



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL

CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

UMAE HOSPITAL DE ONCOLOGIA

SERVICIO DE ONCOLOGIA MÉDICA

TÍTULO

**“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES CON
DIAGNÓSTICO DE GLIOBLASTOMA MULTIFORME ATENDIDOS EN EL HOSPITAL
DE ONCOLOGÍA, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI: ESTUDIO
RETROSPECTIVO OBSERVACIONAL”**

T E S I S

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE

ONCOLOGÍA MÉDICA

P R E S E N T A

DR. JUAN JOSÉ SÁNCHEZ HERNÁNDEZ

Residente de último año de Oncología Médica.

Hospital de Oncología CMN S XXI

Av. Cuauhtémoc 330 Col. Doctores, CP 06720

ASESORES

DR. RAUL ROGELIO TREJO ROSALES

Médico Adscrito a Oncología Médica

DRA. CELENE MARITZA PEÑA CAMPOS

Médico Adscrito a Radiología

Hospital de Oncología CMN S XXI

Av. Cuauhtémoc 330 Col. Doctores, CP 06720.

Ciudad de México.

Febrero de 2023



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.



Universidad Nacional
Autónoma de México



Biblioteca Central

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM



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.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES CON
DIAGNÓSTICO DE GLIOBLASTOMA MULTIFORME ATENDIDOS EN EL HOSPITAL DE
ONCOLOGÍA, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI: ESTUDIO RETROSPECTIVO
OBSERVACIONAL**

DR. ODILON FELIX QUIJANO CASTRO
DIRECTOR EN EDUCACIÓN E INVESTIGACION EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ONCOLOGIA CMN SIGLO XXI

DR. KARIM DIP BORUNDA
JEFE DEL SERVICIO DE ONCOLOGIA MÉDICA
UMAE HOSPITAL DE ONCOLOGIA CMN SIGLO XXI

DRA. ANA ELENA MARTIN AGUILAR
MEDICO ADCRITO A ONCOLOGÍA MÉDICA Y PROFESOR TÍTULAR DEL CURSO DE
ESPECIALIZACION DE ONCOLOGIA MEDICA
UMAE HOSPITAL DE ONCOLOGIA CMN SIGLO XXI

DR. RAUL ROGELIO TREJO ROSALES
MEDICO ADSCRITO A ONCOLOGÍA MÉDICA
UMAE HOSPITAL DE ONCOLOGIA CMN SIGLO XXI

DRA. CELENE MARITZA PEÑA CAMPOS
MEDICO ADSCRITO A RADIOLOGÍA
UMAE HOSPITAL DE ONCOLOGIA CMN SIGLO XXI

Agradecimientos:

A mí Madre siempre presente en mi vida, en mi mente y en mi corazón, por ser el motivo de este camino, por toda su fuerza para seguir adelante y demostrarme que el amor es lo más importante.

A mi Padre y Hermano por estar presentes en los momentos más difíciles de la vida, por poner su buena voluntad y cariño.

A mis abuelos, que desde niño me dieron tanto amor y me cuidaron siempre, a mis tíos y primos por su apoyo incondicional.

A mi Padre de España, por darme la mejor orientación, por bendecirme y por encomendarme a diario en la Almudena.

A mi amigo mejor amigo que desde siempre ha sido un motivador en este camino, un consejero y un fuerte antídoto contra las caídas en esta aventura.

A mi amiga, conocedora del oído, la nariz y la garganta, por ser sensata, por enseñarme el valor de la lealtad y por compartir conmigo.

A mis amigas, inmunóloga, neuro pediatra y ginecóloga por orientarme en las cosas importantes de la vida.

A mi amiga Oncóloga de Puebla, logramos la rotación en el 5 aquel abril 2021.

A los pacientes que fueron también maestros, por todos esos días en los que juntos luchamos para sobreponernos a las difíciles situaciones, por mostrar fuerza y corazón.

A mis compañeros y hermanos del hospital por dar lo mejor de ellos en cada momento de la residencia, por ser los mejores y demostrarlo ante los demás servicios.

A mis profesores y tutores por ser imprescindibles, por enseñarme de la mejor forma y éticamente, por ser pacientes, por mostrarme el sentido de la medicina.

A mi tutor verpertino y a su esposa por darme su apoyo, por confiar en nuestro proyecto, por darnos la oportunidad de hacer equipo por el aprendizaje, el conocimiento, y la ciencia.

A mi amigo Santi, que mucho me enseñó en este proyecto y que espero de mucho a la ciencia.

A ti que estuviste conmigo antes de imaginarme llegar hasta este punto, gracias **totales**.

Y sobre todo gracias a ti, mi compañera en este camino, por ser parte de mi vida, por confiar en mi, por ser un apoyo incondicional en los días que se tornaron grises, por enseñarme a navegar y por mostrarme la inmensidad del mar desde tus ojos...





INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3602**.
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS **17 CI 09 015 057**
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOÉTICA 09 CEI 022 2017082**

FECHA **Viernes, 28 de enero de 2022**

M.E. Raul Rogelio Trejo Rosales

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE GLIOBLASTOMA MULTIFORME ATENDIDOS EN EL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI: ESTUDIO RETROSPECTIVO OBSERVACIONAL**. que sometió a consideración para evaluación de este Comité, 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 P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2022-3602-004

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Mtro. Rafael Medrano Guzman
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3602

Imprimir

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

ÍNDICE

RESÚMEN	08
DATOS DE LA TESIS	10
ANTECEDENTES.....	12
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	28
JUSTIFICACIÓN.....	29
OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN	
Objetivo principal	30
Objetivos secundarios.....	30
HIPÓTESIS	31
MATERIAL Y METODO	
Diseño de estudio	31
Universo de trabajo	31
Tamaño de la muestra.....	31
Criterios de selección	32
Criterios de inclusión.....	32
Criterios de exclusión	32
Criterios de eliminación	32
Variables de estudio	33
DESCRIPCION DEL ESTUDIO.....	36
ANÁLISIS ESTADÍSTICOS	38
IMPLICACIONES ÉTICAS	39
RECURSOS PARA EL ESTUDIO....	41
Recursos humanos, físicos y financieros	
Recursos experiencia del grupo	

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	43
RESULTADOS.....	44
DISCUSION.....	61
CONCLUSION.....	69
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	71
ANEXOS.....	76
ESCALA DE ESTADO FUNCIONAL.....	76
CRITERIOS DE EVALUACION DE LA ENFERMEDAD.....	77
HOJA DE RECOLECCION DE DATOS.....	78
CARTA DE NO CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	80
CARTA PARA PROTOCOLOS SIN IMPLICACION DE BIOSEGURIDAD.....	81
CARTA DE CONFIDENCIALIDAD.....	82

RESUMEN

Título del Protocolo: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE GLIOBLASTOMA MULTIFORME ATENDIDOS EN EL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI: ESTUDIO RETROSPECTIVO OBSERVACIONAL

Introducción: Los tumores cerebrales son un grupo diverso de neoplasias que surgen de diferentes células dentro del sistema nervioso central (SNC) o de cánceres sistémicos que han hecho metástasis en el SNC. ¹ Los gliomas son el tipo más común de tumores intracraneales primarios, representan el 75% de los tumores cerebrales malignos y de estos, más de la mitad son glioblastomas.²A pesar del tratamiento multimodal se considera un tumor agresivo y con mal pronóstico. ^{3,4}En México hay poca información sobre las características clínicas de los pacientes con esta enfermedad y su evolución con los estándares de tratamiento actuales.

Objetivo: Describir las características clínicas de los pacientes con glioblastoma multiformes tratados en el hospital de oncología CMNSXXI en el periodo de enero 2016 a enero de 2022.

Material y métodos: Se realizó un estudio observacional, analítico de tipo transversal en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, se incluyeron pacientes histológicamente confirmados con GBM, tratados de enero de 2015 a enero de 2022 que acudieron a consulta de Oncología Médica del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI. De todos los pacientes incluidos se obtuvo información de su padecimiento de forma directa en el expediente clínico incluyendo antecedentes personales patológicos, no patológicos, exploración física y estado funcional, recolección de resultados de estudios histopatológicos emitidos por el departamento de patología, resultados de laboratorio en expediente clínico (química sanguínea, biometría hemática, pruebas de función hepática) realizados mediante fotometría y potenciometría. Se recabaron resultados de estudios de imagen en expediente clínico y sistema de imagenología del instituto. Los resultados se obtuvieron mediante estadística descriptiva, medidas de tendencia central y de dispersión.

Análisis estadístico: Se realizó un muestreo no probabilístico de casos consecutivos con diagnóstico confirmado de GBM, Para el análisis se utilizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central y de dispersión de acuerdo a la distribución de cada una de las variables y el método de Kaplan-Meier con log-rank. Se utilizó la regresión de Cox para el análisis multivariado. La significancia estadística se estableció con un valor de $p < 0.05$.

Resultados: Se incluyeron un total de 184 pacientes, 96 eran hombres (52,2%) y 88 mujeres (47,8%); la mediana de edad fue de 56 años (rango 18 - 87). La escala de estado funcional ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0-1 y ≥ 2 representaron el 65,8 y el 34,3 % de la cohorte, respectivamente. Se realizó resección quirúrgica máxima en 172 pacientes (93%). Tras la cirugía o la biopsia, 12 pacientes (6,5%) no recibieron ningún tratamiento oncológico posterior. Se ofreció tratamiento con radioterapia (RT) concomitante con temozolomida (TMZ) a 156 pacientes (84,4%) y RT sola a 16 pacientes (8,7%). La modalidad de RT más utilizada fue el fraccionamiento convencional (60 Gy en 30 fracciones) en el 75% de los casos. Después de la terapia concurrente, 135 (86,5 %) recibieron TMZ adyuvante, de los cuales el 53,4 % recibió ≤ 5 ciclos y el 46,6 % recibió ≥ 6 ciclos. La mediana de supervivencia global de toda la cohorte fue de 20,1 meses (IC del 95 %: 13,3 - 26,9 meses). La supervivencia de los pacientes con TMZ adyuvante fue superior frente a los pacientes que no recibieron tratamiento multimodal completo (26,3 meses frente a 10,5 meses, $p < 0,001$). En el análisis multivariado, la quimioterapia adyuvante fue el único factor independiente con significancia estadística HR 0,18 (IC 95 %, 0,08 a 0,41 [$p < 0,001$]).

Conclusiones: En este estudio retrospectivo, nuestros datos confirman que recibir tratamiento adyuvante con TMZ beneficia a los pacientes con GBM al prolongar la supervivencia general en comparación con aquellos que no reciben tratamiento adyuvante en pacientes con GBM.

Palabras clave: Glioblastoma multiforme, tumor en sistema nervioso central, características clínicas y demográficas en glioblastomas.

DATOS DE LA TESIS**DATOS DEL ALUMNO**

APELLIDO PATERNO	Sánchez
APELLIDO MATERNO	Hernández
NOMBRE	Juan José
TELEFONO	(22) 11 20 1249;(55) 56 27 69 00 ext. 22784
CARRERA	Oncología Médica
CORREO ELECTRÓNICO	jjsh777@hotmail.com
ADSCRIPCIÓN	SERVICIO DE ONCOLOGÍA MEDICA DEL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
2. DATOS DE LOS ASESORES	
APELLIDO PATERNO	Trejo
APELLIDO MATERNO	Rosales
NOMBRE	Raúl Rogelio
TELEFONO	(55) 56 27 69 00 ext. 22784.
OCUPACIÓN	Oncólogo Médico
CORREO ELECTRÓNICO	rexiboro@gmail.com
ADSCRIPCIÓN	SERVICIO DE ONCOLOGÍA MEDICA DEL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
APELLIDO PATERNO	Peña
APELLIDO MATERNO	Campos
NOMBRE	Celene Maritza
TELÉFONO	(55) 56 27 69 00 ext. 22784
OCUPACIÓN	Médico Radiólogo
CORREO ELECTRÓNICO	maritza_pcampos@outlook.com
ADSCRIPCIÓN	SERVICIO DE RADIOLOGÍA DEL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI.

DATOS DE LA TESIS	
Título	<p>“ CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE GLIOBLASTOMA MULTIFORME ATENDIDOS EN EL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI: ESTUDIO RETROSPECTIVO OBSERVACIONAL”</p> <p>GLIOBLASTOMA MULTIFORME TRATAMIENTO EN MEXICANOS.</p> <p>62</p> <p>2022</p> <p>R-2022-3602-004</p>
Subtitulo	
No. de páginas	
Año	
Número de registro	

ANTECEDENTES

Epidemiología

Los tumores cerebrales son un grupo diverso de neoplasias que surgen de diferentes células dentro del sistema nervioso central (SNC) o de cánceres sistémicos que han hecho metástasis en el SNC.¹

Los gliomas son el tipo más común de tumores intracraneales primarios, representan el 75% de los tumores cerebrales malignos y de estos, más de la mitad son glioblastomas, el término glioma hace referencia a la característica histológica similar a las células gliales normales, estos tumores derivan de una célula progenitora multipotencial que se diferencia de manera preferente hacia una línea celular, concretamente en astrocitos, oligodendrocitos y células ependimarias, partiendo de aquí se conoce que cada uno de estos tipos de gliomas tiene un comportamiento clínico y pronóstico muy variable esto se debe a su amplio espectro de agresividad biológica.²

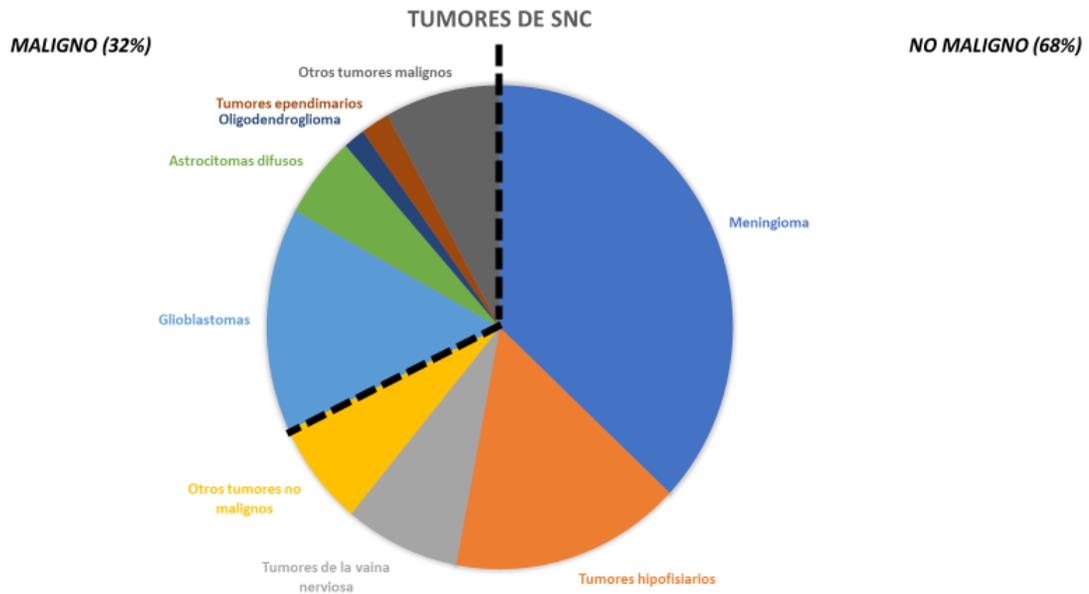


Gráfico de pastel 1. Principales tumores intracraneales tomado de CBTRUS Statistical Report 2012-2016. Neuro Oncol. 2019

El Glioblastoma (GBM) es el tumor cerebral primario maligno más común en adultos, a pesar del tratamiento multimodal con resección quirúrgica, más radiación y quimioterapia concomitante más quimioterapia adyuvante, se considera un tumor cerebral de origen astrocítico maligno agresivo con mal pronóstico.^{3,4}

Se clasifica como un glioma de grado IV de la Organización Mundial de la Salud (OMS) que generalmente es de novo (primario) pero puede surgir de gliomas de grado inferior (secundario).⁵

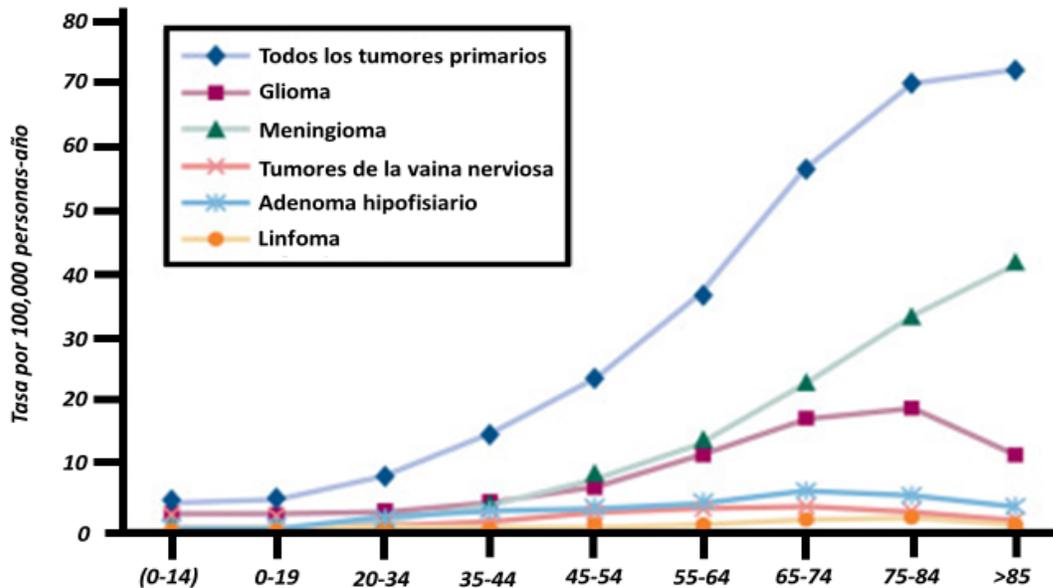
La tasa de incidencia mundial ajustada por edad reportada en el año 2020 por el Globocan de tumores cerebrales y otros tumores del SNC fue de 3.5 por 100,000 habitantes. Las tasas de incidencia por sexo mostraron que en hombres corresponde a 3.9 por 100,000 y en mujeres corresponde a 3.0 por cada 100.000.⁶

En México en el año 2020 se reportaron 3,189 casos nuevos de tumores cerebrales y otros tumores del SNC siendo la décimo octava neoplasia en el país correspondiendo a 1.6% de las neoplasias. La frecuencia de los diferentes tipos y grados de tumores del SNC varían según el grupo de edad, los gliomas son el tipo más común de tumores intracraneales primarios, representan el 75% de los tumores cerebrales malignos y de estos, más de la mitad son glioblastomas.⁷

En México hay muy poca información sobre la frecuencia de acuerdo a la histología, en el año 2020 el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía determinó la frecuencia de tumores de SNC en donde se reportó que los tumores más frecuentes correspondían a los de origen neuroepitelial representando un 33% en particular los astrocitos con un 67%, así mismo en otro estudio presentado por la misma institución sobre la epidemiología de los tumores astrocíticos donde se encontró estos tumores eran más comunes en hombres con

una relación hombre / mujer de 1.46, los tumores astrocíticos más comunes fueron los gliomas de grado IV se conoce que la incidencia de estos tumores aumenta con la edad, los gliomas de grado II y III se presentaban en pacientes de 30 – 34 años y los gliomas de grado I se presentaban en los pacientes de 15 – 19 años de edad.^{7,8}

Respecto a la incidencia máxima en glioblastomas aumenta drásticamente después de los 54 años y alcanza un pico máximo de 15,24 por cada 100,000 habitantes entre los 75 y los 84 años. Conforme al sexo la incidencia es ligeramente mayor en varones con una relación 1.6:1 y de acuerdo con la etnia, la mayor incidencia se hace notar en los pacientes caucásicos.



Gráfica 2. Incidencia relacionada con la edad de tumores intracraneales tomado de CBTRUS Statistical Report 2012-2016. Neuro Oncol. 2019

Los GBM primarios representan el 80% de los GBM y ocurren en pacientes mayores. Los GBM secundarios se desarrollan a partir de un astrocitoma de grado inferior u oligodendrogliomas y se presentan en pacientes más jóvenes (edad media de 45 años).^{3,9}

FACTORES DE RIESGO Y ETIOLOGIA

La gran mayoría de los tumores cerebrales no tienen una causa conocida y hasta la fecha no se han revelado suficiente información con respecto a causas específicas lamentablemente la búsqueda de nueva información de las causas de los tumores cerebrales se complica por muchos factores, principalmente la mortalidad temprana de pacientes con subtipos agresivos.

La radiación ionizante se considera uno de los pocos factores que se ha demostrado que tiene una fuerte asociación con el riesgo de tumores cerebrales, se considera el factor de riesgo exógeno más importante para los tumores cerebrales especialmente asociado a meningiomas y gliomas, el riesgo relativo del desarrollo de un glioma después de la irradiación del cuero cabelludo con dosis bajas (1-6 Gy) utilizada anteriormente para infección por tiña capitis fue de 2,6.^{5,10}

El riesgo de glioma no aumenta por la exposición a teléfonos celulares y otros tipos de campos electromagnéticos, lesiones en la cabeza, alimentos que contienen compuestos N- nitrosos, aspartamo, factores de riesgo ocupacional, pesticidas o la temporada de nacimiento, no se han establecido claramente como factores causales catalogándose como posibles, pero poco clara asociación.

Otros factores de riesgo bien identificadas como causas genéticas debidas a trastornos mendelianos conocidos o síndromes hereditarios, aproximadamente 1-2% de los casos en adultos y el 4% en pacientes pediátricos en general corresponden a menos del 5% de

gliomas. Estos se van a caracterizar principalmente por mutaciones de pérdida de la función en genes supresores de tumores.

Condición	Gen afectado	Lesión SNC	Cromosoma
Síndrome de Li-Fraumeni	TP53	Glioma maligno	17q
Neurofibromatosis tipo 1	NF1	Glioma de vía óptica o tronco encefálico	17q11
Neurofibromatosis tipo 2	NF2	Meningioma	22q12
Síndrome de Von Hippel Lindau	BVS	Hemangioblastoma	3p25
Síndrome de Turcot	APC	Glioblastoma	5q21
Síndrome de Gorlin	PTCH1	Meduloblastoma	9q22.3

Tabla 1. Condiciones genéticas asociadas a tumores intracraneales.

La neurofibromatosis tipo 1 se asocia con una mayor incidencia de astrocitomas pilocíticos (en particular, gliomas de la vía óptica), la neurofibromatosis tipo 2 se asocia con ependimomas espinales y la esclerosis tuberosa se asocia con astrocitomas subependimarios de células gigantes (SEGA). Además, el síndrome de Li-Fraumeni muestra una mayor incidencia de gliomas y el síndrome de Turcot muestra una mayor incidencia de gliomas y meduloblastomas. Hasta la fecha se conoce que la presencia de un pariente de

primer grado con GBM este asociado con un riesgo 2 veces mayor, pero el riesgo absoluto es muy bajo.

DIAGNOSTICO

PRESENTACIÓN CLÍNICA

La presentación clínica del GBM suelen estar relacionados con el aspecto funcional del área afectada del sistema nervioso central.

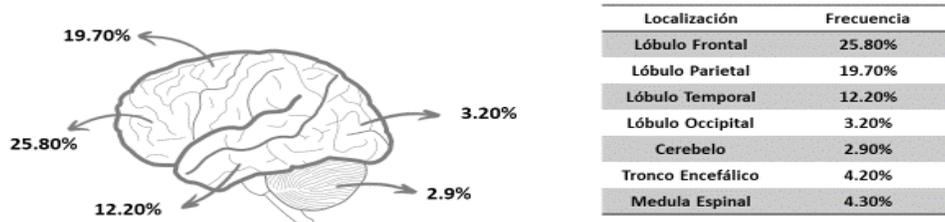


Figura 1. Frecuencia de presentación de la localización anatómica de glioblastoma.

LOCALIZACIÓN

MANIFESTACIÓN

Lóbulo Temporal

Trastornos de la conducta, lenguaje y memoria. Dificultad para reconocer e interpretar sonidos.

Lóbulo Parietal

Dislexia y dificultad para integrar y comprender el lenguaje. Perdida de visión espacial y dificultad para interpretar figuras complejas, perdida de sensibilidad al tacto, temperatura y dolor.

Lóbulo Occipital

Ataxia, alteraciones en el reconocimiento de las personas, déficit y desorientación visual.

Lóbulo Frontal

Apatía y afasia, alteraciones en el comportamiento social, perdida de conciencia, hemiparesia, torpeza en movimientos y alteraciones motoras.

Raíces sensitivas y motoras de médula espinal

Parestesias, Hemiparesias y crisis motoras.

Tabla 2. Presentación clínica de tumores intracraneales de acuerdo con su localización anatómica.

Mediante los mecanismos, infiltración a lo largo de los tractos de fibras nerviosas, desplazamiento del tejido cerebral con producción de edema vasogénico estos pacientes suelen presentar síntomas de aumento de presión intracraneal, que incluyen con la mayor frecuencia cefalea y déficits neurológicos ya sean focales o progresivos. Las convulsiones se llegan a presentar en hasta el 25% de los pacientes y pueden ocurrir en una etapa posterior a la enfermedad en hasta el 50% de los pacientes. ^{4,11,12}

METODOS DE IMAGEN

Ante la sospecha de la existencia de cualquier tumor intracraneal es de suma importancia contar con estudio de imagen dirigido.

La caracterización por métodos de imagen estándar de atención del glioblastoma es la resonancia magnética (IRM), que es un examen ampliamente utilizado en el diagnóstico y manejo postratamiento de pacientes con glioblastoma ya que es una herramienta muy eficaz, no invasiva y no radioactiva que puede proporcionar información muy precisa sobre el tamaño y localización del tumor entre otras características.

Las modalidades básicas de resonancia magnética incluyen las secuencias nativas ponderadas en T1 (T1w) y realizadas con contraste (T1CE), ponderadas en T2 (T2w) y de recuperación de inversión atenuada por líquido T2 (T2-FLAIR), proporcionan información sobre el entorno tumoral.

Hay ciertos casos en los cuales la IRM no está recomendada, principalmente en pacientes que presentan claustrofobia o cuentan con marcapasos cardíaco, en algunos casos no se cuenta con el equipo en centros de atención primaria, cuando este método de estudio no se encuentra disponible la mejor herramienta es realizar una tomografía axial computarizada (TAC).

Una vez confirmado la presencia de glioblastoma se debe proceder a la caracterización genética y molecular, esto con el objetivo de conocer su agresividad y predecir la respuesta a terapia.¹³⁻¹⁵

PATOLOGIA

La caracterización histopatológica y molecular integrada de los gliomas debe ser una práctica estándar.

La clasificación sobre estos tumores según la OMS históricamente se caracterizó por dividir el grado de tumor en IV donde los grados I y II se clasifican como tumores de bajo grado mientras que III y IV se clasifican como tumores de alto grado y esto se determina acorde a las características histopatológicas específicas del tumor las cuales incluyen atipia nuclear, actividad mitótica, proliferación vascular, necrosis, potencial proliferativo, curso clínico y los resultados obtenidos en el tratamiento. En el año 2015 se vio que la clasificación molecular en los gliomas difusos del adulto mostraba un valor pronóstico sobre la supervivencia global más allá de la clasificación y el grado histológico.¹⁶

GRADO I	Tumores circunscritos, de lento crecimiento y bajo potencial de conversión a un tumor de mayor malignidad
GRADO II	Tumores de borde difuso, lento crecimiento y algunos, con tendencia a progresar a tumores de mayor malignidad
GRADO III	Tumores infiltrantes con células atípicas o anaplásicas y mayor número de mitosis
GRADO IV	Tumores de rápido crecimiento con alta tasa mitótica pudiendo presentar vasos de neoformación y áreas de necrosis

Tabla 3. Clasificación de tumores de SNC por la Organización Mundial de la Salud 2007.¹⁷

En el año 2016 esta clasificación fue modificada a partir de la clasificación dada por la OMS en el año 2007, esto con la finalidad de añadir alteraciones genéticas distintivas a la histología clásica ya que puede haber cursos marcadamente diferentes, así como cambios significativos para predecir la respuesta a las terapias y supervivencia, así mismo para guiar el tratamiento.

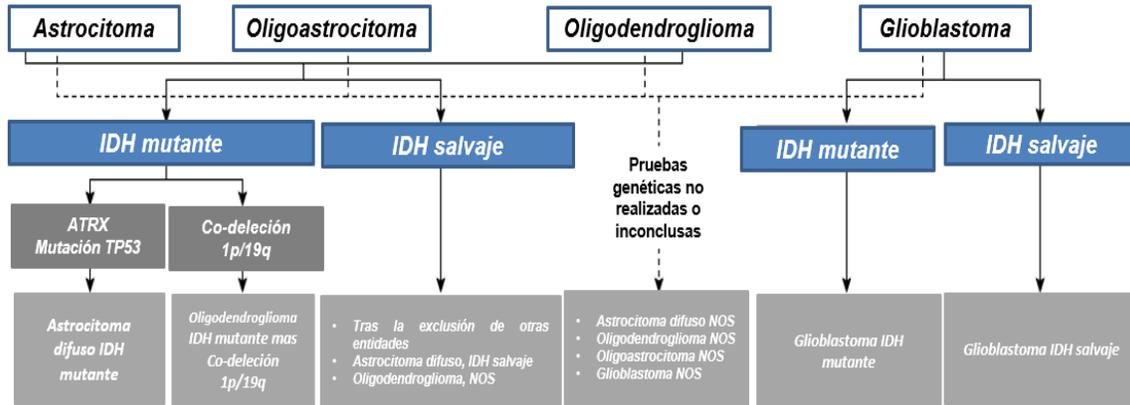


Figura 2. Clasificación de tumores gliales por la Organización Mundial de la Salud 2016.²

TRATAMIENTO

El régimen actual de tratamiento en pacientes con gliomas de alto grado se basa en 3 principios los cuales son, la resección quirúrgica máxima segura, seguida de radioterapia (RT) y temozolomida concomitante (TMZ) y luego TMZ adyuvante.^{11,18}

TRATAMIENTO QUIRURGICO

Los principales objetivos del tratamiento quirúrgico incluyen el benefició del paciente para reducir el efecto de masa que ejercen estos tumores y beneficiar a la mejora de los signos y síntomas neurológicos, preservación de la función neurológica, el obtener tejido para el diagnóstico histopatológico, además el tejido tumoral puede someterse a pruebas genómicas y caracterización molecular, siempre y cuando sea posible una resección quirúrgica máxima.¹⁹

La extensión de la resección tiene limitaciones muy importantes, al abordar a estos pacientes, se conoce que estos tumores son altamente infiltrantes con capacidad de invadir tejido circundante, más allá de los márgenes del tumor visible en neuroimagen, ahora, el tratamiento quirúrgico se basa en las necesidades de cada paciente, así como la localización

y el numero neoplasias, se valora el tipo de técnica neuroquirúrgica que se le va a brindar al paciente ^{11,20}

La biopsia estereotáxica (BET) implementada se trata de un procedimiento de diagnóstico preciso y seguro en pacientes con múltiples lesiones, lesiones focales en áreas no resecables del cerebro, como los ganglios basales o el tálamo. Históricamente se sabe que este procedimiento no es completamente inocuo por lo que Grame F. Woodworth et al. Valoraron el rendimiento diagnóstico y la tasa de morbilidad en entre la biopsia estereotáxica sin marco y basadas en marco, donde se encontró que el rendimiento diagnóstico de la BET era comparable o mejor que el método basado en marco, siendo este de aproximadamente el 90%, respecto a las principales complicaciones dadas por este procedimiento ocurren en el 15% de los casos donde se encontraron principalmente los déficits neurológicos transitorios, hemorragia en el lugar de la biopsia y déficits neurológicos permanentes y muy importante una mortalidad del 1-2% de los pacientes que se someten a este procedimiento.²¹

En el año 2016 se elaboró un metaanálisis basado en 37 estudios y 41,117 pacientes donde Timothy J. Brown et al. Buscaron la asociación entre la extensión de la resección con la supervivencia en glioblastoma, su objetivo se centraba en determinar si una mayor extensión de la resección se asocia con una mayor supervivencia global en 1 a 2 años y una supervivencia libre de progresión de 6 meses a 1 año, donde se quería detallar si la resección total macroscópica en comparación con la resección subtotal o biopsia se asocia con una mayor supervivencia global y supervivencia libre de progresión.

Este metaanálisis demostró una supervivencia global sustancialmente mejorada después de la resección total máxima en comparación con la resección subtotal al año de 61% y 19% a dos años.²²

Para los pacientes con GBM recién diagnosticados, la extensión de la resección máxima equivale a una mejora en la supervivencia global incluso en los niveles más altos de resección. Donde una resección mayor al 78% se asocia a una supervivencia global de 12,5 meses, mayor a 80% 12.8 meses, resección mayor al 90% una sobrevivida de 13.8 meses.²³

La siguiente información nos confirma que el tratamiento inicial de los gliomas de alto grado en lugares accesibles es la resección máxima con preservación de la función neurológica, ahora incluso en una resección quirúrgica máxima la enfermedad microscópica se encuentra presente más allá de los márgenes quirúrgicos y la cirugía por si sola no se considera curativa, por otro lado, se deben tomar en cuenta las limitaciones que derivan del patrón de crecimiento determinado del tumor y su ubicación anatómica ya que los tumores multifocales, profundos o localizados en áreas elocuentes pueden reducir la extensión de la resección o impedir cualquier intento de cirugía más allá de una biopsia.

RADIOTERAPIA Y QUIMIOTERAPIA

La radioterapia definitivamente ocupa un papel integral en el tratamiento de los tumores gliales de alto grado dada su propensión a la recidiva local, este mismo se mantiene como el tratamiento no quirúrgico más eficaz para la mayoría de los pacientes, con o sin el manejo de quimioterapia, la preocupación por el rápido crecimiento después del abordaje quirúrgico ha llevado a la mayoría de los centros de referencia donde se atienden estos pacientes a recomendar un intervalo de tiempo para iniciar la radioterapia de 28 días a 42 días después del procedimiento quirúrgico.

Las consideraciones para establecer la radioterapia postquirúrgica temprana son basadas en la biología agresiva de los tumores gliales de alto grado considerado a su vez uno de los cánceres sólidos más agresivos, de más rápido crecimiento con un tiempo de duplicación celular predecible de 17 días.¹⁶

La RT de campo involucrado se considera el enfoque estándar en pacientes con gliomas de alto grado. La justificación para limitar el campo de RT se basa en la observación de que el glioma de alto grado recurrente después de la RT holocraneana se desarrolla dentro de los 2 cm del sitio del tumor original en el 80 al 90 por ciento de los casos, mientras que menos del 10 por ciento son multifocales.^{11,24}

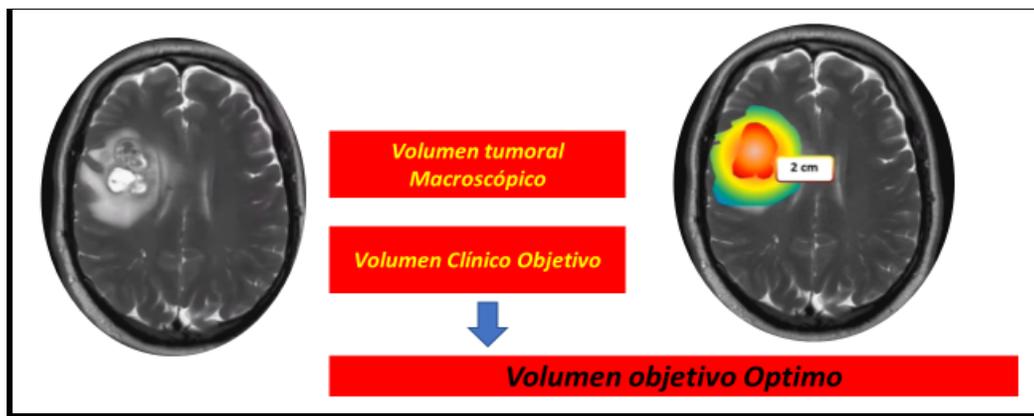


Figura 3. Planificación de la radiación de glioblastoma.²⁵

Para abarcar las células tumorales infiltrantes, la dosis de RT (típicamente 60 Gy) generalmente se administra al tumor más un margen de tejido aparentemente normal radiográficamente. Este se define por la anomalía de la IRM ponderada en T2 con un margen de 1,0 a 2,0 cm.²⁴

Si el volumen de realce de contraste T1 se usa para la planificación de la radiación, este suele ser un subconjunto del tumor definido en T2, y a menudo se usa un margen de 2.0 a 2.5 cm para definir el volumen objetivo a tratar a 60 Gy.^{26,27}

La temozolomida es un fármaco que funciona modificando el ADN o el ARN mediante la adición de grupos metilo (alquilación) a la guanina en los sitios N7 y O6 y a la adenina en el sitio O3.

A un pH superior a 7, se hidroliza espontáneamente a su forma activa, que es el mismo metabolito activo (MTIC). Su novedad proviene del hecho de que es un agente alquilante

biodisponible por vía oral capaz de atravesar la barrera hematoencefálica debido a su naturaleza lipofílica.²⁸

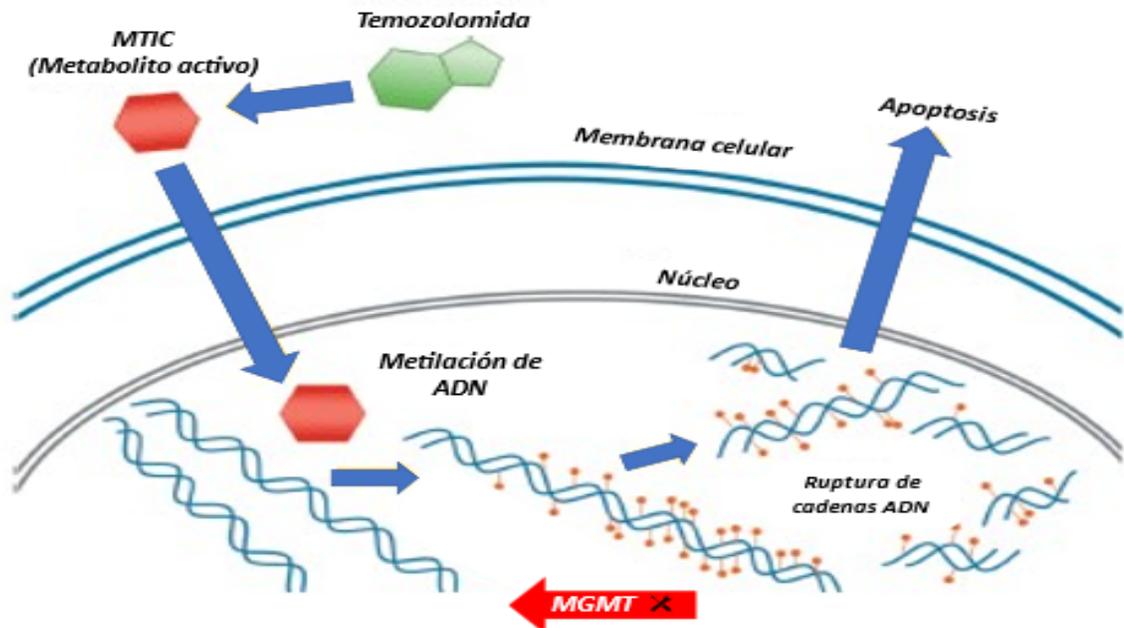


Figura 4. Mecanismo de acción del quimioterápico temozolomida^{28,29}

La eficacia del tratamiento concomitante y adyuvante con el agente alquilante oral temozolomida en adultos glioblastoma diagnosticado y confirmado histológicamente se reveló en un ensayo abierto de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento de Cáncer / Instituto Nacional de Cáncer de Canadá (EORTC / NCIC) en el que 573 pacientes de 18 a 70 años, la mediana de edad fue de 56 años y el 84% de los pacientes se había sometido a una cirugía citorrreductora fueron asignados aleatoriamente para recibir radioterapia sola o radioterapia más temozolomida diaria concomitante seguida de seis ciclos mensuales de temozolomida adyuvante. Con una mediana de seguimiento de más de cinco años, la adición de temozolomida a la radiación mejoró la mediana de supervivencia global en comparación con la radiación únicamente 14,6 frente a 12,1 meses. Con un seguimiento a largo plazo, la supervivencia siguió siendo superior en el grupo de temozolomida a los dos años (27 frente al 11 por ciento) y los cinco años (10 frente al 2 por ciento). El esquema proporcionado en este estudio se basó en la administración por vía oral de una dosis de 75 mg / m² / d durante 6 semanas de radiación fraccionada, seguido de seis

ciclos de temozolomida adyuvante a a 150 mg / m² /d hasta 200 mg / m² /d en los días 1 a 5 de un ciclo de 28 días.^{18,30}

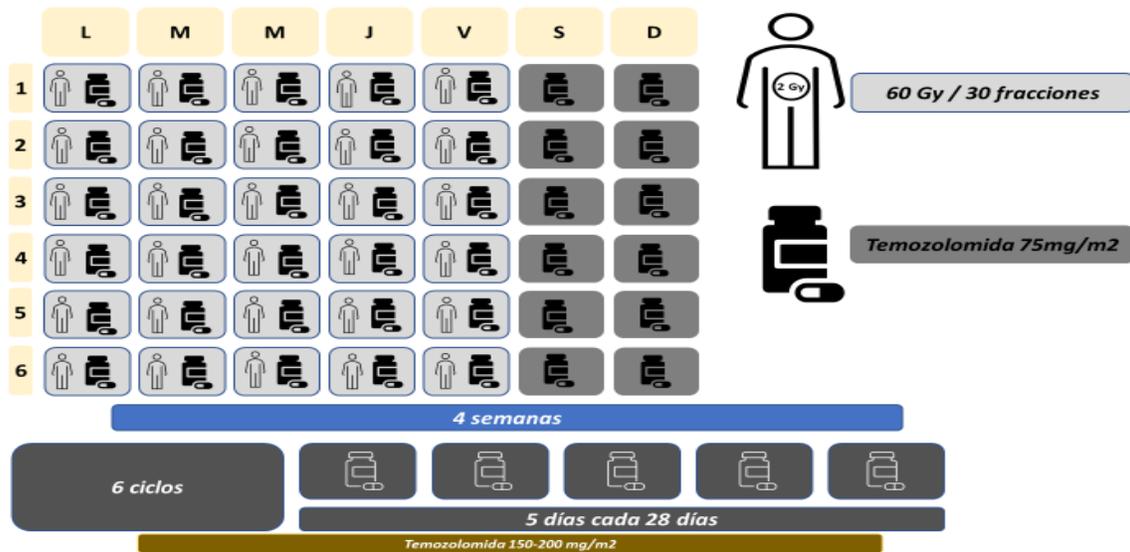


Figura 5. Esquema de tratamiento de radio quimioterapia concomitante más quimioterapia adyuvante^{11,18}

PRONÓSTICO

La estimación en el pronóstico de los pacientes con glioblastoma es muy baja, solo un porcentaje bajo que padecen este tumor que es de alrededor del 5% de pacientes a los 5 años del diagnóstico se encuentran vivos.¹⁹

La edad del paciente y el grado de resección son de los factores pronósticos más importantes, dentro de los mismos también se encuentran el estado funcional del paciente, esto se mide a través de escalas, en estas se encuentra el Eastern Cooperative Group (ECOG), índice de Karnofsky, Performance Status.

Otro factor que hay que tener en cuenta que influye en el pronóstico de los pacientes es la valoración del estado cognitivo mediante la prueba MMSE (*MiniMental Status Examination*), en base a dichos factores ya comentados, se creó una clasificación pronostica denominada RPA (Recursive Portioning Analysis) que fue modificada por la EORTC y validada para el tratamiento estándar con radioterapia más temozolomida.^{31,32}

Clasificación pronóstica de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC)

GRUPO	CARACTERISTICAS	SUPERVIVENCIA
III	Edad <50 años, estatus funcional 0	17 meses
IV	Edad < 50 años, estatus funcional 1-2 o edad >50 años, resección completa o subtotal, examen mini-mental >27	15 meses
V	Edad >50 años, solo biopsia, examen mini-mental <27	10 meses

Tabla 4. Clasificación pronóstica EORTC

En el año 2017 Ashish H Shah et al. Publicaron un estudio retrospectivo donde realizan una valoración de la relación entre el origen étnico conformado por 140 pacientes, el estudio reportó que en la población blanca la supervivencia global fue de 24,3 meses, en comparación con los adultos hispanos que tenían 13,0 meses, 20,20 meses en pacientes negros y 13,8 meses en adultos mayores. Aunque en pacientes latinos las comorbilidades como Diabetes Mellitus e Hipertensión arterial Sistémica fueron significativamente más prevalentes que en pacientes de raza blanca, esto nos habla de que los adultos hispanos pueden tener una supervivencia menor en comparación con la población blanca siendo esta misma la de mayor incidencia.³³

En el año 2021 se publicó un estudio por parte del Dr. Ryan M. McCormack et al. comprendió el Registro de Cáncer de Texas de 4134 y las instituciones de referencia ubicadas en EE. UU de 254 y México elaborado en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía de

47. Los resultados primarios incluyen SG y SLP donde evaluaban diferencias oncogénicas atribuibles a la etnia siendo esta IDH donde se encontró mutaciones IDH2 que tenían mayor prevalencia en la población mexicana, aunque su presencia se correlaciona con una supervivencia prolongada, no se encontró un beneficio en la SG global de estos pacientes.³⁴

Hace algunos años se han encontrado algunos otros factores los cuales influyen en la supervivencia global como lo son el estado funcional y la presencia de la mutación de los oncogenes IDH1/IDH2 y la metilación del promotor MGMT.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

De los tumores de alto grado del sistema nervioso central, específicamente el glioblastoma es el tumor primario maligno más común, se caracterizan por ser tumores extremadamente infiltrativos y por presentar una elevada morbimortalidad, estos se presentan con mayor incidencia en países desarrollados, por lo que la información existente y la información obtenida respecto a el perfil clínico y molecular junto con el pronóstico de los pacientes es proveniente de los centros oncológicos de primer mundo.

En el país existe muy poca información sobre las características clínicas y demográficas de los pacientes con glioblastoma. En nuestro país, la información sobre el estado funcional al inicio de tratamiento, la frecuencia con que reciben el tratamiento estándar según el régimen Stupp, es nula. No se cuentan con datos a gran escala que describan el estado actual de los resultados del tratamiento con quimioterapia y radioterapia concomitantes con Temozolomida seguido de Temozolomida adyuvante por 6 ciclos, el actual estándar de tratamiento.

Por lo tanto, se plantea la siguiente pregunta:

¿Cuáles son las características clínicas y demográficas de los pacientes con diagnóstico de glioblastoma multiforme atendidos en el Hospital de Oncología, de Centro Médico Nacional Siglo XXI?

JUSTIFICACIÓN

El glioblastoma multiforme es un tumor cerebral común y agresivo. A pesar del tratamiento multimodal se considera con mal pronóstico. En nuestro país y en América latina hay poca información sobre las características clínicas de los pacientes con esta enfermedad y su evolución con los estándares de tratamiento actuales.

Las fuentes de información mas importantes proviene exclusivamente de países anglosajones y desarrollados, lo cual limita su aplicabilidad a nuestra población. Este estudio permite conocer la enfermedad en nuestra medio, lo cual ayuda a proporcionar a nuestros pacientes mejores y oportunos algoritmos de atención.

Por lo tanto, la identificación de las características clínicas, demográficas y la observación de la evolución en los patrones de tratamiento de esta entidad en nuestra población ayuda a orientar la práctica clínica en nuestro medio, lo cual beneficia al paciente y permite optimizar guías clínicas y estandarizar su tratamiento.

Siendo el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional siglo XXI , un hospital de tercer nivel de atención, donde se refieren, se concentran y se tratan de manera multi disciplinaria este tipo de tumores es el lugar ideal para la realización de este estudio, obteniendo valiosa información de pacientes mexicanos que puede compararse de manera global.

Tomando en cuenta los anteriores puntos se requiere de estudios que representen estadísticas propias y así mismo valorar la relación del perfil clínico así como el resultado sobre la sobrevida global y sobrevida libre de progresión de estos.

OBJETIVOS

Objetivo Primario:

Describir las características clínicas de los pacientes con glioblastoma multiformes tratados en el hospital de oncología CMNSXXI en el periodo de enero 2016 a enero de 2021.

Objetivos Secundarios:

1.- Describir el porcentaje de pacientes que recibe quimio radioterapia, seguido de seis meses de temozolamida adyuvante en el Hospital de Oncología CMNSXXI.

2.- Describir la frecuencia de pacientes que reciben radioterapia - quimioterapia y radioterapia como monoterapia en el Hospital de Oncología CMNSXXI.

3.- Describir la frecuencia de pacientes que reciben hipo fraccionamiento y temozolamida adyuvantes en el Hospital de Oncología CMNSXXI.

4.- Describir el estado funcional al momento del diagnóstico en pacientes con diagnóstico de glioblastoma en el Hospital de Oncología CMNSXXI.

5.- Describir la supervivencia global de los pacientes tratados en el Hospital de Oncología CMNSXXI.

6.- Describir la supervivencia libre de progresión de los pacientes tratados en el Hospital de Oncología CMNSXXI.

HIPÓTESIS

Se trata de un estudio descriptivo de las características clínicas y demográficas de los pacientes con diagnóstico de glioblastoma multiforme, motivo por el cual no se generará hipótesis.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Tipo de Estudio

Por el control de la maniobra: observacional

Por el número de mediciones: transversal

Por la temporalidad del fenómeno y la fuente de información: retrospectivo

Por la naturaleza del estudio: clínico

CARACTERÍSTICAS DEL SITIO DONDE SE REALIZARÁ EL ESTUDIO

El estudio se realizó en el servicio de Oncología Médica del Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Universo

Pacientes diagnosticados con GBM del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, entre en el periodo comprendido de enero de 2016 a enero de 2021.

Muestra

Todos los pacientes con diagnóstico de GBM del servicio de Oncología Médica del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI en el periodo comprendido de enero de 2016 a enero de 2021 y que cumplan con los criterios de inclusión y no tengan algún criterio de exclusión.

Tamaño de la Muestra

Pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico de GBM referidos de cualquier nivel de

atención y de cualquier hospital del Instituto Mexicano del Seguro social que son atendidos en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI en el periodo comprendido de enero de 2016 a enero de 2021.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de Inclusión:

Pacientes que cumplen los siguientes criterios al momento del enrolamiento.

1. Pacientes de 18 años o mayores
2. Tumor de sistema nervioso central de alto grado tipo glioblastoma
3. Confirmación con reporte de histopatología
4. Cualquier desempeño de Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG).
5. Pacientes asignados por el médico tratante a terapia estándar

Criterios de Exclusión

1. Pacientes con diagnóstico histológico de un tumor de SNC de origen glial grado III
2. Pacientes sin confirmación diagnóstica de glioblastoma por medio de un reporte histopatológico.

Criterios de Eliminación

1. Falta de información en expediente que imposibilite reunir las variables clínicas.

Tabla 5. Variables incluidas en el estudio.			
VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE	ESCALA
EDAD	Tiempo que ha vivido una persona contando desde su nacimiento.	Cuantitativa Discreta	Edad en años
SEXO	Características fenotípicas del individuo	Cualitativa Ordinal	Masculino / Femenino
COMORBILIDADES	Trastornos o enfermedades que ocurren en una misma persona	Cualitativa dicotómica	Si / No
TIPO DE COMORBILIDAD	Trastornos o enfermedades que ocurren en una misma persona	Cualitativa Ordinal	Diabetes Mellitus 2/ Hipertensión arterial sistémica / Otro
TABAQUISMO	Habito de consumo de tabaco	Cualitativa dicotómica	Si / No
INDICE TABAQUICO	índice tabáquico expresado por el número de cigarrillos fumados por día por el total de años fumando entre 20	Cuantitativa Discreta	Número Absoluto
ETILISMO	Enfermedad causada por el consumo abusivo de bebidas alcohólicas y por la adicción que crea este habito	Cualitativa dicotómica	Si / No
SINTOMAS INICIALES	Alteración de la homeostasis del organismo la cual pone de manifiesto la existencia de una enfermedad y sirve para determinar su naturaleza.	Cualitativa Nominal	Cefalea / Convulsión / Hemiparesia / Otro
METODO DE DETECCIÓN	Técnica de imagen utilizada para detectar la lesión tumoral.	Cualitativa dicotómica	TAC / IRM
HISTOLOGIA	Características morfológicas e histopatológicas del tumor glial	Cualitativa nominal	Oligodendroglioma anaplásico / Astrocitoma anaplásico / Glioblastoma

GRADO	Composición, estructura y las características de la neoplasia de origen glial clasificado según la Organización Mundial de la Salud	Cualitativa Ordinal	Grado I Grado II Grado III Grado IV
LOCALIZACIÓN DEL TUMOR	Determinación del lugar del SNC en el cual se encuentra la lesión neoplásica	Cualitativa Nominal	Hemisferio Izquierdo Hemisferio derecho Tallo Cerebral
LOCALIZACIÓN DEL LOBULO AFECTADO	Determinación del lóbulo encefálico en el cual se halla la lesión neoplásica intraaxial.	Cualitativa Nominal	Frontal Temporal Parietal Occipital Otro
TRATAMIENTO CON RADIOTERAPIA	Uso de radiación de alta energía para tratar lesiones tumorales	Cualitativa dicotómica	Si / No
DOSIS DE RADIOTERAPIA	Medida de exposición a radiación de alta energía medida en Greys	Cuantitativa Discreta	
TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA	Fármacos para destruir las células cancerosas evitando que crezcan y se continúen dividiendo	Cualitativa dicotómica	Si / No
CICLOS DE QUIMIOTERAPIA ADMINISTRADOS	Numero de ciclos administrados de quimioterápico	Cuantitativa discreta	

Tabla 5. Variables incluidas en el estudio.

1. Supervivencia libre de progresión:

-Definición conceptual: periodo de tiempo entre el inicio de tratamiento hasta la fecha de progresión clínica o radiológica o la muerte por cualquier causa⁴⁰

-Definición operacional: número de meses entre el inicio de tratamiento y la progresión clínica o radiológica o la muerte por cualquier causa.

-Tipo de variable: cuantitativa continua

-Escala y unidad de medición: número de meses

1. Progresión de la enfermedad

-Definición conceptual: Incremento de igual o >20% de la suma de los diámetros de enfermedad medible e igual o >5 mm de incremento absoluto de los diámetros durante o posterior al culminar el tratamiento.

-Tipo de variable: cuantitativa dicotómica.

-Escala y unidad de medición: presente o ausente.

2. Supervivencia global

-Definición conceptual: Tiempo de sobrevivencia durante un periodo determinado que inicia desde el momento del diagnóstico histológico y termina en la fecha del fallecimiento por cualquier causa.

-Tipo de variable: cuantitativa continua.

-Escala y unidad de medición: número de meses

DESCRIPCION DEL ESTUDIO

Se solicitó la revisión y aprobación del estudio por parte del Comité local de ética e investigación. El Hospital de Oncología es un hospital de tercer nivel que realiza el diagnóstico de tumores de sistema nervioso central del tipo glioblastoma. Esto es a través de resección quirúrgica máxima, biopsia, imagen por resonancia magnética o tomografía computarizada.

Se realizó una búsqueda de los casos de pacientes con diagnóstico de glioblastoma atendidos en el periodo de enero de 2016- enero de 2022 en el archivo físico y electrónico.

INFORMACIÓN CLÍNICA

Se recabó la información sobre todos los pacientes donde se incluye las características demográficas, la historia médica/oncológica, la información clínica la información del reporte de patología.

La información que se recolectó de cada paciente fueron:

1. Factores demográficos: Sexo, Edad, Historial de tabaquismo, índice tabáquico, Historial de etilismo.
2. Historia médica/oncológica: Incluye la fecha del diagnóstico, histología (Glioblastoma), manifestaciones clínicas, localización del tumor de acuerdo con el hemisferio y lóbulo afectado.
3. Fecha de cirugía, tratamiento con radioterapia y dosis, presencia de recurrencia.
4. Los tratamientos sistémicos utilizados a considerar son: Quimioterapia.

INFORMACIÓN DE IMAGEN

La medición de la respuesta y progresión del tumor fue realizada por la Dra. Celene Maritza Peña Campos quien es Adscrita al Servicio de Radiología e Imagen del Hospital de Oncología CMNSXXI, quien cuenta con amplia experiencia en el uso de RANO.

El protocolo de seguimiento radiológico en el hospital de oncología de CMNSXXI consiste en realizar estudios de resonancia magnética contrastada siempre y cuando lo permita la función renal cada 8 a 12 semanas o con anterioridad si lo amerita la condición clínica.

DATOS BASALES, DE SEGURIDAD Y DE VALORACIÓN

DATOS BASALES

Se recolectaron los datos basales de cada paciente al momento del enrolamiento y se incluyeron los datos recolectados del centro y registros médicos. Los datos demográficos basales se recolecton de cada paciente al momento del enrolamiento.

DATOS DE SEGURIDAD

No se prevé ningún informe de ningún tipo de eventos adversos en este estudio debido al diseño no intervencionista observacional de este protocolo.

DATOS DE MEDICIÓN DE DESENLACES

El criterio de valoración primaria es la descripción de las características clínicas.

Los criterios de valoración secundaria incluyeron la mediana de supervivencia global y la supervivencia libre de progresión, los datos demográficos, la historia medica / oncológica se recolectanron al inicio del estudio.

Los datos clínicos se capturaron al inicio del estudio, la supervivencia global se definió desde la fecha de diagnóstico histológico, hasta la muerte por cualquier causa.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Se utilizará estadística descriptiva con porcentajes y frecuencias para describir la distribución, las características clínicas de los pacientes y el tipo de tratamiento utilizado. Se realizará prueba de normalidad para determinar el tipo de distribución de datos. El análisis univariado de las variables continuas se describirán de acuerdo con su distribución (promedio +/- desviación estándar, mediana y percentiles), las variables cualitativas se expresarán como frecuencias y porcentajes. Se realizará posteriormente una comparación entre las medias de las tasas de respuesta entre los grupos de pacientes clasificados según los índices en estudio con la prueba de Chi cuadrada. Se considerará estadísticamente significativo un nivel de confianza del 95% con un valor $p < 0.05$. Para el análisis se utilizará el software SPSS versión 25.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA).

Supervivencia global y supervivencia libre de progresión.

La supervivencia global y la supervivencia libre de progresión se estimarán utilizando el método de Kaplan-Meier. Para el cálculo de la supervivencia global se tomarán en cuenta la fecha de diagnóstico histológico y la fecha de muerte por cualquier causa.

Por otra parte, para la supervivencia libre de progresión, se tomará en cuenta la fecha de inicio de tratamiento sistémico y la fecha de progresión radiológica. Los datos de pacientes sin progresión de la enfermedad o que no cuenten con seguimiento en el expediente serán censurados en el momento de la última imagen del tumor para estimar la supervivencia libre de progresión.

Los datos de pacientes que se documente en el expediente con el estatus de vivos sin evidencia de progresión de la enfermedad serán censurados en el momento de la última

evaluación radiográfica que muestre respuesta.

Para la asociación de variables con los tiempos de supervivencia, se construirá un modelo multivariante utilizando el método de riesgos proporcionales de Cox, utilizando la prueba de Schoenfeld para evaluar el supuesto de proporcionalidad de riesgos previo a la construcción del modelo. Para analizar la presencia de colinealidad en el modelo se utilizará el factor de inflación de varianza, mediante uso de pseudo-R² del modelo de acuerdo a lo descrito por O'Quigley.

Se reportará el *Hazard Ratio* (HR) y su intervalo de confianza (IC) de 95 % a partir del modelo estratificado de Cox.

IMPLICACIONES ÉTICAS

El presente estudio y los procedimientos propuestos se apegaron al Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la Salud, así como con la declaración de Helsinki y sus enmiendas de acuerdo con los siguientes apartados.

Riesgo de la investigación

Al tratarse de un estudio retrospectivo descriptivo, se consideró un estudio sin riesgo; y se salvaguardó la confidencialidad y privacidad de los pacientes como lo estableció en la Ley general de Salud y de la normativa institucional. La información recabada del archivo clínico y base de datos estuvo resguardada por el Dr. Raúl Rogelio Trejo Rosales. En ningún momento se divulgó el nombre de los pacientes.

Solo el equipo de investigación tuvo acceso a la información fue tratada con la confidencialidad necesaria de acuerdo con los principios de bioética vigentes consignados en la Ley General de Salud y la Declaración de Helsinki.

Beneficios

El éxito del estudio ayudará potencialmente a impactar en el mejor conocimiento sobre el patrón clínico de pacientes mexicanos con diagnóstico de glioblastoma y ayudará a comparar estos resultados con los publicados en otros estudios extranjeros.

Balance Riesgo Beneficio

No existe beneficio directo para los pacientes que serán incluidos en el estudio. El resultado de este estudio brinda información clínica. Por estos motivos, el balance del estudio se inclina al beneficio.

Consentimiento Informado

Dada la naturaleza retrospectiva del estudio se solicitará anuencia de la no necesidad de consentimiento informado al presente estudio.

Confidencialidad

Los investigadores se comprometieron a resguardar los datos obtenidos de los sujetos de investigación (datos clínicos y demográficos, resultados de estudio de imagen y patología) y que todos fueran anónimos, las hojas de recolección de datos fueron identificadas con un folio numérico consecutivo que correspondió con los datos que pudieron identificar al sujeto de estudio y solo el equipo de investigación tuvo acceso a los mismos. Toda la información fue tratada con la confidencialidad necesaria de acuerdo con los principios de bioética vigentes consignados por la Ley General de Salud y la Declaración de Helsinki.

CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD

El presente estudio tuvo un carácter descriptivo de las características clínicas y demográficas de los pacientes con glioblastoma multiforme del hospital de oncología del CMNSXXI y no implica la manipulación de órganos, tejidos y cadáveres humanos, no tiene implicaciones de bioseguridad.

RECURSOS PARA EL ESTUDIO

RECURSOS HUMANOS, FISICOS Y FINANCIEROS.

Nuestra institución realizó el abordaje diagnóstico de los pacientes con glioblastoma multiforme. Los tratamientos subsecuentes, como radioterapia y quimioterapia también estuvieron disponibles en nuestra institución. El Centro Médico Nacional Siglo XXI es un centro de referencia nacional para la atención de pacientes con glioblastoma. Se atienden en promedio 1 a 2 casos nuevos de glioblastoma por semana.

HUMANOS

Investigador principal. El Dr. Rogelio Trejo se encargó de la valoración inicial de los pacientes, de la programación de las citas subsecuentes, así como de arribar la información clínica en la plataforma electrónica.

La Dra. Celene Maritza Peña Campos Ocampo se encargó de la revisión de los estudios de imagen de pacientes con glioblastoma.

El Dr. Juan José Sánchez Hernández se encargó de todas las fases del estudio, desde el diseño del estudio, recabar información, análisis de variables e interpretación de resultados.

EXPERIENCIA DEL GRUPO

El Dr. Rogelio Trejo es Oncólogo Médico. Ha participado previamente en otros estudios retrospectivos. Actualmente participa en un estudio prospectivo aleatorizado. Es investigador asociado B en el Instituto Mexicano del Seguro Social. Es el encargado de la consulta de Oncología Médica de cabeza y cuello.

La Dra. Celene Maritza Peña Campos es médico adscrito de radiología e imagen. Tiene experiencia en interpretación de tomografía de cabeza y cuello. Tiene experiencia en estudios retrospectivos previos.

El Dr. Juan José Sánchez Hernández es médico residente de tercer año de oncología médica. Tiene amplia experiencia en el manejo con quimioterapia concomitante y adyuvante de pacientes con diagnóstico glioblastoma multiforme.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDADES	2021				2022	
	JUN - JUL	AGO - SEP	OCT - NOV	DICIEMBRE	ENERO - FEBRERO	MAR - ABRIL
RECOPIACIÓN BIBLIOGRAFICA						
ELABORACIÓN DE PROTOCOLO						
APROBACIÓN POR COMITÉ DE ETICA						
APROBACIÓN POR COMITÉ NACIONAL DE INVESTIGACIÓN						
RECOLECCIÓN DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE GLIOBLASTOMA						
CAPTURA DE LA INFORMACIÓN						
ANÁLISIS Y ELABORACIÓN DE GRÁFICAS DE RESULTADOS						
REDACCIÓN DE DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES						

Tabla 6. Cronograma de actividades

RESULTADOS

Se revisaron las hojas diarias de la consulta externa del servicio de oncología médica del turno vespertino para localizar pacientes con diagnóstico de GBM, en un periodo de tiempo de enero de 2016 hasta enero de 2021, obteniéndose un total de 193 casos, mismos de los cuales se recuperaron 191 expedientes, corroborándose el diagnóstico de glioblastoma multiforme(GBM) en 184 casos, de éstos, todos los pacientes tenían en expediente clínico las variables necesarias para la inclusión, ninguno fue eliminado. Se incluyeron los 184 pacientes en nuestro estudio de los cuales fueron 96 hombres y 88 mujeres. (Figura 6).

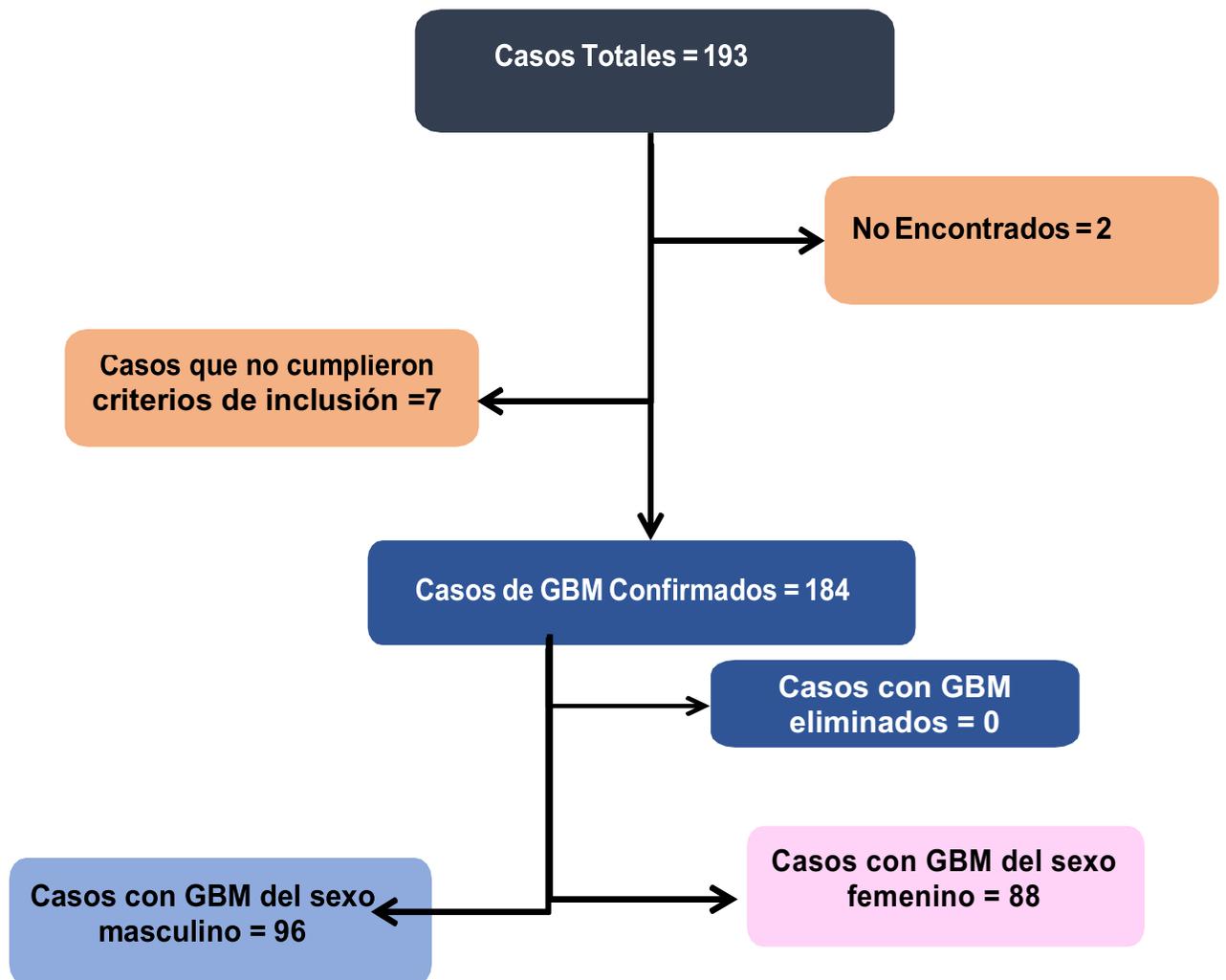
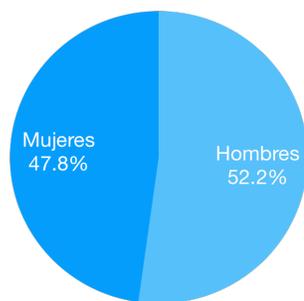


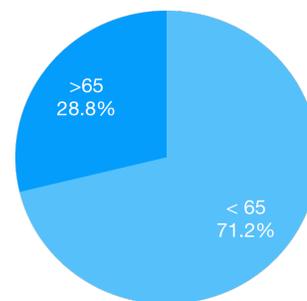
Figura 6. Selección de casos.

El estudio estadístico se realizó mediante el programa “IBM SPSS Statistics V.25”. Respecto al análisis de variables, fueron analizadas tanto de forma grupal como por subgrupo clínico. Aquellas de tipo cuantitativo fueron sometidas a pruebas de normalidad (Komogorov- Smirnov y Shapiro-Wilk) con la intención de identificar su distribución normal o anormal, para definir las medidas de tendencia central y dispersión a utilizarse. Para aquellas con distribución normal se utilizó como medida de distribución central la media y como medida de dispersión la desviación estándar, en el caso de las variables con distribución anormal se tomó a la mediana y los rangos mínimo y máximo, respectivamente. Para las variables cualitativas se realizaron determinaciones de frecuencias refiriéndose con los porcentajes y valores de “n”.

Se incluyeron un total de 184 pacientes, 96 eran hombres (52,2%) y 88 mujeres (47,8%) (**gráfica 3**); la mediana de edad fue de 56 años (rango 18 - 87), los menores de 65 años fueron 131 pacientes (71.2 %) y los mayores de 65 años fueron 53 (28.8 %) (**gráfica 4**).

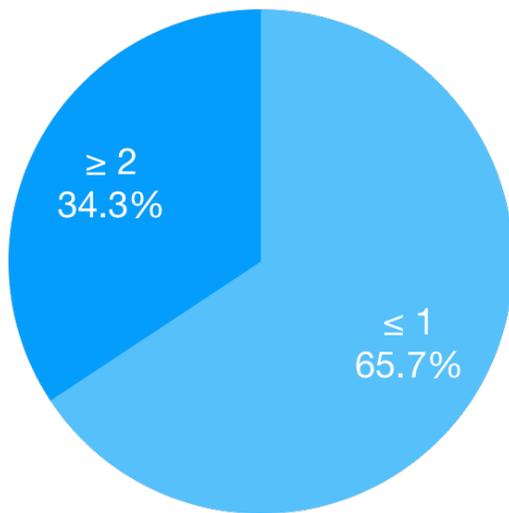


Gráfica de pastel 3. Distribución de acuerdo a sexo de los pacientes con diagnóstico de GBM, en un hospital de tercer nivel de enero de 2016 a enero de 2021. Se indica en porcentaje.

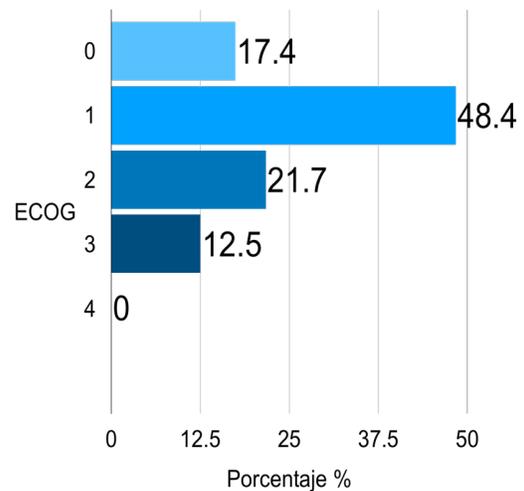


Gráfica de pastel 4. Distribución de acuerdo a edad en pacientes con diagnóstico de GBM, en un hospital de tercer nivel de enero de 2016 a enero de 2021. Se indica en porcentaje.

La escala de estado funcional ECOG 0-1 y ≥ 2 representaron el 65.7 (n=121) % y el 34.3 % (n=63) de la cohorte, respectivamente (**gráfica 5**). Se representa en la gráfica 6, los subgrupos y porcentaje correspondiente al estado funcional al momento del diagnóstico. (**gráfica 6**).



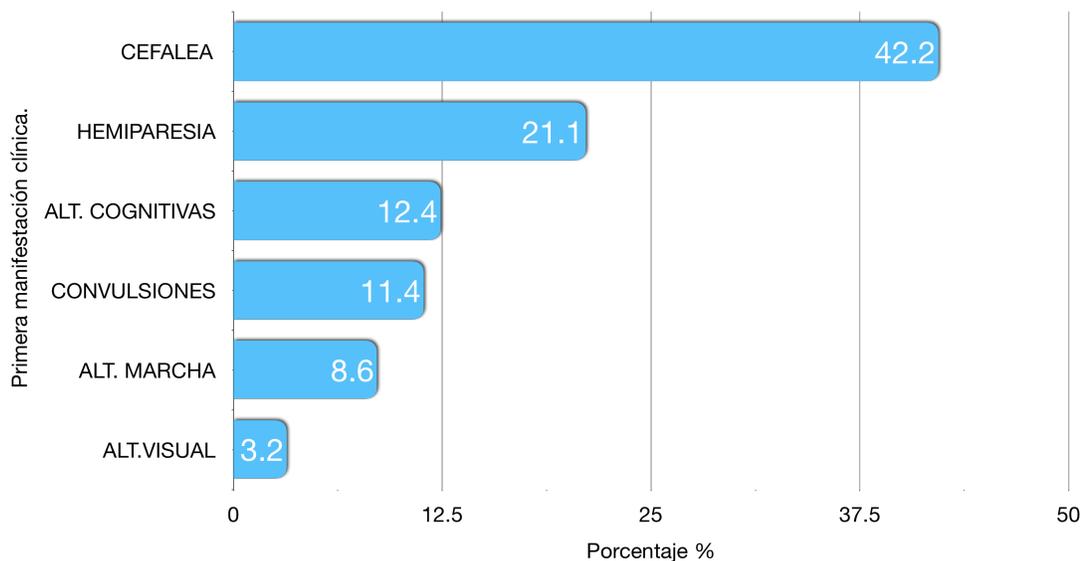
Gráfica de pastel 5. Distribución de acuerdo a ECOG (0-1 y ≥ 2), de los pacientes con GBM, en un hospital de tercer nivel de enero de 2016 a enero de 2021. Se indica en porcentaje.



Gráfica 6. Distribución desglosada de acuerdo a ECOG, de los pacientes con GBM, en un hospital de tercer nivel de enero de 2016 a enero de 2021. Se indica en porcentaje.

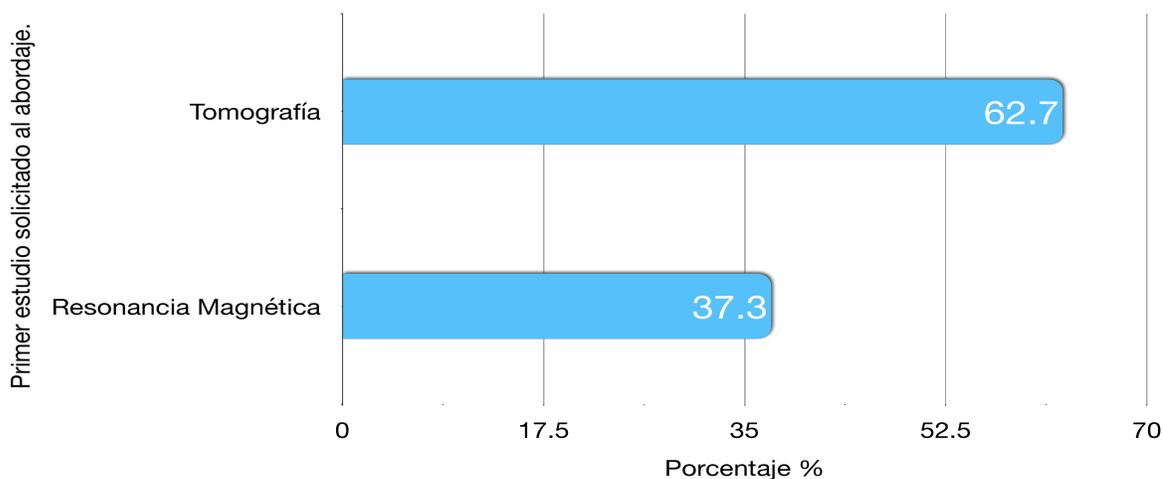
En los pacientes incluidos en este estudio se encontraron antecedentes de etilismo en 50 pacientes (27%) y tabaquismo en 37 pacientes (20%) refiriéndose como exfumadores 9 pacientes (4.9%). Del total de pacientes se encontraron 77 pacientes con comorbilidades (41.6%), de las cuales Diabetes mellitus tipo 2 representó el primer lugar con un 14.6% (n= 27), la hipertensión arterial sistémica el segundo lugar con un 14.1% (n=26), y pacientes con ambos padecimientos fueron el 4.9% (n=9).

En cuanto a las características de presentación inicial de la enfermedad se encontró que la cefalea fue el síntoma más frecuentemente presentado, en un total de 78 pacientes con un porcentaje del 42.2%, seguido de hemiparesia corporal en 39 pacientes (21.1%), las alteraciones cognitivas se representaron de manera inicial en 23 individuos (12.4%); las convulsiones estuvieron presentes como primera manifestación en 21 pacientes (11.4%), alteraciones en la marcha en 16 pacientes (8.6%) y alteraciones en la agudeza visual en 6 (3.2%) (**gráfica 7**).



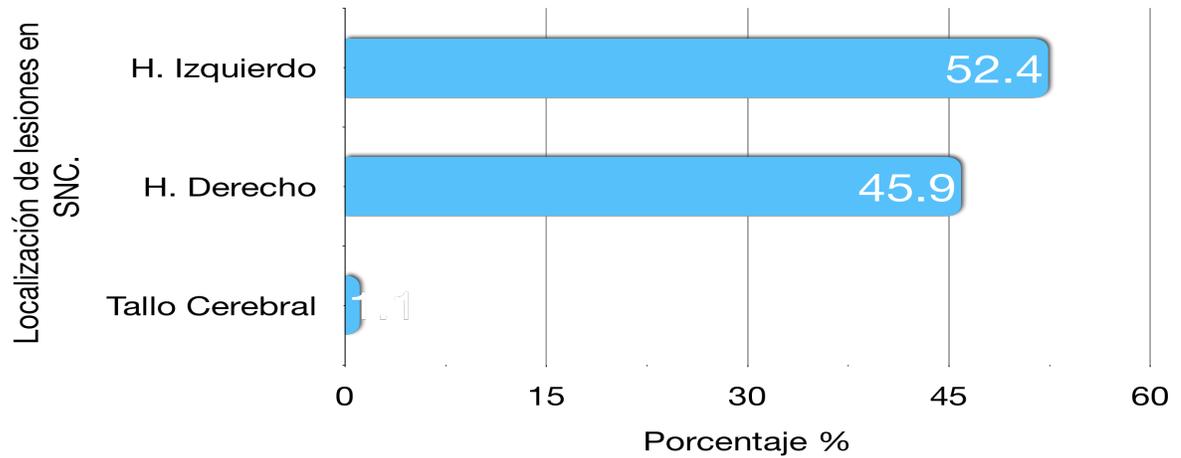
Gráfica 7. Distribución de la primera manifestación clínica en pacientes con GBM, en un hospital de tercer nivel de enero de 2016 a enero de 2021. Se indica en porcentaje.

En cuanto a los estudios de imagen utilizados como primera opción en el abordaje encontramos que en nuestra población y considerando pacientes que fueron referidos y enviados desde otros hospitales, donde fueron abordados de manera inicial por servicios de neurología, neurocirugía, medicina interna, u oncología médica; fue la tomografía axial computada el primer estudio realizado en 116 pacientes (62.7%) y en segundo lugar la resonancia magnética realizada en 68 pacientes (37.3 %) (**gráfica 8**).



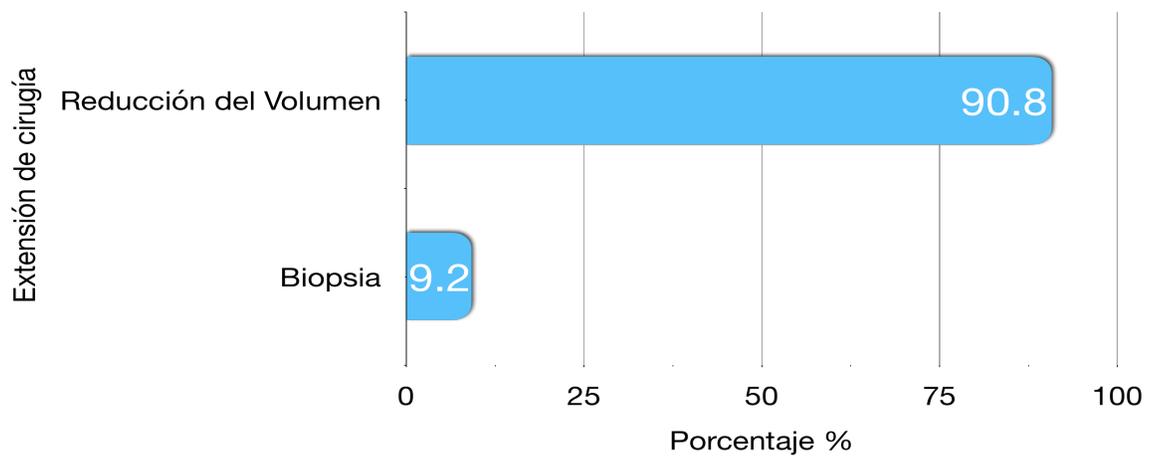
Gráfica 8 . Distribución del primer estudio solicitado al abordaje diagnóstico en pacientes con GBM, en un hospital de tercer nivel de enero de 2016 a enero de 2021. Se indica en porcentaje.

En cuanto a la localización de las lesiones existió un ligero predominio del hemisferio izquierdo presentándose en 97 pacientes (52.4%), correspondiendo al derecho en 85 pacientes (45.9%) y presentaron lesiones en tallo cerebral 2 pacientes (1%) (**gráfica 9**).



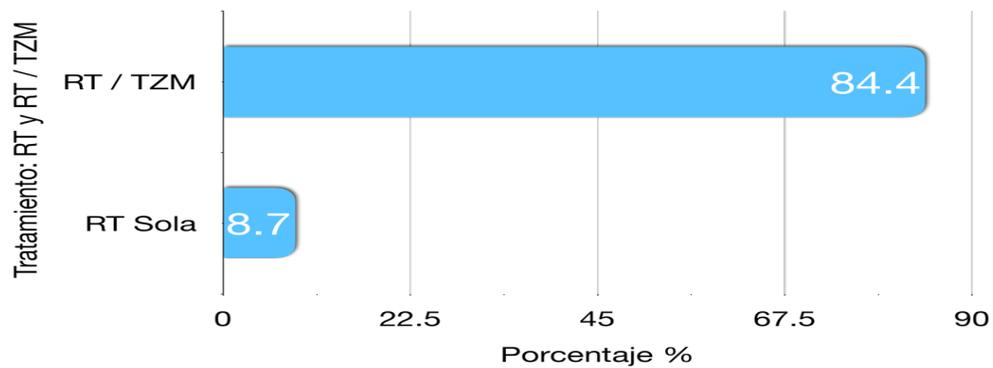
Gráfica 9. Distribución de las lesiones en pacientes con GBM, en un hospital de tercer nivel de enero de 2016 a enero de 2021. Se indica en porcentaje.

Se realizó resección quirúrgica en 167 pacientes (90.8%) y a 17 pacientes (9.2%) se les llevo a biopsia (**gráfica 10**).



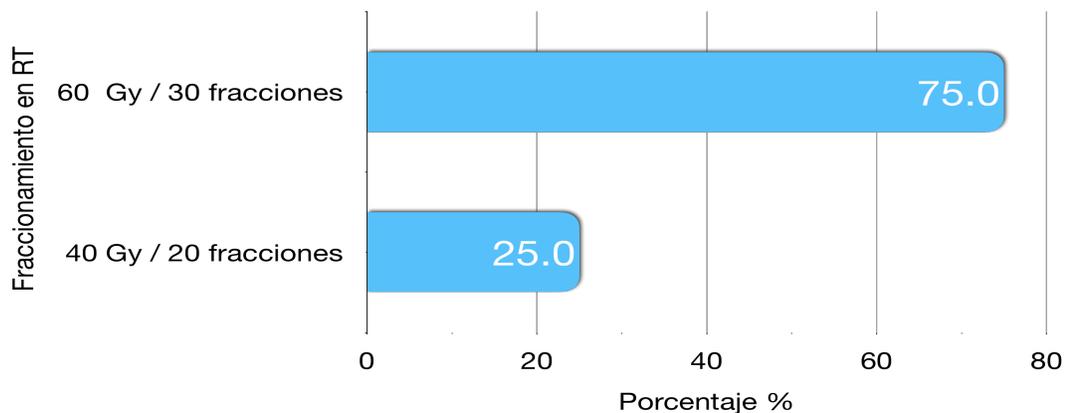
Gráfica 10. Distribución de los con GBM pacientes que fueron llevados a Cirugía y biopsia en un hospital de tercer nivel de enero de 2016 a enero de 2021. Se indica en porcentaje.

Tras la cirugía o la biopsia, 12 pacientes (6,5%) no recibieron ningún tratamiento oncológico posterior. Se ofreció tratamiento con RT concomitante con TMZ a 156 pacientes (84,4%) y RT sola a 16 pacientes (8,7%). **(gráfica 11).**



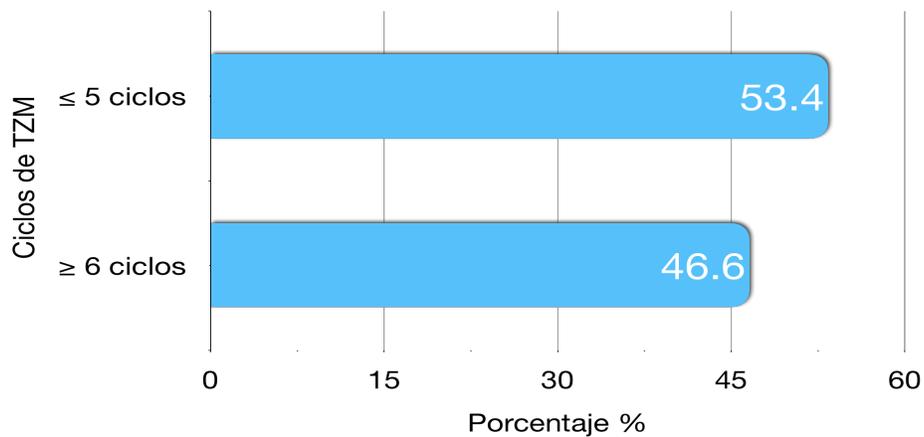
Gráfica 11. Distribución de los pacientes con GBM que fueron recibidos RT sola y RT concomitante con TMZ en un hospital de tercer nivel de enero de 2016 a enero de 2021. Se indica en porcentaje.

La modalidad de RT más utilizada fue el fraccionamiento convencional 60 Gy en 30 fracciones en el 75% de los casos, el 25% recibió 40 Gy en 20 fracciones. **(gráfica 12).**



Gráfica 12. Distribución de los pacientes con GBM que recibieron RT sola y RT concomitante con TMZ en un hospital de tercer nivel de enero de 2016 a enero de 2021. Se indica en porcentaje.

Después de la terapia concurrente, 135 (86,5 %) recibieron TMZ adyuvante, de los cuales el 53,4 % recibió ≤ 5 ciclos y el 46,6 % recibió ≥ 6 ciclos. **(gráfica 13).**



Gráfica 13. Distribución de los pacientes con GBM que fueron recibieron TZM adyuvante ≤ 5 ciclos y ≥ 6 ciclos, en un hospital de tercer nivel de enero de 2016 a enero de 2021. Se indica en porcentaje.

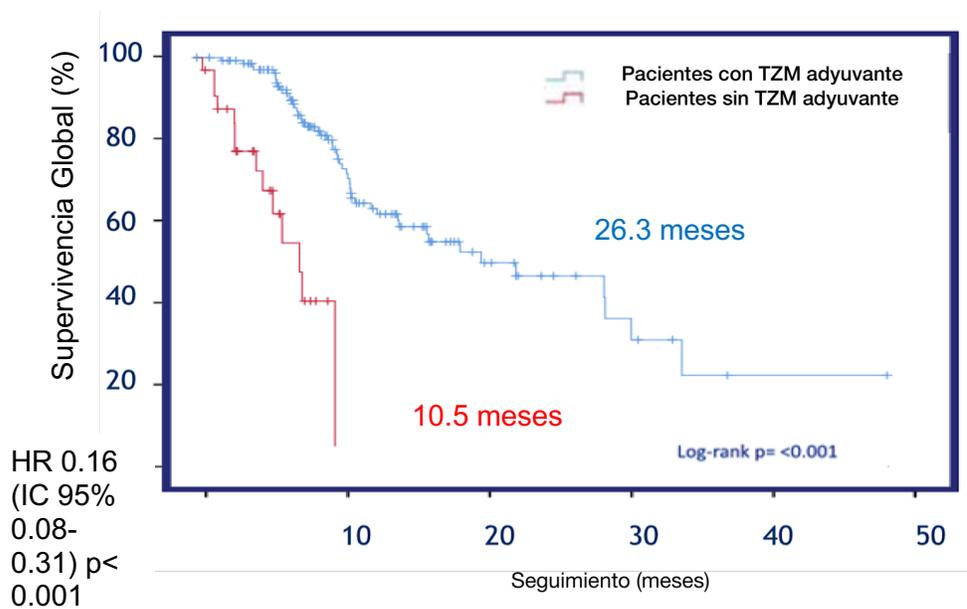
La determinación de NTRK se realizó en 16 pacientes, lo que representa el 8.6% de los casos incluidos, de los cuales se encontró positivo en 4 (25% del total analizado), siendo negativo en los restantes 12 pacientes (75%).

En la siguiente tabla se presentan las características demográficas, clínicas y tratamiento de los pacientes incluidos en este trabajo en el periodo de enero de 2016 a enero de 2021.

Tabla 7. Características Demográficas, clínicas y tratamiento en pacientes con glioblastoma multiforme, en un hospital de tercer nivel, de enero de 2016 a enero de 2021.

Variable	Resultado N=184 (100%)
Edad (años)	
Media (rango)	56 (18-87)
Sexo	
Hombre	96 (52.2 %)
Mujer	88 (47.8 %)
Estado Funcional (ECOG)	
≤ 1	63 (34.2 %)
≥ 2	121 (65.8%)
Tabaquismo	
Positivo	37 (20%)
Negativo	147 (80%)
Exfumadores	9 (4.9%)
Diabetes mellitus Tipo 2	
Sí	27 (14.6%)
No	73 (85.4%)
Hipertensión arterial sistémica	
Sí	26 (14.1%)
No	74 (85.9%)
Localización de las lesiones	
Hemisferio izquierdo	97 (52.4%)
Hemisferio derecho	85 (45.9%)
Tallo cerebral	2 (1.08%)
Extensión de la cirugía	
Biopsia	17 (9.2 %)
Reducción de volumen	167 (90.8 %)
Radioterapia (sí/no)	
Sí	172 (93 %)
No	12 (6.5 %)
Radioterapia (dosis)	
Convencional	129 (70.1 %)
Hipo fraccionado	30 (16.3 %)
Otra	13 (7.1%)
Temozolomida concomitante	
Sí	156 (84.8 %)
No	28 (15.2 %)
Terapia Adyuvante	
Pacientes con ≤ 5 ciclos completados	72 (39.1 %)
Pacientes con 6 ciclos completados	51 (27.7 %)
Pacientes con ≥ 7 ciclos completados	11 (6 %)
NTRK (Fusión)	
Positivo	4 (25 %)
Negativo	12 (75%)

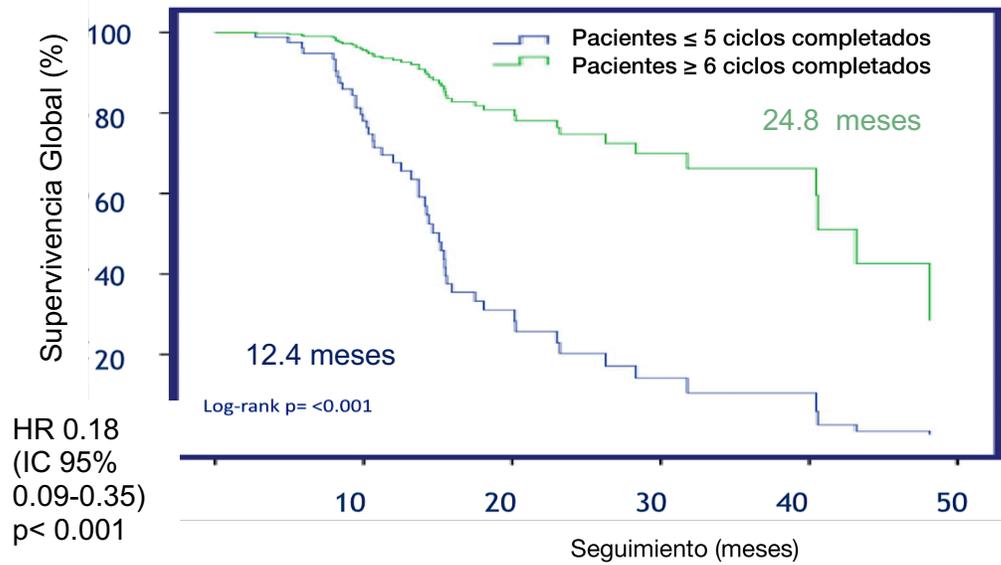
La supervivencia global de los pacientes con TMZ adyuvante fue superior frente a los pacientes que no recibieron tratamiento multimodal completo (26,3 meses frente a 10,5 meses, $p < 0,001$) (**gráfica 14**).



Gráfica 14. Curva de Kaplan Meier que muestra la supervivencia global de los pacientes con GBM que recibieron TMZ adyuvante contra los que no recibieron en un hospital de tercer nivel de enero de 2016 a enero de 2021.

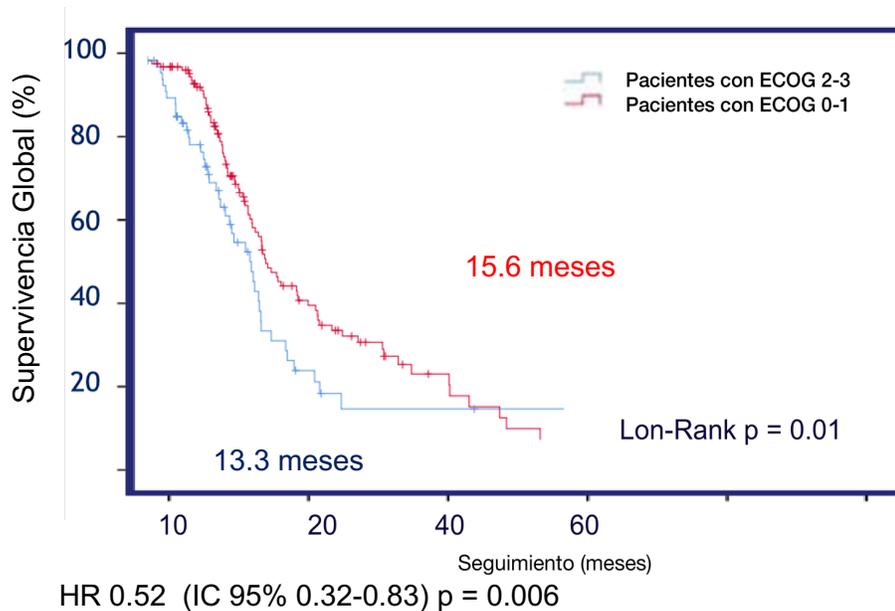
En el análisis por sub grupos, la quimioterapia adyuvante fue factor independiente con significancia estadística HR 0,18 (IC 95 %, 0,08 a 0,41 [$p \leq 0,001$]).

La supervivencia global de los Pacientes que recibieron ≥ 6 ciclos de tratamiento adyuvante fue superior comparada a los que recibieron ≤ 5 ciclos (24.8 meses frente a 12.4 meses, $p \leq 0,001$) (**gráfica 15**).



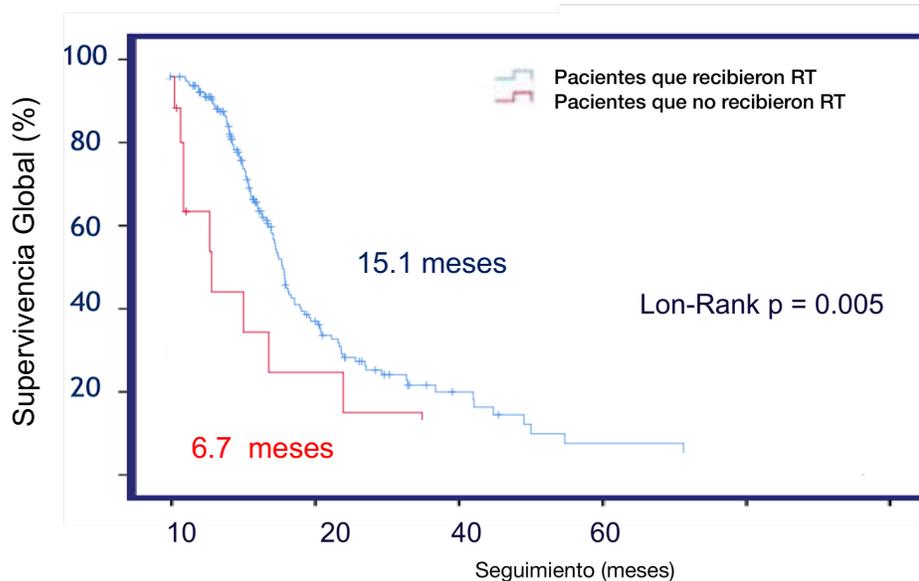
Gráfica 15. Curva de Kaplan Meier que muestra la supervivencia global de los pacientes con GBM que recibieron ≥ 6 ciclos de TZM adyuvante contra los que recibieron ≤ 5 de TZM adyuvante en un hospital de tercer nivel de enero de 2016 a enero de 2021.

Con respecto al estado funcional, la supervivencia de los pacientes con ECOG 0-1 fue superior frente a los pacientes con ECOG 2-3 (15.6 meses frente a 13.3 meses, $p < 0,019$) (**gráfica 16**).



Gráfica 16. Curva de Kaplan Meier que muestra la supervivencia global de los pacientes con GBM con ECOG 0-1 frente a los que presentaron ECOG 2-3, en un hospital de tercer nivel de enero de 2016 a enero de 2021.

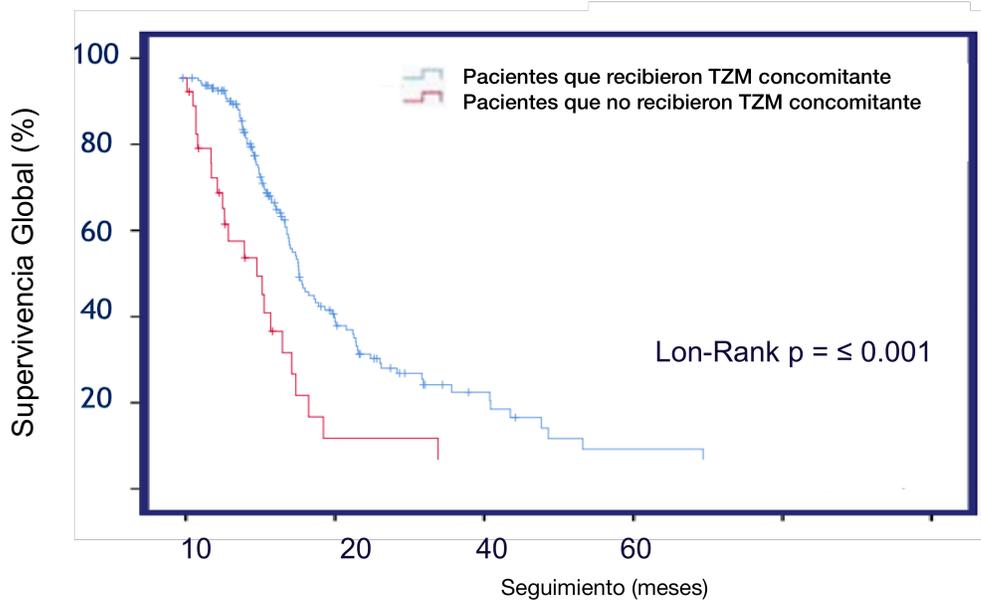
La supervivencia de los Pacientes que recibieron Radioterapia fue superior comparada a los que no recibieron (15.1 meses frente a 6.7 meses, $p < 0,005$) (gráfica 17).



HR 3.72 (IC 95% 1.84-7.5) $p < 0.001$

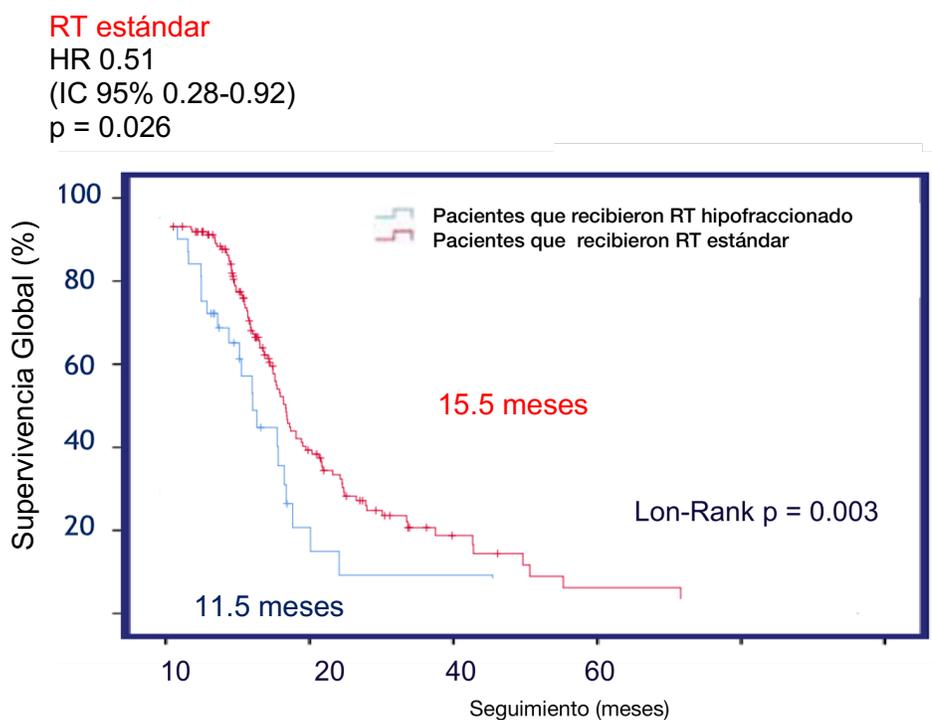
Gráfica 17. Curva de Kaplan Meier que muestra la supervivencia global de los pacientes con GBM que recibieron RT frente a los que no recibieron, en un hospital de tercer nivel de enero de 2016 a enero de 2021.

Los pacientes que recibieron TZM concomitante tuvieron superioridad en la supervivencia global comparados con los que no recibieron (15.4 meses frente a 10.02 meses, $p \leq 0,001$) (**gráfica 18**).



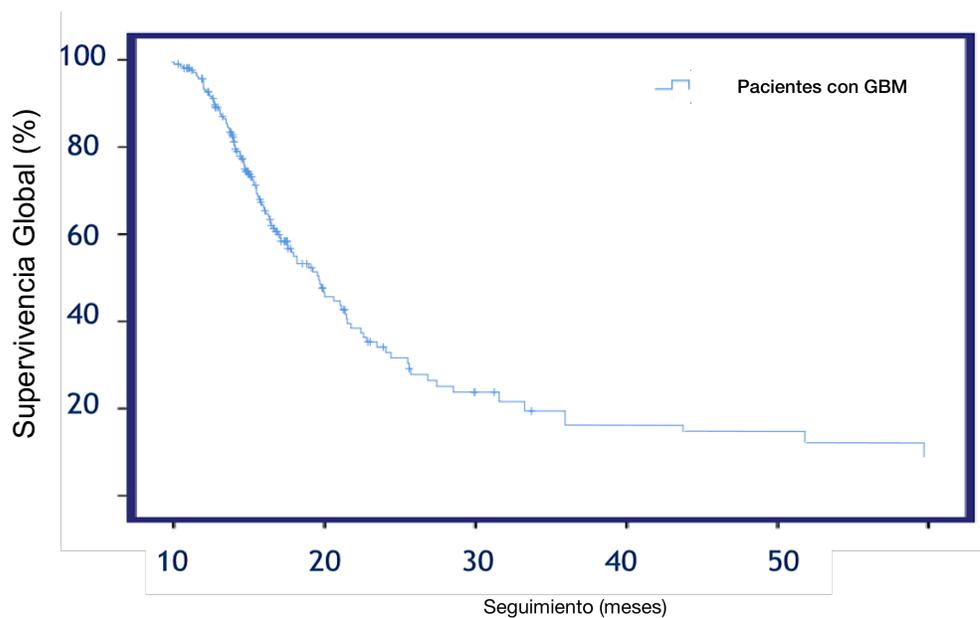
Gráfica 18. Curva de Kaplan Meier que muestra la supervivencia global de los pacientes con GBM que recibieron TZM concomitante frente a los que no recibieron, en un hospital de tercer nivel de enero de 2016 a enero de 2021.

Los pacientes que recibieron RT en dosis estándar (60 Gy en 30 fracciones) tuvieron superioridad en la supervivencia global comparados con los que recibieron hipo fraccionamiento de 40 Gy en 20 fracciones (15.5 meses frente a 11.5 meses, $p \leq 0,001$) (**gráfica 19**).



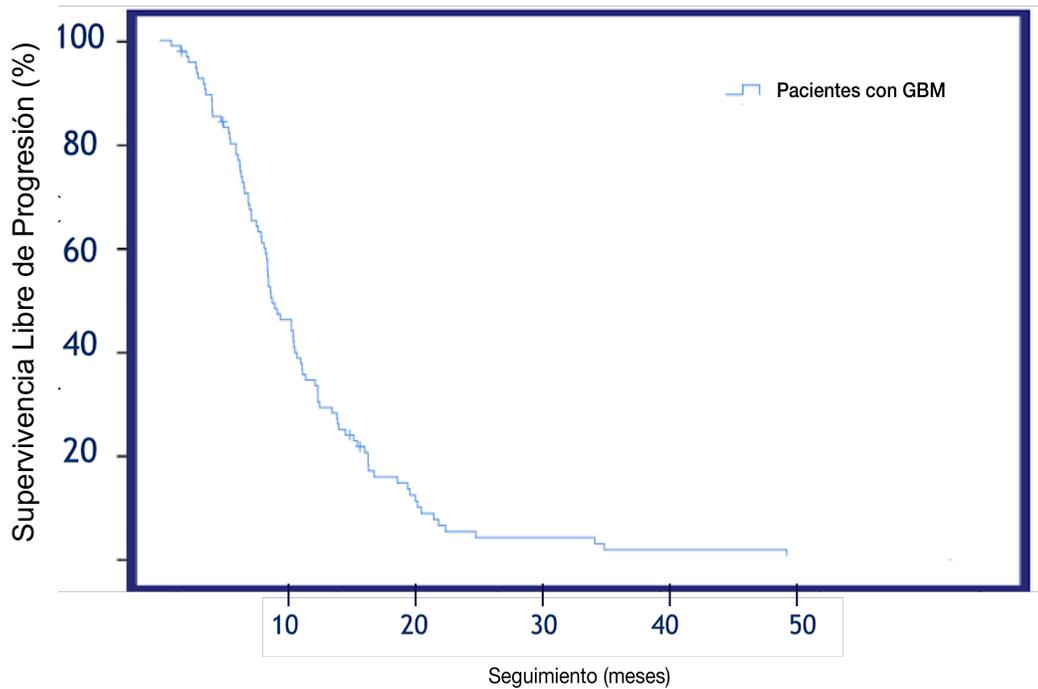
Gráfica 19. Curva de Kaplan Meier que muestra la supervivencia global de los pacientes con GBM que recibieron RT a dosis estándar frente a los que recibieron hipo fraccionado, en un hospital de tercer nivel de enero de 2016 a enero de 2021.

La mediana de supervivencia global de toda la cohorte de pacientes con diagnóstico de GBM del hospital de oncología del centro médico nacional siglo XXI fue de 20,1 meses (IC del 95 %: 13,3 - 26,9 meses) (**gráfica 20**).



Gráfica 20. Curva de Kaplan Meier que muestra la supervivencia global de los pacientes con GBM en un hospital de tercer nivel de enero de 2016 a enero de 2021.

La mediana de la supervivencia libre de progresión o recurrencia de los pacientes incluidos en este estudio con diagnóstico de GBM fue de 8.6 meses (IC del 95 %: 7 – 10.9 meses). (grafica 21).



Gráfica 21. Curva de Kaplan Meier que muestra la mediana de la supervivencia libre de progresión calculada en 8.6 meses (IC del 95 %: 7 – 10.9 meses), de los pacientes con GBM en un hospital de tercer nivel de enero de 2016 a enero de 2021.

En la siguiente tabla se muestra el análisis multivariado, en donde recibir quimioterapia fue el único factor independiente significativo identificado en el modelo.

Tabla 8. Análisis multivariado de los subgrupos de pacientes con glioblastoma multiforme, en un hospital de tercer nivel, de enero de 2016 a enero de 2021.

Variable	HR	IC 95%	p
Edad <65 años vs ≥ 65 años	1.55	0.86 -2.78	0.14
ECOG 0-1 vs 2-3	0.77	0.44-1.36	0.38
Radioterapia (Si vs No)	3.37	0.95 –11.9	0.06
Quimioterapia / radioterapia (si vs No)	1.04	0.32-3.37	0.938
Quimioterapia adyuvante (si vs No)	0.17	0.07-0.41	0.001

DISCUSION

El objetivo principal fue describir las características clínicas de los pacientes con glioblastoma multiformes atendidos en el Hospital de Oculología del Centro Médico Nacional siglo XXI de enero de 2016 a enero de 2021. Respondiendo a este objetivo primario, encontramos que la proporción de la variable sexo entre hombres y mujeres presentó un predominio hacia el sexo masculino (52,2%) frente al femenino (47,8%), lo cual corresponde a lo reportado a nivel mundial ⁶. En cuanto a la mediana de edad fue de 56 años, el cual contrasta con lo reportado en la literatura donde se reporta que aproximadamente la mitad de los pacientes tiene 65 años o más en el momento del diagnóstico, lo que son 9 años de diferencia, lo cual resulta importante ya que los estudios en otros centros se incluyen pacientes caucasicos, anglosajones, raza negra y en porporcion inferior o nula grupos con poblacion latina mestiza. ⁹ En el estudio de Ashish H Shah et al del 2017 encontraron una relación entre el origen étnico y la supervivencia global; en la población blanca la supervivencia global fue de 24,3 meses, en comparación con los pacientes negros que presentaron 20,2 meses e hispanos que tenían 13,0 meses. ³³

Otro punto a considerar es que también se ha relacionado la edad como factor de supervivencia, recortándose en adultos mayores menor sobre vida global de 13.8 meses. ³³

En cuanto a la presentación clínica del GBM, el síntoma más frecuentemente referido como principal en nuestra población fue la cefalea (42.2%), seguidos de hemiparesia (21.1%) y alteraciones cognitivas (12.4%), lo cual corresponde a la literatura mundial., donde se reporta a la cefalea en el rango de proporción del 40 al 60% de los pacientes; en revisiones fisiopatológicas se concluye va en relación a las alteraciones de la vaso reactividad cerebral que producen edema vasogénico, el cual a su vez produce

incremento en la presión intracraneal, lo que asociado a las regiones anatómicas genera las alteraciones neurológicas más frecuentes; a diferencia de lo reportado a nivel mundial las crisis convulsivas tuvieron menos frecuencia de presentación en nuestros pacientes con proporción de 11.4%, lo cual es menos de la mitad de lo reportado en series internacionales donde se describe hasta un 25% de manera inicial y hasta en un 50% en etapas posteriores. ^{11,12}

En el abordaje inicial que se realizó en nuestros pacientes el estudio de imagen que más se utilizó de manera inicial fue la tomografía axial computada sobre la resonancia magnética, esto puede estar con relación a la accesibilidad de la misma en las instituciones de segundo nivel nacional, a nivel mundial el estándar para abordaje por métodos de imagen en la atención del glioblastoma es la resonancia magnética y en segundo lugar la tomografía axial computada. ¹⁶

La localización de las lesiones en el presente estudio tuvo un predominio en encefalo, donde fue ligeramente más frecuente en el hemisferio izquierdo sobre el derecho, lo cual corresponde a la presentación de la enfermedad en otras series y de igual manera se encontró poco frecuente lesiones en tronco encefálico, en nuestro estudio solo 2 pacientes presentaron en tallo cerebral.

Como se ha comentado con anterioridad, el régimen actual de tratamiento en pacientes con gliomas de alto grado se basa en tres principios, la resección quirúrgica máxima segura, seguida de tratamiento concomitante con radioterapia y TMZ y después con tratamiento adyuvante con TMZ. ^{11,18} En nuestro estudio se llevó a cirugía de resección máxima al 90.8% de los pacientes, y se les realizó biopsia al restante 9.2%, la realización de este tipo de intervenciones benefició y limitó el efecto de masa y ayudó a la

preservación de la función neurológica permitiendo que fueran valorados por los servicios de radioterapia y oncología medic de nuestro hospital.

La obtencion tejido en este tipo de intervenciones corroboró el diagnóstico y ayudó a la caracterizacion histopatológica, cabe destacar que en nuestro medio la dificultad para la realizacion de la determinacion de isocitrato deshidronegasa (IDH) nos limita en esta parte del diagnóstico para calcular la agresividad, al desconocer si se encuentra alterada mutada y predecir de esta forma la respuesta al tratamiento.¹⁵

En relacion a los objetivos secundarios de nuestro estudio ,el estado funcional valorado con la escala ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) al momento del diagnóstico mostró una distribución por subgrupos de la siguiente manera: los pacientes con estado funiconal de 0 representaron el 14.4% (n=32), los de 1 el 48.4% (n=89), los de 2 21.7% (n=40) , los de 3 el 12.5% (n=23) y ningun paciente fue registrado con ECOG 4. Se han hecho relaciones en series donde se describe que presentar un estado funcional limitrofe tiene una asociacion negativa con la sobrevida. En nuestro estudio decidimos agrupar pacientes con ECOG menor e igual a 1 y mayor o igual a 2, en donde respectivamente se incluyeron el 65.7% para el primer subgrupo y del 34.3% para el segundo, al realizar el analisis multivariado encontramos la supervivencia de los pacientes con ECOG 0-1 fue superior frente a los pacientes con ECOG 2-3 (15.6 meses frente a 13.3 meses, $p < 0,019$) lo que va en relación a lo descrito en la literatura.⁴¹

Con respecto a la frecuencia de RT concomitante con TMZ, se ofreció en el 84% de los pacientes y los pacientes que recibieron esta modalidad de tratamiento mostraron superioridad en la supervivencia global como se comento en los resultados la cual a meses netos fue de 15.4 meses frente a 10.02 meses con una $p \leq 0,001$, lo cual va en relación a lo descrito en la literatura ^{18,30,41}

Por otro lado se ofreció RT sola en el 8,7% y de todos los pacientes que recibieron RT, la modalidad más utilizada fue el fraccionamiento convencional 60 Gy en 30 fracciones en el 75% de los casos; en el análisis multivariado también se encontró superioridad de la dosis estándar frente al hipo fraccionamiento en la supervivencia global como esta referido en otros estudios.^{30,31}

Después de la terapia concurrente, el 86,5 % de los pacientes recibió TMZ adyuvante, de los cuales el 53,4 % recibió ≤ 5 ciclos y el 46,6 % recibió ≥ 6 ciclos. En este trabajo la quimioterapia adyuvante fue el factor independiente con mayor significancia estadística HR 0,18 (IC 95 %, 0,08 a 0,41 [$p \leq 0,001$]) y en la misma dirección encontramos que recibir igual o mayor a 6 ciclos mejora la supervivencia global comparada a los que recibieron ≤ 5 ciclos (24.8 meses frente a 12.4 meses, $p \leq 0,001$) lo que también va en relación con algunos estudios publicados en la literatura, aquí es donde también consideramos importante llevar a discusión el beneficio de recibir un mayor número de ciclos que el estándar recomendado en guías de tratamiento. En la práctica clínica, los pacientes pueden recibir terapia adyuvante prolongada con TMZ con una duración de 12 o más ciclos, con el objetivo de mejorar el control de la enfermedad en aquellos sin progresión de la enfermedad, sin embargo, los beneficios de la terapia extendida con TMZ son inciertos. Se ha observado, una mejor supervivencia en pacientes que recibieron 12 ciclos de TMZ después de la radioterapia. Hay actualmente dos ensayos controlados aleatorizados y un ensayo controlado no aleatorio de pacientes adultos con gliomas de reciente diagnóstico que sugiere que el régimen de 12 ciclos se asoció con mejores resultados de supervivencia, incluida la supervivencia general y supervivencia libre de progresión, aunque la diferencia entre los grupos en la supervivencia global no fue estadísticamente significativa. Por otro lado el uso de TMZ

adyuvante de 12 ciclos también se relacionó con mayores riesgos de toxicidades de Grado 3-4 en comparación con el régimen de 6 ciclos, especialmente para las toxicidades hematológicas. En un ensayo controlado no aleatorizado de Batchelor T, Shih HA, la terapia con TMZ se interrumpió debido a la toxicidad en el 8 % de los participantes del estudio, siendo limitación en la continuidad del tratamiento. Consideramos que la efectividad clínica de la dosificación extendida de TMZ adyuvante en relación con el régimen convencional de 6 ciclos debe interpretarse con precaución.

⁴² En el ensayo clínico aleatorizado de Bhandari, la mediana de supervivencia general fue de 23,8 meses en el grupo de TMZ de 12 ciclos, en comparación con 15,4 meses en el grupo de TMZ de 6 ciclos (significación estadística no informada). Las tasas de supervivencia general a los 2 años fueron del 35,5 % en el grupo de TMZ de 12 ciclos frente al 12,9 % en el grupo de TMZ de 6 ciclos, $P = 0,044$. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 18,7 meses en el grupo de TMZ de 12 ciclos, en comparación con 16,4 meses en el grupo de TMZ de 6 ciclos (no se informó la significación estadística). Las tasas de supervivencia libre de progresión a 2 años fueron del 35,5 % en el grupo de TMZ de 12 ciclos frente al 12,9 % en el grupo de TMZ de 6 ciclos, con una $p = 0,069$. ⁴³ En el análisis intermedio del ensayo CATNON, un estudio de más de 700 pacientes, el HR para la supervivencia general con el uso de 12 ciclos de TMZ adyuvante fue de 0,65 (IC del 99 %: 0,45 a 0,93), lo que indica una reducción del 35 % en el riesgo de muerte en comparación con los grupos de tratamiento con TMZ no adyuvante. La tasa de supervivencia a 5 años fue del 55,9 % (IC del 95 %: 47,2 a 63,8) con TMZ adyuvante y del 44,1 % (IC del 95 %: 36,3 a 51,6) sin TMZ adyuvante, respectivamente. El HR para la supervivencia libre de progresión con 12 ciclos de TMZ adyuvante fue de 0,62 (IC del 95 %: 50 a 0,76), lo que indica una reducción del 38 % en el riesgo de progresión de la enfermedad y/o o muerte en comparación con los grupos de tratamiento no adyuvante con TMZ.⁴⁴

En otro estudio de cohortes, de Marco Skardelly et-al; Se incluyeron datos clínicos de 107 siendo un estudio de cohorte retrospectivo de un solo centro (Hospital Universitario de Tübingen en Baden-Württemberg, Alemania) se incluyeron pacientes con GBM que fueron tratados con radioterapia con TMZ concomitante y adyuvante.⁴⁵ Para el análisis, se consideraron los pacientes que completaron seis ciclos de mantenimiento con TMZ (grupo B), continuaron con la terapia con TMZ más allá de los seis ciclos (grupo C) o suspendieron la terapia de mantenimiento con TMZ dentro de los primeros seis ciclos (grupo A). Se excluyeron los pacientes con progresión durante los primeros seis ciclos de mantenimiento de TMZ. En dicho estudio la mediana de la supervivencia general fue de 25,2 meses (IC del 95 %: 17,7 a 55,5) en el grupo de TMZ de 6 ciclos y de 28,6 meses (IC del 95 %: 24,4, abierto) en el grupo de TMZ de > 6 ciclos. Nosotros consideramos que existe evidencia que sugiere que la terapia extendida a más de 6 ciclos otorga periodos más prolongados de supervivencia libre de progresión, y existe inclusive un impacto en la supervivencia global como lo mostró el estudio de Bhandari donde la mediana de SG fue de 15,4 meses frente a 23,8 meses del brazo que recibió 12 meses del grupo con terapia extendida respectivamente ($p=0,044$). Sin embargo las limitaciones que se pueden considerar en dicho estudio son el número incluido de pacientes y la funcionalidad de los mismos que estaba por encima de 70 puntos de Karnofsky Performance Score y la edad de los grupos que estaba en menos de 50 años siendo menor a la media de edad de presentación de este tipo de tumores, inclusive menor a la que encontramos en este estudio. por otro lado y en contraste en un metanálisis donde se incluyeron cuatro estudios con 882 pacientes (461 pacientes para el grupo de quimioterapia estándar y 421 pacientes para el grupo de quimioterapia extendida). El régimen extendido de TMZ se asoció con una mejora no significativa en la supervivencia libre de progresión [12,0 meses (IC del 95 %: 9,0 a 15,0) vs. 10,0 meses (IC del 95 %: 7,0 a 12,0), $P = 0,27$] sin la correspondiente mejora en la

supervivencia global [23,0 meses (IC del 95 %: 19,0 a 27,0) y 24,0 meses (IC del 95 %: 20,0 a 28,0), P = 0,73]. Se ha observado que un problema importante con la interrupción prematura de la Adyuvancia con TMZ se debe a la pseudoprogresión. No se tuvo en cuenta en el estudio de Stupp R et al., y esto puede haber afectado el uso de TMZ y, en consecuencia, la supervivencia de los pacientes. Se debe tener en cuenta la pseudoprogresión durante el seguimiento de los pacientes durante la fase adyuvante del tratamiento y, en ausencia de una verdadera progresión clínica y radiológica de la enfermedad, se debe continuar con TMZ y, según los resultados de los estudios, debe ser más de seis ciclos.^{42,45}

Finalmente podemos comentar que la mediana de supervivencia global de toda la cohorte de estos pacientes con diagnóstico de GBM del hospital de oncología del centro médico nacional siglo XXI fue de 20,1 (IC del 95 %: 13,3 - 26,9 meses), la media de supervivencia global reportada en la literatura es de alrededor de 9 a 14 meses en población hispana, en contraste a pacientes blancos de 24,3 meses, y pacientes negros en los que se reporta 20,2 meses, estos valores de diferencia entre nuestro estudio y lo reportado en la literatura nos puede dar pauta para considerar que en aquellos estudios la muestra hispana pudo ser baja y que al aumentar el número de pacientes en estudios como este las supervivencias globales de pacientes de nuestro medio pueden ser más parecidas y acercarse a las otras.^{39,45}

La mediana de supervivencia libre de progresión de toda la cohorte de estos pacientes con diagnóstico de GBM del hospital de oncología del centro médico nacional siglo XXI fue de 8.6 meses (IC del 95 %: 7 – 10.9 meses)). En cuanto a la supervivencia libre de progresión en el estudio de Stupp et-al se reportó como mediana para progresión 6.9 meses, incluyendo sólo gliomas malignos, lo que nos hace considerar que en nuestra determinación hay 1.7 meses de diferencia, lo cual es difícil dilucidar el factor o causa,

la cual puede estar en relación a la población incluida en ambos estudios, ya que la diversidad étnica puede darnos diferencia en cuanto a evolución clínica progresión.^{5, 33}

Por último, consideramos importante la accesibilidad a la realización y estandarización de otras pruebas como determinación de IDH, ya que permiten caracterizar la agresividad y progresión de la enfermedad, además de que nos permitiría conocer en nuestro medio las variantes y el comportamiento; y por otro lado aumentar el número de pacientes en este proyecto ayudaría y contribuiría a conocer la enfermedad en población latina.

CONCLUSIÓN.

Las características clínicas como son predominio de sexo, proporción de presentación por sexo, primera manifestación clínica, localización de la lesión en sistema nervioso central, proporción con comorbilidades, se encuentra en relación a lo referido en la literatura internacional en otras poblaciones.

La mediana de la variable edad en la población y serie estudiada fue de 56 años, 9 años menor a lo referido en las series más grandes, las cuales mencionan 65 años.

En el abordaje, en nuestro medio el estudio más frecuentemente solicitado de manera inicial es la tomografía axial computada. Se ofreció tratamiento quirúrgico del tipo resección máxima en más del 90% de nuestros pacientes en el hospital, y se realiza biopsia con determinación de grado histológico de la OMS en todos nuestros pacientes.

La determinación de IDH no está estandarizada en nuestro medio y se desconoce la incidencia de alteraciones mutacionales en nuestra población, lo que no permite calcular la severidad de la enfermedad de manera completa y pronosticar la respuesta a tratamiento.

El tratamiento estándar multidisciplinario puede ofrecerse en instituciones públicas en nuestro país, sin embargo la accesibilidad al mismo debe de estudiarse.

La concomitancia con temozolamida y radioterapia se ofrece en más del 80% de los pacientes incluidos en este estudio y se demuestra que recibirla tiene

un impacto positivo en la sobrevida global que es similar a lo referido en otros estudios extranjeros.

Recibir el tratamiento de radioterapia estandarizado a las dosis de 60 Gy en 30 fracciones tiene un impacto positivo sobre sobrevida global que es similar a lo referido en la literatura.

La quimioterapia en concomitancia y en adyuvancia impacta de manera positiva la sobrevida global en nuestra población y es similar el beneficio clínico encontrado a lo reportado en otras series.

El ofrecer más de 6 ciclos de tratamiento en el paciente que presenta una funcionalidad aceptable es beneficioso en nuestra población; sin embargo se necesitan más estudios que demuestren el número máximo recomendado para el mayor beneficio clínico.

La sobrevida global calculada en nuestro estudio es similar a la referida en otros estudios, si embargo difiere a la reportada de manera internacional sobre subgrupos hispanos y latinos, lo que nos da la posibilidad de reconsiderar los resultados de dichos estudios.

La supervivencia libre de progresión calculada en nuestro estudio es 1.7 meses mayor a lo referido en el estudio de Stupp et-al (6.9 meses) y otras series.

Se debe continuar investigando sobre las características clínicas, demográficas y la evolución a tratamiento en nuestra población para impactar de manera positiva en la historia natural de enfermedades neoplásicas y de esta manera mejorar el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Lapointe S, Perry A, Butowski NA. Primary brain tumours in adults. *Lancet* [Internet]. 2018;392(10145):432–46. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30990-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30990-5)
2. Louis DN, Schiff D, Wen PY. Classification and pathologic diagnosis of gliomas. *UpToDate*. 2016;1(codon 132):1–25.
3. Ostrom QT, Cioffi G, Gittleman H, Patil N, Waite K, Kruchko C, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2012-2016. *Neuro Oncol*. 2019;21:V1–100.
4. States U. Glioblastoma. 2021;98(6):1–72.
5. Rasmussen BK, Hansen S, Laursen RJ, Kosteljanetz M, Schultz H, Nørgård BM, et al. Epidemiology of glioma: clinical characteristics, symptoms, and predictors of glioma patients grade I–IV in the the Danish Neuro-Oncology Registry. *J Neurooncol* [Internet]. 2017;135(3):571–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11060-017-2607-5>
6. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I BF. International Agency for Research on Cancer 2020. *Glob Cancer Obs Cancer Today* [Internet]. 2020;419:1–2. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf>
7. The Global Cancer Observatory. *Globocan 2020: México*. Int Agency Res Cancer. 2020;929:29–30.
8. Celis MÁ, Alegría-Loyola MA, González-Aguilar A, Martínez-Tlahuel J, Green-Renner D, Reyes-Soto G, et al. Primer consenso mexicano sobre recomendaciones de la atención multidisciplinaria del paciente con glioblastoma multiforme (GBM). Grupo Interdisciplinar Mexicano de investigación en neurooncología (GIMINO). *Gac Med Mex*. 2015;151(3):403–15.

9. Nayak L, Reardon DA. High-grade Gliomas. *Contin Lifelong Learn Neurol*. 2017;23(6, Neuro-oncology):1548–63.
10. Omuro A, DeAngelis LM. Glioblastoma and other malignant gliomas: A clinical review. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2013;310(17):1842–50.
11. Weller M, Wick W, Aldape K, Brada M, Berger M, Pfister SM, et al. Glioma. *Nat Rev Dis Prim*. 2015;1(July).
12. Butowski NA. Epidemiology and diagnosis of brain tumors. *Contin Lifelong Learn Neurol*. 2015;21(2):301–13.
13. Chang SM, Parney IF, Huang W, Anderson FA, Asher AL, Bernstein M, et al. Patterns of care for adults with newly diagnosed malignant glioma. *J Am Med Assoc*. 2005;293(5):557–64.
14. Moreno-Jiménez S, Alegría-Loyola MA, Sonabend AM, Romano SK, Romo CG. Management of glioblastoma: A perspective from Mexico. *Chinese Clin Oncol*. 2020;9(3):1–5.
15. Bush NAO, Chang SM, Berger MS. Current and future strategies for treatment of glioma. *Neurosurg Rev [Internet]*. 2017;40(1):1–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10143-016-0709-8>
16. Wirsching HG, Galanis E, Weller M. Glioblastoma. *Handb Clin Neurol*. 2016;134:381–97.
17. Pearlman L, Zelcer S, Johnston DL. Palliative care for children with brain tumors. *Pediatr Neuro-oncology*. 2015;289–98.
18. Stupp R, Mason WP, Van Den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJB, et al. 2005 STUPP rt + tmz. *N Engl J Med [Internet]*. 2005;352:987–96. Available from: www.nejm.org
19. Batchelor T. Initial treatment and prognosis of newly diagnosed glioblastoma in adults. 2019;1–36.
20. Chen R, Cohen AL, Colman H. Targeted Therapeutics in Patients With High-Grade

Gliomas: Past, Present, and Future. *Curr Treat Options Oncol* [Internet]. 2016;17(8). Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11864-016-0418-0>

21. Woodworth GF, McGirt MJ, Samdani A, Garonzik I, Olivi A, Weingart JD. Frameless image-guided stereotactic brain biopsy procedure: Diagnostic yield, surgical morbidity, and comparison with the frame-based technique. *J Neurosurg*. 2006;104(2):233–7.
22. Brown TJ, Brennan MC, Li M, Church EW, Brandmeir NJ, Rakszawski KL, et al. Association of the Extent of Resection With Survival in Glioblastoma. *JAMA Oncol*. 2016;2(11):1460.
23. Sanai N, Polley MY, McDermott MW, Parsa AT, Berger MS. An extent of resection threshold for newly diagnosed glioblastomas: Clinical article. *J Neurosurg*. 2011;115(1):3–8.
24. Shih AHA. Radiation therapy for high-grade gliomas. 2021;1–13.
25. Niyazi M, Brada M, Chalmers AJ, Combs SE, Erridge SC, Fiorentino A, et al. ESTRO-ACROP guideline “target delineation of glioblastomas.” *Radiother Oncol*. 2016;118(1):35–42.
26. Villanueva-Meyer JE, Mabray MC, Cha S. Current clinical brain tumor imaging. *Clin Neurosurg*. 2017;81(3):397–415.
27. Jansen EPM, Dewit LGH, Van Herk M, Bartelink H. Target volumes in radiotherapy for high-grade malignant glioma of the brain. *Radiother Oncol*. 2000;56(2):151–6.
28. Ginat DT, Small JE, Schaefer PW. Neuroimaging pharmacopoeia. *Neuroimaging Pharmacopoeia*. 2015;1–382.
29. Moliterno Günel J, Piepmeier JM, Baehring JM. Malignant Brain Tumors: State-of-the-Art Treatment. *Malig Brain Tumors State-of-the-Art Treat*. 2016;1–297.
30. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Janzer RC, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year

- analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2009;10(5):459–66.
Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70025-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70025-7)
31. Curran WJ, Scott CB, Horton J, Nelson JS, Weinstein AS, Fischbach AJ, et al. Recursive partitioning analysis of prognostic factors in three radiation therapy oncology group malignant glioma trials. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85(9):704–10.
 32. Mirimanoff RO, Gorlia T, Mason W, Van Den Bent MJ, Kortmann RD, Fisher B, 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*. 2006;24(16):2563–9.
 33. Thakkar JP, Dolecek TA, Horbinski C, Ostrom QT, Lightner DD, Barnholtz-Sloan JS, et al. Epidemiologic and molecular prognostic review of glioblastoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23(10):1985–96.
 34. McCormack RM, Zhu P, Dono A, Takayasu T, Bhatia A, Blanco AI, et al. Role of Ethnicity and Geographic Location on Glioblastoma IDH1/IDH2 Mutations. *World Neurosurg* [Internet]. 2021;149:e894–912. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2021.01.079>
 35. Arceci RJ. An Integrated Genomic Analysis of Human Glioblastoma Multiforme. *Yearb Oncol*. 2009;2009(September):185–6.
 36. Gondim DD, Gener MA, Curless KL, Cohen-Gadol AA, Hattab EM, Cheng L. Determining IDH-Mutational Status in Gliomas Using IDH1-R132H Antibody and Polymerase Chain Reaction. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2019;27(10):722–5.
 37. Arita H, Narita Y, Yoshida A, Hashimoto N, Yoshimine T, Ichimura K. IDH1/2 mutation detection in gliomas. *Brain Tumor Pathol*. 2015;32(2):79–89.
 38. Hegi ME, Diserens A-C, Gorlia T, Hamou M-F, de Tribolet N, Weller M, et al. MGMT Gene Silencing and Benefit from Temozolomide in Glioblastoma. *N Engl J Med*. 2005;352(10):997–1003.

39. Dahlrot RH, Larsen P, Boldt HB, Kreutzfeldt MS, Hansen S, Hjelmborg JB, et al. Posttreatment effect of MGMT methylation level on glioblastoma survival. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2019;78(7):633–40.
40. Wang S, Song C, Zha Y, Li L. The prognostic value of MGMT promoter status by pyrosequencing assay for glioblastoma patients 'survival: A meta-analysis. *World J Surg Oncol.* 2016;14(1):4–11.
41. Scott JG, et-al; Recursive partitioning analysis of prognostic factors for glioblastoma patients aged 70 years or older. *Cancer.* 2012 Nov;118(22):5595-600. Epub 2012 Apr 19.
42. Stella Chen. Et al; Extended Dosing (12 Cycles) of Adjuvant Temozolomide in Adults with Newly Diagnosed High Grade Gliomas: A Review of Clinical Effectiveness, CostEffectiveness, and Guidelines; Ottawa: CADTH; February 2018. (CADTH rapid response report: summary with critical appraisal).
43. Bhandari M, Gandhi AK, Devnani B, Kumar P, Sharma DN, Julka PK. Comparative study of adjuvant temozolomide six cycles versus extended 12 cycles in newly diagnosed glioblastoma multiforme. *J Clin Diagn Res [Internet].* 2017 May [cited 2018 Jan 30];11(5):XC04–XC08.
44. Van den Bent MJ, Baumert B, Erridge SC, Vogelbaum MA, Nowak AK, Sanson M, et al. Interim results from the CATNON trial (EORTC study 26053-22054) of treatment with concurrent and adjuvant temozolomide for 1p/19q non-co-deleted anaplastic glioma: a phase 3, randomised, open-label intergroup study. *Lancet [Internet].* 2017 Oct 7 [cited 2018 Feb 12];390(10103):1645–53.
45. Skardelly M, Dangel E, Gohde J, Noell S, Behling F, Lepski G, et al. Terapia de mantenimiento prolongada con temozolomida en glioblastoma recién diagnosticado. *Oncology.* mayo de 2017; 22(5):570–5. 1

ANEXO 1.**Escala funcional: Eastern Collaborative Oncology Group (ECOG)**

Estado físico	Puntuación
Asintomático y actividad normal (OMS: actividad normal sin restricciones)	0
Sintomático, pero ambulatorio (OMS: restricción para la actividad física intensa)	1
Sintomático, levantado durante más del 50% de las horas de vigilia (OMS: capaz de cuidar de sí mismo, pero no de trabajar)	2
Sintomático, sentado o en cama más del 50% del día (OMS: capaz de cuidar de sí mismo con limitaciones)	3
Encamado o confinado a una silla (OMS: totalmente dependiente e incapaz de cuidar de sí mismo)	4
Muerte	5

ANEXO 2.
CRITERIOS DE EVALUACIÓN DE LA ENFERMEDAD

	RECIST 1.1	MCDONALD	RANO
RESPUESTA COMPLETA	DESAPARICIÓN DE TODAS LAS LESIONES	DESAPARICIÓN TOTAL DE CAPTACION + ESTABILIDAD CLÍNICA (O MEJORA) + NO CORTICOIDES	IGUAL QUE MCDONAD + T2/FLAIR ESTABLE O ↓
RESPUESTA PARCIAL	↓ ≥30% SUMA DE DIÁMETROS MÁXIMOS	↓ ≥50% DE LA LESIÓN CAPTANTE = O ↓ ESTEROIDES = O MEJOR NEUROLOGICAMENTE, NO NUEVAS LESIONES	IGUAL QUE MCDONAD + T2/FLAIR ESTABLE O ↓
PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD	↑ ≥20% SUMA DE DIÁMETROS	↑ ≥25% EN LA LESIÓN CAPTANTE O EMPEORAMIENTO NEUROLOGICO CON ESTEROIDES = O ↑ APARICIÓN DE LESIÓN NUEVA	IGUAL QUE MCDONAD + T2/FLAIR ESTABLE O ↑
ENFERMEDAD ESTABLE	CUALQUIER OTRO ESCENARIO	CUALQUIER OTRO ESCENARIO	CUALQUIER OTRO ESCENARIO

ANEXO 3. Hoja de recolección de datos

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Protocolo: “Características clínicas y demográficas de los pacientes con diagnóstico de glioblastoma multiforme atendidos en el hospital de oncología, centro médico nacional siglo XXI: estudio retrospectivo observacional”

Código _____

Sexo _____

Edad al diagnóstico histológico _____

Fecha de diagnóstico histológico: _____ Grado histológico: _____

1. Comorbilidades Si _____ No _____

2. Tipo de comorbilidad

a. Diabetes mellitus tipo 2 Si _____ No _____

b. Hipertensión arterial sistémica Si _____ No _____

c. Otro _____

3. Historia de tabaquismo: Si _____ No _____

4. Índice tabáquico: _____

5. Historia de etilismo: Si _____ No _____

6. Síntomas iniciales

a. Cefalea Si _____ No _____

b. Convulsión Si _____ No _____

c. Hemiparesia Si _____ No _____

d. Otro _____

7. Método de detección

a. TAC _____ IRM _____

8. Histología _____

9. Grado _____

10. Localización del tumor

a. Frontal _____

b. Temporal _____

c. Parietal _____

d. Occipital _____

e. Otro _____

11. Localización del lóbulo afectado
 - a. Frontal _____
 - b. Temporal _____
 - c. Parietal _____
 - d. Occipital _____
 - e. Otro _____
 12. ECOG basal: 0___1___2___
 13. Etapa Clínica Inicial: II___III___IVA___
 14. T_____N_____
 15. Quimioterapia Si___NO___
 16. Tipo de quimioterapia
 - a. Concomitante SI___NO___
 - b. Tratamiento adyuvante post concomitancia SI___NO___
 17. Número de ciclos de quimioterapia recibidos_____
 18. Radioterapia SI___NO___
 - a. Hipo fraccionamiento SI___NO___
 19. Cirugía SI___NO___
 20. Fecha de inicio de síntomas_____
 21. Fecha de progresión _____
- Fecha de muerte _____

ANEXO 4.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

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

“Carta para protocolos sin consentimiento Informado”

Nombre del Investigador Responsable (investigador principal): Raúl Rogelio Trejo Rosales

Declaro al Comité de Bioseguridad para la Investigación en Salud, que el protocolo de investigación con título: **“Características clínicas y demográficas de los pacientes con diagnóstico de glioblastoma multiforme atendidos en el hospital de oncología, centro médico nacional siglo XXI: estudio retrospectivo observacional.”** del cual soy responsable, que debido a la naturaleza del estudio, NO REQUIERE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

Raúl Rogelio Trejo Rosales

Nombre y firma de la
Investigadora o Investigador Responsable

ANEXO 5.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

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

“Carta para protocolos sin implicaciones de bioseguridad”

Nombre del Investigador Responsable (investigador principal): Raúl Rogelio Trejo Rosales

Declaro al Comité de Bioseguridad para la Investigación en Salud, que el protocolo de investigación con título: **“Características clínicas y demográficas de los pacientes con diagnóstico de glioblastoma multiforme atendidos en el hospital de oncología, centro médico nacional siglo XXI: estudio retrospectivo observacional.”** del cual soy responsable, NO TIENE IMPLICACIONES DE BIOSEGURIDAD, ya que no se utilizará material biológico infecto-contagioso; cepas patógenas de bacterias o parásitos; virus de cualquier tipo; material radiactivo de cualquier tipo; animales y/o células y/o vegetales genéticamente modificados; sustancias tóxicas, peligrosas o explosivas; cualquier otro material que ponga en riesgo la salud o la integridad física del personal de salud, o las y los derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social, o afecte al medio ambiente.

Asimismo, declaro que, en este protocolo de investigación, no se llevarán a cabo procedimientos de trasplante de células, tejidos u órganos, o de terapia celular, ni se utilizarán animales de laboratorio, de granja o de vida silvestre.

Raúl Rogelio Trejo Rosales

Nombre y firma del
Investigador Responsable

ANEXO 6.

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ONCOLOGIA
COMITÉ DE ETICA EN INVESTIGACIÓN
CARTA CONFIDENCIALIDAD PARA INVESTIGADORES/AS, y/o Co-
INVESTIGADORES/AS**

Ciudad de México, a 08 de septiembre de 2021.

Yo RAÚL ROGELIO TREJO ROSALES investigador/a del HOSPITAL DE ONCOLOGÍA, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI, INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL, hago constar, en relación al protocolo No. _____ titulado: **Características clínicas y demográficas de los pacientes con diagnóstico de glioblastoma multiforme atendidos en el hospital de oncología, centro médico nacional siglo XXI: estudio retrospectivo observacional**, que me comprometo a resguardar, mantener la confidencialidad y no hacer mal uso de los documentos, expedientes, reportes, estudios, actas, resoluciones, oficios, correspondencia, acuerdos, contratos, convenios, archivos físicos y/o electrónicos de información recabada, estadísticas o bien, cualquier otro registro o información relacionada con el estudio mencionado a mi cargo, o en el cual participo como co-investigador, así como a no difundir, distribuir o comercializar con los datos personales contenidos en los sistemas de información, desarrollados en la ejecución del mismo.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones civiles, penales o administrativas que procedan de conformidad con lo dispuesto en la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública Gubernamental, la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares y el Código Penal del Distrito Federal, y sus correlativas en las entidades federativas, a la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares, demás disposiciones aplicables en la materia.

Atentamente

Dr. Raúl Rogelio Trejo Rosales (investigador principal)

(Firma nombre del investigador)

Dra. Celene Maritza Peña Campos (investigador asociado)

(Firma y nombre del investigador)

Dr. Juan José Sánchez Hernández (investigador asociado)

(Firma y nombre del investigador)

**CARTA COMPROMISO DE CONFIDENCIALIDAD DESEMPEÑANDO FUNCIONES
COMO: Revisor(a) De Expedientes Clínicos/Otros)**

Yo, **RAÚL ROGELIO TREJO ROSALES**, en mi carácter de REVISOR DE EXPEDIENTES CLÍNICOS, entiendo y asumo que, de acuerdo al Art. 16, del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la Salud, es mi obligación respetar la privacidad del individuo y mantener la confidencialidad de la información que se derive de mi participación en el estudio:

Características clínicas y demográficas de los pacientes con diagnóstico de glioblastoma multiforme atendidos en el hospital de oncología, centro médico nacional siglo XXI: estudio retrospectivo observacional

y cuyo/a) investigador(a) responsable es **RAÚL ROGELIO TREJO ROSALES**

Asimismo, entiendo que este documento se deriva del cumplimiento del Art. 14 1 de la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares a la que está obligado todo(a) investigador(a).

Por lo anterior, me comprometo a no comentar ni compartir información obtenida a través del estudio mencionado, con personas ajenas a la investigación, ya sea dentro o fuera del sitio de trabajo, con pleno conocimiento de que la violación a los artículos antes mencionados es una causal de despido de mis funciones.

RAÚL ROGELIO TREJO ROSALES.

/ /

(Nombre)
(Fecha)

(Firma)

1" El responsable velara por el cumplimiento de los principios de protección de datos personales establecidos por esta ley ,debiendo adoptar las medidas necesarias para su aplicación. Lo anterior aplicara aún y cuando estos datos fueren tratados por un tercero a solicitud del responsable. El responsable deberá tomar las medidas necesarias y suficientes para garantizar que el aviso de privacidad dado a conocer al titular sea respetado en todo momento por él o por terceros con los que guarde alguna relación jurídica"