

11232



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

**FACTORES ASOCIADOS AL PRONÓSTICO FUNCIONAL Y DE
VIDA DE PACIENTES CON GLIOMAS MALIGNOS EN UNA
POBLACIÓN MEXICANA.**

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

NEUROCIRUJANO

PRESENTA:

DR. ALFONSO ORTIZ RODRÍGUEZ

ASESOR: DR. ISRAEL GRIJALVA OTERO.

MEXICO D.F.

FEBRERO 2005



341915



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.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCION REGIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
"DR. BERNARDO SEPULVEDA G." C.M.N. S XXI
DIVISION DE EDUCACION E INVESTIGACION MEDICA.



DR. ANTONIO CASTELLANOS OLIVARES
DIVISION DE EDUCACION E INVESTIGACION MEDICA



SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

DR. GERARDO GUINTO BALANZAR,
JEFE DEL SERVICIO DE NEUROCIRUGÍA
PROFESOR TITULAR DE NEUROCIRUGÍA



DR. ISRAEL GRIJALVA OTERO
PROFESOR ASESOR
UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI.



DR. ALFONSO ORTIZ RODRÍGUEZ
RESIDENTE EN LA ESPECIALIDAD DE NEUROCIRUGÍA.

DELEGACION 3 SUROESTE D.F.
C.M.N. SIGLO XXI
HOSP. DE ESPECIALIDADES
RECIBIDO
23 FEB 2005
DIV. EDUCACION E INVESTIG. MEDICA

AGRADECIMIENTOS:

A Mis Madre, Hermanos y familia, por el apoyo incondicional que me han ofrecido en el transcurso de mi carrera.

A mi Guadalupe por su ayuda y por continuar a mi lado.

A mis Profesores en el Departamento de Neurocirugía del CMN Siglo XXI por el apoyo, consejos e invaluable enseñanzas.

A mis compañeros y amigos de generación Martín, Luis Manuel, Fortino, Valentín y Chávez, pues aún con dificultades formamos parte del inicio de una etapa en el Servicio.

A mi Profesor Asesor Dr Israel Grijalva por el apoyo en la culminación de este trabajo.

A Margarita por su invaluable ayuda para el proceso estadístico.

Indice

1. Objetivos Generales.	5
1.2.-objetivos específicos.	5
2. Antecedentes	
2.1 Marco Teórico	5
2.1. Propósito	11
3. Planteamiento del problema	11
4. Variables	11
5. Hipótesis	12
6. Pacientes y métodos	12
7. Resultados	14
8. Discusiones	24
9. Conclusiones	29
10. Bibliografía	31

1.- Objetivos Generales:

- a) Determinar los factores biológicos de riesgo que influyen en la sobrevida y calidad de vida de pacientes portadores de glioblastoma multiforme y astrocitoma anaplásico en una población de adultos en México.
- b) Evaluar la correlación de los diferentes factores biológicos que influyen en la sobrevida de una población mexicana portadora de gliomas malignos.

1.2.- Objetivos Específicos:

- a) Determinar un índice clínico pronóstico utilizando los factores de riesgo clínicos y biológicos en Glioblastoma Multiforme y Astrocitoma Anaplásico en una población adulta en México.
- b) Proponer un árbol de decisiones para el tratamiento selectivo de pacientes con GBM y ANA.

2. Antecedentes:

2.1.- Marco Teórico.

Es hasta 1884 cuando Rickmann Godlee un cirujano y Alexander Hughes un físico, usaron el concepto de localización cerebral desarrollado previamente por Hughlings para la resección de un glioma. Aún cuando esta no fue la primera cirugía para un tumor cerebral, si fue la primera cirugía cerebral exitosa, basada solamente en signos neurológicos. Todo esto llevo a considerar a la Neurocirugía como una disciplina localizadora, incapaz de producir el menor daño posible y capaz de resear tumores cuando no existian estudios de imagen. La llegada de estudios de imagen en 1887 (rayos X) trajo consigo un avance en el descubrimiento de múltiples lesiones como la referida por Oppenheim al descubrir un adenoma con destrucción de la silla turca. Desde entonces auxiliares diagnósticos han surgido como la pneumoencefalografía por Dandy en 1918 y Moniz y arteriografía en 1931.^{1 2}

El término tumor cerebral se refiere a una serie de neoplasias, cada una de diferente biología, pronóstico y tratamiento. La American Cancer Society estima que 16,800 nuevos tumores intracraneales fueron diagnosticados en 1999, más del doble de casos diagnosticados de Enfermedad de Hodgkin y más allá de la mitad del número de casos de melanoma. En 1999, los tumores primarios del Sistema Nervioso Central fueron la causa de muerte en aproximadamente 13,100 personas. Las Metástasis a cerebro de un cáncer sistémico primario son cada vez más

comunes; una estimación al respecto sugiere que más de 100,000 pacientes por año fallecen con metástasis intracraneal sintomática³.

Para el periodo de 1950 a 1989 la incidencia de tumores primarios del Sistema Nervioso Central de acuerdo al Mayo Clinic fue de 19.1 por cada 100,000 personas por año (11.8 por cada 100,000 personas con tumores sintomáticos y 7.3 por 100,000 personas con tumores asintomáticos). Esta incidencia es casi idéntica a la encontrada en el Central Brain Tumor Registry of the United States en el cual la incidencia fue de 11.47 por cada 100,000 personas³.

De acuerdo a la World Health Organization (WHO) las neoplasias primarias del sistema nervioso se clasifican en 6 categorías, basadas en la célula primaria de origen. De estos se han incluido aquellos tumores derivados del tejido neuro-epitelial, 2) tumores de origen meníngeo, 3) Linfomas primarios del SNC, 4) tumores derivados de las células germinales, 5) tumores de la región silla y los tumores metastásicos.

En particular, los tumores derivados del tejido neuro-epitelial representan casi el 90% de la totalidad de los tumores del SNC, de estos el Glioblastoma Multiforme (GBM) y astrocitomas infiltrativos son los más frecuentes, de ahí su importancia para su manejo y el auge en nuevas terapéuticas.⁴

Dentro de esta variedad histológica existen parámetros indicativos de su grado de malignidad, entre las que destacan la proliferación celular, el pleomorfismo nuclear, las mitosis y necrosis. Así pues se destaca al GBM dentro de las lesiones de más alto grado de malignidad y por lo tanto las de peor pronóstico, con una supervivencia de los pacientes portadores de este tumor de 6 a 12 meses. El Astrocitoma anaplásico representa el siguiente en peor pronóstico con una supervivencia de los pacientes de 16 meses en promedio.

Desde la publicación por primera vez de una Clasificación para gliomas (predominantemente Astrocitomas) por Kernohan en 1952, quien les estandarizó en grados de acuerdo a ciertas características histológicas incluyendo anaplasia, necrosis y vascularidad, han surgido una gran variedad de clasificaciones que han producido una confusión respecto al real grado de malignidad y por lo tanto de su pronóstico. Esto, producto de la amplia gama de alteraciones histológicas existentes entre los propios tumores. Incluso cabe mencionar, que en ciertas ocasiones las características histológicas varían de un neuropatólogo a otro; ya que estas características suelen ser en extremo subjetivas dependiendo del observador. Una clasificación ideal como menciona Lester Adelman sería aquella que fuera simple y fácilmente reproducible, en la que solamente se usarán estudios inmunohistoquímicos para corroborarlos.⁵

Ahora bien, que pasa con aquellas extirpes histológicas en las que se encuentran ciertos nichos de células anaplásicas, como suceden en los gliomas de bajo grado. Algunos autores como Burger⁶ hacen referencia a estas características proponiendo el uso de grados intermedios llamados 2-3 o bien 1-2 en la escala de Ringertz. El mismo autor hace énfasis en el comportamiento de ciertos

tumores gliales de bajo grado de malignidad cuyo comportamiento clínico dista mucho de ser benigno, como en el caso de los Astrocitomas Gemistocíticos o bien de los astrocitomas fibrilares en tallo cerebral.

Histológicamente los tumores de alto grado de malignidad son muy heterogéneos, siendo esta la dificultad para su graduación y por lo tanto para su tratamiento

En la siguiente tabla se describen las múltiples clasificaciones de estos tumores y se intenta correlacionar los diferentes grados entre las diferentes Escalas propuestas a la fecha.

WHO	Ringertz Modificada (1980)	UCSF	St. Anne-Mayo
Astrocitoma (Grado 2)	Astrocitoma (Grado 1)	Astrocitoma medianamente anaplásico	Astrocitoma Grado 1
Astrocitoma anaplásico (Grado 3)	Astrocitoma anaplásico (Grado 2)	Astrocitoma moderadamente anaplásico	Astrocitoma Grado 2
Glioblastoma Multiforme	Glioblastoma Multiforme (Grado 3)	Astrocitoma altamente anaplásico. Astrocitoma Gemistocítico	Astrocitoma Grado 3
		Glioblastoma Multiforme	Astrocitoma grado 4

Tabla 1. Clasificaciones propuestas para la graduación de tumores gliales de acuerdo al grado de malignidad.

En 1981 y en 1988 Daumas-Duport⁷ propusieron un sistema basado en la revisión clínica e histológica en 338 pacientes en The Mayo Clinic. Cuatro criterios fueron usados para establecer el grado del tumor: 1) atipia nuclear, 2) mitosis, 3) necrosis y 4) proliferación vascular en donde aquellos sin algún criterio fueron clasificados en grado 1, aquellos con 1 criterio se clasificó en grado 2, aquellos con dos características en grado 3 y aquellos con 3 o más en grado 4. Una estrecha relación fue encontrada entre la sobrevida y el grado de Clasificación de Daumas-Duport en el que aquellos con grado 2 presentaron una sobrevida de 50% a 5 años; para aquellos con grado 3 la sobrevida fue de 50% a dos años y para el grado 4 tuvieron una sobrevida de 16% a un año.

Recientemente la World Health Organization (WHO) clasificó a los tumores de origen glial en bien diferenciados, anaplásicos (ANA) y glioblastoma multiforme (GBM). Esta provee una clasificación uniforme para astrocitomas con menores errores subjetivos que pudieran tener el resto de las clasificaciones antes descritas.

1.1.1	Astrocitomas de bajo grado.
1.1.1.1-	Astrocitoma fibrilar.
1.1.1.2-	Astrocitoma protoplásmico.
1.1.1.3-	Astrocitoma gemistocítico.
1.1.2	Astrocitoma anaplásico <i>Astrocitoma con anaplasia focal y difusa, con incremento en la celularidad, pleomorfismo, atipia nuclear y actividad mitótica moderada (Grado 3).</i>
1.1.3	Glioblastoma multiforme. <i>Anaplasia con pobre diferenciación celular, pleomorfismo celular, proliferación vascular, necrosis y células gigantes multinucleadas.</i>

Tabla 2. Clasificación de Gliomas del SNC propuesta por la World Health Organization.

Los astrocitomas de alto grado de malignidad son los tumores primarios del Sistema Nervioso Central más comunes en adultos. Representan del 33% al 45 % de todos los tumores cerebrales, y son causales de casi 12000 muertes cada año en los Estados Unidos de Norteamérica. La incidencia anual de los tumores malignos del SNC es de 3 a 4 por cada 100,000 personas y casi el 80% esta representado por Glioblastoma Multiforme (GBM). Los Astrocitomas Anaplásicos están representados de un 20% al 40% y en un menor porcentaje los gliomas mixtos malignos así como las lesiones malignas difusas como la gliomatosis cerebri.⁸

Suele ser más común en mujeres en una relación 1.5:1 respecto al sexo masculino y es ligeramente más frecuente en blancos comparado con la raza negra, hispana o asiática.

Los gliomas se presentan en cualquier región del SNC, sin embargo los hemisferios cerebrales son el sitio habitual. La edad habitual de afección tanto de GBM como ANA son la 6ª y la 4ª década de la vida, respectivamente⁵.

Greig y colaboradores encontraron un incremento en la incidencia de GBM respecto a la edad. Documentan cerca del 87% de pacientes con GBM en edades de 75 a 79 años, de 34% en pacientes de 80 a 84 años y un 50% de portadores en aquellos mayores de 85 años.⁹

Se han propuesto factores pronósticos que influyen directa o indirectamente en la evolución de la enfermedad, incluyendo la edad del paciente, el tiempo de evolución desde la aparición de los síntomas hasta su diagnóstico, la escala de Karnofsky previo a la cirugía, la región del SNC afectado, extensión de la lesión, el grado de resección durante el primer procedimiento quirúrgico y la terapia adyuvante (radioterapia o quimioterapia).

De acuerdo a los datos vertidos por The Brain Tumors Study Group (BSTG). La sobrevida en pacientes jóvenes es significativamente más alta. En pacientes portadores de GBM menores de 40 años la sobrevida fue de 50% a 18 meses, comparado con la sobrevida de 20% de aquellos entre 40 y 60 años y 10% de aquellos mayores de 60 años¹⁰.

El estado neurológico previo al evento quirúrgico juega un papel preponderante en el pronóstico de estos pacientes. Dicha variable ha sido evaluada a través de la Escala Pronóstica de Karnofsky¹¹ (EPK); en donde el valor alto más está en relación con el bienestar del paciente.

Aún cuando no existen muchos documentos que avalen el valor del tiempo de evolución desde la aparición de los síntomas y el tratamiento del tumor, autores como Shaffrey y Laws¹² toman en cuenta a este parámetro como una de los tres fundamentales, en el pronóstico de los pacientes junto con la edad y la EPK previo a la cirugía.

Se han establecido otros factores determinantes en la evolución de estos tumores, como la localización del tumor, ya sea cortical o profunda; siendo este último el de peor pronóstico.¹²

Lacroix y colaboradores toman en cuenta las características vertidas en las imágenes, tanto de Resonancia Magnética como las de tomografía axial de cráneo en el pronóstico de los pacientes, en donde los hallazgos tales como el tamaño, la presencia o no de degeneración quística, características de infiltración, el edema circundante y la presencia de otras lesiones aledañas juegan un papel importante¹⁴.

El papel de la cirugía citorreductiva en el pronóstico de estos pacientes, ha sido la controversia hasta la fecha de muchos autores. Curran,¹³ Prados,¹⁴ Kreth¹⁵ y Devaux¹⁶ en estudios retrospectivos confirman la funcionalidad de la cirugía en la sobrevida de los pacientes. Sin embargo, solo existe el estudio prospectivo de Albert¹⁷ y colaboradores en donde pone en duda el papel de la cirugía agresiva en el pronóstico de los pacientes con GBM.

Aunque la intervención quirúrgica sigue siendo el estándar en tratamiento para gliomas cerebrales malignos (más aún en un medio como en el nuestro, en donde los recursos adyuvantes son escasos), existen argumentos que están en contra de la resección total de una lesión cerebral de origen glial. De acuerdo a Laws y colaboradores una cirugía agresiva no justifica un déficit neurológico severo sobre todo en lesiones extensas e infiltrantes, pero que muy probablemente causarán recidiva a corto plazo¹⁸. Con relación a esto Silberger¹⁹ demostró que en lesiones focales y que aparecen bien circunscritas puede haber tumor infiltrante hacia el tejido cerebral adyacente hasta 4 o 5 cms. de la zona del epicentro. En estudios de autopsia en pacientes portadores de gliomas malignos, la presencia de células malignas se encontraban en hemisferios contralaterales al sitio de la lesión primaria²⁰.

La cirugía en gliomas cerebrales malignos se ha modificado sustancialmente durante los últimos 50 años. Y específicamente en los últimos diez años gracias a la ayuda de los estudios de imagen como la TAC, la IRM, PET, SPECT, etc, la mortalidad quirúrgica ha disminuido desde el 41.9% hasta 4% de acuerdo a lo reportado por Salcman en 1994²¹. Otros factores que han mejorado los resultados en la cirugía de gliomas son los avances en neuroanestesia, en microcirugía, en monitoreo transoperatorio, técnicas de neuronavegación y estereotaxia, así como las diversas modalidades de terapias adyuvantes como radioterapia y quimioterapia.

El rol de la radioterapia en el tratamiento de esta patología, ha demostrado grandes ventajas.

Walker y asociados²² en 1979 analizaron la relación entre la dosis de radiación y la sobrevida en 621 pacientes, concluyendo que la sobrevida de los pacientes que recibieron la dosis por encima de 50 Gy era significativamente mejor, que aquellos que no recibían radioterapia postoperatoria. Incluso apoyado por estudios en The Medical Research Council Brain Tumor Working Party en Gran Bretaña en donde la sobrevida de los pacientes aumento a casi 12 meses cuando recibían radioterapia a 60 Gy en dosis fraccionadas de 2 Gy diarias por 6 semanas.²³

Perry y colaboradores demostraron el papel de la radioterapia en aquellos casos en donde la resección vía quirúrgica fue casi completa, aumentando la sobrevida a casi el 50% a 16 meses respecto a aquellos en donde la cirugía fue la única terapéutica.²⁴

The Brain Tumor Study Group (BTCG) en dos de los estudios rdbdomizados y multicéntricos han confirmado la significancia en la sobrevida de pacientes que recibieron radioterapia adyuvante en el postoperatorio mediato, respecto a los pacientes en donde se utilizó quimioterapia.²⁵

Actualmente en estudios histopatológicos y moleculares ultraestructurales, han dado ha conocer que alteraciones de este tipo suelen ser causales preponderantes en el pronóstico. El desarrollo de un fenotipo de malignidad esta directamente relacionada a una serie compleja de alteraciones moleculares y celulares. Se ha propuesto que existe una variedad de alteraciones, que condicionan la degeneración de células astrocitarias normales a lesiones tumorales tan agresivas como el GBM o ANA. Parte de esos procesos incluyen la inactivación funcional de genes supresores, así como a la activación y sobre-expresión de ciertos oncogenes. Como consecuencia de este desequilibrio genético la regulación transcripcional de proteínas condiciona alteraciones en la homeostasis celular normal. La regulación del ciclo celular e interacciones con la matriz circundante se vuelve aberrante. Al final, las células tumorales no pasan por el proceso apoptótico normal, produciéndose una vía de proliferación celular anormal, con invasión de los mismos a la matriz circundante con la consecuente proliferación vascular para compensar dicho crecimiento descontrolado. Una serie compleja de eventos neoplásicos, inician la formación de astrocitomas y las subsecuentes alteraciones genéticas, que a su vez llevan a la progresión de esos tumores a neoplasias con fenotipos de más alto grado de malignidad.²⁶

Por ejemplo, alteraciones en el gen supresor p53 es visto en una tercera parte de los astrocitomas, muy sugestivo como factor temprano e involucnante de malignidad. Este gen es importante para la regulación de la transcripción de muchos complejos celulares involucrados en la regulación del ciclo celular²⁷. De acuerdo a las últimas publicaciones se ha considerado que la supresión de dicho gen esta involucrado directamente con aquellos astrocitomas malignos más agresivos y de peor pronóstico.²⁸

La involución a gliomas malignos esta asociado con alteraciones en otras proteínas intracelulares responsables de manera directa o indirecta en el ciclo celular en donde se incluyen a las ciclinas, ciclino-quinasas, gen supresor de retinoblastoma, fosfatasa fosfolipídica (PTEN) gen supresor

tumoral²⁴ etc. Esta última es responsable de la regulación de las proteínas intracelulares involucradas en los ciclos celulares. La pérdida de PTEN se observa en el 30% a 44% de los GBM directamente asociados al tiempo de evolución de la enfermedad. Los primeros están involucrados en la inhibición de la habilidad para unir los factores de transcripción a la cadena de DNA. Dicho daño produce alteraciones estructurales responsables muy probablemente de la respuesta inapropiada al daño celular. Existen otros factores asociados a los ya mencionados tales como factores de crecimiento epidérmico y receptores de factor de crecimiento epidérmico y receptores de factor de crecimiento derivados de la plaquetas, ambos amplificadas hasta en un 40% en gliomas de alto grado de malignidad. Todas las alteraciones están ligadas a lesiones en el cromosoma 17p.²⁹

El factor angiogénico muy evidente en estas lesiones y en otras como los meningiomas, metástasis e inclusive lesiones infecciosas, están asociadas al factor de crecimiento endotelial y al factor de crecimiento fibroblástico básico. Su presentación esta en relación a un factor hipóxico condicionado por el mismo sobrecrecimiento tumoral.³⁰

2.2.- PROPÓSITO

La finalidad de este trabajo es identificar que tan significativa es la participación de cada uno de los factores ambientales y biológicos que intervienen en la evolución de los gliomas malignos, así como su participación de cada uno de ellos en el pronóstico de vida de los pacientes, en una población de adultos en México.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

-¿Cuáles son los factores biológicos de riesgo que determinan el pronóstico (sobrevida y calidad de vida) en pacientes con glioblastoma multiforme y astrocitoma anaplásico?

-¿Cuáles de los factores de riesgo biológicos y clínicos tiene mayor influencia en el pronóstico?

4. VARIABLES

Independiente.-

Factores biológicos de alto riesgo: son aquellos parámetros que son inherentes al propio paciente, a su entorno o bien a su naturaleza misma del tumor y que son determinantes en el mal pronóstico

de supervivencia de estos tumores, tales como Edad, Estado general y neurológico del paciente al momento del diagnóstico de la patología, tiempo de incubación referido como el tiempo desde la aparición de los síntomas hasta el diagnóstico, patologías asociadas al individuo en cuestión, grado de malignidad de las lesiones, y grado de reseccabilidad posterior a la cirugía.

Dependiente.-

Sobrevivencia: corresponde al rango de vida de los pacientes una vez sometidos a los diferentes tratamientos.

Calidad de vida: se refiere a las capacidades físicas y neurológicas de los pacientes posterior al evento quirúrgico, que se evalúa a través de la EPK.

5. HIPÓTESIS

Los factores clínicos que tiene mayor influencia sobre el pronóstico son edad, grado de resección y Escala de Karnofsky previo a la cirugía.

La interacción de las diferentes variables, influye en la supervivencia de los pacientes portadores de gliomas malignos.

6. PACIENTES Y MÉTODO.

Diseño del Estudio: Observacional, retrospectivo y analítico.

Población Objetivo: Pacientes con gliomas malignos en el Sistema Nervioso Central (glioma mixto maligno, astrocitoma gemistocítico, astrocitomas anaplásicos y glioblastoma multiforme.).

Muestra: Pacientes con glioma maligno del Sistema Nervioso Central (astrocitoma anaplásico, glioblastoma multiforme, glioma mixto maligno y astrocitoma gemistocítico) operados en el Departamento de Neurocirugía del Hospital De Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI en el periodo de 1998 al 2003.

6. 1.- CRITERIOS DE SELECCIÓN.

Criterios de Inclusión:

1. Pacientes con gliomas malignos de los hemisferios cerebrales, así como aquellos en regiones diencefálicas, cerebelo y tallo cerebral que hayan sido sometidos a resección quirúrgica y que el estudio histopatológico confirme el diagnóstico.
2. Edad de 18 a 95 años.
3. Ambos sexos.

4. Derecho-habientes del IMSS.
5. Sin enfermedad psiquiátrica subyacente.
6. Sin antecedente de enfermedad terminal subyacente.
7. Cualquier nivel socioeconómico.

Criterios de no inclusión:

1. Pacientes menores de 15 años.
2. No derecho habientes del IMSS.
3. Pacientes con otros tumores asociados.
4. Paciente con Escala de Karnofsky menor a 50 puntos que no hayan sido operados o bien que las condiciones neurológicas no permitieran el procedimiento.

Criterios de exclusión:

1. Pacientes que una vez incluidos en el estudio se haya tenido la duda diagnóstica histopatológica.
2. Muerta transoperatoria o postoperatoria inmediata al acto quirúrgico.

6. 2.- FORMA DE CAPTACIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LOS PACIENTES.

Se analizaron los expedientes de los pacientes con diagnóstico de gliomas malignos incluyendo glioblastoma multiforme, astrocitoma anaplásico, glioma mixto maligno y astrocitoma gemistocítico en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI en el período comprendido de 1998 al 2003. Se tomaron en cuenta a todos aquellos pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico ya sea toma de Biopsia (a cielo abierto o guiada por estereotaxia) a resección parcial o total del tumor y en el que se haya corroborado histopatológicamente el diagnóstico de ANA, GBM, Glioma Mixto Maligno (GMM) y astrocitoma gemistocítico (AGem). El seguimiento de la evolución fue investigado a través del expediente clínico o bien mediante el contacto vía correo, teléfono o visita domiciliaria.

Al grupo se le investigaron variables tales como la edad, grado de malignidad de la lesión, así como tiempo de evolución, desde la aparición de los primeros síntomas hasta el diagnóstico de la lesión, estado general previo a su ingreso (aplicando la Escala de Karnofsky) y posterior al procedimiento terapéutico realizado.

Además de la terapia realizada ya sea diagnóstica o terapéutica, en este punto, se tomó en cuenta la cantidad de tumor resecado, de acuerdo a lo referido en notas quirúrgicas y a las características radiológicas de controles postoperatorios mediatos (al mes). Así pues, se catalogó como resección total a aquella exéresis macroscópica del tumor mayor al 90 por ciento o bien que en estudio radiológico, el realce con medio de contraste representó menos del 15% de la lesión original; subtotal a aquella en la que se realizó un procedimiento de cirugía cito-reductiva o resección parcial menor al 90% y biopsia a aquella en donde estaba indicada como medida diagnóstica.

Técnica y Escalas de evaluación de Karnofsky.

Escala	Parámetro
100	Normal, sin evidencia de enfermedad.
90	Capaz de llevar una vida normal, Síntomas menores.
80	Actividades normales con esfuerzos, síntomas leves.
70	Se cuida por si mismo, incapaz de llevar una vida normal.
60	Requiere asistencia ocasional, cubre la mayoría de sus necesidades.
50	Requiere de cuidados frecuentes y asistencia considerable.
40	Discapacitado, que requiere de cuidados especiales.
30	Severamente discapacitado, hospitalizado, muerte no inminente.
20	Muy enfermo, con cuidados intensivos de soporte
10	Moribundo.

Se intentaron clasificar a las lesiones de acuerdo a su grado de expansión, tratando de investigar las repercusiones en la sobrevida de acuerdo a su extensión e infiltración. En: Lobares a aquellas cuyas características por imagen y macroscópicas correspondieron a lesiones que estaban circunscritas a un lóbulo en específico; multilobares a aquellas que afectaban a más de un lóbulo cerebral sin importar su tamaño; en Tallo Cerebral a aquellas que afectaban desde los pedúnculos cerebrales hasta médula oblonga; en Núcleos de la Base a aquellas que afectaban Núcleos de la Base, Cápsula Interna, Cápsula Extrema, Cápsula Externa, Tálamo así como diencéfalo sin involucrar Insula. También se incluyeron a los tumores dependientes de Cuerpo Caloso, cerebelo y de región ventricular

7. Resultados:

En el presente estudio se incluyeron 194 pacientes de 395 recabados en las estadísticas del Departamento de Patología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI entre 1998 hasta marzo del 2003 que confirmaban los diagnósticos mediante laminillas y pruebas inmunohistoquímicas de glioblastoma multiforme (137), astrocitoma anaplásico (36), astrocitoma Gemistocítico (3) y Glioma Mixto Maligno (18).

El tiempo promedio entre la aparición de los síntomas y el diagnóstico de la lesión en los pacientes, varió desde una semana hasta 2.5 años con una media de 6.9 semanas.

De los 194 pacientes 99 (51%) fueron hombres y 95 (49%) mujeres, siendo en ambos más frecuente la aparición en la 6ª década de la vida con una media de edad de 53 años (DE16.2 años).

Respecto a La Escala Pronóstica de Karnofsky (EPK) el promedio presentado fue de 87.8 puntos. Casi el 67% (130) de los pacientes contaban con una Escala de Karnofsky de 80 puntos o más.

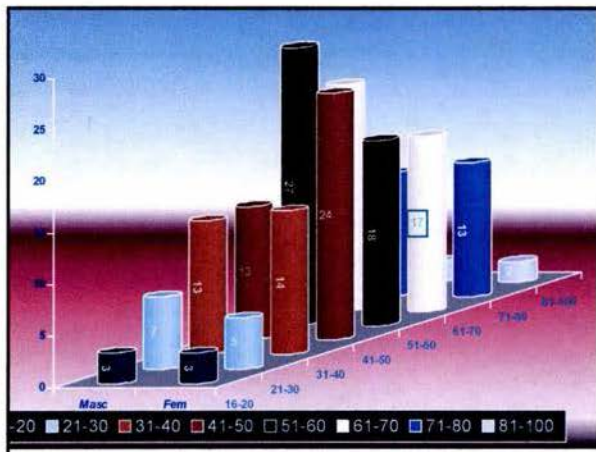


Figura 1. Relación de la población respecto a la edad y sexo. La predominancia fue en la 6ª década de la vida para ambos sexos.

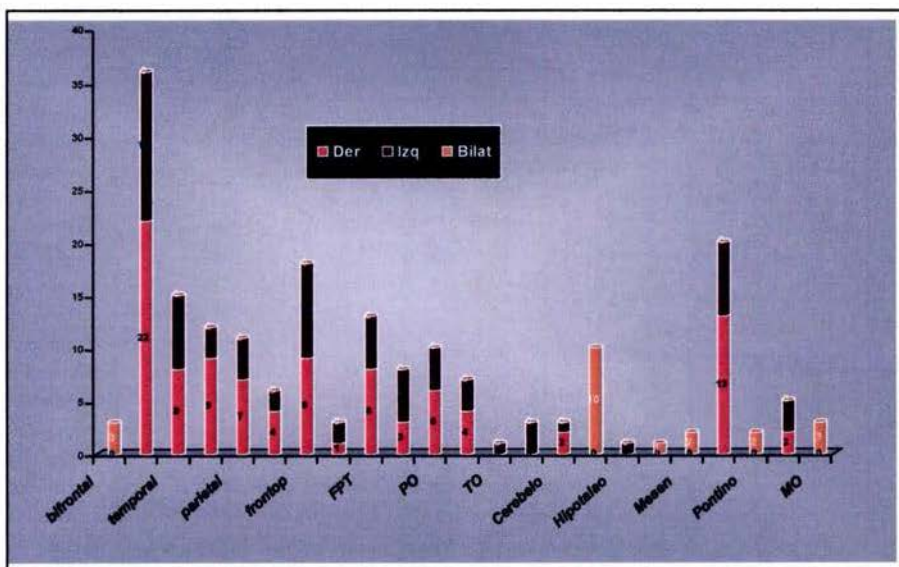


Figura 2. Predominancia regional de las lesiones tumorales cerebrales malignas.

Se llevaron a cabo 431 procedimientos quirúrgicos que incluyeron craneotomías para resección de lesiones, o bien resolución de complicaciones; así como procedimientos diagnósticos para toma de biopsia; que en promedio correspondieron a 2.1 procedimientos por paciente.

Los pacientes sometidos a un segundo procedimiento fueron ante la probabilidad de una mayor resección respecto a la cirugía previa (55%) o bien ante el dato de complicaciones que requerían una reintervención inmediata (20%) o por dificultades en el diagnóstico en la primera cirugía (15%).

Se realizaron resecciones totales en 58 casos (30%), resección subtotal en 78 casos (40%) y biopsia en 58 casos (30%).

Respecto al grado de extensión de los tumores, se identificaron 85 casos de lesiones lobares (43%), 62 casos con lesiones multilobares (32%); 7 casos con afección a tallo cerebral (3.6%), 25 casos en Núcleos de la Base (12.8%). En aquellos casos con afección a cuerpo calloso fueron 11 pacientes (5.6%), 3 casos en cerebelo (1.5%) y un caso intraventricular (0.5%) (gráfico 2).

En relación a la frecuencia y predominancia se presentaron del lado derecho en 82 casos, del lado izquierdo en 73 y en forma bilateral en 21 pacientes.

Respecto a la presentación clínica de esta patología en el gráfico siguiente se vierten los diferentes síntomas y signos, siendo el más frecuente la cefalea en casi el 36% de los casos, seguido por alteraciones de lateralización en 23% y crisis convulsivas en un 22%.

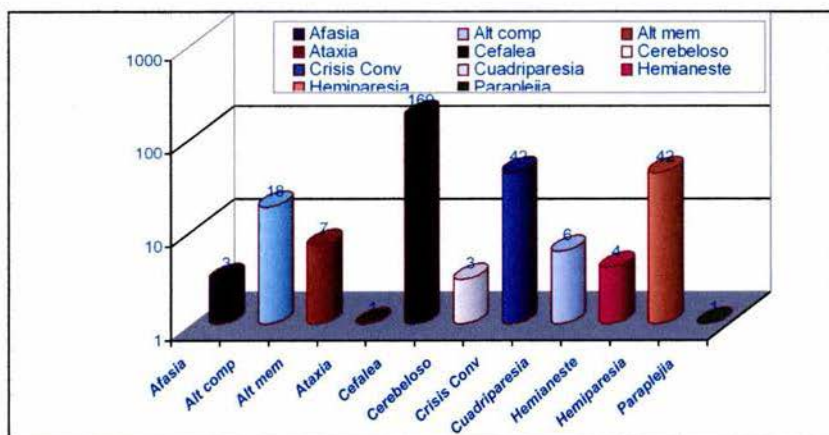


Figura 3. Gráfico de barras que muestra la frecuencia de los diferentes signos y síntomas en 194 paciente portadores de gliomas malignos.

Se presentaron 49 casos con complicaciones que representan el 25% de los casos reportados en la serie. Entre las complicaciones más frecuentes encontradas fueron el edema cerebral severo trans y postoperatorio en casi el 35% de los casos, y curiosamente, la presencia de hematomas del lecho quirúrgico en 44%, que estuvo asociado a aquellos tumores multilobares en el 80%. El resto de las complicaciones están consideradas en el gráfico siguiente.

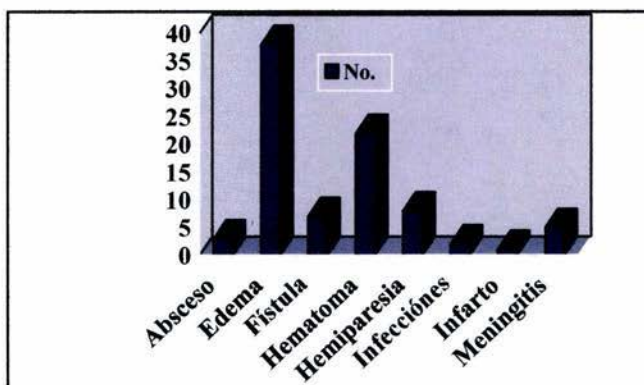


Figura 5. Representación en barras de las complicaciones trans y postoperatorias en 431 procedimientos realizados en 194 pacientes.

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
EDAD	194	17,0	97,0	53,309	16,299
KARNOFSKY	194	40,0	100,0	87,887	14,438
KARNPOP	193	30,0	180,0	83,886	20,790
EVOLUCION	194	,3	132,0	6,932	16,260
Glasgow postqx	194	6,0	15,0	13,485	1,935
GOLDMAN	180	1,0	180,0	13,978	30,908
Sobrevida	194	10,0	3500,0	388,737	470,672
sobrevidam	194	,3	116,7	12,958	15,689

Tabla 3. Descripción estadística de cada una de las variables que influyeron en la sobrevida de 194 pacientes con gliomas malignos

Karnpop.- EKP aplicada a pacientes en postquirúrgico mediato de 1 mes

Sobrevida.- Sobrevida en días.

Sobrevidam.-sobrevida en meses

Sobrevida

El promedio de sobrevida reportada para todos los pacientes fue de 12.9 meses (DE 16.2) para gliomas malignos. El rango de sobrevida después del diagnóstico fue de 31% de pacientes a 6 meses, 30% a un 1 año, 20% a 2 años y 13% a mas de 2 años.

En la tabla 4 se muestran aquellos predictores significantes de sobrevida ($p < 0.05$) como son la edad (mayores de 60 años), la EPK menores de 80 puntos y grados de resecciones menores al 90%.

Variable	IC 95%	Valor de p
Edad	1.128-2.15	<0.007
Karnofsky preoperatorio	0.435-0.607	0.0001
Grado de resección		0.0001
Localización	---	NS
Grado de tumor	1.235-2.34	0.0001
Tiempo de incubación	----	NS

Tabla 4. Cuadro que demuestra el análisis de las variables predictoras y su significancia estadística sobre la sobrevida

Respecto a la edad, aquellos paciente con edades menores a los 60 años la sobrevida fue de 64% a 15.8 meses, y aquellos con edades que rebasaban los 60 años la sobrevida fue de 33% a 7.7 meses (tabla 5). Y que se representa gráficamente mediante la Gráfica de Kaplan-Meier para la edad (fig. 6).

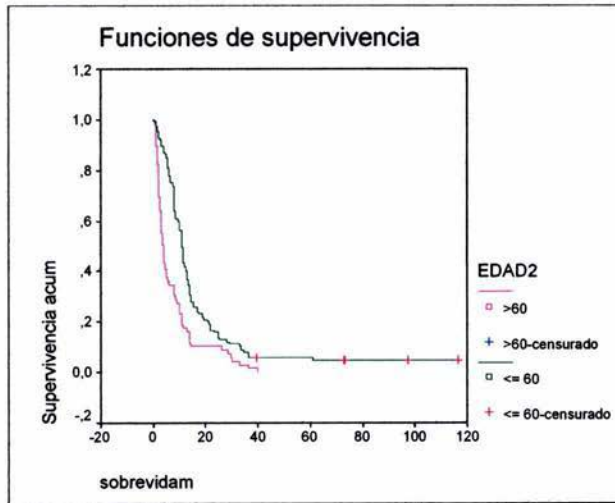


Figura 6. Curvas de Kaplan Meier que muestra la sobrevida de los pacientes con Gliomas Malignos sometidos a cirugía en función de la edad (Mayor y menor a 60 años.) $p < 0.0001$

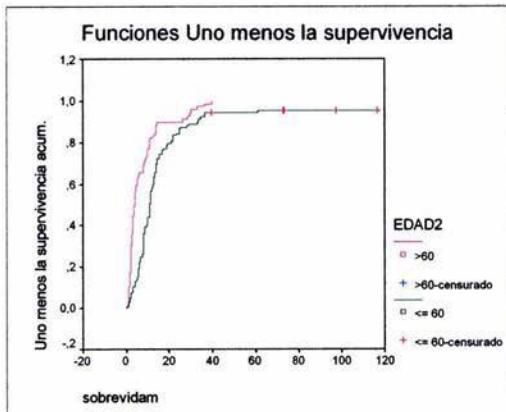


Figura 7. Curva de Kaplan Meier con funciones uno menos la supervivencia en donde 1 representa la probabilidad de la población para fallecer. Siendo en la curva de mayores de 60 años (roja) la que con mayor probabilidad fallecieron.

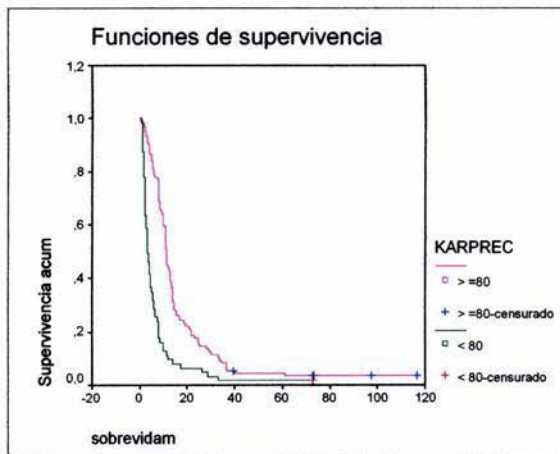


Figura 8. Curvas de Kaplan Meier que muestra la supervivencia de los pacientes con Gliomas Malignos sometidos a cirugía en función al Karnofsky prequirúrgico (Mayor y menor a 80 puntos.) $p < 0.0001$

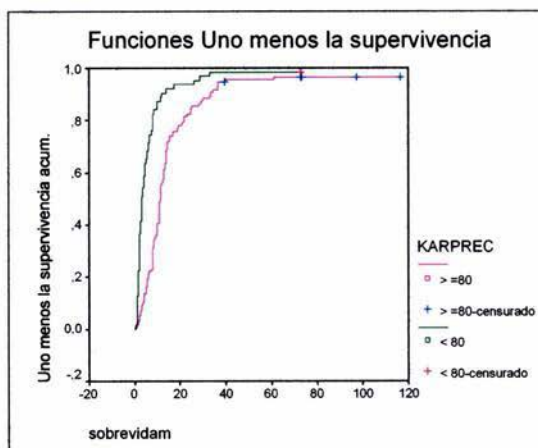


Figura 9. Curva de Kaplan Meier con funciones uno menos la supervivencia en donde 1 representa la probabilidad de la población para fallecer. Siendo en la curva de Karnofsky mayor de 80 puntos (verde) la que con mayor probabilidad fallecieron.

Estadísticos de grupo

	EDAD2	N	Media	Desviación tip.	Error tip. de la media
sobrevidam	<= 60	125	15,841	17,710	1,584
	>60	69	7,736	9,151	1,102

Tabla 5.- Demuestra la relación inversamente proporcional entre sobrevida y edad de los pacientes portadores de gliomas malignos.

La sobrevida en aquellos pacientes con Escala Pronóstica de Karnofsky mayor de 80 fue de 67% a 16 meses respecto a lo reportado en aquellos casos con Karnofsky menor de 80 en donde la sobrevida fue de 33% a 6.5 meses ($p < 0.00001$). En el esquema 8 se demuestra el comportamiento de acuerdo a la Gráfica de Kaplan-Meier de sobrevida.

Con relación al género, el 62% de la totalidad de las mujeres ($n=64$) con gliomas malignos presentaron una sobrevida mayor a un año.

De acuerdo a la tabla 8 el aumento en la sobrevida, estuvo en relación inversamente proporcional con el grado de malignidad. En el caso de pacientes con GBM la sobrevida fue de 71% a 11 meses, para los ANA fue de 39% de sobrevida a 13 meses, y para el resto de la sobrevida del 16% a 23 meses.

Estadísticos de grupo

	KARPREC	N	Media	Desviación tip.	Error tip. de la media
sobrevidam	> 80	64	6,593	10,555	1,319
	<=80	130	16,091	16,848	1,478

Tabla 6. Relación del estado general y neurológico previo al procedimiento médico quirúrgico y la sobrevida de 194 paciente con gliomas malignos

Respecto al papel que juega la resección de los tumores se encontró que la sobrevida para pacientes con resecciones totales fue de 30% a 20 meses, en caso de resecciones subtotaes (cirugías citoreductivas) fue de 40% a 12 meses y en los casos de pacientes sometidos s biopsia solamente la sobrevida fue de 30% a 7 meses (tabla 7).

Descriptivos

sobrevidam

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
Biopsia	58	7,091	4,614	,606	5,878	8,304	,3	21,8
Subtotal	78	12,073	16,383	1,855	8,379	15,767	1,1	97,3
Total	58	20,015	19,048	2,501	15,007	25,023	1,1	116,7
Total	194	12,958	15,689	1,126	10,736	15,180	,3	116,7

Tabla 7 que demuestra el papel de cirugía sobre la sobrevida de pacientes portadores de gliomas malignos.

Así pues en la serie de paciente portadores de GBM cuando se llevaron a cabo resecciones mayores al 90%, la sobrevida rebaso el año en un 17%.

Los localizados en Tallo Cerebral y Cuerpo Caloso fueron los de peor pronóstico con una mortalidad de casi 90% a los 4 meses.

En aquellos paciente portadores de Astrocitomas Anaplásicos (36) la sobrevida fue de 12.8 meses. De los cuales los factores pronósticos asociados fueron edad (menores de 40 años), resecciones totales, y sobre todo La Escala Pronóstica de Karnofsky.

Respecto al resto de tumores gliales tomados en cuenta en este estudio pudimos observar un comportamiento benigno en el caso de los Gliomas Mixtos Malignos y Astrocitomas Gemistocíticos en donde los factores antes mencionados no fueron preponderantes en su pronóstico, excepto en el grado de resección de la lesión.

En resumen el comportamiento de los diferentes factores involucrados en interacción con el grado de malignidad de la lesión esta disponible en la siguiente tabla .

Neoplasia	Edad	Evolución		Localización									Morbilidad	Promedio (días)
		Karnofsky Preqx	Karnofsky postqx	Biopsia	Sub Total	Total	Lobar	Multi Lobar	Lobar caloso	Cpo	NB	Tallo		
GBM (137)	55	86	81	33	60	44	52	63	10	10	1	0	65	327.8
ANA (36)	48	89	86	21	7	8	2	12	1	3	6	2	45	388.7
AGMIX (18)	47	96.6	97.	3	9	6	5	10	0	2	0	0	24	814.7
A-Gemist (3)	45	100	100	0	1	2	1	2	0	0	0	0	12	620

Tabla 8. Relación que guarda el pronóstico de vida con grado de malignidad, grado de resección y Karnofsky pre y postquirúrgico.

Calidad de Vida.

La calidad de vida en los pacientes fue evaluada a través de la aplicación de la Escala Pronóstica de Karnofsky en un postoperatorio mediano (1 mes en promedio). Una de las variables que influyó de manera determinante fue la edad pues se obtuvo una EPK mayor de 80 en el 53% de los paciente menores de 60 años respecto al 18% de pacientes con EPK menor de 80 en mayores de 60 años.

Recuento		EDAD2		Total
		<= 60	>60	
KARNOFSKY	40,0	1	3	4
	50,0	1	2	3
	60,0	4	3	7
	70,0	7	15	22
	80,0	12	16	28
	90,0	29	17	46
	100,0	71	13	84
Total		125	69	194

Tabla 9.- Influencia de la edad sobre el pronóstico (Karnofsky postquirúrgico) de pacientes con gliomas malignos que se sometieron a tratamiento quirúrgico.

Otra variable que influyó sobre la calidad de vida es el grado de resección tumoral pues de los pacientes que fueron sometidos a resección total (n=58), el 87% presentó un Karnofsky postoperatorio mayor a 80 puntos. Mientras que en los pacientes con

resecciones subtotales (n=78), el 69% de los pacientes presentaron un Karnofsky mayor de 80 puntos. En el caso de pacientes sometidos a Biopsia (n=58) solo el 6° % rebaso la EPK de 80 puntos.

8.-Discusión.

Los tumores cerebrales continúan representando una de las más dramáticas formas de patología humana. Los gliomas pueden rápidamente alterar las habilidades y capacidades intelectuales del individuo. Según Laws,¹² a los gliomas los describe como un grupo heterogéneo de neoplasias que pueden variar ampliamente en su pronóstico. No existe una clara vía de abordaje que abarque el tratamiento de los diferentes tipos de gliomas. Cuando consideramos las opciones quirúrgicas de los gliomas cerebrales, pudieran estar consideradas solamente para algunos de ellos con características histopatológicas malignas, sin embargo existen casos como el astrocitoma gemistocítico, con características histológicas benignas que requieren procedimientos quirúrgicos radicales ya que su evolución suele ser tendiente a la malignidad y mal pronóstico³.

La biología de los gliomas malignos es tal que hasta ahora muy pocos son los tipos en que la terapia combinada y cirugía demuestra resultados, al menos para una mejora en la calidad de vida. El astrocitoma anaplásico y el oligodendroglioma permanece como uno de los pocos gliomas malignos, en que la sobrevida es significativa en combinación con la quimioterapia³³. Para los gliomas benignos (Grado I y II de la OMS) en su mayoría se consideran curables o bien se asocian con excelente pronóstico.

En general, el pronóstico para los pacientes con glioma de alto grado de malignidad es pobre, el promedio de sobrevida después del diagnóstico es aproximadamente 1 año³¹. Este pronóstico puede estar modificado por múltiples variables incluyendo la edad, estado preoperatorio (Karnofsky), localización del tumor, tiempo de incubación previo a su tratamiento, patologías asociadas, grado de resección de la tumoración y terapia adyuvante³³. Cabe aclarar que todas y cada una de ellas según Franco de Monte influyen en forma conjunta, para un pronóstico alentador.

Una variable a tomarse en cuenta es la edad, pues es conocida la buena respuesta en pacientes jóvenes respecto a la gente mayor de 60 años. En el estudio de Sawaya la sobrevida mayor a un año estuvo presente en el grupo de pacientes con un promedio de edad de 53 años. En nuestro estudio el promedio de edad fue de 53.3 años, sin embargo de la serie de pacientes con sobrevida que rebaso el año, el promedio de edad fue de 46 años.. La sobrevida para pacientes portadores de GBM con edades de 60 años o menos fue de

65% a 15 meses; semejante a lo publicado por Lacroix³⁴ quienes refieren una edad media de 53 años y sobrevida de 60% a 13.7 meses.

Respecto al sexo es evidente, al menos en nuestra serie el buen pronóstico en paciente del sexo femenino, condicionado probablemente a la prontitud en el diagnóstico y a la eficacia en el tratamiento. Aún cuando Sawaya lo refiere como factor no predictor, en nuestra serie contó con valor descriptivo (no así con valor estadístico $p=0.12$), pues casi el 62% de los 64 pacientes con sobrevida mayor a un año estaba representado por mujeres.

El tiempo de incubación de los pacientes en promedio fue de 141 días, muy por arriba de las reportadas en las grandes series.^{12, 32, 34, 35} En donde el promedio de tiempo de incubación fue de 90 días y una sobrevida mayor a un año en el 65% de los pacientes. Así pues, en este estudio un período de incubación menor de 110 días estuvo asociado a una sobrevida mayor a un año en un 45% de los casos.

Con respecto a esto, hemos encontrado una asociación estrecha entre un período de incubación corto y una EPK alta, corroborándose la existencia de un vínculo, que explica el pronóstico en algunos casos.

Respecto a la relación grado de malignidad/sobrevida, nuestras expectativas han sido las mismas a las establecidas con anterioridad. Sin embargo, en el caso de nuestro rango de sobrevida para pacientes con GBM ha variado ligeramente con un promedio de 11.3 meses, respecto a los 10 meses referidos por Schmidt³² o bien los 29 meses descrito por Sotelo²⁷. Cabe destacar que en esta serie la minoría de pacientes recibió tratamiento conjunto a base de radioterapia y en menor casuística quimioterapia. En Astrocitomas Anaplásicos el promedio de sobrevida fue menor a la referida en la literatura con 12.5 meses. En el caso de los Gliomas mixtos malignos (GMM) fue de 29.2 meses, sin embargo en los Astrocitomas Gemistocíticos la sobrevida fue incluso menor al GMM con solo 20 meses, corroborándose lo referido por Félix y Kovacs³³ que la mitad de los astrocitomas gemistocíticos se transforman en Glioblastoma multiforme.

Si se quisiera comparar los resultados de aquellos pacientes con GBM, Karnofsky por arriba de 80, sometidos a resecciones totales y jóvenes obviamente que los resultados son alentadores incluso rebasando cifras por arriba de los 15 meses.^{13, 14, 15, 34} En estos casos se compararían a los resultados obtenidos en esta serie en que se llegan incluso a resultados de sobrevida de 45% a 16 meses.

Una variable preponderante en el pronóstico de los pacientes portadores de Gliomas malignos es el estado general y neurológico evaluada a través de la Escala de Karnofsky en donde aquellos paciente con escalas menores de 80 puntos la sobrevida era más corta.

Lacroix y colaboradores, en una serie de 416 pacientes con EPK mayor a 80 puntos refieren una sobrevida de 11.2 meses a diferencia de aquellos con escala menor de 80 puntos, en donde la sobrevida fue de 8 meses.³⁴

Otros autores refieren a pacientes con EPK mayor a 70 puntos y una sobrevida de 34% a 18 meses comparado con el 13% de aquellos con escala menor a 60 puntos³⁵.

En el presente estudio retrospectivo la EPK fue de 87.8 previo al procedimiento terapéutico, que comparado con el resultado post-quirúrgico promedio de 83.4 puntos nos infiere un buen pronóstico de vida en los pacientes y con cualidades para sobrellevar una vida cotidiana inclusive con capacidades para soportar un tratamiento adyuvante ya sea quimioterapia, radioterapia o una reintervención quirúrgica.

En general, aún cuando reportamos una morbilidad de casi 18%, esta no fue tal de condicionar una discapacidad importante que influyera en los resultados de calidad de vida.

Para aquellos con Karnofsky menor de 80 puntos (18.5%) el promedio de vida fue en promedio de 6.5 meses, en cambio para aquellos con Karnofsky mayor a 80 puntos (81%) el promedio de vida fue de 16.09 meses.

Como bien se dijo antes, este factor esta influenciado por múltiples variables inherentes y dependientes, como la edad, estado de salud y tiempo de incubación así pues aún cuando es muy revelador el efecto sobre la vida del paciente deberá tomarse a reserva de los demás factores involucrados.

Existen múltiples argumentos en contra de los procedimientos quirúrgicos para los tumores de origen glial y sobre todo en contra del papel de las cirugías radicales.^{13, 14, 15, 16}

Uno de los primeros son las estadísticas respecto al pobre pronósticos para los gliomas malignos y otro argumento el cual fue evidenciado desde 1930 es la naturaleza infiltrativa de la lesión que explicaría la alta recurrencia de estos tumores incluso en regiones ajenas al sitio de cirugía. Estudios de inmunohistoquímica, de marcadores tumorales y especiales de imagen han demostrado el implante de células tumorales en sitios alejados desde 4 cm al epicentro del tumor hasta en hemisferios contralaterales o en médula espinal. De ahí la poca repuesta curativa en la cirugía de estos tumores.

La extensión de la resección fue estudiada recientemente en relación con la sobrevida, además de otros parámetros en The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center.¹¹ Entre el período comprendido de 1993 a 1999, Cuatrocientos dieciséis casos de pacientes con GBM fueron sometidos a resección quirúrgica. El promedio de resección en la serie fue de 89% basado en estudios de IRM postoperatorio 3 días después de la cirugía. En el 49% de los casos se obtuvo una resección mayor al 98%. La sobrevida en estos pacientes fue de 13.4 meses como promedio; en cambio, en aquellos con resecciones menores al 98% la sobrevida promedió los 8.8 meses

En el presente estudio de una serie de 194 pacientes, solamente fue posible la resección radical en el 30% de la población incluyendo GBM, ANA, GMM y Astrocitoma Gemistocítico y cuya sobrevida promedio fue de 18 meses. En el caso solamente de pacientes con GBM (76%) con resección total, la sobrevida fue incluso superior a la referida por Lacroix de 15.2 meses, en los casos de astrocitoma anaplásico (12%) fue de 32 meses la vida media. Para GMM (10%) y Astrocitoma gemistocítico (2%) la sobrevida fue de 30 y 23 meses respectivamente.

En el rubro de la resección subtotal fue aplicada en el 40% de la población cuya sobrevida fue de 11.8 meses. Cerca del 78% de este grupo estaba conformado por pacientes con GBM con sobrevida a 9.5 meses. El 9% estaba dado por pacientes con ANA y vida media de 11.3 meses. El resto 11.5% por GMM y 2.5% por Agem con una sobrevida promedio de 29.4 y 18 meses respectivamente

El grupo de pacientes sometidos a biopsia en el 98% de los casos fue por la poca accesibilidad quirúrgica y ante la duda diagnóstica o bien la localización de la lesión en áreas elocuentes. Fueron cerca de 30 % de pacientes sometidos a este procedimiento de los cuales el 57% fueron GBM, 38% fueron pacientes con ANA y 5 % fueron pacientes con GMM con una sobrevida promedio de 6 meses, 7.3 meses y 13 meses respectivamente.

Es evidente que la sobrevida en general rebasó las expectativas de acuerdo a las series antes mencionadas, aún cuando nuestra manera de calcular el volumen resecado es subjetivo, pues nuestros parámetros se basaron solamente en estudios de tomografía (en su mayoría) y resonancia magnética postquirúrgica además de las referencias ofrecidas por los diferentes cirujanos que intervinieron en los procedimientos.

Es de destacar que el grado de resección en estos tumores, estuvo en relación con su extensión e infiltración a otros lóbulos o estructuras aledañas, y por lo tanto de su relación directamente proporcional con la sobrevida.

Como ya se comentó previamente la radicalidad de un procedimiento esta en función del tamaño de la lesión y sobre todo de su capacidad infiltrativa (muy común sobre todo en los tumores de grado IV según la OMS). Cerca del 19% de los pacientes con tumores bien delimitados sin datos radiológicos o macroscópicos de infiltración presentaron una sobrevida que rebasó los 365 días. Al contrario de aquellos pacientes con tumores infiltrantes que abarcan más de un lóbulo cerebral (23%) que no alcanzaron el año de vida.

Respecto a la morbilidad que es referida en la literatura no mayor al 15% cuando no involucra áreas elocuentes y 26% cuando están afectadas, en nuestra serie se presentó en 18% de la población, siendo más frecuentes los déficits neurológicos y los hematomas postoperatorios.

Respecto a la calidad de vida es de destacarse el papel de variables tales como la edad así como el Karnofsky preoperatorio pues como lo menciona Nitta³⁶ estas variables son parte del éxito del procedimiento quirúrgico. Cerca del 85% de pacientes con EPK por arriba de 80 puntos, presentaban EPK postoperatorias por arriba de 70 puntos. Incluso refiere que para que eso se lleva a cabo era regla que el paciente permaneciera joven pues de estos pacientes el 90% contaba con edades menores a los 50 años.

En nuestra serie la asociación de edad temprana y EKP alta fue estrecha pues el 53 de pacientes que obtuvieron EPK por arriba de 80 contaba con menos de 60 años a diferencia del 19% de pacientes por arriba de 80 puntos de Karnofsky y edades por arriba de los 60 años. Cabe destacar que esta variable con significancia estadística de $p < 0.00001$. En la tabla siguiente se evidencia las repercusiones de un estado neurológico preoperatorio deficiente y su resultado en la calidad de vida de los pacientes (Karnofsky postoperatorio)

Karnofsky	Rankin	Preoperatorio (No. de pacientes)	Postoperatorio (No. de pacientes)
100	0	84	82
90	I	46	34
80	II	49	43
70			
60	III	8	11
50	IV	7	23
40			
30	V	0	1
20			
10	VI	0	0

Tabla 10. Resultados comparativos entre Rankin pre y postquirúrgico.

A diferencia de los referido por Laws, respecto al papel de cirugías radicales y los efectos catastróficos sobre la calidad de vida, y dados los resultados obtenidos en la presente serie $8(P<0.0004)$; una cirugía radical estaría indicada dependiendo de condiciones inherentes al paciente y a la naturaleza misma del tumor (grado de malignidad, localización, grado de infiltración etc). Más aún si se sabe que el efecto citorreductor producido con la cirugía alentaría el uso de terapia alternas como quimio o radioterapia.

9. Conclusiones:

Aún cuando se trata de un estudio retrospectivo fue factible la demostración del efecto de variables tales como la edad temprana (menor de 60 años), EPK mayor de 80 puntos, detección temprana de dichas lesiones y sobre todo que la reseccabilidad mayor al 90 o 98% (de acuerdo a ciertos autores) sobre la vida media de los pacientes.

Hemos encontrado que la intervención y conjunción de múltiples variables son necesarias para los buenos resultados reflejados en la sobrevida y calidad de vida de los pacientes portadores de Gliomas malignos.

En los casos de gliomas malignos o ante la sospecha radiológica, la aplicación de algoritmos en tratamiento para tumores cerebrales son necesarias e ideales, siempre apoyados en el conocimiento de la naturaleza propia del tumor, las condiciones generales del paciente y sobre todo en el sentido común del Neurocirujano

Los siguientes son argumentos a favor de las cirugías radicales: 1) disminuir la actividad tumoral (citorreducción); 2) revertir los déficits neurológicos o datos de focalización (crisis convulsivas) cuando es posible; 3) disminuir la hipertensión intracraneal causales

de muerte súbita; 4) obtener tejido suficiente para su estudio histológico e inmunohistoquímico y terapia (en caso de inmunoterapia); 5) algunos gliomas son curables con la cirugía solamente, y 5) es necesario disminuir la carga celular ante una probabilidad de poco efecto de la radioterapia o quimioterapia.

Los pocos argumentos aplicables para la resección subtotal estarían indicadas cuando el efecto de masa condiciona síntomas progresivos o empeora la calidad de vida, para reducir los bordes activos del tumor que mejoraría la acción de una terapia adyuvante o bien para la obtención de tejido suficiente para vacunas, o protocolos de investigación.

Las situaciones en donde es factible la realización procedimientos de Biopsia son cuando se necesita el establecimiento de un diagnóstico cuando este es dudoso; en caso de tumores difusos o que se encuentren en áreas elocuentes o de difícil acceso o bien cuando se sospecha benignidad la cual la biopsia encaminaría a algún tipo de terapia no agresiva.

La realización de un estudio prospectivo en un futuro debería estar encaminado a la aplicación de estas variables y su comparación con su comportamiento molecular pues lo más probable que esta última sea la responsable del mal pronóstico en los gliomas de alto grado de malignidad.

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Gutin, P. Posner, J. Neuro-oncology: Diagnosis and Management of Cerebral Gliomas –Past, present and Future. *Neurosurgery*. 2000. 47;1:12-18.
- ² Baltuch, G. Tribolet De Nicola. Brain tumors therapy in the third millenium. *Current Opinion of Neurology* 1996. 9:407-408.
- ³ DeAngelis, L.M. Brain Tumors. *The New England Journal Of Medicine* 2002. 344; 2:114-118.
- ⁴ Wu, J. Naber, S. Molecular Biology of Brain Tumors. *Neurosurgery Clinics. Of North America* 1994. 5;1: 245-246
- ⁵ Piempmeier, J. Cerebral Gliomas: How tumor Biology Affect Management. *Clinical Neurosurgery* 2001.
- ⁶ Burger, PC. Shibata, T. Patients age, histologic features, and length of survival in patients with glioblastoma multiforme. *Cancer* 1987;59:1617-1625.
- ⁷ Doumas-Dupont, Histological manifestation of Brain Tumors. *NJ. Neuropathology* 1985. 12-14
- ⁸ Radhakrishnan, K. Mokri, B. The trends in incidence of primary brain tumors in the population of Rochester, Minnesota. *Annals of Neurology* 1995; 37:67-73.
- ⁹ Greig, H. Hess, KR. Extent of resection as a prognostic of variable in the treatment of gliomas. *J. Neurooncology* 1999. 42:227-231
- ¹⁰ Ciric I. Rovin, R. Role of surgery in the treatment of malignant cerebral gliomas , in Apuzzo MLJ.: *Malignant Cerebral Gliomas*. Park Ridge, IL, American Association of neurological Surgeon, 1990, pp141-153.
- ¹¹ Karnofsky, DA. Burchenal, JH. In *Evaluation of Chemoterapy Agents*, Macleod CM. (Ed) Columbia University Press:New York, 1949, pp 191-205.
- ¹² Laws, E. Shaffrey, M. Surgical management of intracranial gliomas-biopsy, resection, or watchful waiting. *Clinical Neurosurgery*. Chap 4:37-55. 2002.
- ¹³ Curran, WJ. Does extent of surgery influence outcome for astrocytoma with atypical or anaplastic foci (AAF)? A report from three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trials. *Journal Of Neurosurgery* 12:219-227. 1992.
- ¹⁴ Prados, MD. Gutin PH. Highly anaplastic astrocytoma: A review of 357 patients treated between 1977 and 1989. *Intern J of Radiat. Oncol Biol Phys* 23:3-8, 1992
- ¹⁵ Kreth FW. Warnke, PC. Surgical resection and radiation therapy versus biopsy and radiation therapy in the treatment of Glioblastoma multiforme. *Journal of Neurosurgery* 78:762-766, 1993.
- ¹⁶ Devaux, BC, O'Fallon JR. Resection, biopsy, and survival in malignant glial neoplasms. A retrospective study of clinical parameters, therapy, and outcome. *Journal of Neurosurgery*78:767-775, 1993.
- ¹⁷ Albert, FK. Fosting, M. Early postoperative magnetic resonance imaging after resection of malignant gliomas: Objective evaluation of residual tumor and its influence on regrowth and prognosis. *Neurosurgery* 34:45-60, 1994.
- ¹⁸ Silbergeld, DL. Chicone, MR. Isolation of human malignant glioma cells from histologically normal brain. *Journal of Neurosurgery* 86: 525-531, 1997.
- ¹⁹ Kelly, PJ. Daumas-Duport C. Imaging-based stereotactic serial biopsies in untreated in intracranial glial neoplasms. *Journal Of Neurosurgery* 66: 865-874, 1987
- ²⁰ Laws, ER. Goldberg WJ. Migration of human malignant astrocytomas cells in the mammalian brain.Scherer revisted. *Int J Devl Neurosciences* 11:691-697, 1993.

-
- ²¹ Salzman, M. Scholtz H. Kaplan RS. Long Term survival in patients with malignant astrocytoma. *Neurosurgery* 34:213-220,1994.
- ²² Walker, MD. Strike, TA. An analysis of dose-effect relationship in radiotherapy of malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979. 5:1725-1731.
- ²³ Medical Research Council Brain Tumour Working Party: A Medical Research Council Trial of Two radiotherapy doses in the treatment of grades 3 and 4 astrocytomas. *British Journal of Cancer* 1991. 64:769-774.
- ²⁴ Fine, H. Dear, K. Meta-Analysis of Radiation therapy with and without adjuvant chemotherapy for malignant gliomas in adults. *Cancer* 1993.71:2585-97.
- ²⁵ Fulton, DS, Urtsan, RC. Misonidazole combined with hyperfractionation in the management of malignant glioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984. 10:1709-1712
- ²⁶ Barker, F. Israel, M. The molecular biology of brain tumors. *Neurosurgery clinics of North America*. 5,1:706-715.
- ²⁷ Sipos & Brem. *Neurosurgery Clinics Of North America* 1997. 5,1.
- ²⁸ Rutka, J. Taylor, M. Molecular biology and Neurosurgery in the Third Millenium. *Neurosurgery* 2000. 46,5:123-147
- ²⁹ Perry, J. DeAngelis, L. Challenges in the design and conduct of phase III brain tumors therapy trials. *Neurology* 1997. 49:912-917.
- ³⁰ Jensen, R. Growth factor-mediated angiogenesis in the malignant progression of glial tumors: a review. *Surgical Neurology* 1998.49:189-196.
- ³¹ Bruner SH, Burger, PC. Gene amplification in malignant human gliomas: clinical and hispathological aspects. *Journal of Neuropathological Experimental in Neurology* 1988. 47:191-205.
- ³² Schmidt, M. Chang, S. An Appraisal of Chemoterapy: In the blood or in the brain?. *Clinical of Neurosurgery* 2000. 47-59.
- ³³ Félix, I. Rivas, A. Tumores de células neurogliales. *Atlas de neuropatologia* 2000. 1ª. Edición. Auroch Editorial. 1-10
- ³⁴ Lacroix, M. Abi-Said, D. Sawaya, R. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *Journal of Neurosurgery* 95:190-198, 2001.
- ³⁵ Scott, JN. Rewcastle, B. Wich Glioblastoma Multiforme patient will become a long term survivor? A population-based study. *Annals of Neurology*. 1997. 10:459-463.
- ³⁶ Nitta, T. Sato, K. Prognostic implications of the extent of surgical resection in patients with intracranial malignant gliomas. *Cancer* 1999. 75:2727-2731.