



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
UMAE ONCOLOGIA

**RADIOTERAPIA HIPOFRACCIONADA Y FRACCIONAMIENTO CONVENCIONAL
PARA EL TRATAMIENTO DE GLIOBLASTOMA MULTIFORME EN ADULTOS
MAYORES DE 70 AÑOS: ANALISIS RETROSPECTIVO DE LA EXPERIENCIA EN EL
HOSPITAL DE ONCOLOGIA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, IMSS.**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN
RADIO ONCOLOGÍA

PRESENTA:

DRA. JIMENEZ CANTERO ADRIANA

Matrícula IMSS 98376835 UNAM 305336123

Médico residente de cuarto año del servicio de Radioterapia en el Hospital de Oncología

Centro Médico Nacional Siglo XXI, D.F. Sur

Correo electrónico: adriana.liesl@gmail.com

Teléfono: 5516778136

ASESORES DE TESIS:

DRA. CHAVEZ NOGUEDA JESSICA

DR. FELIX LEYVA JESUS ARMANDO

DR. QUIJANO CASTRO ODILON FELIX

FOLIO: R – 2017 – 3602 – 36

CIUDAD DE MEXICO. ENERO, 2018





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 **17 CI 09 015 057** ante COFEPRIS
HOSPITAL DE ONCOLOGIA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, D.F. SUR

FECHA **16/11/2017**

M.E. JESSICA CHÁVEZ NOGUEDA

PRESENTE

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

RADIOTERAPIA HIPOFRACCIONADA Y FRACCIONAMIENTO CONVENCIONAL PARA EL TRATAMIENTO DE GLIOBLASTOMA MULTIFORME EN ADULTOS MAYORES DE 70 AÑOS: ANALISIS RETROSPECTIVO DE LA EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL DE ONCOLOGIA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, IMSS.

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-2017-3602-36

ATENTAMENTE


DR.(A). PEDRO MARIO ESCUDERO DE LOS RÍOS

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

IMSS

SECRETARÍA DE SALUD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

PRESENTAN:

DRA. JIMENEZ CANTERO ADRIANA

Matrícula IMSS 98376835 UNAM 305336123

Médico residente de cuarto año de la especialidad médica de Radio Oncología en el Hospital de Oncología

Centro Médico Nacional Siglo XXI, D.F. Sur

Correo electrónico: adriana.liesl@gmail.com

Teléfono: 5516778136

DRA. CHAVEZ NOGUEDA JESSICA

Matrícula IMSS 98375068

Médico Adscrito al Servicio de Radioterapia en el Hospital de Oncología

Centro Médico Nacional Siglo XXI, D.F. Sur

Correo electrónico: chaveznogueta@hotmail.com

Teléfono: 5536556832

DR. FELIX LEYVA JESUS ARMANDO

Matrícula IMSS 10549161

Médico Adscrito al Servicio de Radioterapia en el Hospital de Oncología

Centro Médico Nacional Siglo XXI, D.F. Sur

Correo electrónico: armandofelix@me.com

Teléfono: 5526903987

DR. QUIJANO CASTRO ODILON FELIX

Matrícula IMSS 10139095

Director de Educación e Investigación en Salud del Hospital de Oncología

Centro Médico Nacional Siglo XXI, D.F. Sur

Correo electrónico: felix.quijano@imss.gob.mx

Teléfono: 5511969400

AGRADECIMIENTOS

A mi familia y mis peludos, a mis maestros y a todos aquellos que me han acompañado a lo largo de este gran viaje creyendo en mi, brindándome su apoyo y nunca dejándome caer...

A todos, Gracias!

Fais de ta vie *un rêve,*
et d'un rêve, *une réalité.*

Antoine de Saint-Exupéry



INDICE

1. RESUMEN	7
2. MARCO TEORICO	8
2.1 Epidemiología	8
2.2 Factores de Riesgo	8
2.3 Clasificación	9
2.4 Patogénesis Molecular	9
2.5 Importancia de la metilación del promotor del gen MGMT.....	10
2.6 Cuadro Clínico.....	11
2.7 Auxiliares diagnósticos	11
2.8 Factores pronósticos	12
2.9 Tratamiento	12
3. JUSTIFICACION	14
4. PREGUNTA DE INVESTIGACION	15
5. OBJETIVO GENERAL	15
6. OBJETIVOS ESPECIFICOS	15
7. HIPOTESIS	15
8. MATERIAL Y METODOS	16
8.1 Descripción general	16
8.2 Procedimientos	16
8.3 Diseño de estudio	16
8.4 Universo	16
8.5 Muestra	17
8.6 Tipo de muestreo	17
8.7 Definición de variables	17
8.8 Criterios de inclusión	18
8.9 Criterios de exclusión	18
8.10 Análisis estadístico	18
9. CONSIDERACIONES ETICAS	19
10. RECURSOS	19
11. FACTIBILIDAD	19
12. RESULTADOS	19
13. DISCUSION	32
14. CONCLUSION	35
15. BIBLIOGRAFIA	37
16. ANEXOS	40
16.1 Hoja de recolección de datos	
16.2 Cronograma de actividades	

RADIOTERAPIA HIPOFRACCIONADA Y FRACCIONAMIENTO CONVENCIONAL PARA EL TRATAMIENTO DE GLIOBLASTOMA MULTIFORME EN ADULTOS MAYORES DE 70 AÑOS: ANALISIS RETROSPECTIVO DE LA EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL DE ONCOLOGIA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, IMSS.

INTRODUCCION

El glioblastoma multiforme es el tumor intraxial primario mas frecuente en el adulto, representando el 60 - 70% del total de los gliomas y el 15.6% de los tumores del sistema nervioso central.

La incidencia de estas neoplasias se ha incrementado en los últimos años, especialmente en los adultos mayores, siendo la mitad de los pacientes mayores de 65 años y el 20% mayores de 75 años.

Aun con los avances actuales en general, el pronóstico de la enfermedad es pobre con una media de OS de 12- 18.2 meses, por lo que se requiere un tratamiento multimodal agresivo, que abarque la resección máxima y radioterapia concomitante con temozolomida; sin embargo los adultos mayores tienen medias de sobrevida de 4 hasta los 9 meses, múltiples comorbilidades y baja reserva fisiológica, lo que incrementa el riesgo quirúrgico siendo menos probable que reciban un tratamiento agresivo y prolongado, aunado al temor a la toxicidad del agente alquilante; es por ello que, con los cursos reducidos o hipo fraccionados de radioterapia se ha buscado reducir la intensidad y duración del tratamiento para minimizar los posibles efectos tóxicos, reducir el tiempo y numero de visitas hospitalarias, comparados con el tratamiento estándar proporcionando una mayor calidad de vida en el adulto mayor sin impactar en las tasas de sobrevida global, ni periodo libre de enfermedad.

En este estudio retrospectivo se busca describir la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad en adultos mayores de 70 años con diagnóstico de glioblastoma multiforme que recibieron radioterapia, tanto esquema convencional como hipo fraccionado en de la unidad de radioterapia de Centro Médico Nacional Siglo XXI en el periodo comprendido del 2013 – 2016.

MARCO TEORICO

Los gliomas son un grupo heterogéneo de neoplasias de sistema nervioso central (SNC) con pronósticos y sobrevidas diversas, representando el 80% de los tumores malignos primarios cerebrales ⁽¹⁾.

EPIDEMIOLOGÍA

De acuerdo a las estadísticas del GLOBOCAN del 2012, a nivel mundial la incidencia anual reportada de tumores de sistema nervioso central es de 236,108 casos, solo en Estados Unidos en el mismo año fueron reportados 22,000 nuevos casos representando el 1.9% de todas las neoplasias ⁽²⁾. Los gliomas constituyen por lo menos el 50% de los tumores diagnosticados de sistema nervioso central, siendo los tumores primarios mas comunes y letales ⁽³⁾.

En México no se cuenta con estadísticas oncológicas actualizadas; sin embargo, de acuerdo a GLOBOCAN del 2012 la incidencia anual para tumores cerebrales en nuestro país es de 3736 casos ⁽²⁾.

El glioblastoma multiforme es la neoplasia más común entre los tumores primarios de sistema nervioso central; en las últimas dos décadas se ha incrementado el número de casos nuevos reportados, principalmente debido a las nuevas técnicas de neuro imagen y acceso a los sistemas de salud⁽³⁾.

Presenta una incidencia mayor en hombres que en mujeres en 40% ⁽³⁾. La media de edad al diagnóstico es de 64 años ⁽⁵⁾ incrementando la incidencia en función de la edad, siendo las tasas mas elevadas las reportadas en pacientes de 65-74 años de 12.47% y en 75-84 años de 15.24% por cada 100,000 habitantes y se prevé que para el año 2030 dos tercios de los nuevos casos serán individuos mayores a 65 años.

Las tasas de sobrevida son inversamente proporcionales a la edad, a 2 años los pacientes mayores de 65 años tiene tasa de sobrevida del 2.1% comparado con 7.7% en pacientes de 45-64 años y de 29% en edades de 20-44 años, con una media de sobrevida general a 5 años de 2.3% (6).

Se considera que a mayor edad menor sobrevida, influyendo comorbilidades, estado funcional, riesgo de mayor toxicidad y posibles complicaciones, por lo que en los adultos mayores se propone como tratamiento estándar la quimio-radioterapia radical.

FACTORES DE RIESGO

No se ha encontrado una causa subyacente a la mayoría de los gliomas, el único factor de riesgo establecido es la exposición cerebral a radiación ionizante sin un mecanismo claro establecido(3).

CLASIFICACIÓN

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS) los gliomas malignos se categorizan por grados (I-IV) según las características patológicas, tales como: atipia, actividad mitótica, proliferación vascular y necrosis. Los gliomas grado III y IV se agrupan como gliomas de alto grado debido al aspecto patológico, curso clínico y su respuesta al tratamiento (Tabla 1) (1).

GLIOMAS DE ALTO GRADO	
TIPO	GRADO OMS
Astrocitoma Anaplásico	III
Oligodendroglioma Anaplásico	III
Oligoastrocitoma Anaplásico	III
Glioblastoma Multiforme	IV

Tabla 1. Clasificación de los gliomas según la Organización Mundial De La Salud

Se dispone de una clasificación pronóstica de sobrevida propuesta en el año 2003 que subdivide a los gliomas de alto grado según el subtipo histológico, edad, estado funcional, duración de síntomas y abordaje quirúrgico (Tabla 2) (7).

CLASE	CARACTERÍSTICAS DEL PACIENTE	MEDIANA DE SOBREVIDA EN MESES
I - II	Astrocitoma anaplásico Edad < 50 años + estado neurológico normal Edad > 50 años – Karnofsky performance score (KPS) >70 Duración de síntomas de > 3 meses	40 - 60 meses
III – IV	Astrocitoma anaplásico Edad < 50 años + estado neurológico normal Edad > 50 años – KPS 70 Duración de síntomas de < 3 meses GBM con edad < 50 años o edad >50, KPS > 70, resección quirúrgica, buen estado neurológico	11 - 18 meses
V - VI	GBM edad > 50 años, KPS < 70 GBM edad > 50 años, KPS > 70, resección quirúrgica pero pobre estado neurológico GBM edad > 50 años, KPS > 70, BIOPSIA	5 – 9 meses

Tabla 2. Clasificación pronóstica RPA (Recursive Partitioning Analysis) de los gliomas según la RTOG (Radiation Therapy Oncology Group)

PATOGÉNESIS MOLECULAR

En los últimos años ha existido un importante avance en el estudio y entendimiento de la patogénesis molecular de los gliomas malignos. La transformación neoplásica de estos, resulta de la acumulación de aberraciones genéticas y disregulaciones de las vías de señalización de factores de crecimiento.

El glioblastoma multiforme puede ser clasificado en dos subtipos principales de acuerdo a sus bases biológicas y diferencias genéticas. El glioblastoma primario ocurre primordialmente en mayores de 50 años, se caracteriza por amplificación del gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), pérdida de heterocigocidad en el cromosoma 10q en el 60% - 90%, mutación del gen PTEN en 30% (8). Los glioblastomas secundarios se detectan con mayor frecuencia en pacientes jóvenes y son resultado de la transformación de un glioma de bajo grado o un astrocitoma anaplásico y se caracterizan por mutaciones en p53 en 25-40%, sobreexpresión del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), anomalías en

p16 y Rb; a pesar de estas diferencias moleculares, morfológicamente son indistinguibles y responden de forma similar al tratamiento; sin embargo, la importancia de la diferenciación radica en la clasificación por subtipo molecular y en el tratamiento mediante terapias blanco dirigidas⁽³⁾.

IMPORTANCIA DE LA METILACIÓN DEL PROMOTOR DEL GEN MGMT (O⁶ METILGUANIN DNA METILTRANSFERASA)

La metilación del promotor del gen MGMT se ha asociado a una mejor respuesta y supervivencia global en pacientes tratados con agentes alquilantes más radioterapia. Dicho gen se encuentra localizado en el cromosoma 10q26 que codifica para una proteína de reparación del DNA, la cual remueve los grupos alquilo de la posición O⁶ de guanina. Por lo tanto, aquellos pacientes que cuenten con este promotor metilado perderán la expresión de la proteína codificada por MGMT lo que disminuirá la capacidad de reparación del daño causado al DNA por agentes alquilantes, tales como temozolomida, proporcionando mayores tasas de respuesta terapéutica ⁽⁹⁾.

La metilación del promotor de MGMT se ha observado en alrededor de 30-60% de los pacientes ⁽¹⁾ confiriéndoles una media de supervivencia de 23 meses en los casos que presentan metilación del promotor del gen versus 13 meses en quienes no la presentan y a dos años la supervivencia reportada es de 49% versus 12% en pacientes con metilación del promotor versus no metilación ⁽¹⁰⁾.

Por otro lado, las mutaciones en la enzima isocitrato deshidrogenasa (IDH) se han identificado como uno de los marcadores más tempranos en la génesis de los gliomas, sobre todo en los astrocitomas grado II/III, oligo astrocitomas y 60% de oligo dendrogliomas, pudiendo emplearse en la distinción de glioblastomas primarios y secundarios; las mutaciones de esta enzima incrementan la producción de hidroxiglutarato, la cual se asocia con un incremento en el riesgo de cáncer y progresión de los gliomas.

Las mutaciones en IDH1 se han observado en mayor proporción en los gliomas de bajo grado; se han encontrado en el 80% de los glioblastomas secundarios y el 10% de los primarios, lo que sugiere una desdiferenciación de lesiones de menor grado.

Finalmente la pérdida de heterocigocidad del cromosoma 1p19q es más frecuente en los oligodendrogliomas y se ha asociado a una menor agresividad de los tumores gliales, en glioblastoma esta mutación es rara, representando únicamente el 5% y se ha asociado a un mejor pronóstico (1, 10,11).

CUADRO CLÍNICO

Los signos y síntomas son variables de acuerdo al sitio del primario, tamaño del tumor y su tasa del crecimiento (Tabla 3) (7).

SÍNTOMA	PORCENTAJE
Cefalea	50-57%
Crisis convulsivas	30-60%
Alteraciones del estado mental	20-40%
Déficit neurológico focal	40-60%

Tabla 3. Síntomas asociados a la presencia neoplasias de sistema nervioso central

De acuerdo a la localización específica se pueden agrupar los síntomas. Tabla 4 (7).

LOCALIZACION EN SNC	SIGNOS Y SINTOMAS
Lóbulo frontal	Hemiparesia, convulsiones, alteraciones del estado neurológico, incontinencia urinaria
Lóbulo occipital	Alteraciones visuales, convulsiones
Lóbulo parietal	Convulsiones, alteraciones del lenguaje, alteraciones cálculo, desorientación espacial
Lóbulo temporal	Afasia, convulsiones, alteraciones emocionales
Ganglios basales	hemiparesia
Tálamo	Alteraciones en el juicio y la memoria, alteraciones motoras o sensitivas
Hipotálamo	Alteraciones del sueño, temperatura, presión arterial y cambios emocionales
Vía visual	Alteraciones en las reacciones de la pupila, diplopia
Fosa posterior	Cefalea, náusea, vómito, visión borrosa, ataxia, diplopia, dolor de cuello, alteración en la coordinación

Tabla 4. Síntomas específicos por sitio de afección neoplásica

AUXILIARES DIAGNÓSTICOS

El estudio de elección para la evaluación de tumores de sistema nervioso central es la resonancia magnética nuclear. La secuencia T2 ayuda a caracterizar el edema y la infiltración a parénquima, los tumores de alto grado se caracterizan por una zona de reforzamiento periférica y necrosis central. El uso de tomografía axial computada se reserva para pacientes que por sus características no pueden ser sometidos a un estudio de resonancia magnética.

Técnicas de medicina nuclear como la espectroscopia y la tomografía por emisión de positrones (PET-CT) con fluorotimidina (FLT), fluoroetil-tirosina (FET) o metionina (MET) se prefieren en el seguimiento post tratamiento para la caracterización de la respuesta, diferenciar la pseudo progresión de la progresión tumoral real con altas tasas de sensibilidad (75-100%) y especificidad (60-100%) ⁽¹²⁾

FACTORES PRONÓSTICOS

Los pacientes con diagnóstico de gliomas de alto grado presentan significativamente peor sobrevida global y sobrevida libre de progresión que aquellos pacientes con gliomas de grado I y II; sin embargo, ciertos factores dependientes del paciente y del tratamiento se han identificado con impacto en el pronóstico y sobrevida, tales como, edad al diagnóstico, estado funcional, tamaño tumoral, extensión de la resección, tipo de tratamiento (uso de Quimio/Radioterapia).

Se ha sugerido que el tamaño y la localización del tumor primario impactan en la sobrevida, ya sea por la accesibilidad quirúrgica o posibilidad de resección máxima, ya que, pueden suponer una resección parcial o solo toma de biopsia por estereotaxia. El perfil molecular del glioblastoma multiforme podría ayudar a diferenciar aquellos subtipos con mayor sensibilidad y respuesta al manejo sistémico y en un futuro a terapias blanco ^(8,13).

La justificación para la exclusión de adultos mayores en el tratamiento de resección máxima y quimio radioterapia adyuvante, aunado a la edad como factor pronóstico adverso se encuentra la inhabilidad para tolerar tiempos quirúrgicos prolongados, pobre reserva fisiológica y comorbilidades que incrementan el riesgo de toxicidades y complicaciones quirúrgicas. (14)

TRATAMIENTO

La cirugía es uno de los pilares de tratamiento en los gliomas de alto grado, que aspira a la máxima resección posible con preservación de la función neurológica, en este sentido son múltiples los estudios que han confirmado el impacto de la extensión de la resección en la sobrevida; es por ello que, en la actualidad se dispone de herramientas a favor de la máxima resección segura como: la neuro navegación, el ultrasonido y fluorescencia intra operatorios mediante 5 ácido aminolevulínico (5 - ALA) e incluso el uso de tractografía, los cuales proveen ayuda para la identificación de zonas críticas. Por otro lado, cuando la resección es técnicamente imposible por la localización, seguridad y estado funcional del paciente, la biopsia guiada por estereotaxia es esencial para el abordaje y propuesta terapéutica (15).

Desafortunadamente cuando el manejo quirúrgico se emplea como única modalidad terapéutica otorga una media de sobrevida de 3-6 meses, cuando se agrega adyuvancia con radioterapia incrementa a 12 meses y al otorgarse agentes alquilantes de 14-16 meses con impacto en sobrevida libre de progresión (4).

En cuanto al uso de la quimioterapia desde la década de los ochenta, se ha asociado a un incremento modesto en la sobrevida global; sin embargo, estudios subsecuentes mostraron que el tratamiento combinado de radioterapia + agentes alquilantes mejoran la sobrevida libre de progresión y la sobrevida global, esto predominantemente en aquellos pacientes con presencia de metilación del promotor del gen MGMT lo cual se asocia a un incremento en la sobrevida de hasta 18.2 meses versus 12.2 meses en aquellos sin metilación.

El estudio base que estableció el estándar del manejo es el del Dr. Roger Stupp publicado en el año 2005 donde se aleatorizaron pacientes a un brazo de radioterapia pos operatoria 60 Gy en 30 fracciones como única modalidad y un segundo brazo de radioterapia pos operatoria con el mismo esquema de radioterapia en concomitancia con temozolomida a dosis de 75 mg/m² de superficie corporal y posteriormente adyuvancia con el mismo agente a dosis de 150 – 200 mg/m² de superficie corporal, encontrando tasas de sobrevida a 2 años de 26.5% en el brazo de manejo combinado contra 10.4% en el brazo de radioterapia sola, con una media de sobrevida de 14.6 meses y 12 meses respectivamente, aunado a un beneficio marginal en la sobrevida libre de progresión de 6.9 meses contra 5 meses. Finalmente en el análisis a 5 años se mostró un beneficio en la sobrevida de 9.8% en el manejo trimodal comparado con 1.9% en el brazo de radioterapia sola. En este sentido es importante aclarar que en estos estudios comparativos de impacto terapéutico las características demográficas corresponden a una cohorte con medias de edad de 56 años y con porcentajes de hasta 80% en resecciones máximas, esto representa una interrogante de tratamiento para aquellos pacientes mayores de 60 años de frágil estado funcional o que por sus comorbilidades no sean candidatos a un manejo agresivo con el esquema convencional quirúrgico y de radioterapia concomitante y adyuvante con temozolomida (9,16,17).

Ante el escenario frecuente de pacientes frágiles, añosos o con estado funcional limítrofe, numerosos autores se han dedicado a valorar esquemas de hipo fraccionamiento como una alternativa al tratamiento estándar. De acuerdo a las guías ESMO de práctica clínica en el tratamiento de los adultos mayores así como de pobre estado funcional, el hipo fraccionamiento es comúnmente usado en ausencia de metilación del promotor del gen MGMT o cuando no se conoce el estado de este (4). Esta afirmación también es sostenida por las guías ASCO/ ASTRO del 2016 argumentando que no existe superioridad entre el fraccionamiento convencional versus el hipo fraccionamiento y que el hipo fraccionamiento se asocia a un incremento en la sobrevida sin comprometer la calidad de vida ni cognición, así como, menor requerimiento de esteroide; por lo que recomienda que en adultos mayores con buen

estado funcional se puede emplear RT hipo fraccionada y en ECOG pobre hipo fraccionamiento, temozolomida monoterapia de acuerdo al estado de metilación del promotor del gen MGMT o mejores cuidados de soporte ⁽¹⁰⁾. La recomendación de las guías NCCN versión 1.2016 para pacientes mayores a 70 años, con desconocimiento del estado de metilación del promotor del gen MGMT y buen estado funcional es: con nivel de evidencia 1, radioterapia hipo fraccionada y como recomendación 2A el uso de radioterapia con fraccionamiento convencional concomitante con agente alquilante y adyuvante con o sin terapia de campo eléctrico; finalmente pacientes mayores de 70 años con pobre estado funcional, con categoría 2^a, únicamente hipo fraccionamiento o temozolomida monoterapia o mejores cuidados de soporte⁽¹⁸⁾.

Con respecto a los distintos esquemas de hipo fraccionamiento utilizados, contamos con los resultados del estudio NORDIC donde se comparó 34 Gy/10 fracciones versus temozolomida monoterapia vs manejo convencional 60 Gy/30 fracciones en pacientes >65 años con ECOG de 0-2 se encontró superioridad en la sobrevida en el brazo de hipo fraccionamiento y temozolomida sola y mayores tasas de interrupción de tratamiento en el esquema largo de radioterapia ⁽¹⁹⁾. Por otro lado, el estudio NOA -08 de Roa del 2004 se encontró una media de sobrevida de 5.1 meses vs 5.6 meses con dosis de 60 Gy/30 fracciones y 40 Gy/15 fracciones respectivamente, así como mayor posibilidad de finalizar el tratamiento con radioterapia y menor tasa de uso de esteroides post tratamiento hasta en 26% en pacientes >60 años y Karnofsky >50% en el brazo de hipo fraccionamiento ⁽²⁰⁾.

Otro de los estudios que remarca el uso de el hipo fraccionamiento es el de The International Atomic Energy Agency del 2015 que compara 25 Gy/5 fracciones versus 40 Gy/15 fracciones concluyendo que no existe diferencia en sobrevida (media de sobrevida global de 7.9 meses y 6.4 meses respectivamente, $p= 0.988$) ni en sobrevida libre de progresión con media de 4.2 meses en ambos brazos ⁽²¹⁾.; lo anterior es corroborado por un estudio fase III del 2017 que comparó el mismo esquema sin diferencia en la media de sobrevida global (6.8 meses y 6.2 meses, $p= 0.936$) ni en media de sobrevida libre de progresión (4.3 y 3.2 meses, $p=0.706$) concluyendo que el

esquema acortado no es inferior, siendo una alternativa en pacientes seniles, de pobre estado funcional o contraindicación para el manejo sistémico (22).

JUSTIFICACION

El glioblastoma multiforme es el tumor intraxial primario mas frecuente en el adulto, representando el 60 - 70% del total de los gliomas y el 15.6% de los tumores del sistema nervioso central (3,23).

La incidencia de estas neoplasias se ha incrementado en los últimos años, especialmente en adultos mayores, tan solo la mitad de las cifras reportadas son representada por pacientes mayores de 65 años, siendo el 20% mayores de 75 años (24).

Aun con los avances actuales en general, el pronóstico de la enfermedad es pobre con una media de sobrevida global de 12- 18.2 meses, por lo que se requiere un tratamiento multimodal agresivo, que abarque la resección máxima y radioterapia concomitante con temozolomida (23); sin embargo, los pacientes mayores tienen medias de sobrevida de 4 hasta los 9 meses (25), por lo que es menos probable que reciban un tratamiento agresivo y prolongado, aunado al temor a la toxicidad del agente alquilante; es por ello que, con los cursos reducidos o hipo fraccionados de radioterapia se ha buscado reducir la intensidad y duración del tratamiento para minimizar los posibles efectos tóxicos, reducir el tiempo y numero de visitas hospitalarias, proporcionando una mayor calidad de vida en el adulto mayor sin impactar en las tasas de sobrevida global, ni periodo libre de enfermedad respecto al tratamiento estándar (26).

Debido a la falta de información en cuanto a la incidencia de este tipo de neoplasias a nivel nacional, el presente trabajo busca mostrar no solo la casuística de nuestra unidad al ser un hospital de referencia que cuenta, no solo con la infraestructura y recursos humanos y técnicos para otorgar tratamientos de alta calidad y precisión, si no con un alto volumen de pacientes tratados. Además se busca describir la experiencia y

los desenlaces oncológicos del hipo fraccionamiento en adultos mayores de 70 años en el Hospital de Oncología y la comparación con el esquema convencional de radioterapia, ya que, los resultados obtenidos sientan precedente de la eficacia del hipo fraccionamiento, la utilidad en nuestra población, siendo referencia para otras unidades de radio oncología no solo a nivel nacional si no a nivel Latinoamérica que ofertan tratamiento a poblaciones similares a la de nuestro universo de estudio.

Si bien, ambos tratamientos son reportados con categoría 1, el hipo fraccionamiento ofrece las ventajas ya mencionadas y este estudio busca comparar los resultados del esquema hipo fraccionado y el fraccionamiento estándar en nuestra población, hecho que será de utilidad para establecer guías de práctica locales que recomienden el hipo fraccionamiento como estándar en adultos mayores a 70 años.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuáles son los resultados oncológicos (sobrevida global y supervivencia libre de enfermedad) de los pacientes mayores de 70 años diagnosticados con glioblastoma multiforme tratados con esquema de radioterapia hipo fraccionado y fraccionamiento convencional en el Hospital de Oncología del Centro Medico Nacional Siglo XXI?

OBJETIVO GENERAL

Describir la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión en adultos mayores de 70 años con diagnóstico de glioblastoma multiforme que recibieron radioterapia, tanto esquema convencional como hipo fraccionado en de la unidad de radioterapia de Centro Médico Nacional Siglo XXI en el periodo comprendido del 2013 – 2016.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

Describir las características clínicas y demográficas de los pacientes mayores a 70 años con diagnóstico de glioblastoma multiforme tratados del 2013 al 2016 en el Hospital de Oncología del Centro Medico Nacional Siglo XXI, IMSS.

Describir las características del tratamiento de radioterapia administrada a los pacientes mayores a 70 años con diagnóstico de glioblastoma multiforme tratados del 2013 al 2016 en el Hospital de Oncología del Centro Medico Nacional Siglo XXI, IMSS.

Comparar los resultados oncológicos del tratamiento con radioterapia esquema hipo fraccionado y convencional en adultos mayores de 70 años con diagnóstico de glioblastoma multiforme.

HIPOTESIS

No planteamos hipótesis, solo se realizó la comparación entre los esquemas de tratamiento con radioterapia para glioblastoma multiforme y se analizaron los resultados.

MATERIALES Y METODOS

DESCRIPCION GENERAL

Se realizó la revisión de expedientes de pacientes mayores de 70 años con el diagnóstico de glioblastoma multiforme tratados en el periodo comprendido del 2013 – 2016 en la unidad de radioterapia de Centro Medico Nacional SXXI, IMSS; de los cuales, se obtuvo la información necesaria para la captura de datos descritos en la hoja de recolección.

Se compararon y correlacionaron los resultados de cada brazo en cuanto a sobrevida global y sobrevida libre de recurrencia.

PROCEDIMIENTOS

Se recopilaron los datos necesarios del expediente clínico y electrónico de aquellos pacientes con diagnóstico de glioblastoma multiforme a quienes se otorgó tratamiento de radioterapia. Previa explicación de los objetivos de tratamiento, riesgos y complicaciones se firmó consentimiento informado.

La delimitación de volúmenes de radioterapia se realizó de acuerdo a estudios de imagen disponibles y siguiendo las recomendaciones del Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) se contornearon los órganos de riesgo y los volúmenes blanco .

Se consignó la dosis de prescripción establecida por el médico tratante de acuerdo al volumen de tratamiento, edad y estado funcional del paciente; así mismo, se especificaron los pacientes que recibieron tratamiento de quimioterapia concomitante con temozolomida de acuerdo al esquema de Stupp del 2005: 75 mg por m² de superficie corporal durante la radiación y en adyuvancia de 150 – 200 mg por m² de superficie corporal, así como el seguimiento realizado.

Se recabaron los datos necesarios para la elaboración de este estudio de acuerdo a la hoja de recolección de datos.

DISEÑO DE ESTUDIO

Es un estudio retrospectivo, observacional.

UNIVERSO

Todos los pacientes con el diagnóstico de glioblastoma multiforme del Hospital de Oncología de Centro Médico Nacional SXXI en el periodo 2013 – 2016.

MUESTRA

Todos los pacientes mayores de 70 años con el diagnóstico de glioblastoma multiforme tratados el servicio de radio oncología del Hospital de Oncología de Centro Médico Nacional SXXI en el periodo comprendido de 2013 – 2016.

TIPO DE MUESTREO

Muestreo no probabilístico

DEFINICION DE VARIABLES

Nombre	Tipo de Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Categoría	Escala de medición
Edad	Independiente	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la actualidad	A partir de los 70 años	Años	Cuantitativa discreta
ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group performance status)	Independiente	Escala para medir la capacidad funcional del paciente de acuerdo a su habilidad para realizar tareas cotidianas	Escala para medir la capacidad funcional del paciente de acuerdo a su habilidad para realizar tareas cotidianas	Puntaje	Cuantitativa discreta
Dosis de Radioterapia	Independiente	Dosis de radiación otorgada en Gy	Se obtendrá del expediente y plan de tratamiento	Gray (Gy)	Cuantitativa continua
Esquema de	Independiente	Dosis de	Se obtendrá	Gray (Gy)	Cualitativa

radioterapia hipo fraccionado		radiación diaria mayor a 2 Gy	del expediente y plan de tratamiento		nominal
Sobrevida Global	Dependiente	Tiempo transcurrido desde el diagnóstico a la muerte por cualquier causa	Tiempo transcurrido desde el diagnóstico histopatológico a la muerte por cualquier causa	Meses	Cuantitativa continua
Sobrevida libre de Progresión	Dependiente	Tiempo en que la enfermedad progresa o se presenta la muerte en el paciente	Tiempo en el que el paciente inicia tratamiento hasta presentar progresión o muerte	Meses	Cuantitativa continua
KPS (Karnofsky Performance Score)	Independiente	Escala para medir la capacidad funcional del paciente de acuerdo a su habilidad para realizar tareas cotidianas	Escala para medir la capacidad funcional del paciente de acuerdo a su habilidad para realizar tareas cotidianas	Porcentaje	Cuantitativa discreta
Temozolomida	Independiente	Agente alquilante	Agente alquilante	mg	Cuantitativa discreta

CRITERIOS DE INCLUSION

- Pacientes con diagnóstico confirmado de glioblastoma multiforme por reporte histopatológico o estudio de imagen concluyente.
- Pacientes mayores de 70 años.
- Pacientes con evaluación de estado funcional según la escala de ECOG o Karnofsky
- Pacientes cuyo expediente se encuentre disponible.
- Pacientes que hayan recibido tratamiento con radioterapia

CRITERIOS DE EXCLUSION

Ninguno

ANALISIS ESTADISTICO

Para el análisis de resultados se aplicó estadística descriptiva, aplicando pruebas de normalidad, se utilizaron medidas de tendencia central: media o mediana; de dispersión: desviación estándar o rangos inter cuartiles de acuerdo al tipo de distribución, para variables cualitativas se empleo frecuencia y porcentajes.

Para el análisis de sobrevivencia se realizó análisis bivariado por cada variable predictora mediante curvas de supervivencia de Kaplan y Meier con sus respectivos gráficos.

CONSIDERACIONES ETICAS

El presente estudio se realizó con el aval del Comité de Investigación y de Bioética del Hospital de Oncología de Centro Medico Nacional Siglo XXI de acuerdo a las normas éticas institucionales, a la Ley General de Salud, así como a la declaración de Helsinki.

Previo consentimiento informado sobre los beneficios y posibles efectos secundarios se otorgó el tratamiento de radioterapia de acuerdo a las dosis establecidas por guías internacionales, por lo que el hipo fraccionamiento no se considera un manejo

experimental. Debido a la naturaleza retrospectiva del estudio únicamente se corroborará la presencia del mismo en el expediente.

RECURSOS

En la unidad existe el sistema de expediente electrónico y físico para captura de datos, así mismo, se cuenta con las técnicas de radioterapia necesarias para planeación y tratamientos de alta conformalidad y precisión. Se cuenta con una unidad de rayos X equipada con resonancia magnética para la obtención de imágenes para delimitación de volúmenes y de seguimiento.

El presente estudio no requirió financiamiento ya que es un estudio retrospectivo en pacientes derecho habientes que ya recibieron tratamiento en el periodo comprendido del 2013 – 2016, la recopilación y análisis de los datos, así como las conclusiones del estudio serán realizados por los responsables de dicho estudio.

FACTIBILIDAD

El presente estudio fue factible ya que se realizó mediante revisión del expediente clínico de cada paciente mayor de 70 años con diagnóstico de glioblastoma multiforme tratado en la unidad de radioterapia a partir del año 2013 al año 2015, por lo que, se contó con los materiales necesarios.

RESULTADOS

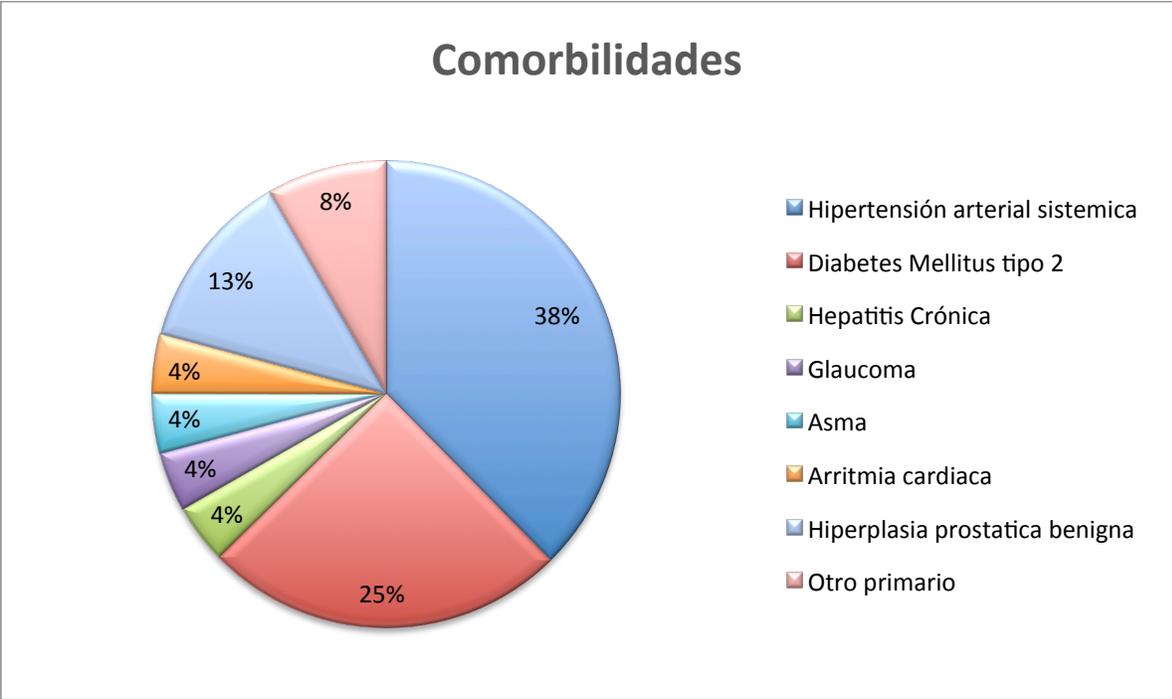
Se revisaron los expediente de pacientes con diagnóstico de gliomas de alto grado del servicio de radio oncología en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI en el periodo comprendido de enero del año 2013 a diciembre del año 2016, se identificaron un total de 419 gliomas de alto grado, dentro de los cuales 24 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión, entre estos: tener 70 años o mas, evaluación del KPS , diagnostico de GBM, haber sido irradiados y contar con seguimiento en el expediente clínico.

Las gráficas y las medidas de tendencia central se obtuvieron con Excel y el análisis de resultados se realizó con el programa SPSS aplicando como prueba estadística T de Student para variables de distribución normal, U de Mann- Whitney variables de libre distribución, así como Chi- cuadrada para variables cualitativas.



EDAD	
Mediana	72 años
Mínimo	70 años
Máximo	81 años

Gráfica 1 y tabla 5. El 62.5% de los pacientes fueron del sexo masculino y el 37.5% restantes del sexo femenino, con una mediana de edad de 72 años y un rango de edad de 70 a 81 años, como se muestra en las la tabla 5.



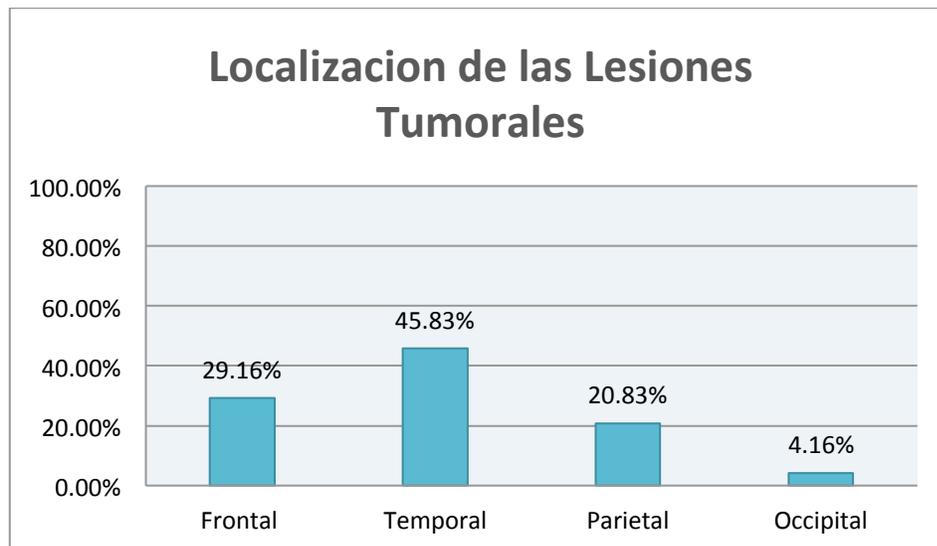
Gráfica 2. La principal comorbilidad encontrada en la muestra fue hipertensión arterial sistémica en un 37.5% de la población, seguido por diabetes mellitus tipo 2 en el 25% de la población, hipertrofia prostática benigna se encontró en 12.5% de la población, por otro lado el 8.3% de los pacientes tuvieron otro antecedente de cáncer, linfoma y carcinoma de endometrio, finalmente un paciente con arritmia cardíaca, asma y hepatitis crónica .

Cuadro Clínico

Las Principales manifestaciones clínicas en la población del estudio: 7 pacientes de 24 presentaron cefalea y hemiparesia, 6 alteraciones de la memoria y 5 alteraciones inespecíficas de la fuerza muscular .

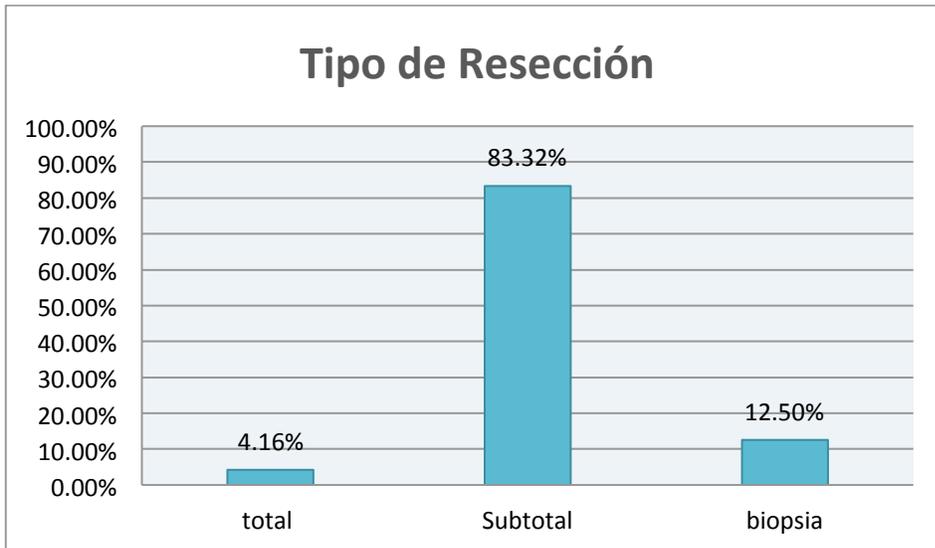
MANIFESTACIONES CLÍNICAS	n(24)	PORCENTAJE
Cefalea	7	29.16%
Hemiparesia	7	29.16%
Alteraciones de la fuerza muscular	5	20.83%
Alteraciones de la memoria	5	20.83%
Afasia	2	8.33%
Disartria	4	16.66%

Tabla 6.



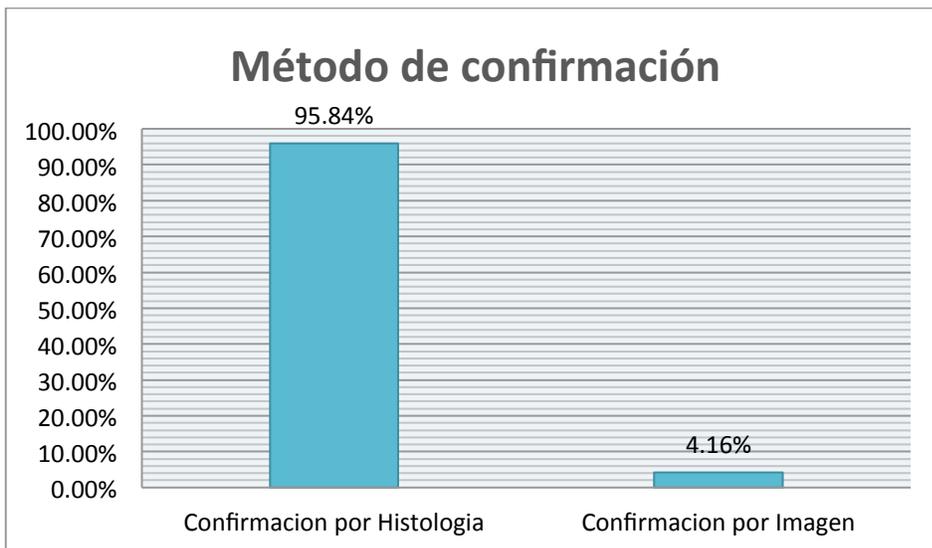
Grafica 3. La localización más frecuente de los tumores en mayores de setenta años fue en el 46% a nivel del lóbulo temporal, seguido del lóbulo frontal en el 29% y 21% en el lóbulo parietal.

Con respecto a la extensión de la resección, el 83% de los pacientes fueron sometidos a resecciones subtotales, el 12.5% a biopsias guiadas mientras que únicamente un paciente tuvo una resección macroscópicamente completa.



Gráfica 4.

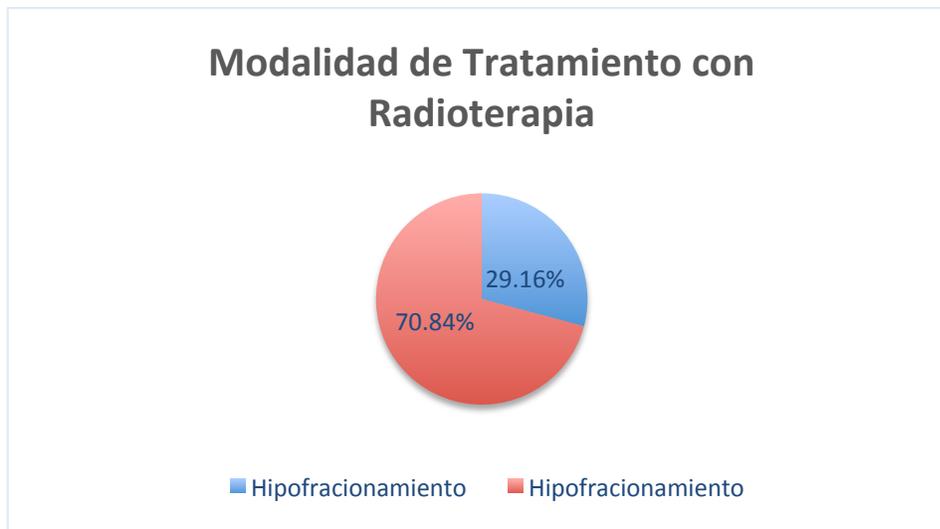
El diagnóstico en la gran mayoría de los pacientes se realizó por medio de reporte histopatológico, únicamente 1/24 pacientes no fue sometido a biopsia ni resección y el diagnóstico se hizo por imagen patognomónica.



Gráfica 5.

Tipo de esquemas de radioterapia

Posterior al manejo quirúrgico e independientemente de la extensión de la misma, el 71% de los pacientes mayores de 70 años recibieron tratamiento con radioterapia esquema estándar con un esquema de 60 Gy en 30 fracciones o de 1.8-2 Gy por sesión, y el 29% recibieron esquema hipo fraccionado con dosis por sesión de 2.5 a 3 Gy por sesión.



Gráfica 6.

ESTADO FUNCIONAL EN LA CONSULTA INICIAL SEGÚN EL GRUPO DE TRATAMIENTO

Se observó una diferencia pues en el grupo de tratamiento hipo fraccionado todos los pacientes se encontraron con estado funcional de 2 y 3 en el 57% y 43% respectivamente, mientras que en el grupo de tratamiento con fraccionamiento estándar el 88.2% de los pacientes tuvieron ECOG igual o menor a 1 y el 11.6% mayor o igual a 2.

ECOG Inicial	0	1	2	3	4
Fraccionamiento Estándar	4 pacientes (23.5%)	11 pacientes (64.7%)	1 paciente (5.8%)	1 paciente (5.8%)	0
Hipo fraccionamiento	0	0	4 pacientes (57%)	3 pacientes (42.8%)	0

Tabla 7.

Entre las características de los volúmenes de tratamiento y el tiempo para el inicio de la radioterapia encontramos que: El tamaño mínimo de las lesiones medidos en centímetros cúbicos fue de 140.4 cc, el máximo de 842.4 cc, con un volumen promedio de tratamiento de 418.7 cc (mediana 361.9 cc)

TAMAÑO DE LA LESION A TRATAR	
Volumen mínimo	140.4 cc
Volumen máximo	842.4 cc
Mediana de volumen	361.9 cc

Tabla 8.

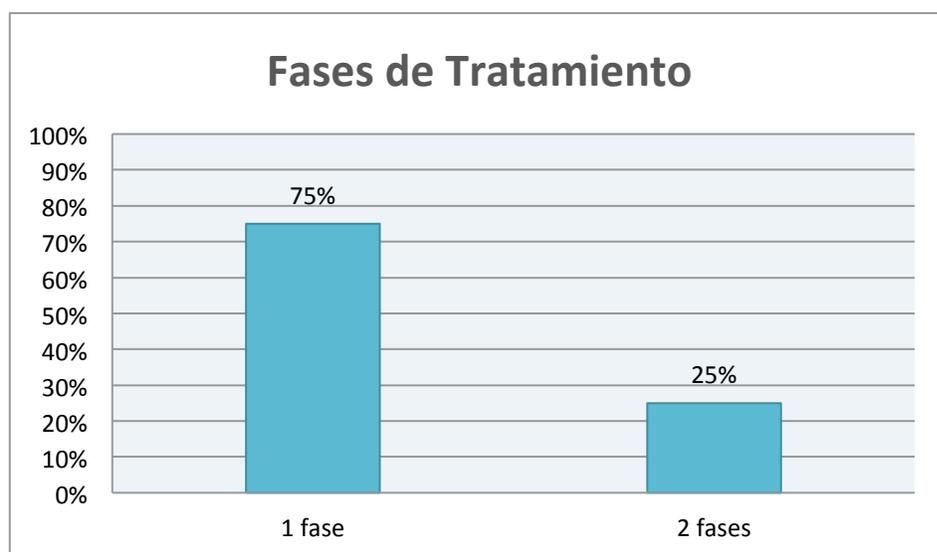
TIEMPO DE INICIO DE TRATAMIENTO

Mínimo de días para inicio de tratamiento	2 días
Máximo de días para inicio de tratamiento	148 días
Mediana de días para inicio de tratamiento	24.5 días

Tabla 9. Se observó que el tiempo mínimo para el inicio de tratamiento con radioterapia posterior a la primera valoración fue de 2 días, con un máximo de 148 días y una media de 34.7 días y una mediana de 24.5 días.

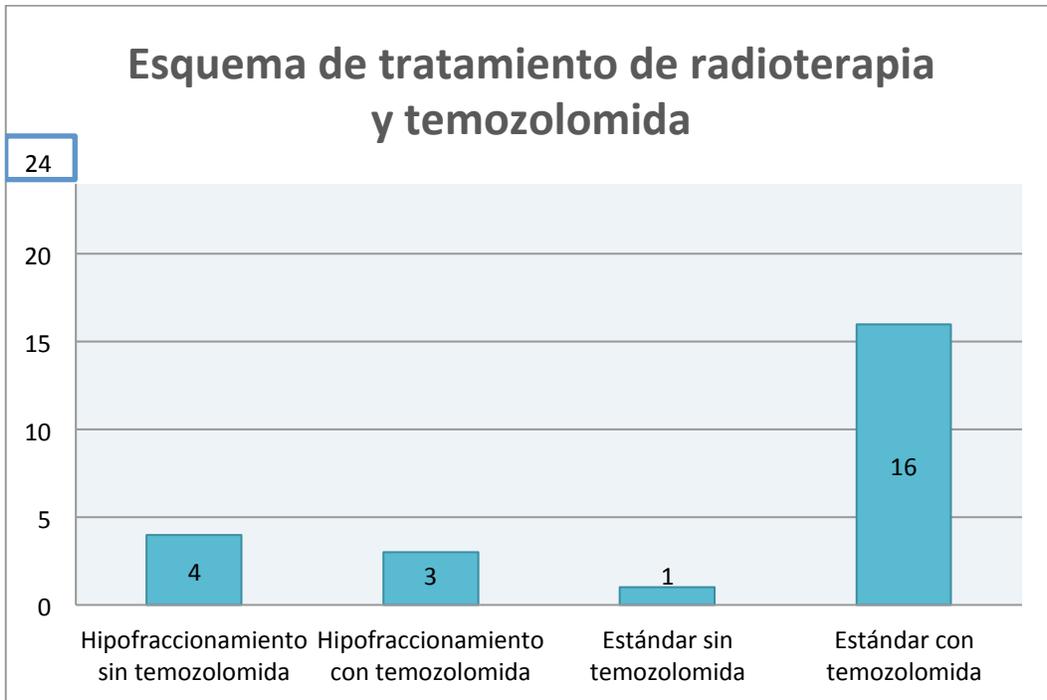
Pudimos observar también diferencias en el diseño de los volúmenes de planeación para determinar la distribución de las dosis con una o dos fases de tratamiento de radioterapia.

Donde la fase uno corresponde a un mayor volumen y menor dosis y la segunda fase al incremento hasta 60 Gy.

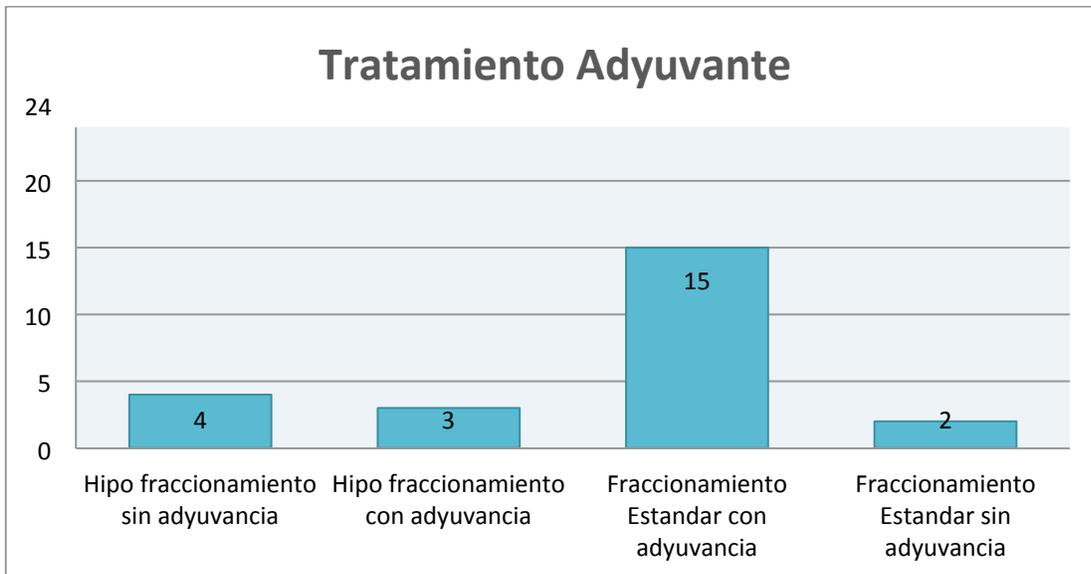


Gráfica 7. El 75% de los pacientes fueron tratados con radioterapia externa en fase única con una mediana de volumen de 326.8 cc (140.4 – 743.8 cc, DS: 195.95 cc), el 25% de los pacientes se consideraron para tratamiento en dos fases, con una mediana de volumen de la primera fase de 361.9 cc (232.1 – 842.4 cc, DS: 210.11 cc) y una mediana de volumen para la segunda fase de 134.4 cc (17.7 – 258.6 cc, DS: 83.57 cc).

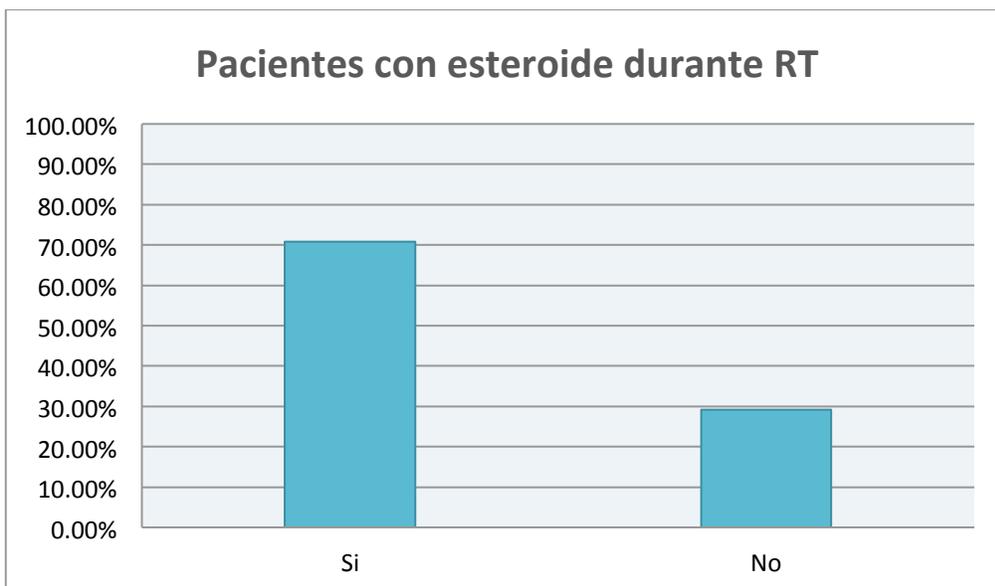
Únicamente dos pacientes se trataron con técnica de Boost concomitante a dosis de 50 Gy en 25 fracciones con boost concomitante a 60 Gy en 25 fracciones y un segundo paciente a dosis de 50 Gy en 25 fracciones y boost integrado a 56.25 Gy en 25 fracciones.



Gráfica 8. 67% de los pacientes recibió radioterapia con esquema estándar en concomitancia con temozolomida y 12% con esquema hipo fraccionado.



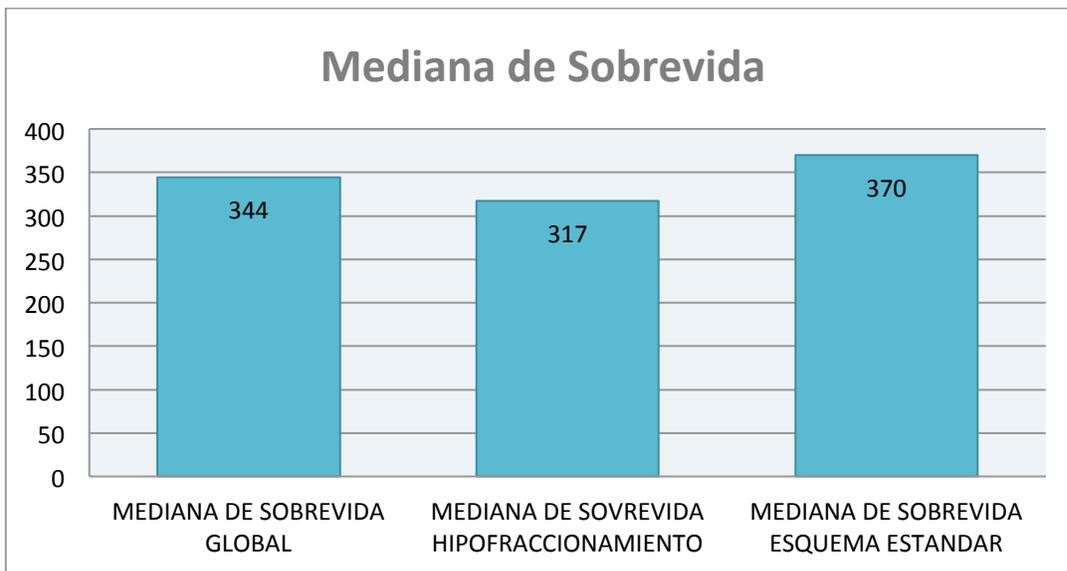
Grafica 9. En cuanto al manejo adyuvante el 70.8% de los pacientes se consideraron candidatos a adyuvancia con temozolomida, de los cuales el 82% recibieron esquema estándar de radioterapia y 17.6% hipo fraccionado; 82.3% recibió dosis calculada a 150 mg/m²/SC y 17.6% a dosis calculada de 200 mg/m²/SC con una media de tiempo de tratamiento de 6.5 meses (1-11 meses).



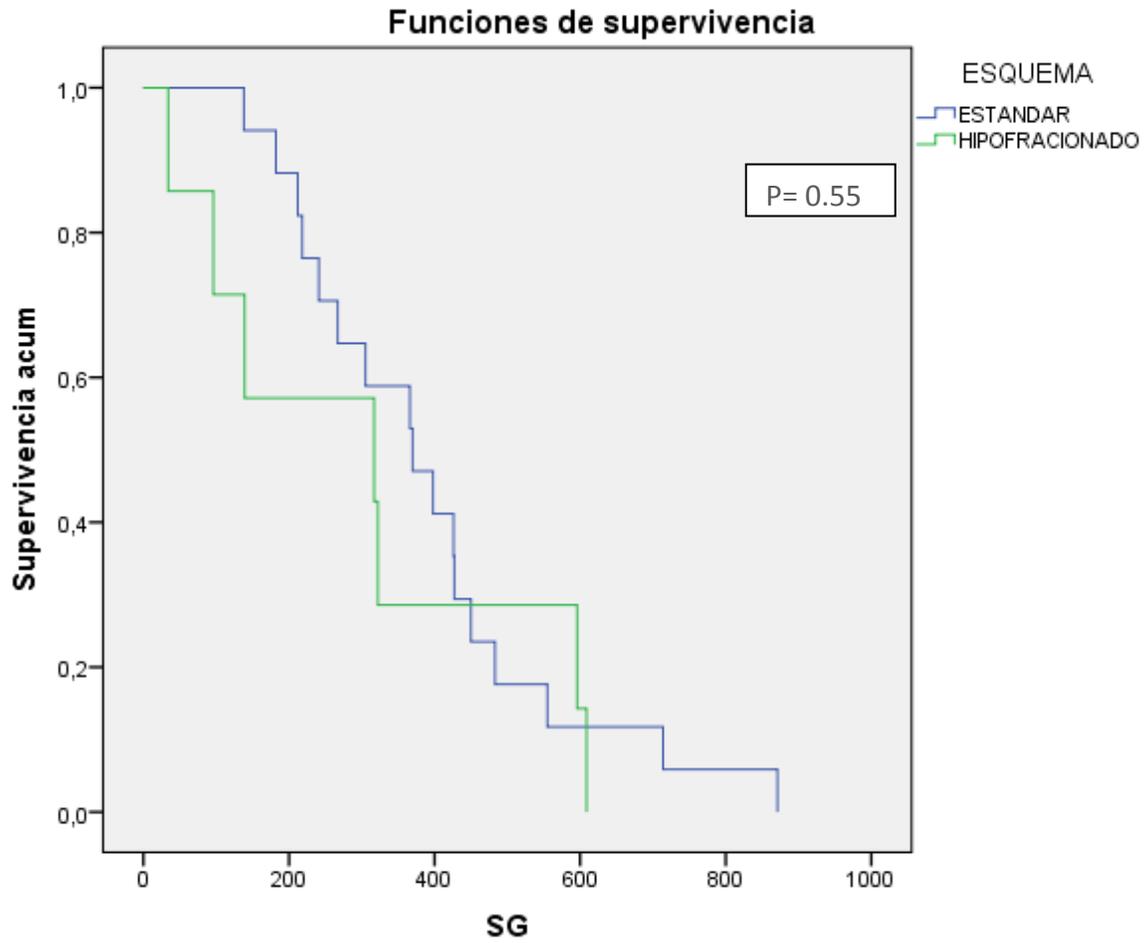
Gráfica 10. Únicamente 30% de los pacientes no recibieron tratamiento con esteroide oral o intravenoso

En una mediana de seguimiento de 239 días, se encontró que el 75% de los pacientes de la muestra tuvieron progresión clínica, de los cuales, el 58% tuvieron progresión por imagen.

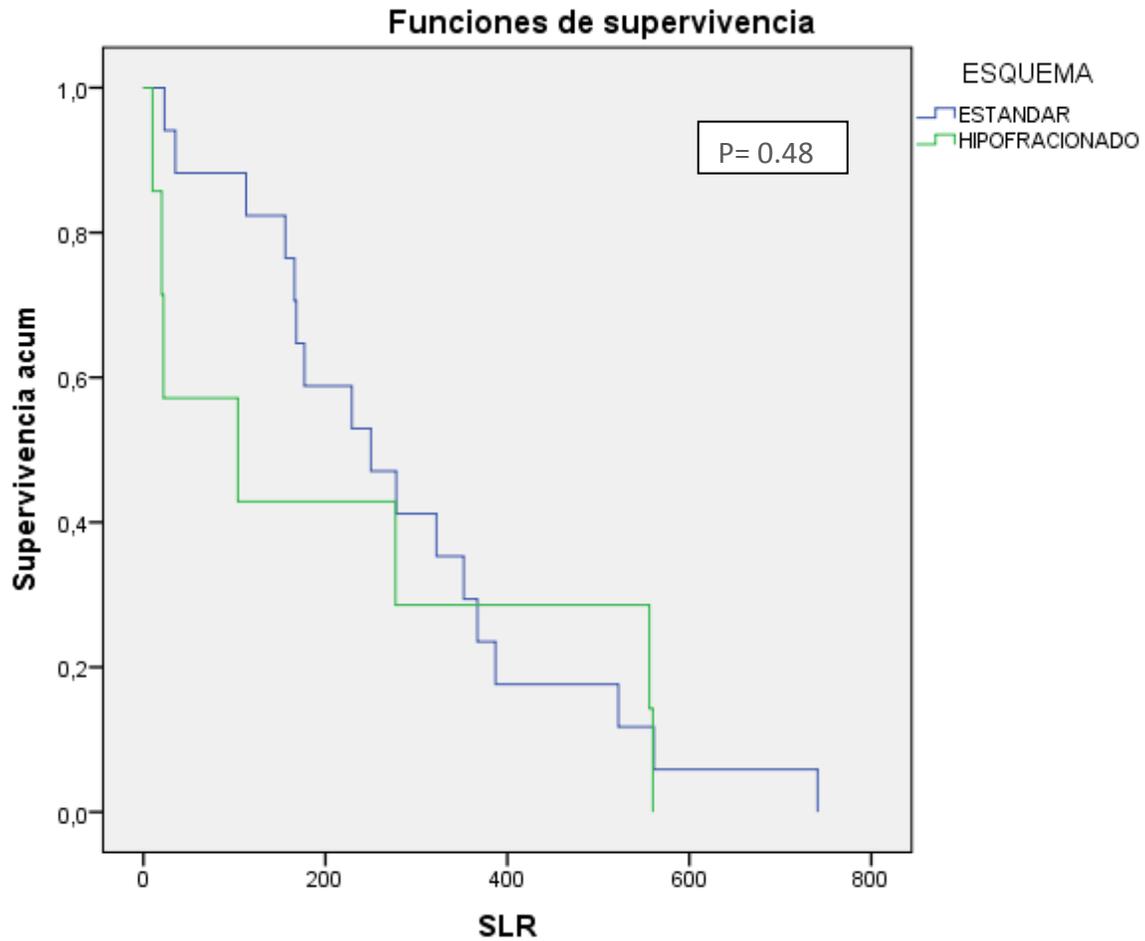
De los pacientes presentaron progresión de la enfermedad, únicamente el 21% fueron candidatos a nueva resección, de ellos, 7% se re irradió con una dosis de 30 Gy en 10 fracciones a cráneo total un año con dos meses después del tratamiento primario, por otro lado, 35.7% de los pacientes recibieron temozolomida como tratamiento y 64% recibieron tratamiento únicamente sintomático con esteroide.



Gráfica 11. La mediana de sobrevida en los veinticuatro pacientes de este estudio fue de 344 días, en los pacientes que recibieron tratamiento hipo fraccionado la mediana de sobrevida fue de 317 días y de 370 días en quienes recibieron esquema estándar.



Gráfica 12. En la curva de Kaplan Meier para la supervivencia global el fraccionamiento estándar y el hipo fraccionamiento no presentaron diferencia estadísticamente significativa.



Grafica 13. La mediana de sobrevida libre de recurrencia en los pacientes que recibieron esquema estándar fue de 250 días y de 104 días en el esquema estándar. En la curva de Kaplan Meier para la sobrevida libre de recurrencia no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre ambos fraccionamientos.

MEDIANA DE SOBREVIDA GLOBAL EN HIPO FRACCIONAMIENTO	
Sin Temozolomida	Con Temozolomida
117.5 días	596 días

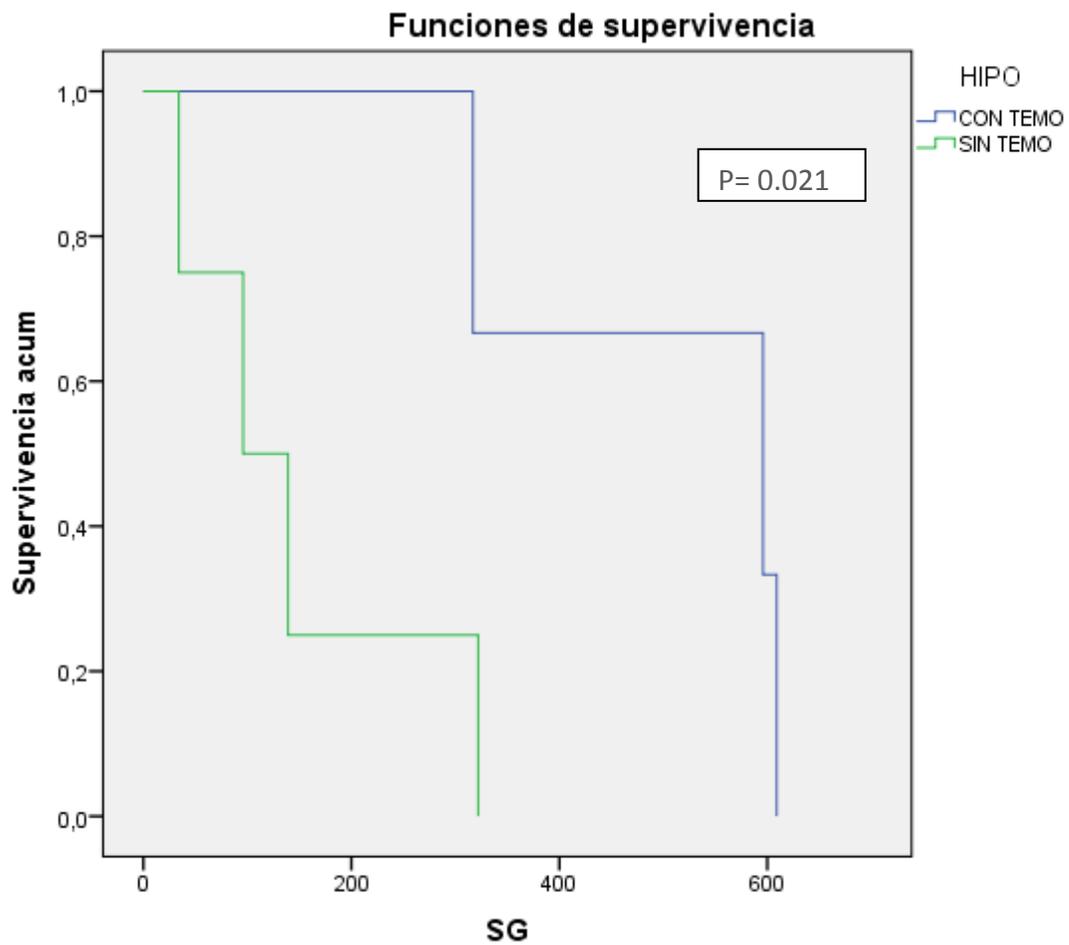


Tabla 10 y gráfica 14. De acuerdo a la concomitancia en el brazo de pacientes que recibieron tratamiento hipo fraccionado se encontró una mediana de supervivencia global de 117.5 días en quienes no recibieron temozolomida y de 596 días en quienes si recibieron hipo fraccionamiento concomitante ($p= 0.021$)

SOBREVIDA GLOBAL POR ESQUEMA DE TRATAMIENTO

Esquema de Tratamiento	n	%	p
Esquema Estándar	17	70.8%	
Esquema Hipo fraccionado con Temozolomida	3	12.5%	0.334
Esquema Hipo fraccionado sin Temozolomida	4	16.6%	0.028

Tabla 11. Se realizó la correlación de la supervivencia global entre el esquema estándar e hipo fraccionamiento con temozolomida sin encontrar diferencia significativa ($p= 0.334$), sin embargo, al comparar el esquema de Stupp con hipo fraccionamiento sin agente alquilante si se encontró diferencia en la supervivencia entre ambos grupos de pacientes ($p= 0.028$)

MEDIANA DE SOBREVIDA LIBRE DE RECURRENCIA EN HIPO FRACCIONAMIENTO	
Sin Temozolomida	Con Temozolomida
21 días	556 días

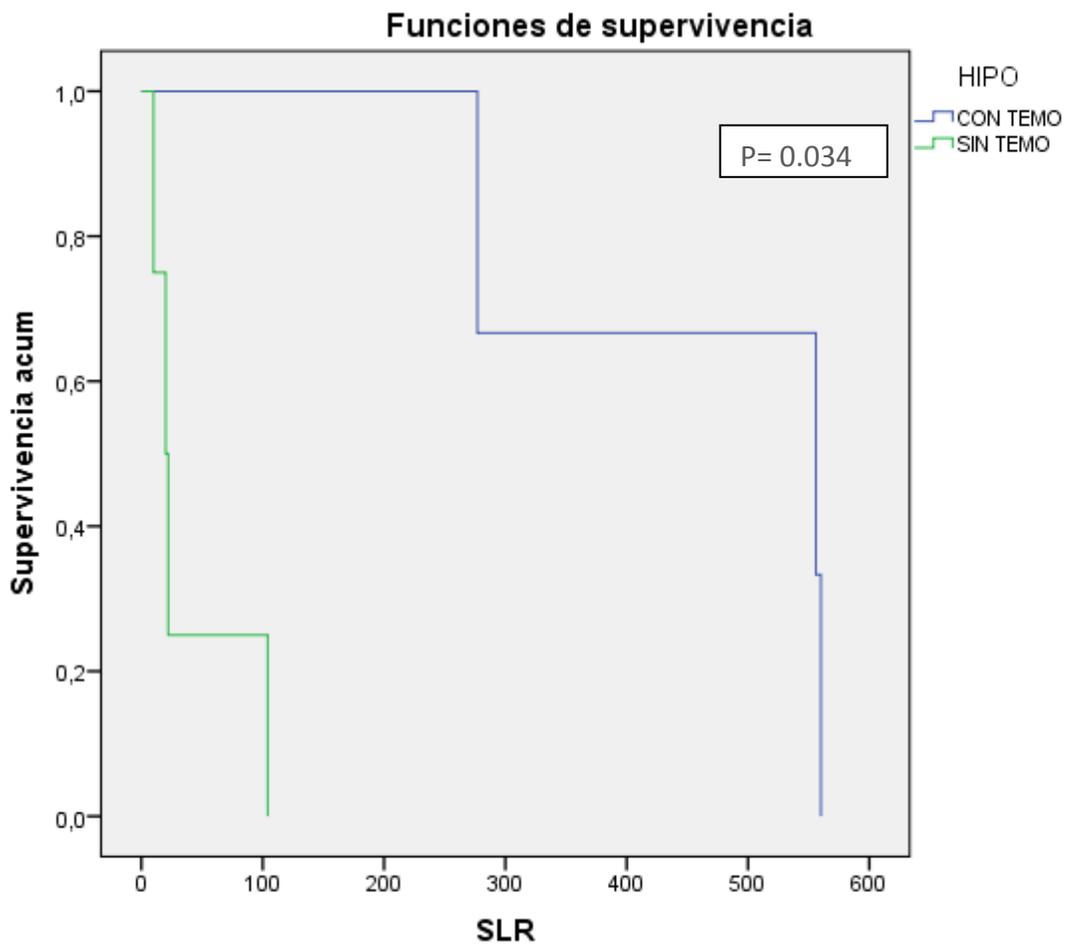


Tabla 12 y gráfica 15. De acuerdo a la concomitancia en el brazo de pacientes que recibieron tratamiento hipo fraccionado sin temozolomida se encontró una mediana de supervivida libre de recurrencia de 21 días y de 556 días en quienes si recibieron concomitancia (p= 0.034)

SOBREVIDA LIBRE DE RECURRENCIA POR ESQUEMA DE TRATAMIENTO

Esquema de Tratamiento	n	%	p
Esquema Estándar	17	70.8%	
Esquema Hipo fraccionado con Temozolomida	3	12.5%	0.153
Esquema Hipo fraccionado sin Temozolomida	4	16.6%	0.004

Tabla 13. Se realizó la comparación de la sobrevida libre de recurrencia entre los pacientes tratados con el esquema estándar de radioterapia y el esquema hipofraccionado con temozolomida sin encontrar diferencia estadísticamente significativa entre ambos ($p= 0.153$), pero al comparar el esquema estándar con el esquema acortado sin agente alquilante se encontró diferencia en la sobrevida libre de recurrencia de ambos grupos ($p=0.004$).

ECOG FINAL SEGÚN EL ESQUEMA DE TRATAMIENTO

ECOG final	0	1	2	3	4
Fraccionamiento Estándar	0	3 pacientes (17.6 %)	5 pacientes (29.4%)	8 pacientes (47%)	1 paciente (5.8%)
Hipo fraccionamiento	0	0	2 pacientes (28.5%)	3 pacientes (42.8%)	2 pacientes (28.5%)

Tabla 14. Posterior al tratamiento con radioterapia se observó que respecto al estado funcional inicial, los pacientes que recibieron tratamiento con el esquema hipo fraccionado el ECOG se mantuvo en el 28.5% de los pacientes, se deterioró en el 57.3% y mejoró en el 14%, sin tener significancia estadística ($p= 0.147$), mientras que en el fraccionamiento estándar el 17.6% de los pacientes mantuvieron su estado funcional y el 82.3% presentaron deterioro de sus condiciones generales, siendo estadísticamente significativo ($p= 0.002$), sin embargo, al comparar el estado funcional final de ambos fraccionamientos no hay significancia estadística ($p= 0.272$).

DISCUSION

La incidencia de neoplasias malignas guarda una relación directa con la edad, a mayor edad el riesgo de padecer cáncer es superior que en la población menor a 60 años. Este es el caso también de los gliomas de alto grado donde además la edad avanzada resulta un factor pronostico adverso para la supervivencia.

Entre los factores sólidamente identificados que impactan en el desenlace de la enfermedad se encuentran el estado funcional , el estado de metilación del promotor MGMT, la posibilidad de resección completa y edad mayor a 70 años .

Tras el análisis de resultados por factores de riesgo se concluye que el tratamiento debe ser individualizado, que permita los mejores desenlaces, asegurando la mejor calidad de vida y el alivio de síntomas. En la actualidad el hipo fraccionamiento ha sido tema de estudio para el tratamiento de glioblastoma multiforme en adultos mayores, siendo validado en este grupo etario por las diferentes sociedades oncológicas a nivel mundial con resultados equiparables en supervivencia global y supervivencia libre de progresión al fraccionamiento estándar de 60 Gy en 30 fracciones propuesto por Roger Stupp.

El objetivo de este trabajo es describir los desenlaces de supervivencia en los adultos mayores de 70 años con diagnóstico de glioblastoma tratados con radioterapia con dos esquemas distintos, fraccionamiento convencional e hipo fraccionamiento.

A continuación se desarrollará la discusión de las variables con los resultados obtenidos en el estudio.

En la distribución de edad se observó predominio de la neoplasia en el sexo masculino en un 62.5% ,lo cual correlaciona con lo reportado en la literatura mundial, con una relación hombre mujer de 1.5 -2 :1_(1,3).

Las comorbilidades predominantes de la población estudiada fueron las de índole cardiovascular en un 37.5%, metabólico en un 25%, siendo las dos primeras las predominantes en la casuística internacional, las principales comorbilidades de los pacientes con glioblastoma multiforme de acuerdo a Ranjith Babu fueron en 25% la diabetes mellitus tipo 2 y en 10% las cardiovasculares ⁽²⁵⁾.

Por localización en nuestra población se encontró una distribución en el lóbulo temporal de 45.8%, frontal de 29% y parietal de 20.8%, que de acuerdo a los estudios de Roa y Babu correlaciona a lo observado en dichas series con mayor incidencia en el lóbulo temporal y frontal en 31% y 52% respectivamente ^(21,25).

En la muestra analizada la cantidad de pacientes sometidos a resección subtotal fue de 83% y de 12% para toma de biopsia, porcentajes significativamente mayores a lo reportado en diversos estudios internacionales donde el porcentaje de resección subtotal es de 23-52% y de 42-66% para biopsia ^(5,20),

Por otro lado, el estado funcional es indispensable para definir la intención del fraccionamiento, si bien es cierto que pacientes con pobre estado funcional son poco considerados o excluidos de los estudios clínicos o aislados en el grupo de mejores cuidados de soporte, se ha buscado en la actualidad fraccionamientos acortados equiparables en control de la enfermedad y supervivencia a los esquemas convencionales. En el presente estudio se observó que pacientes con estado funcional mayor a 2 en la escala de ECOG (KPS 50-60%) se incluían en tratamientos hipo fraccionados y aquellos con ECOG menor a 2 fueron elegidos al esquema convencional. Durante el seguimiento de los pacientes encontramos que en el brazo del fraccionamiento estándar presentan mayor deterioro de su estado funcional y calidad de vida hasta en el 82.3% de los pacientes ($p = 0.002$), por tanto, un tratamiento mas prolongado empeora la calidad de vida del paciente.

Al realizar la comparación entre ambos brazos de tratamiento se encontró que el fraccionamiento no tiene impacto significativo en el estado funcional post radioterapia ($p= 0.272$), ya que el estado funcional se deteriora con la progresión de la enfermedad (5,19,20,21,27).

Al tratarse de un padecimiento de supervivencia limitada reducir el tiempo de tratamiento con resultados oncológicos equiparables al los esquemas convencionales ha sido objeto de estudio de diversos protocolos a nivel mundial, es por eso que uno de los objetivos de el presente trabajo es describir la supervivencia en la población mayor de 70 años tratados con ambos esquemas de radioterapia, encontrando una mediana de supervivencia de 10.5 meses para el hipo fraccionamiento y de 12.3 meses para el esquema estándar ($p= 0.55$), datos que no difieren a lo reportado en la literatura (5,6,19,20,21,28,29,30).

Mediana de Sobrevida Global de acuerdo al tipo de Fraccionamiento

Mediana de Sobrevida Hipo fraccionamiento	Mediana de Sobrevida Esquema Estándar
Roa et.al. ⁽⁶⁾ 7.3 meses	5.6 meses
Malmstrom ⁽¹⁹⁾ 5.8 meses	6 meses
Roa et.al. ⁽²⁰⁾ 5.6 meses	5.1 meses
Arvold et.al. ⁽²⁹⁾ 9.6 meses	11 meses
Minniti et.al ⁽³⁰⁾ 12.5 meses	12 meses

Tabla 15.

Así mismo se realizó un análisis de la supervivencia de los pacientes tratados con hipo fraccionamiento con y sin temozolomida concomitante encontrando una mediana de supervivencia de 19.8 meses en el manejo combinado versus 3.9 meses en hipo fraccionamiento solo ($p= 0.02$), sin embargo, el numero de pacientes tratados en ambos esquemas de tratamiento es muy limitado y se desconoce el estado de metilación de la enzima MGMT lo cual podría influenciar en los rangos tan amplios de supervivencia con la adición de temozolomida, tal como lo mencionan Perry y colaboradores ⁽³¹⁾, quienes encontraron una mediana de sobrevida de 13.5 meses al

adicionar la quimioterapia en presencia de la metilación versus 7.7 meses en quienes no contaban con ella.

Es importante mencionar que, si bien de acuerdo a las guías americanas de tratamiento NCCN el uso de temozolomida concomitante no es un estándar en el hipo fraccionamiento en adultos mayores de 70 años, son múltiples los estudios que han encontrado ventaja en la mediana de supervivencia al adicionar temozolomida al hipo fraccionamiento versus otorgar el esquema acordado como única modalidad adyuvante, con rangos de 7.5 – 15.6 meses en hipo fraccionamiento concomitante con temozolomida versus 5.6 – 11.2 meses en el hipo fraccionamiento solo (5,25,29,30,31,32).

Dentro de las recomendaciones de ASTRO emitidas en noviembre del 2016 se especifica que en aquellos pacientes con buen estado funcional el agregar temozolomida concomitante y adyuvante al tratamiento con radioterapia hipo fraccionada es eficaz y seguro sin comprometer la calidad de vida de los pacientes, con un nivel bajo de evidencia ya que la mayoría de los estudios hasta ese año eran retrospectivos, por lo que el panel de expertos de ASTRO recomienda considerar la concomitancia y adyuvancia con agente alquilante aunque aun no se cuenten con suficientes estudios fase III (3).

En cuanto a la comparación para la supervivencia global en radioterapia hipo fraccionada con temozolomida concomitante y esquema estándar concomitante no se encontró diferencia significativa con una mediana de supervivencia de 19 meses y 12 meses ($p=0.334$).

Por otro lado, se encontró una mediana de supervivencia libre de progresión en el brazo de hipo fraccionamiento de 3.4 meses y de 8.3 meses para el fraccionamiento estándar de tratamiento ($p=0.48$), resultados acorde a las distintas series con medianas de supervivencia libre de progresión en un rango de 4.2 meses – 6.3 meses y de 4.2 – 8.2 meses respectivamente (5,16,21,27,28).

CONCLUSION

El glioblastoma multiforme es una entidad agresiva y de mal pronóstico, donde la resección máxima segura y el tratamiento adyuvante son los principales factores determinantes de supervivencia, aunado a la edad, estado funcional y estado de metilación del gen MGMT, sin embargo, los adultos mayores son excluidos de los ensayos clínicos, por lo que se han buscado, en los últimos años alternativas de tratamiento encontrando que el hipo fraccionamiento como terapia adyuvante no es inferior al esquema convencional propuesto en 2005.

En este estudio se encontró el uso de hipo fraccionamiento en el 29% de los pacientes con glioblastoma multiforme mayores de 70 años tratados en el Hospital de Oncología de Centro Medico Nacional Siglo XXI desde el año 2013 al 2016, sin encontrar diferencia estadísticamente significativa en el estado funcional posterior al tratamiento con radioterapia, por otro lado, la mediana de supervivencia y sobrevida libre de progresión fueron equiparables en ambos brazos.

El hipo fraccionamiento es un esquema de tratamiento equiparable en supervivencia global al fraccionamiento convencional sin detrimento en la supervivencia, estado funcional o la calidad de vida, es por ello que en este grupo de edad la decisión terapéutica debe ser multidisciplinaria y valorar no solo la edad del paciente, si no el ECOG y sus comorbilidades, ya que entre otras de sus ventajas se encuentra el disminuir las visitas hospitalarias y tiempo de tratamiento, beneficiando, por otro lado a los sistemas de salud disminuyendo el tiempo máquina por paciente.

Se requiere continuar esta línea de investigación en estudios prospectivos analizando la posibilidad de determinar el estado de metilación de MGMT y adicionar temozolomida al tratamiento hipo fraccionado con la finalidad de determinar su impacto en la sobrevida global y sobrevida libre de progresión de los pacientes mayores de 70 años bajo un análisis estrecho de su estado funcional durante y posterior al tratamiento.

Bibliografia

1. Alifieris, Constantinus and Dimitrios T. Trafalis. (2015). Glioblastoma Multiforme: Pathogenesis and treatment. *Pharmacology & Therapeutics*, 63-82
2. GLOBOCAN, International Agency for Research on Cancer, Globocan
3. Sulman, Erik et.al. (2016). Radiation Therapy for Glioblastoma: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement of the American Society for Radiation Oncology Guideline. *Journal of Clinical Oncology*, 1-8.
4. Wen, P. a. (2008). Malignant Gliomas in Adults. *The New England Journal of Medicine* , 492-505.
5. Bracci, Stefano et.al. (2016). Role of Irradiation for patients over 80 years old with glioblastoma: a retrospective cohort study. *J Neurooncol*, 347-353
6. Roa, Wilson et.al. (2009). Current developments in the radiotherapy approach to elderly and frail patients with glioblastoma multiforme. *Expert Rev Anticancer Ther* 9(11), 1643-1650
7. Brady, L.W. et.al. (2011). Decision Making in Radiation Oncology. Volume 2. Springer
8. Mohammad, Sami Walid (2008). Prognostic Factors for Long- Term survival after Glioblastoma. *The Permanente Journal*. 12 (4), 45-48
9. Hegi, Monika et.al. (2005). MGMT gene silencing and Benefit from Temozolamide in Glioblastoma. *The New England Journal of Medicine*, 997-1003.
10. Stupp, Roger et.al. (2014). High -grade glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. s/d

11. Thon, Niklas et.al. (2013). Personalized treatment strategies in glioblastoma: MGMT promoter methylation status. *Onco Targets and Therapy*. 1363-1372.
12. Gzell, C. et.al. (2016). Radiotherapy in Glioblastoma: the Past, the Present and the Future. *Clinical Oncology*, 1-8.
13. Lamborn, Kathleen et.al. (2004). Prognostic factors for survival of patients with glioblastoma: Recursive partitioning analysis. *Neuro- Oncology*, 227-235.
14. Chaichana Kaisorn, Khan Chachana, Alessandro Olivi et al. (2011). Surgical Outcomes for older patients with glioblastoma multiforme: preoperative factors associated with decreased survival. *J Neurosurg*, 114 (3): 587- 594.
15. Altieri, R. Zenga, F. et.al.(2015). Glioma Surgery: Technological Advances to Achieve a Maximal Safe Resection. *Surg Technol Int. Nov*; 27:297-302
16. Stupp, Roger et.al. (2005). Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolamide for Glioblastoma. *N Engl J Med*; 352: 987-996.
17. Stupp, Roger et.al. (2009). Effects of Radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolamide versus radiotherapy alone on survival of glioblastoma in a randomized phase III study: 5 year analysis of the EORTC - NCIC trial. *Lancet Oncol*; 10: 459-466.
18. Nabors L. B. et.al. (2016) Central Nervous System Cancers. NCCN Guidelines Version 1.2016.
19. Malmstrom A. et.al. (2012) Temozolamide versus standard 6- week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*; 13: 916-26.

20. Roa W. et.al. (2003) Abbreviated Course of Radiation Therapy in Older Patients With Glioblastoma Multiforme: A Prospective Randomized Clinical Trial. *J Clin Oncol* 22: 1583- 1588.
21. Roa W. et.al. (2015) International Atomic Energy Agency Randomized Phase III Study of Radiation Therapy in Elderly and/or Frail Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme. *J Clin Oncol* 33: 4145- 4159.
22. Guedes de Castro D, Matiello J, Roa W, Ghosh S (2017) Survival Outcomes with Short Course Radiotherapy in Elderly Patients with Glioblastoma: Data from a Randomized Phase III Trial. *International Journal of Radiation Oncology, Biology and Physics*, s/d.
23. Almeida, J. P. (2015). The Value of Extent of Glioblastoma: Clinical Evidence and Current Approach. *Curr Neurol Neurosci Rep* , 1-13.
24. Huang, J. et.al (2016). Impact of concurrent chemotherapy with radiation therapy for elderly patients with newly diagnosed glioblastoma: a review of the National Cancer Data Base. *J Neurooncol* , 1-9.
25. Ranjith Babu, et. al. (2016). Glioblastoma in the elderly: the effect of aggressive and modern therapies on survival. *J Neurosurg* , 124, 998-1006.
26. Simon Lo and Eric Chang. (2011) Hypofractionated Radiation Therapy for Glioblastoma. *American Society of Clinical Oncology*, s/d.
27. Keime- Guibert F, et al. (2007) Radiotherapy for Glioblastoma in the Elderly. *N Engl J Med*; 356:1527-35.
28. Minniti G, et.al. (2009) Hypofractionated radiotherapy followed by adjuvant chemotherapy with temozolomide in elderly patients with glioblastoma. *J Neurooncol*: 95-100

29. Arvold N. D, et.al. (2015) Hypofractionated versus Standard Radiation Therapy with or without Temozolomide for Older Glioblastoma Patients. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, 92: 384-389.
30. Minniti G, et.al. (2015) Standard (60 Gy) or Short - Course (40 Gy) Irradiation plus concomitant and adjuvant Temozolomide for elderly patients with Glioblastoma: A Propensity - Matched Analysis. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, 91: 109-115.
31. Perry J, et.al. (2017) Short Course Radiation plus Temozolomide in Elderly patients with Glioblastoma. *N Engl J Med*. 376:1027-1037.
32. Terasaki M, et.al (2011) A Pilot Study of Hypofractionated Radiation Therapy with Temozolomide in adults with Glioblastoma Multiforme. *J Neurooncol*. 102:247-53.

ANEXOS

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre:

Nss:

Sexo:

Edad:

Cuadro clínico

- Crisis Convulsivas ()
- Cefalea ()
- Hemiparesia ()
- Alteración de estado neurológico ()
- Otro:

ECOG al diagnóstico:

- 0 ()
- 1 ()
- 2 ()
- 3 ()
- 4 ()
- 5 ()

RMN inicial

- Sí ()
- No ()

RMN inicial (tamaño)

- <3 cm ()
- >3cm ()

Localización

- Frontal ()
- Temporal ()
- Parietal ()
- Occipital ()
- Otra:

Cirugía

- Sí ()
- No ()

Tipo de tratamiento Quirúrgico

- Resección total ()
- Resección subtotal ()
- Biopsia ()
- Ninguno ()

Confirmación Histológica

- Sí ()
- No ()

Fecha de primera consulta en Radio Oncología:

Fecha de inicio de tratamiento con Radioterapia:

Esquema de radioterapia solo

- 60 Gy/ 30 Fx ()
- 40 Gy/ 15 Fx ()
- 25 Gy/ 5 Fx ()
- Otro:

Concomitancia

- Sí ()

- No ()

Esquema de tratamiento de Radioterapia en concomitancia

- 60 Gy/ 30 Fx + TMZ ()
- 40 Gy/ 15 Fx+ TMZ ()
- 25 Gy/ 5 Fx+ TMZ ()
- Otro + TMZ ()
- No ()

Características del tratamiento con Radioterapia

- Volumen del GTV
- Volumen del PTV
- Número de Fases
- 1 Fase ()
- 2 Fases ()

TMZ adyuvante

- Si ()
- No ()

Tiempo de tratamiento adyuvante (meses):

Esteroides durante tratamiento:

- Aumento ()
- Disminuyo ()
- Misma dosis ()
- Suspendido ()
- Se desconoce ()

ECOG subsecuente:

- 0 ()
- 1 ()
- 2 ()
- 3 ()
- 4 ()
- 5 ()

RMN seguimiento:

- Progresión ()
- Cuantos meses:
- Lesión estable ()

Progresión Clínica:

- Si ()
- No ()

Tratamiento tras progresión:

- Si ()
- No ()
- Cúal?:

Ultimo seguimiento:

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES 2017

Actividad	Agosto 2017	Septiembre 2017	Octubre 2017	Noviembre 2017	Diciembre 2017	Enero 2018
Diseño de protocolo	X					
Aprobación por comité local		X	X	X	X	
Reclutamiento de información					X	
Elaboración de base de datos					X	
Elaboración de resultados					X	
Elaboración de conclusiones						X
Elaboración de Tesis						X
Presentación de resultados						X