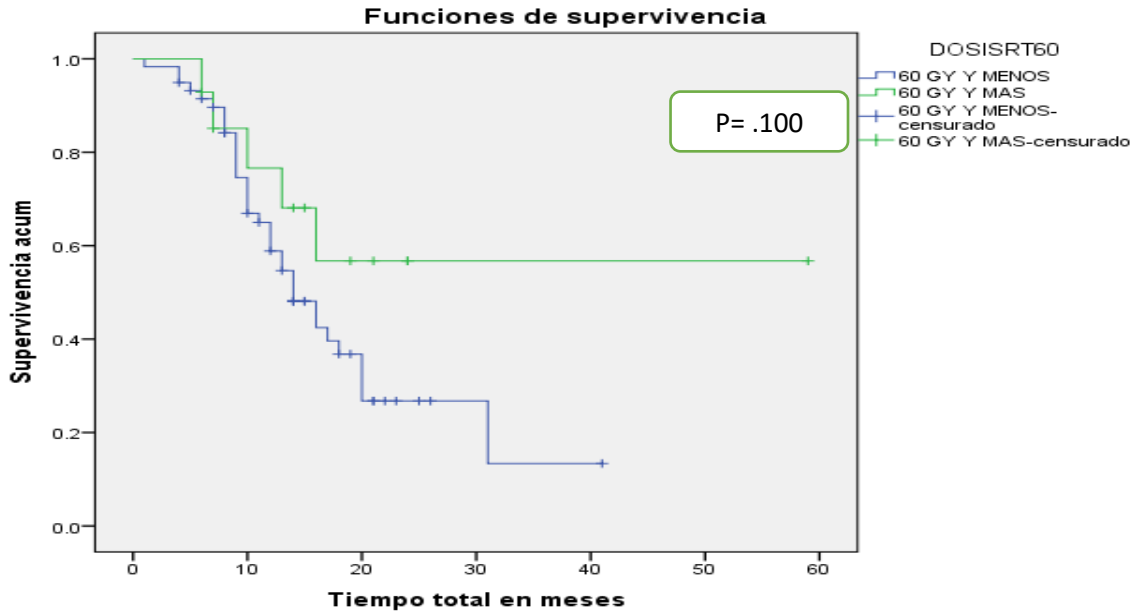


Figura 14. Supervivencia en meses relacionada a la dosis administrada (60 Gy o menos, 60 Gy y más).

SUPERVIVENCIA EN MESES DE LA POBLACION DE ESTUDIO EN BASE A LA ADMINISTRACIONES DE TEMOZOLAMIDA ADYUVANTE Y CONCOMITANTE.

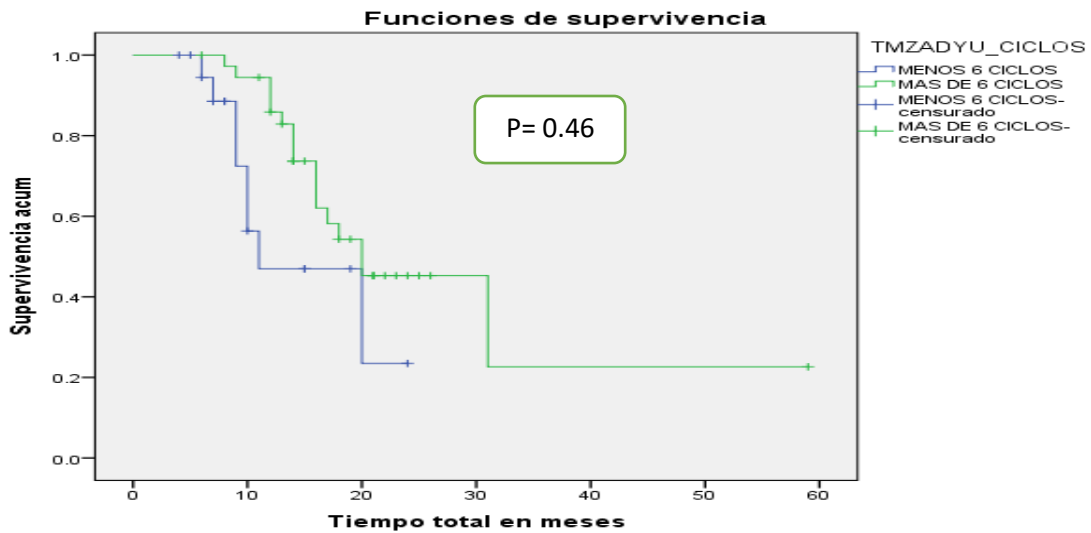


Figura 15. Supervivencia en meses por ciclos administrados de temozolamida adyuvante.

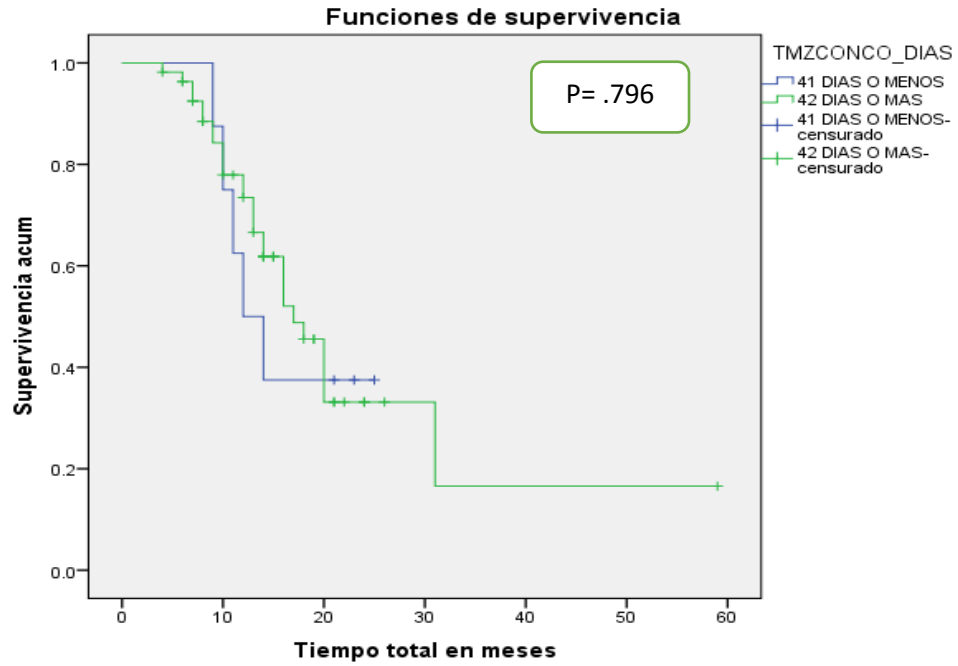


Figura 16. Supervivencia en meses por días administrados de temozolamida concomitante

DISCUSION

En el servicio de Radio oncología de la Unidad de Alta Especialidad del Hospital de Oncología CMN Siglo XXI, se incluyó para el análisis 73 pacientes con diagnóstico de gliomas de alto grado.

Nuestros resultados, en cuanto a factores epidemiológicos son similares a los reportados en la literatura, siendo más frecuentes en hombres, con una media de edad de 55.5 años. Histología más común fue glioblastoma multiforme (76.7%). La localización frontal-parietal-temporal fue la más común. El estado funcional antes del tratamiento de ECOG fue de 2 o menos, KPS mayor de 70. El síntoma clínico inicial más frecuente fue la cefalea 82.2%. Cabe destacar que en nuestro hospital no llegan para tratamiento inicial, sino que son tratados de manera inicial en otros centros donde se ofrece el tratamiento quirúrgico, y posteriormente son referidos a nuestro para tratamiento adyuvante.

Se ha tenido una evolución en cuanto a la técnica de tratamiento, utilizando IMRT en el 42.9%.

La recurrencia coincide con la literatura, ya que tenemos recurrencias dentro del campo de tratamiento en un 61.63%.

La morbilidad que se encontró fue: cefalea G2 en un 35.6%, somnolencia G-2 21.9%, trombocitopenia G1 90.4%, leucopenia G1 4.09%, similar a lo reportado.

Los factores pronósticos para supervivencia ECOG 0-1 al inicio del tratamiento ($P= 0.49$) y posterior al tratamiento ($P= 0.0001$), el KPS también resulto como predictor de supervivencia si era igual o mayor 70 ($P=.056$) y posterior al tratamiento ($P= .001$).

En cuanto al tipo de cirugía no se encontró diferencia para la supervivencia.

Stupp et al en su estudio, tuvieron una media de recurrencia de 6.9 meses, en nuestro estudio la media de recurrencia fue de 9 meses.

Donde la temozolamida de mantenimiento a más de 6 meses presento mejores resultados ($P=.028$) mientras que la temozolamida concomitante no presento significancia estadística ($P=.154$). La media de supervivencia reportada por Stupp fue de 14.6 meses y en nuestro estudio la media de supervivencia es de 13.63 meses.

CONCLUSIONES

- Los gliomas se consideran los tumores primarios del SNC más frecuentes y de estos predomina el glioblastoma.
- La media de supervivencia global fue de 13.63 meses, encontrando que el estado funcional del paciente con ECOG 2 y KPS 70% al tratamiento fueron los que impactaron estadísticamente.
- Aunque el grado de resección, gráficamente hay diferencia, a nivel estadístico no se observa dicha diferencia, seguramente por el tamaño de muestra.
- La media de recurrencia fue de 9 meses. Y el mantenimiento con temozolamida por más de 6 meses, es el que tuvo impacto estadístico.

ANEXOS

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL UMAE HOSPITAL DE ONCOLOGIA CMN SIGLO XXI

HOJA DE CAPTURA DE DATOS PARA TESIS GLIOMAS DE ALTO GRADO

| | | | | | | | |
|---|--|-------------------------------|-----------|--------------------------------|----------------------------|----------------|----------------|
| CONSULTORIO | | | | FOLIO: | | | |
| GENERALES | | | | | | | |
| NOMBRE: | | | | GENERO (X) | | F | M |
| AFILIACIÓN: () () () () () () () () () () | | | | | | | |
| EDAD: | | | | años | | | |
| COMORBILIDADES: | | | | | | | |
| CRITERIOS GENERALES | | | | | | | |
| Fecha del diagnostico: _____ | | | | Estudio de imagen al Dx _____ | | | |
| Fecha Cirugía: _____ | | | | Hospital donde se Operó _____ | | | |
| Numero de cirugías _____ | | | | | | | |
| Tipos de resección (X): | | | | TOTAL | SUBTOTAL | PARCIAL | BIOPSIA |
| Fecha 1ª valoración HO-SXXI _____ | | | | | | | |
| ECOG 1ª consulta: _____ | | | | KPS 1ª consulta: _____ | | | |
| SÍNTOMAS INICIALES | | | | | | | |
| (tachar SOBRE los síntomas que presentó) | | | | | | | |
| crisis convulsivas | | Cefalea | | Paresias | | Afasia | |
| Focalización: _____ | | | | Otros: _____ | | | |
| CARACTERISTICAS DEL TUMOR | | | | | | | |
| Localización de la Lesión: _____ | | | | Tamaño de la lesión: _____ cm3 | | | |
| Histología: (X) | | Astrocitoma anaplasico | | Oligodendroglioma anaplasico | | | |
| | | Oligoastrocitoma anaplasico | | Glioblastoma multiforme | | | |
| RADIOTERAPIA | | | | | | | |
| Radiooncologo tratante: _____ | | | | FUSION RM | | SI | NO |
| Fecha de INICIO RT: _____ | | | | Tiempo TOTAL de RT: _____ | | dias . | |
| Dosis total : | | cGy #Fracciones: | | Dosis x Fracc: | | cGy | |
| Volumen PTV1 | | cm3 Isodosis de prescripción: | | % | | cm3 | |
| volumen PTV2 | | cm3 Vol cerebral total: | | cm3 Vol edema | | | |
| Técnica (X) : | | | | Conformal | IMRT | VMAT | |
| Fecha ultima sesion RT _____ | | | | | | | |
| ECOG postRT _____ | | | | KPS Post RT _____ | | | |
| QUIMIOTERAPIA CON TEMOZOLAMIDA | | | | | | | |
| Concomitancia | | x | si | no | # Ciclos con RT : | | |
| Adyuvancia | | x | si | no | # Ciclos de mantenimiento: | | |

| ESCALA DE TOXICIDAD RTOG | | | | | | | | | | |
|--------------------------------|------------------|-----------|----------------|--|---------------------|---|-----------------|-------|--|--|
| MORBILIDAD POR RT | | | | | MORBILIDAD POR QT | | | | | |
| cefalea | S | N | grado | | Leucopenia | S | N | grado | | |
| somnolencia | S | N | grado | | trombocitopenia | S | N | grado | | |
| paresias | S | N | grado | | Alteraciones PFH | S | N | grado | | |
| convulsiones | S | N | grado | | | | | | | |
| SOSPECHA DE RECURRENCIA | | | | | | | | | | |
| FECHA: | Síntomas: | | | | | | | | | |
| Comentario: | | | | | | | | | | |
| Imagen de valoración (X): | RM | TAC | ESPECTROSCOPIA | | | | | | | |
| Técnica (X): | SBRT | CONFORMAL | IMRT | | | | | | | |
| Vol de recurrencia: | cm3 | | | | | | | | | |
| Sitio recurrencia (X): | Dentro del campo | Marginal | | | | | Fuera del campo | | | |
| Fecha última consulta: | | | | | Fecha de defunción: | | | | | |

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Este cronograma será ajustado a partir a la aprobación del Comité Local de Investigación y ética en Investigación.

| Actividad | Septiembre 2015 | | Octubre 2015 | | Noviembre 2015 | | Diciembre 2015 | | Enero 2016 | | Febrero 2016 | | Marzo 2016 | |
|--|-----------------|---|--------------|---|----------------|---|----------------|---|------------|---|--------------|---|------------|---|
| | P | R | P | R | P | R | P | R | P | R | P | R | P | R |
| Revisión de la literatura | X | X | X | X | | | | | | | | | | |
| Solicitud de evaluación por el Comité local de Investigación y ética en Investigación. | | | | | X | X | X | X | | | | | | |
| Revisión y ajustes de recomendaciones del Comité Local de investigación y ética en Investigación. | | | | | | | | | X | X | | | | |
| En caso de ser aprobado por el Comité Local de Investigación y ética en Investigación se continuara con la siguiente fase del cronograma. | | | | | | | | | | | | | | |
| Captura de información en base de datos. | | | | | | | | | | | | X | X | |
| Evaluación de resultados, discusión y conclusiones. | | | | | | | | | | | | X | X | |
| Tesis terminada. | | | | | | | | | | | | X | X | |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|---|---|
| Elaboración de artículo para publicación | | | | | | | | | | | | | | X | X |
|---|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|---|---|

BIBLIOGRAFIA

1. Leonard L. Gunderson, Joel E. Tepper; Clinical Radiation Oncology 2015, fourth edition, 469-482.
2. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. The 2007 WHO classification of tumors of the central nervous system. Lyon, France: IARC Press, 2007.
3. CBTRUS 2008 statistical report: primary brain tumors in the United States, 1998-2002. Central Brain Tumor Registry of the United States, 2000-2004. (Accessed July 7, 2008, at <http://www.cbtrus.org/reports/2007-2008/2007report.pdf>)
4. International Agency for Research on Cancer GLOBOCAN 2012.
5. Farrell CJ, Plotkin SR. Genetic causes of brain tumors: neurofibromatosis, tuberous sclerosis, von Hippel-Lindau, and other syndromes. *Neurol Clin* 2007;25:925-46.
6. Jaime E. Guevara. Incidencia de gliomas malignos en derechohabientes del IMSS residentes en el estado de Veracruz, México. *Arch Neurocienc* 2004; Vol. 9(2):80-84
7. Sergio Moreno-Jiménez, Mario Alonso-Vanegas, Antonio Bramasco Aviléz, et al. Oligodendrogliomas en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.
8. Nutt CL, Mani DR, Betensky RA, et al. Gene expression-based classification of malignant gliomas correlates better with survival than histological classification. *Cancer Res* 2003;63:1602-7.
9. Collins VP. Mechanisms of disease: genetic predictors of response to treatment in brain tumors. *Nat Clin Pract Oncol* 2007;4:362-74.
10. Quick A, Patel D, Hadziahmetovic M, Chakravarti A, Mehta M: Current therapeutic paradigms in glioblastoma. *Rev Recent Clin Trials* 2010, 5:14-27.
11. Patrick Y. Wen, and Santosh Kesari, et al. Malignant Gliomas in Adults. *N Engl J Med* 2008;359:492-507.
12. Rimas V. Lukas, Martin Kelly Nicholas, et al. Update in the Treatment of High-grade Gliomas. *Neurol Clin* - (2013).
13. Cha S. Update on brain tumor imaging: from anatomy to physiology. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:475-87.
14. Young GS. Advanced MRI of adult brain tumors. *Neurol Clin* 2007;25:947-73.
15. Chen W. Clinical applications of PET in brain tumors. *J Nucl Med* 2007;48:1468-81.
16. Brandsma D, Stalpers L, Taal W, Sminia P, van den Bent MJ. Clinical features, mechanisms, and management of pseudoprogression in malignant gliomas. *Lancet Oncol* 2008;9:453-61.
17. Curran WJ Jr, Scott CB, Horton J, et al. Recursive partitioning analysis of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group malignant glioma trials. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:704-10.
18. Phillips HS, Kharbanda S, Chen R, et al. Molecular subclasses of high-grade glioma predict prognosis, delineate a pattern of disease progression, and resemble stages in neurogenesis. *Cancer Cell* 2006;9:157-73.
19. Asthagiri AR, Pouratian N, Sherman J, Ahmed G, Shaffrey ME. Advances in brain tumor surgery. *Neurol Clin* 2007;25:975-1003.
20. Lacroix M, Abi-Said D, Fourney D, et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg*, 2001;95:190-8.
21. Quick A, Patel D, Hadziahmetovic M, Chakravarti A, Mehta M: Current therapeutic paradigms in glioblastoma. *Rev Recent Clin Trials* 2010, 5:
22. Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, Zanella F, Reulen H-J. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol* 2006; 7: 392.
23. Grahn A, Bankiewicz K, Dugich-Djordjevic M, et al. Non-Pegylated liposomes for convection-enhanced delivery of topotecan and gadodiamide in malignant glioma: initial experience. *J Neuro-oncol* 2009; 95: 185-97.
24. Vogelbaum MA, Sampson JH, Kunwar S, et al. Convection enhanced delivery of cintredekin besudotox (interleukin-13-PE38QQR) followed by radiation therapy with and without temozolomide in newly diagnosed malignant gliomas: phase 1 study of final safety results. *Neurosurgery (Baltimore)* 2007; 61:1031.
25. Roger Stupp, M.D., Warren P. Mason, M.D., Martin J. van den Bent, M.D., Michael Weller, Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma, *N Engl J Med* 2005; 352:987-96
26. Narayana A, Yamada J, Berry S, et al. (2006). Intensity-modulated radiotherapy in high-grade gliomas: clinical and dosimetric results. *Int Radiat Oncol Biol Phys*; 64:892.
27. G.Fadda, G. Massazza, S. Zucca, et al, Quasi-VMAT in high-grade glioma radiation therapy, *Strahlentherapie und Onkologie*, May 2013, volume 189, Issue 5, pp 367-371.

28. Emine Canyilmaz, Gonca Dilek Hanedan Uslu , Fatma Colak, et al, Comparison of dose distributions hippocampus in high grade gliomas irradiation with linac-based imrt and volumetric arc therapy: a dosimetric study, Canyilmaz et al. SpringerPlus (2015) 4:114 DOI 10.1186/s40064-015-0894-x.
29. Van den Bent MJ. Anaplastic oligodendroglioma and oligoastrocytoma. *Neurol Clin* 2007;25:1089-109.
30. Jenkins RB, Blair H, Ballman KV, et al. A t(1;19)(q10;p10) mediates the combined deletions of 1p and 19q and predicts a better prognosis of patients with oligodendroglioma. *Cáncer Res* 2006;66:9852-61.
31. Cairncross JG, Ueki K, Zlatescu MC, et al. Specific genetic predictors of chemotherapeutic response and survival in patients with anaplastic oligodendrogliomas. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1473-9.
32. Ino Y, Betensky RA, Zlatescu MC, et al. Molecular subtypes of anaplastic oligodendroglioma: implications for patient management at diagnosis. *Clin Cancer Res* 2001;7:839-45.
33. Cairncross G, Berkey B, Shaw E, et al. Phase III trial of chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone for pure and mixed anaplastic oligodendroglioma: Intergroup Radiation Therapy Oncology Group Trial 9402. *J Clin Oncol* 2006;24:2707-14.
34. Van den Bent MJ, Carpentier AF, Brandes AA, et al. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine improves progression-free survival but not overall survival in newly diagnosed anaplastic oligodendrogliomas and oligoastrocytomas: a randomized European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial. *J Clin Oncol* 2006;24:2715-22.
35. René-Olivier Mirimanoff, Thierry Gorlia, Warren Mason, et al. Radiotherapy and Temozolomide for Newly Diagnosed Glioblastoma: Recursive Partitioning Analysis of the EORTC 26981/22981- NCIC CE3 Phase III Randomized Trial. *J Clin Oncol* 24:2563-2569. 2006.
36. Shaw, E; Seiferheld, W; Scott, C; Coughlin, C; Leibel, S; Curran, W; Mehta, M (2003). «Reexamining the radiation therapy oncology group (RTOG) recursive partitioning analysis (RPA) for glioblastoma multiforme (GBM) patients». *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* : S135–6.
37. FB, Fenton T, Bachoo Furnari RM, et al. Malignant astrocytic glioma: genetics, biology, and paths to treatment. *Genes*, Dec 2007;21:2683-710.
38. Shi-Xiang Cheng, Yue Tu*, Sai Zhang, FoxM1 Promotes Glioma Cells Progression by Up Regulating Anxa1 Expression, : *PLoS ONE* 8(8): 2013, e72376. doi:10.1371.
39. Whoon Jong Kil, Philip J Tofilon, and Kevin Camphausen Post-radiation increase in VEGF enhances glioma cell motility *in vitro*, *Radiat Oncol.* 2012; 7: 25.