

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
PETROLEOS MEXICANOS  
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD**



**Uso de la Temozolomida en pacientes con gliomas cerebrales de alto grado postoperados y postradiados: una comparación con controles históricos sometidos a cirugía y radioterapia convencional.**

## **TESIS DE POSTGRADO**

**Para obtener diploma de especialidad en:**

# **NEUROCIROUGIA**

**P R E S E N T A:**

**DR. FRANCISCO SILVA MORALES**

**TUTOR DE TESIS:**

**HECTOR MANUEL TRUJILLO OJEDA.**

**México, D.F.**

**Julio del 2005.**

**0847926**



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.

# **HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD**

## **PETROLEOS MEXICANOS**

**Uso de la Temozolomida en pacientes con gliomas cerebrales de alto grado postoperados y postradiados: una comparación con controles históricos sometidos a cirugía y radioterapia convencional.**

**Autor de la tesis: Dr. Francisco Silva Morales.**

**Residente de 5to año de la especialidad de Neurocirugía.**

**Tutor: Dr. Héctor M. Trujillo Ojeda.**

**Asesor: Dr. Robles Aviña.**

**Dr. Carlos Fernando Díaz Aranda**

**Director del Hospital Central Sur de Alta Especialidad.**

**PEMEX, PICACHO.**

**Dra. Judith Lopez Zepeda**

**Jefe del Departamento de Enseñanza e Investigación.**

**Dr. Héctor Manuel Trujillo Ojeda**

**Jefe del servicio de Neurocirugía y Neurología y tutor de Tesis**

**Dr. Jorge A. Robles Aviña**

**Maestro Asesor de Tesis.**



**DIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN  
DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
U.N.A.M.**

**A mis padres, por haberme  
apoyado en todo momento  
y por haberme enseñado el valor de la vida.**

**A mi esposa quien ha creído  
en mí en las buenas y las malas.**

**A mi hijo quien junto  
con mi esposa han llenado  
de alegría mi vida.**

**A todos mis maestros adscritos al servicio por su valiosa participación en  
mi formación.**

**A mis compañeros residentes por haberme brindado su amistad  
incondicional y su confianza.**

**A la compañera trabajadora social Olivia Gonzalez por su valiosa  
colaboración en la realización de esta tesis.**

## INDICE.

<b>ANTECEDENTES.....</b>	<b>7</b>
<b>JUSTIFICACION.....</b>	<b>19</b>
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....</b>	<b>21</b>
<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>22</b>
<b>HIPOTESIS.....</b>	<b>23</b>
<b>PACIENTES.....</b>	<b>24</b>
<b>ANALISIS ESTADISTICO.....</b>	<b>28</b>
<b>MUESTREO Y TAMAÑO DE MUESTRA.....</b>	<b>29</b>
<b>CONSIDERACIONES ETICAS.....</b>	<b>30</b>
<b>RECURSOS Y LOGISTICA.....</b>	<b>35</b>
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>36</b>
<b>DISCUSION.....</b>	<b>43</b>

**SUGERENCIAS Y COMENTARIOS.....45**

**BIBLIOGRAFIA.....47**

**ANEXOS.....50**

## ANTECEDENTES

---

**INTRODUCCION:** La Temozolomida es un fármaco alquilante oral con amplio espectro de actividad antitumoral, sintetizado en 1984 por Stevens y cols. Derivado de la familia de imidazotetrazinonas modificadas (1). (Un sistema de anillos bicíclicos fusionados con tres átomos de nitrógeno en uno de los anillos). El primer fármaco modificado fue la mitozolomida con uso clínico restringido por el desarrollo de trombocitopenia intensa, el segundo fármaco fue la temozolomida que es un derivado 3-metilico de la mitozolomida, menos toxico (2). No requiere del metabolismo hepático para formar el agente metilante citotóxico 5-(3-metiltriazeno-1-yl) imidazol-4-carboxamida (MTIC), convirtiéndose y degradándose en MITC en el pH fisiológico de la sangre, con una gran capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica (2).

Los estudios clínicos de fase I realizados por la *cáncer research campaign* revelaron que produce mielosupresión leve a moderada rápidamente reversible, con una actividad importante en glioblastoma multiforme, astrocitoma anaplasico y melanoma maligno, entre otros (2,28,29).

Los tumores primarios del sistema nervioso central (SNC) se asocian con una morbimortalidad significativa, siendo el glioblastoma multiforme y astrocitoma anaplasico los más frecuentes en los adultos, cuando son de pequeño tamaño pueden extirparse quirúrgicamente sin embargo en la mayoría de los casos al momento del diagnóstico inicial ya hay infiltración importante, consistiendo el tratamiento en citoreducción y control de



sintomatología así como radioterapia y quimioterapia sin embargo con los agentes quimioterapéuticos disponibles en la actualidad los resultados no son satisfactorios (3,5).

Los estudios clínicos de fase II y III han confirmado la actividad de la temozolomida contra los gliomas de alto grado siendo sus ventajas las siguientes:

1. no requiere activación metabólica.
2. farmacocinética previsible.
3. perfil de seguridad favorable y óptima tolerancia.
4. conveniencia de la administración oral.
5. farmacocinética lineal de la dosis con variabilidad mínima, intra e interindividual (4).

Su tolerancia es óptima cuando se administra oral una vez al día, durante cinco días y en ciclos de 28 días siendo su toxicidad previsible. La toxicidad limitante de la dosis es la mielosupresión, cuando se presenta se disminuye la dosis en el próximo ciclo puede haber náuseas y vómitos que se resuelven con antieméticos.

En cuanto a la calidad de vida la temozolomida posee un alto potencial de mejoría asociada así al nivel de salud de los pacientes (4).

**CANCER. Definición:** se caracteriza por un crecimiento celular incontrolado, invasión tisular local y metástasis o lesiones a distancia, segunda causa de muerte en EEUU. En el 2003 hubo 556,500 muertes en EEUU (4,5).

**Etiología. Carcinogenesis:** los mecanismos no son completamente conocidos, la palabra cáncer o neoplasia se le da a una célula en la cual los mecanismos normales de control de crecimiento y proliferación están alterados. La carcinogenesis es un proceso de múltiples etapas reguladas genéticamente. La primera fase denominada *inicio* se refiere a la

exposición de las células normales a sustancias o condiciones capaces de alterar su estructura, denominadas carcinogénicas, habiendo daño genético que si no es reparada la resultante es una mutación irreversible de la célula (5,6).

La segunda fase conocida como *promoción* los carcinógenos y algunos otros factores alteran el ambiente favoreciendo el crecimiento de la población de células mutantes sobre las normales, siendo en este momento aun reversible sin embargo en algún punto estas células se vuelven cancerosas (*conversión o transformación*). (6)

La fase final llamada *progresión* involucra cambios genéticos que aumentan la proliferación de las células cancerosas, habiendo invasión tumoral a tejidos locales así como el desarrollo de metástasis (6).

**Bases genéticas del cáncer:** existen dos clases principales de genes que se encuentran involucrados en la carcinogenesis, siendo los oncogenes y los genes supresores de tumores. Los oncogenes se desarrollan a partir de los protooncogenes que regulan las funciones normales de las células. Las alteraciones genéticas de estos protooncogenes mediante la mutación de un locus, rearrreglo cromosómico o amplificación de un gene, activan al oncogén.

Una vez activado el oncogén, se producen cantidades excesivas del producto del gen normal o anormal, resultando en la desregulación del crecimiento celular normal y proliferación celular aumentando la posibilidad de transformación neoplásica. Los genes supresores de tumores regulan e inhiben el crecimiento celular inapropiado y su proliferación, otros genes que tienen un papel importante son los genes reparadores del ADN cuya función es localizar y reparar el ADN dañado, si no se corrigen estas lesiones se pueden activar los oncogenes o inactivar los genes supresores de tumores.

Los oncogenes también regulan el mecanismo de la muerte celular programada (apoptosis) para mantener la homeostasis tisular; sin embargo, la sobreexpresión de los oncogenes responsables de la apoptosis puede producir la “inmortalidad” celular, la cual aumenta notablemente el potencial para malignizarse (5,6).

**Descripción de la temozolomida.** Es la 8-carbamoil-3-metilimidazo [5,1-d]-1,2,3,5-tetrazin-4(3H)-ona. Con un peso molecular 194.15, térmicamente estable, no se descompone a la exposición a la luz, es una solución básica que se hidroliza rápida y espontáneamente. Es estable en un medio ácido (2).

Su absorción es oral, la concentración plasmática máxima se alcanza a los 30 minutos, su vida media es de 1.29 hrs., con una biodisponibilidad cercana al 100%. La temozolomida se convierte en MTIC en un pH fisiológico y este a su vez se degrada en un ion reactivo de metildiazonio 5-aminoimidazol-4 carboxamida (AIC) que se excreta por vía renal (1,3). No se presenta fenómeno de acumulación al administrarse en dosis múltiples (7).

La temozolomida atraviesa la barrera hematoencefálica de manera efectiva en varios modelos animales. En el mono *rhesus*, un modelo similar en farmacocinética al humano, su penetración fue cercana al 30% sobre la base de relación entre el LCR y área bajo la curva (3,6). En el humano se absorbe rápidamente y muestra buena distribución tisular, incluyendo la penetración a la barrera hematoencefálica (7).

**Toxicología:** su perfil de toxicidad se correlaciona con su mecanismo de acción. Sus principales órganos blanco son aquellos con celularidad en fase muy activa de reproducción como medula ósea, sistema linfático, testículos y tracto gastrointestinal. Al administrar dosis altas se aprecia hemorragia retiniana. La disminución leucocitaria y de

plaquetas asociada con la dosis constituyen los indicadores de toxicidad más sensibles (2,3).

**Mecanismo de acción:** la MTIC adiciona residuos metilicos a una serie de nucleótidos en la molécula del ADN. Entre ellos están la N7-metilguanina, N3-metiladenina y O6-metilguanina (O6-MG) (2,5).

La O6-MG constituye el 5% de los acoplamientos totales formados por la temozolomida, desempeñando un papel fundamental en la actividad antitumoral. La incapacidad de las enzimas reparadoras del ADN para encontrar una base complementaria para la O6-MG da lugar a numerosas rupturas del ADN, estas no pueden ser restauradas por las proteínas de recombinación contenidas en las células y por lo tanto no se puede llevar a cabo la proliferación del ADN y replicación celular induciendo en la célula la apoptosis, además se induce la formación de antígenos asociados al tumor. Además los acoplamientos de la N7-metilguanina y o3-metiladenina directamente bloquean la síntesis de ADN (2,5,6).

El principal mecanismo de resistencia de temozolomida es la remoción de los grupos metilicos de la O6-metilguanina mediante la acción de la enzima O6-alquilguanina-ADN-alquiltransferasa (AGT) quien es una enzima citosolica y nuclear, que elimina el grupo metilo de la posición O6 de la guanina revirtiendo la citotoxicidad de la temozolomida reestableciendo el ADN. Este mecanismo de resistencia es saturable, por lo que la temozolomida puede superar su propio mecanismo principal de resistencia (5,6,26).

**Actividad antitumoral:** la actividad antitumoral contra líneas celulares de astrocitoma y glioblastoma así como melanoma esta bien documentada. Correspondiendo a A172, GB-1, T98G, U251-MG y las mas importantes U373MG para astrocitoma y U87MG para

glioblastoma las mas sensibles. Encontrando sensibilidad a dosis y concentraciones farmacológicas clínicamente alcanzables de temozolomida (8).

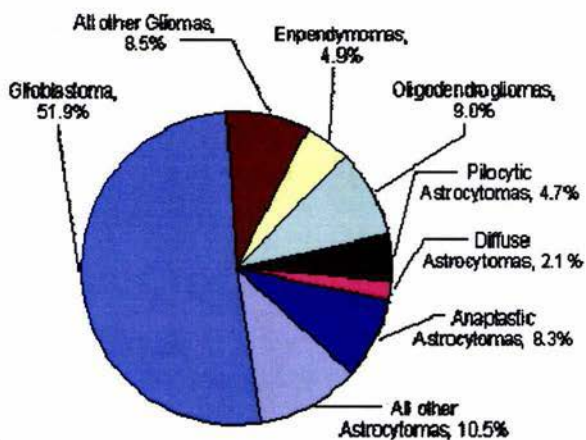
**Farmacología clínica:** por vía oral se alcanza una biodisponibilidad cercana al 100% (9), las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan entre 33 minutos hasta 2 horas después de su administración, no hay fenómeno de acumulación en dosis múltiples (11), tiene un amplio volumen de distribución (28.30 L) (9,11), en SNC la concentración máxima fue en el LCR de 26+/-4 Mm. a los 150 minutos (2.5 hrs.) (13). En los pacientes con glioblastoma se aprecio una captación significativa mayor por el tumor que por el hemisferio cerebral contralateral (13). Cuando se administra con los alimentos hay una leve reducción de su biodisponibilidad así mismo no hay alteraciones al administrarse con ranitidina (bloqueador de receptores H2) (12,13). Así mismo tampoco se demostró efectos significativos con el uso de fenitoina, fenobarbital, carbamazepina, dexametasona y ondasteron (13,14). La farmacocinética en niños es similar a los adultos teniendo en cuenta las diferencias en el área de superficie corporal, puede emplearse en niños desde los 3 años de edad, siendo mejor tolerada la dosis máxima en niños que en adultos.

En cuanto a la toxicidad, esta se observo a los 21 a 28 días después de la administración de la primera dosis de cada ciclo, siendo lo mas frecuente la trombocitopenia y/o neutropenia, disminuyendo a los 7 a 14 días de retirado el fármaco, la toxicidad no hematológica fue leve, siendo la nefrotoxicidad grado I en un paciente, otro presento alopecia y otro mas erupciones cutáneas (9,10,26). Siendo la mielosupresión la toxicidad limitante de la dosis, alcanzando un nadir previsible alrededor del día 22, después de la primera dosis de cada ciclo de 28 días (9,10). La recuperación se produce entre el 7 y 14 día. Cuando es necesario se puede ajustar la dosis al siguiente ciclo. Los efectos adversos

de mayor frecuencia fueron: náuseas, vómitos, cefalea, fatiga y constipación fácilmente controlados (10).

La dosis máxima tolerada en estudios de fase I fue de 1000 mg/m<sup>2</sup>, la cual debe ser administrada en forma fraccionada durante 5 días en pacientes que previamente no habían recibido tratamiento intensivo, y de 750 mg/m<sup>2</sup> de la misma manera para los que si habían recibido tratamiento intensivo. Por lo que la dosis recomendada para aquellos que ya han recibido tratamiento es de 150 mg/m<sup>2</sup>/día, durante 5 días, cada 28 días y si no se desarrolla mielosupresión esta puede aumentarse a 200 mg/m<sup>2</sup>/día (9,11,14,15,17,24,28,29).

**Eficacia en tumores del SNC:** en 2003 se diagnosticaron 18300 nuevos casos de tumores primarios del SNC en EUA, 10200 se presentaron en el sexo masculino y 8100 en el sexo femenino. Si bien estos casos representa en 2%. Los gliomas son mas frecuentes en los varones siendo su incidencia máxima entre 55 y 65 años (14). En los niños representan cerca del 25% de los canceres pediátricos siendo la causa principal de muerte (15). El único factor reconocido para el desarrollo de estas lesiones es la radiación ionizante, sin embargo algunos síndromes genéticos asociados a anomalías en oncogenes y los genes supresores tumorales se asocian con una mayor incidencia de gliomas, entre ellos se incluyen el síndrome de Li-Fraumeni (gliomas, meduloblastomas), el síndrome de Hippel-Lindau (hemangioblastoma cerebeloso), neurofibromatosis tipo 2 (gliomas) y esclerosis tuberosa (astrocitomas).



Los tumores primarios del SNC se dividen de la siguiente manera:

1. Gliomas (astrocitomas, oligodendrogliomas y epéndimomas).
2. Neuromas (gangliocitomas, gangliogliomas y neuroblastoma).
3. Tumores neuroectodermicos escasamente diferenciados (meduloblastomas, neuroectodermico primitivo, meningiomas).
4. Otros tumores parenquimatosos (linfomas primarios, metástasis).

TUMORES PRIMARIOS DEL SNC EN ADULTOS Y NIÑOS:

➤ **TIPO HISTOLOGICO.**

Adultos.	Niños.
Glioblastoma multiforme.	Glioblastoma multiforme.
Astrocitoma anaplasico.	Astrocitomas.
Glioma de bajo grado.	Epéndimomas.
Meningiomas.	Meduloblastomas.

Adenoma hipofisiario.

Craneofaringiomas.

Neurinomas/Schwannomas.

➤ **CELULAS DE ORIGEN.**

**Adultos.**

**Niños.**

Astroцитos.

Astroцитos.

Astroцитos, oligodendroglia.

Células endodimales.

Células de las granulaciones aracnoideas

Células neuroectodermicas.

Células epiteliales.

Restos de bolsa de Rathke.

Neuroцитos/células de Schwan.

Si bien existen diversas clasificaciones ( Kernohan y Sayre, Saint Anne-Mayo, OMS, etc.)

el sistema empleado con más frecuencia es el de la OMS dado a conocer desde 1979 como

sigue:

1. **Astrocitoma grado I.** gliomas bien diferenciados, conocidos como pilocíticos juveniles, subependimales de células gigantes y xantastrocitomas pleomorficos.
2. **Astrocitomas grado II.** Presentan cambios citológicos de malignidad, conservando evidencias reconocibles de diferenciación astrocitica (astrocitomas anaplasicos).
3. **Gliomas de grado III.** Se caracterizan por atipia citologica, hiper celularidad, necrosis, actividad mitótica y proliferación endotelial. Conocidos como glioblastoma multiforme, los cuales aun con cirugía, radioterapia y quimioterapia la supervivencia media es de 12 a 15 meses.



Existen limitantes en los diversos métodos de clasificación histológica. Una limitación es la variación histológica ya que a medida que progresa la enfermedad, los astrocitomas con bajo grado pueden evolucionar hacia tumores más agresivos. Por lo tanto, un astrocitoma de grado mixto se clasifica de acuerdo al grado más alto de malignidad hallado en la biopsia. En muchas ocasiones es difícil distinguir las neoplasias de bajo grado de malignidad de los elementos celulares normales, microscópicamente. Además resulta difícil distinguir el límite exacto entre el tejido neoplásico y el tejido cerebral sano inflamado (4,16).

**Factores pronósticos:** es evidente que las características más importantes para establecer un pronóstico es el tipo y grado histológico del tumor así como su localización siendo la medida de sobrevida de la siguiente manera (16):

<b>WHO (GRADO)</b>	<b>SOBREVIDA (MESES)</b>
I	93.5
II	12.4
III	5.1

La gran actividad mitótica así como la proliferación endotelial son marcadores distintivos de los gliomas de alto grado constituyendo características pronosticas adversas (4). Sin embargo superando el grado histológico y el índice mitótico del tumor, la edad y el estado funcional del paciente parecen ser los factores pronósticos mas significativos de la duración de la sobrevida, de tal manera que se ha observado que la edad a la que se presenta el tumor afecta de manera independiente la sobrevida, presentando tasas medias de sobrevida mas prolongadas en pacientes mas jóvenes (4,16).

Los estudios de laboratorio han demostrado una mayor citotoxicidad celular, con irradiación o la quimioterapia en tumores de pacientes más jóvenes y sugieren que a medida que la edad avanza, los tumores adquieren más resistencia al tratamiento. Los pacientes con un estado funcional óptimo (Karnofsky), también tienen una supervivencia más prolongada que aquellos con estado funcional disminuido (6).

**Manifestaciones clínicas:** estas son inherentes a una masa que ocupa un espacio limitado, produciéndose signos focales como convulsiones (focales o generalizadas) siendo con mucha frecuencia la manifestación más frecuente inicial, y encefalopatía no focal esta refleja la mayor presión intracraneal así como el compromiso de áreas extensas de cerebro. Los defectos neurológicos focales son generados por la compresión de las neuronas, el edema y los cambios locales en la perfusión. Las manifestaciones pueden incluir náuseas, vómitos, cambios en la personalidad, deterioro de la función cognitiva, trastornos visuales, disfunción motora, depresión o cefaleas (16,18).

**Esquema terapéutico *in vivo* y en combinación con radioterapia en pacientes con gliomas de alto grado:** se utilizaron dosis de 200 mg/m<sup>2</sup>/día durante cinco días, en ciclos de 28 días. Con buena actividad antitumoral y buena tolerancia (19,25). *In vitro* asociada con radiación hubo efectos aditivos. En la línea celular U373MG del glioma, que es una cepa de AGT baja, el agregar 10 mM de temozolomida a 1-2 Gy de radiación aumentó la muerte celular en 2.5 a 3.0 veces. En un estudio de 64 pacientes con astrocitoma anaplásico y glioblastoma multiforme, en un diseño abierto fase II, se administró temozolomida vía oral (75 mg/m<sup>2</sup>/día por 7 días/semana, durante 6 semanas) (25,28,29,30) y radioterapia fraccionada (60 Gy dosis total: 2 Gy por 5 días/semana durante 6 semanas) y al término se dio temozolomida como monoterapia (200 mg/m<sup>2</sup>/día

por 5 días, cada 28 días durante 6 ciclos) (16,17,30). Siendo segura y bien tolerada, con toxicidad no hematológica rara y observándose trombocitopenia y neutropenia en 6%, hubo 2 infecciones severas por *P. carinii*. Como adyuvante, 2 y 6% de los ciclos fueron asociados con neutropenia o trombocitopenia. La sobrevida media fue de 16 meses y la supervivencia a uno y dos años fue de 58 y 31% prolongando la sobrevivencia de los pacientes con glioblastoma multiforme (25).

**Consideraciones finales:** la temozolomida es un compuesto antitumoral con 100% de biodisponibilidad oral y distribución en todos los tejidos con un amplio espectro de actividad contra los tumores malignos como los gliomas de alto grado y melanomas metastáticos (26,27), siendo estadísticamente superior a la procarbazona en pacientes con glioblastoma multiforme y astrocitoma anaplasico, presentándose mejoría en la calidad de vida asociada con la salud (21,22,23,26).

## JUSTIFICACION

---

Los gliomas de alto grado son las neoplasias primarias malignas del SNC mas frecuentes siendo una patologia observada con relativa frecuencia en la poblacion de PEMEX y cuyo tratamiento depende de la combinacion de la cirugia citoreductiva amplia asi como radioterapia, con pronostico muy pobre despues del diagnostico aun despues de haber realizado una cirugia citoreductiva amplia y utilizado radioterapia convencional. Con el uso de la temozolomida la supervivencia aumenta de manera importante mejorando la calidad de vida ademàs de disminuir la morbimortalidad a corto plazo.

Los tumores cerebrales primarios de alto grado poseen un pronóstico grave con recaídas inevitables aun despues de la cirugia y radioterapia. Los nuevos agentes terapéuticos como temozolomida pueden retardar la progresión de la enfermedad y mejorar la calidad de vida en los pacientes con este tipo de tumores.

Con la mayoría de los agentes quimioterapéuticos es difícil lograr la suficiente concentración del fármaco en los tejidos blanco, sin embargo, algunos fármacos que exhiben actividad en estos tumores atraviesan fácilmente la barrera hematoencefálica. Pero hasta el momento no se han presentado resultados favorables, o no han sido suficientemente desarrollados para una evaluación adecuada.

La ventaja más importante de realizar el estudio es para evaluar la eficacia de la temozolomida en nuestros pacientes con gliomas de alto grado. Valorando así la

morbimortalidad además de la supervivencia y por lo tanto la calidad de vida tanto para nuestros pacientes como para los familiares.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

---

**Se han realizado diferentes estudios multidisciplinarios sobre la utilidad de la temozolomida en relación a los gliomas de alto grado y la sobrevida así como la calidad de vida, por lo que en este estudio se plantea la siguiente pregunta:**

**¿Qué ventajas tienen los pacientes postoperados de resección de gliomas de alto grado y que han recibido radioterapia convencional utilizando además la temozolomida comparados con pacientes en la era pretemodal postoperados que solo recibieron radioterapia convencional en el hospital central sur de alta especialidad PEMEX?**

# **OBJETIVOS**

---

## **OBJETIVO GENERAL**

- **Comparar las ventajas al utilizar temozolomida.**

## **OBJETIVOS ESPECIFICOS:**

- Comparar las complicaciones con el uso de la temozolomida.
- Comparar secuelas y tiempo de recuperación neurológica.
- Comparar la sobrevida de nuestros pacientes con el uso de la temozolamida.
- Determinar el índice de complicaciones
- Determinar el índice de morbi-mortalidad.
- Establecer las indicaciones para el tratamiento con temozolamida.

## **HIPOTESIS**

---

**H<sub>0</sub>:**

**La temozolamida utilizada en pacientes con gliomas de alto grado postoperados y postradiados no tiene ventajas al compararla con controles históricos.**

**H<sub>1</sub>:**

**La temozolamida tiene ventajas al aumentar la sobrevivencia en nuestros pacientes comparados con controles históricos.**



## **PACIENTES**

---

Se realizará un estudio observacional analítico, retrospectivo parcial y comparativo. Se revisarán los expedientes de pacientes del Hospital Central sur de Pémex de alta especialidad. Se revisaran los expedientes en forma retrospectiva para valorar a los pacientes que se sometieron a cirugía convencional así como radioterapia de gliomas de alto grado. Se incluirán a los pacientes con gliomas de alto grado sometidos a cirugía citoreductiva y radioterapia convencional además del uso de la temozolamida. Se seleccionaron los pacientes de acuerdo a las características histopatológicas y radiológicas de los gliomas excluyéndose aquellos de bajo grado según la clasificación de la OMS.

### **DISEÑO.**

**DEFINICIÓN DEL UNIVERSO.** La población universo, serán todos los pacientes que ingresaron al servicio de Neurocirugía del Hospital Central Sur de Alta Especialidad con el diagnóstico de glioma de alto grado, la revisión de los pacientes se realizó de Enero del 2000 a septiembre de 2004 para el grupo control y de noviembre de 2004 a febrero de 2005 para el grupo de la temozolomida para la captación de pacientes y su seguimiento fue hasta julio del 2005.

### **CRITERIOS DE INCLUSION: (GRUPO DE ESTUDIO)**

1. Pacientes con gliomas de alto grado según la OMS.
2. Ambos sexos.

3. adultos.
4. Con IRM simple y con gadolinio, TAC, angiografía (opcional).
5. Evaluación clínica neuroquirúrgica (inicio y progresión de signos y síntomas).

#### **CRITERIOS DE INCLUSION: (CONTROL HISTORICO)**

1. Expedientes de pacientes con gliomas de alto grado.
2. Ambos sexos.
3. adultos.

#### **CRITERIOS DE EXCLUSION:**

1. Excluyéndose aquellos pacientes con gliomas de bajo grado según la OMS.
2. Pacientes con tumores metastáticos.
3. expedientes incompletos en información.
4. aquellos pacientes que suspendieron el tratamiento.

#### **METODOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA**

Se estudiaron 46 pacientes con diagnóstico de glioma de alto grado evaluado por histopatología, tratados en el servicio de Neurocirugía, Hospital Central Sur de Alta Especialidad, PEMEX, del 01 de Enero 2000 al 30 de Abril del 2005.

## **DEFINICION DE VARIABLE**

### **Variable dependiente**

Temozolomida.

### **Variable independiente**

Escalas de medición de grado de glioma.

1. OMS
2. Kernoham

### **Variables interrecurrentes**

Edad, sexo, estado civil .lugar de procedencia, escolaridad.

## **MATERIAL Y METODOS:**

Se iniciará estudio desde 01 Enero del 2000 al 30 de Abril del 2005, de los pacientes con diagnóstico de glioma de alto grado en SNC, con edades de 16 a 78 años que ingresaron al servicio de Neurocirugía para tratamiento y seguimiento. Se revisará de cada paciente su expediente clínico para identificar la forma de presentación y evolución del padecimiento, si tiene antecedentes o enfermedad agregada, la exploración física neurológica (signos físicos, graduación histopatológica de los gliomas, determinaremos el grado por las escalas de la OMS y de Kernoham así como la escala de Karnofsky en cada paciente, identificar las complicaciones. El diagnóstico de los gliomas de alto grado se realizará con las escalas antes mencionadas y de acuerdo a los hallazgos histopatológicos. Para el diagnóstico por

imagen de los gliomas se realizaron IRM simple y con gadolinio así como tomografía de cráneo, en aquellos con duda diagnóstica preoperatorio se realizó espectroscopia y angiografía. El tratamiento será de microcirugía citorreductiva o biopsia así como aplicación de radioterapia para el primer grupo y de radioterapia más quimioterapia (temozolomida) para el segundo grupo. El seguimiento será para cada uno de los pacientes que tenga al menos una evaluación neuroquirúrgica postratamiento en la consulta externa de neurocirugía y de oncología, debe tener una resonancia magnética de cráneo simple y con gadolinio de control postratamiento para evaluar la progresión o no tumoral y definir la suspensión de quimioterapia (temozolomida). Consideraremos un tratamiento satisfactorio cuando la supervivencia sobrepase los estándares reportados en la literatura, al no utilizar la temozolomida. Se determinarán las complicaciones causadas por la citoreducción así como por el uso de terapia coadyuvante.

## **ANALISIS ESTADISTICO**

---

Se empleará estadística descriptiva y los valores se expresan en media y desviación estándar. Para comparar las variables se empleará estadística no paramétrica dada la distribución de no normalidad de los datos. Los datos se procesarán en el programa de SPSS for windows 1998.

## **MUESTREO Y TAMAÑO DE MUESTRA**

---

Se realizará una búsqueda computarizada de los pacientes con gliomas de alto grado incluyéndose estos glioblastoma multiforme, astrocitoma anaplasico, oligodendroglioma, gliomas mixtos, etc. Aquellos que hayan recibido radioterapia concomitante con quimioterapia (temozolomide).

### **PROCESAMIENTO Y PRESENTACIÓN DE LA INFORMACIÓN.**

La información se obtendrá primeramente al identificar a cada paciente con el diagnóstico de glioma de alto grado de la libreta de registro del servicio de Neurocirugía de Enero 2000 a Abril 2005, seguido a realizar revisión de los expedientes clínico (o electrónico) y radiológico de cada paciente y crear una base de datos con los elementos mínimos requeridos para este estudio. Al procesar la información será porcentual, índices, gráficas, tablas.

## **CONSIDERACIONES ETICAS**

---

### **CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.**

A todos los pacientes que se seleccionaron para cirugía, radioterapia y quimioterapia (temozolomide) se les informo sobre el procedimiento así como riesgo-beneficio aceptando y firmando carta de consentimiento informado, de acuerdo a lo dispuesto en el artículo 17, 61 y 70 del **Reglamento de la Ley general de Salud en materia de investigación para la salud.**

Al efectuar la presente investigación no se incurrirá en violaciones al **Código de Ética Internacional delineados en la Declaración de Helsinki**, revisada por la 52ava asamblea General Edimburgo, Escocia, Octubre del 2000 y la clasificación del párrafo 29 en Washington en el 2002.

### **DECLARACIÓN DE HELSINKI**

Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial  
Recomendaciones para guiar a los médicos  
En investigaciones biomédicas que involucra a sujetos humanos.

Adoptada por la 18ª. Asamblea Médica Mundial  
Helsinki, Finlandia, junio de 1964

Y enmendada por la

29ª. Asamblea Médica Mundial  
Tokio, Japón, octubre de 1975

35ava. Asamblea Médica Mundial  
Venecia, Italia, octubre de 1983

Y la

41ª. Asamblea Médica Mundial  
Honk Kong, septiembre de 1989

Y por la  
48ava. Asamblea General  
Somerset West, República de África del Sur, octubre de 1996

Introducción:

La misión del médico es proteger la salud de las personas. Su conocimiento y su conciencia son dedicados en llenar esta misión.

La declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial liga al médico a las palabras, "La Salud de mi paciente será mi primera consideración", y el Código Internacional de Éticas Médicas declara que, "Un médico actuará solo en el interés de los pacientes cuando provee atención médica que puede tener el efecto de debilitar la condición física y mental del paciente".

El propósito de la investigación biomédica que involucra a sujetos humanos debe ser mejorar el diagnóstico, los procedimientos terapéuticos o profilácticos y la comprensión de la etiología y de la patogenia de la enfermedad.

En la práctica médica corriente la mayoría de los procedimientos diagnósticos, terapéuticos o profilácticos involucran riesgos. Esto se aplica sobre todo a la investigación biomédica.

El progreso médico se basa en la investigación que debe finalmente respaldarse en parte en experimentaciones involucrando a sujetos humanos.

En el campo de la investigación biomédica se debe reconocer una distinción fundamental entre la investigación médica en la cual la meta es esencialmente el diagnóstico o la terapéutica para un paciente, y la investigación médica en la cual el sujeto esencial es totalmente científico y sin implicar un valor diagnóstico o terapéutico directo a las personas sujetas a la investigación.

Debe tenerse especial cautela en la realización de la investigación que pueda afectar al medio ambiente y debe respetarse el bienestar de los animales usados en la investigación.

Como es esencial que los resultados de los experimentos de laboratorio se apliquen a los seres humanos para aumentar nuevos conocimientos científicos y en ayuda de la humanidad, la Asociación Médica Mundial ha preparado las siguientes recomendaciones como guía para cada médico en la investigación biomédica que involucre sujetos humanos. Estas deberían ser revisadas permanentemente en el futuro. Debe tenerse en cuenta que los estándares aquí bosquejados son solamente una guía para los médicos de todo el mundo.



Los médicos no están relevados de las responsabilidades criminales, civiles y éticas que recogen las leyes de sus propios países.

## **1. PRINCIPIOS BÁSICOS.**

- 1.1 La investigación biomédica que involucre a sujetos humanos debe conformar con los principios científicos generalmente aceptados y debería basarse sobre experimentación de laboratorio y sobre animales. Esto debe realizarse adecuadamente y con un conocimiento cabal de la literatura científica.
- 1.2 El diseño y realización de cada procedimiento experimental que involucre sujetos humanos debería estar claramente formulado en un protocolo experimental que debería ser transmitido por su consideración, comentario y guía a un comité especialmente designado independiente del investigador y del patrocinador, siempre y cuando este comité independiente esté en conformidad con las leyes y regulaciones del país donde se realiza el experimento de investigación.
- 1.3 La investigación biomédica que involucra a sujetos humanos debería ser dirigida solamente por personas científicamente calificadas y bajo la supervisión de un médico clínicamente competente. La responsabilidad por el sujeto humano siempre debe quedar en manos de una persona médicamente calificada y nunca apoyarse en el sujeto de la investigación, aún cuando el sujeto haya dado su consentimiento.
- 1.4 La investigación biomédica que involucra a sujetos humanos no puede llevarse a cabo legítimamente a menos que la importancia del objetivo sea proporcional al riesgo inherente al sujeto.
- 1.5 Cada proyecto de investigación biomédica que involucre sujetos humanos debería estar precedida por una cuidadosa evaluación de los riesgos previsibles en comparación con los beneficios previstos para el sujeto o para otros. La preocupación por los intereses del sujeto deben siempre prevalecer sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad.
- 1.6 El derecho del sujeto de la investigación a salvaguardar su integridad debe ser siempre respetado. Debe tomarse toda precaución respecto a la privacidad del sujeto y minimizar el impacto del estudio sobre la integridad física y mental del sujeto y sobre la personalidad del sujeto.
- 1.7 Los médicos deberían de abstenerse de comprometerse en proyectos de investigación que involucren a sujetos humanos a menos que ellos crean en forma satisfactoria que los riesgos involucrados sean previsibles. Los médicos deberían interrumpir cualquier investigación si se encuentra que los riesgos tienen más peso que los beneficios potenciales.
- 1.8 En la publicación de los resultados de su investigación, el médico esta obligado a preservar la precisión de los resultados. Los informes de experimentación que no estén

de acuerdo con los principios establecidos en esta Declaración no deberían ser aceptados para su publicación.

- 1.9 En cualquier investigación en seres humanos, cada sujeto potencial debe estar adecuadamente informado de las metas, métodos, beneficios anticipados y riesgos potenciales del estudio y la incomodidad que pueda conllevar. El o ella deberían estar informados que son libres de retirar su consentimiento de participación en cualquier momento. El médico debería entonces obtener el conocimiento del sujeto quien luego de estar informado lo otorgue con plena libertad y preferentemente por escrito.
- 1.10 Al obtener el consentimiento informado para el proyecto de investigación el médico debería ser particularmente cauteloso si el sujeto está en relación de dependencia de él o ella pueda consentir bajo coacción. En este caso el consentimiento informado debería ser obtenido por un médico que no está comprometido en la investigación y que sea completamente independiente de esta relación oficial.
- 1.11 El protocolo de investigación siempre debería de contener una declaración de las consideraciones éticas involucradas y debería indicar que se cumplen los principios enunciados en la presente Declaración.

## **2. Investigación Médica combinada con atención profesional (investigación Clínica).**

2.1 En el tratamiento de una persona enferma, el médico debe ser libre de usar una medida de diagnóstico o terapéutica nueva, si a su juicio ella ofrece esperanza de salvar la vida, restablecer la salud o aliviar el sufrimiento.

2.2 En el tratamiento de una persona enferma, el médico debe ser libre de usar una medida de diagnóstico o terapéutica nueva, si a su juicio ella ofrece esperanza de salvar la vida, restablecer la salud o aliviar el sufrimiento.

2.3 Los beneficios, riesgos e incomodidades potenciales de un nuevo método deberían pasarse contra las ventajas de los mejores diagnósticos y métodos terapéuticos vigentes.

2.4 En cualquier estudio médico, cada paciente- incluyendo aquellos de un grupo de control, si hay alguno- debería ser asegurado del mejor diagnóstico y método terapéutico probado.

2.5 El rechazo del paciente a participar en un estudio nunca debe interferir en la relación médico-paciente.

2.6 Si el médico considera que es esencial no obtener consentimiento informado, las razones específicas para esta propuesta deberían estar declaradas en el protocolo experimental para ser transmitidas al comité independiente.

2.7 El médico debe combinar la investigación médica con el estudio profesional, siendo el objetivo de adquisición de nuevos conocimientos médicos, solo en la medida que la investigación médica esté justificada por su potencial valor diagnóstico o terapéutico para el paciente.

### **3. Investigación Biomédica No-Terapéutica Involucrando a sujetos Humanos (Investigación biomédica No-Clínica).**

3.1 En la aplicación puramente científica de la investigación médica llevada a cabo en un ser humano es deber del médico permanecer siendo el protector de la vida y de la salud de aquella persona sobre quien se realiza la Investigación biomédica.

3.2 Los sujetos deberían ser involucrados, ya sean personas sanas o pacientes para quienes el diseño experimental no está relacionado con su enfermedad.

3.3 El investigador o el equipo de investigación debería no continuar con la investigación si a su(s) juicio(s), puede si es continuada, ser dañina para el individuo.

3.4 En la investigación en el hombre, el interés de la ciencia y de la sociedad nunca debería tener precedencia sobre las consideraciones relacionadas con el bienestar del sujeto.

## **RECURSOS Y LOGISTICA**

---

Los recursos Humanos: cuatro neurocirujanos que desarrollaron el tratamiento de microcirugía citorreductiva y/o biopsia además de 4 residentes de neurocirugía así como el servicio de oncología que proporciono el uso de terapia coadyuvante como radioterapia y quimioterapia (temozolomide) por el período de este estudio de Enero 2000 a Febrero 2005; el servicio de Archivo Clínico, el servicio de Informática; Recursos Materiales, uso de equipo de papelería y de oficina, una computadora personal para recabar la información al crear una base de datos y con programas Microsoft® Windows® XP y Office 2003 – Word y Excel – acceso a la red del Internet; y Financieros, el material que se ocupa para el tratamiento es el que obtiene el propio hospital en la licitaciones públicas ordinarias.

## RESULTADOS

---

### GRUPO 1 MICROCIRUGIA Y RADIOTERAPIA.

Se contó con un total de 30 pacientes con diagnóstico imagenológico e histopatológico de glioma de alto grado, desde enero 2000 a septiembre de 2004, con intervalo de edad de 16 a 78 años, siendo 17 hombres y 13 mujeres (gráfica 1), de los cuales se excluyeron a 8 pacientes por no contar con expediente clínico, 4 por no haber recibido radioterapia, 1 por defunción en primer internamiento y 1 por contar con expediente incompleto, resultando en 16 pacientes. Su modo de presentación fue:

Cefalea (hipertensión endocraneal)	4	25%
Hemiparesia	7	43.75%
Crisis convulsivas	6	37.5%
Desorientación	2	12.5%
Disfasia	1	6.25%

Tabla 1.- sintomatología predominante. Grupo 1.

Todos presentaron dos síntomas o más, siendo la hemiparesia progresiva y crisis convulsivas lo más frecuente. (tabla 1).

A todos los pacientes se realizo tomografía de cráneo así como resonancia magnética de cráneo como complemento de su estudio imagenologico, en cuanto a su localización principal, 9 se encontraban frontopariteal, 2 en centro semioval, 2 en tálamo, 1 parietooccipital, 1 frontotemporal y 1 en puente. (grafica 2).

Todos los pacientes fueron intervenidos ya sea para citoreducción o biopsia (tabla 2) evaluándose con un Karnofsky mayor a 70% y posteriormente se agrego radioterapia siendo esta de 5000 cgys en 25 sesiones, como estándar para todos los pacientes.

Citoreducción.	10	62.5%
Biopsia por estereotaxia.	5	31.25%
Biopsia abierta.	1	6.25%

Tabla 2.- cirugía realizada. Grupo 1

Todos los pacientes fueron clasificados según la OMS y la clasificación de Kernohan de acuerdo a los hallazgos histopatológicos (tabla 3, grafica 3 y 4).

	<b>OMS</b>	<b>Kernohan</b>	<b>No. Paciente</b>
GBM	III	IV	8
Astro anaplasico	II	III	6
Astro fibrilar con anaplasia.	II	III	2

Tabla 3.- grados de gliomas y numero de pacientes. Grupo 1

En todos los pacientes se valoro su sobrevida (tabla 4) encontrándose prácticamente sin cambios a los encontrados en la literatura, incluso menores. Como sigue:

Paciente 1	GBM	Biopsia	4 meses
Paciente 2	Fibrilar anaplasico	Biopsia abierta	11 meses
Paciente 3	Anaplasico	Citorreducción	7 meses
Paciente 4	GBM	Citorreducción	6 meses
Paciente 5	Fibrilar anaplasico	Biopsia	6 meses
Paciente 6	GBM	Citorreducción	10 meses
Paciente 7	GBM	Biopsia	4 meses
Paciente 8	Anaplasico	Biopsia	9 meses
Paciente 9	Anaplasico	Citorreducción	12 meses
Paciente 10	Anaplasico	Citorreducción	12 meses
Paciente 11	GBM	Citorreducción	13 meses
Paciente 12	GBM	Citorreducción	12 meses
Paciente 13	GBM	Citorreducción	6 meses
Paciente 14	GBM	Biopsia	5 meses
Paciente 15	Anaplasico	Citorreducción	7 meses
Paciente 16	Anaplasico	Citorreducción	12 meses

Tabla 4.- sobrevida. Grupo 1.

La Citorreducción ha sido la mejor alternativa para pacientes con este diagnostico, como se aprecia anteriormente ya que la sobrevida es mayor que con solo biopsia.

## **GRUPO 2 MICROCIRUGIA, RADIOTERAPIA Y QUIMIOTERAPIA.**

Se contó con un total de 14 pacientes en una fecha de noviembre de 2004 a febrero de 2005 para la captación de pacientes y su seguimiento fue hasta julio del presente, con intervalo de edad de 30 a 78 años, siendo 9 hombres y 5 mujeres (grafica 5), de los cuales se excluyeron a 3 pacientes por no contar con expediente clínico, 1 se negó a tratamiento con radioterapia y quimioterapia, 2 por defunción en internamiento y posquirúrgico y 1 por inmunocompromiso secundario a agentes alquilantes condicionando sepsis y muerte, resultando en 7 pacientes. Su modo de presentación fue:

Cefalea (hipertensión endocraneal)	5	71.42%
Alteraciones visuales (crisis)	1	14.28%
Crisis convulsivas	4	57.14%

Tabla 5.- sintomatología predominante. Grupo 2.

Todos presentaron dos síntomas o más, siendo la cefalea y las crisis convulsivas los síntomas predominantes. (tabla 5).

A todos los pacientes se realizó tomografía de cráneo así como resonancia magnética de cráneo simple y con gadolinio como complemento de su estudio imagenológico, en cuanto a su localización principal, 4 se encontraban frontoparietal, 2 frontal bilateral y 1 de localización ventricular. (grafica 6).



Todos los pacientes fueron intervenidos ya sea para citoreducción o biopsia por estereotaxia (tabla 6) y posteriormente se agrego radioterapia siendo esta de 5000 cgys en 25 sesiones además de quimioterapia concomitante con temozolomide a dosis de 150 mg m2sc (200mg vo cada 24 hrs por 5 días) por ciclos de 28 días, ya establecidas y documentadas en antecedentes, como estándar para todos los pacientes.

Citoreducción.	5	71.42%
Biopsia por estereotaxia.	2	28.58%

Tabla 6.- cirugía realizada. Grupo 2.

Todos los pacientes fueron clasificados según la OMS y la clasificación de Kernohan de acuerdo a los hallazgos histopatológicos (tabla 7, grafica 7 y 8).

	<b>OMS</b>	<b>Kernohan</b>	<b>No. Paciente</b>
GBM	III	I.V	3
Oligoastrocitoma	II	III	1
Astro anaplasico	II	III	2
Oligodendroglioma	II	III	1

Tabla 7.- grados de gliomas y numero de pacientes. Grupo 2

En todos los pacientes se valoro su sobrevida (tabla 8) encontrándose como sigue:

Paciente 1	GBM	16 meses	Citorreducción	Aun vive.
Paciente 2	GBM	13 meses	Citorreducción	Aun vive.
Paciente 3	GBM	9 meses	Citorreducción	Aun vive.
Paciente 4	Astro anaplasico	7 meses	Biopsia	Aun vive.
Paciente 5	Astro anaplasico	7 meses	Citorreducción	Aun vive.
Paciente 6	Oligoastrocitoma	16 meses	Citorreducción	Aun vive.
Paciente 7	Oligodendroglioma	10 meses	Biopsia	Aun vive.

Tabla 8.- sobrevida. Grupo 2.

De estos pacientes a uno se discontinuó en el mes de junio el uso de temozolomida por progresión imagenológica y clínica de la enfermedad presentando además un Karnofsky menor a 70%. Todos los pacientes de ambos grupos, durante el prequirúrgico y postquirúrgico se encontraban con un karnofsky mayor a 70%.

Hay factores que contribuyen a una sobrevida mayor como se ha documentado previamente siendo el grado de resección, grado de anaplasia, así como localización tamaño y grado histopatológico así como la edad del paciente, en los dos grupos dichos factores están presentes y no se pueden excluir pero comparando ambos grupos y su tratamiento motivo de esta revisión, la mayor sobrevida obtenida en el grupo uno fue de 13 meses contra 16 meses del grupo 2 cuyo paciente aun vive con un Karnofsky mayor a 70%, así mismo la menor sobrevida fue de 4 meses para el grupo 1 contra 7 para el grupo 2, aumentando por lo tanto en más de 23% esta con el uso de la temozolomide y prolongando esta en un promedio de 3 meses (tabla 9, grafica 9), otorgando además una calidad de vida aceptable y un control de dicha enfermedad.

	<b>Menor sobrevida</b>	<b>Mayor sobrevida</b>
Grupo 1	4 meses	13 meses
Grupo 2 *	7 meses	16 meses.

Tabla 9.- sobrevida comparativa entre los dos grupos. (los pacientes del grupo 2 al momento de terminar este documento aun vivian con una calidad de vida aceptable)

Ninguno de nuestros pacientes en los dos grupos se encontró datos de toxicidad tanto clínica como por laboratorio (radioterapia o quimioterapia) reportada por el departamento de Oncología que condicionaran la suspensión de esta terapia adyuvante.

## DISCUSION

---

El motivo de este estudio fue evaluar la sobrevida y calidad de vida de ambos grupos y así mismo demostrar la eficacia de la temozolomida como quimioterapéutico concomitante con radioterapia, históricamente la duración media de sobrevida para los pacientes con gliomas de alto grado era menor a los 10 meses posterior a la citoreducción y radioterapia. Reportamos los resultados de dos grupos, ambos con diagnóstico de gliomas de alto grado y con posterior radioterapia en el grupo uno y radioterapia y quimioterapia con temozolomida en el grupo 2. El presente estudio demostró que con el uso de radioterapia y quimioterapia la sobrevida se prolonga de manera significativa en pacientes con gliomas de alto grado con un incremento promedio de 3 meses. Basado en los datos de este estudio, el tiempo entre los síntomas iniciales y la cirugía fue mínimo ofreciendo un mayor control de la terapia coadyuvante lo que otorgo un mejor seguimiento en ambos grupos. En este estudio se demostró que aun el tratamiento óptimo de los gliomas de alto grado no está bien establecido debido a su morbimortalidad y su calidad de vida, con el uso de citoreducción y de radioterapia aun sigue sin modificar la sobrevida, hasta antes del uso de la quimioterapia (temozolomida) no estaba clara la reducción de la morbilidad y mortalidad. Sin embargo con el uso de quimioterapia concomitante con la radioterapia, posterior a la citoreducción se ofrece un aumento en la sobrevida de los pacientes con una calidad de vida aceptable, sin embargo es necesario el seguimiento de los pacientes incluidos en este estudio así como una cantidad mayor de pacientes con este diagnóstico para poder ofrecer mejores resultados, por

otro lado con el advenimiento de nuevos agentes quimioterapicos y mejores técnicas microquirúrgicas la sobrevida y calidad de esta será mejor.

## SUGERENCIAS Y COMENTARIOS

---

A pesar de que el tratamiento microquirúrgico (citoreducción) es de elección para estas lesiones, aun hay localizaciones en donde la Citorreducción es posible pero con un alta morbimortalidad indicándose solamente la biopsia, aun así la sobrevida sigue siendo la misma que la reportada históricamente aun con el uso de radioterapia como tratamiento coadyuvante, con el advenimiento de la temozolomida como agente quimioterapéutico se ha demostrado que la sobrevida y calidad de vida esta prolongada, reportándose así en este trabajo. El manejo actual de estas lesiones aun sigue siendo multidisciplinario con la activa participación de Neurocirujanos, Neuroanestesiólogos, Neurorradiólogos y Neurooncólogos así como rehabilitadores, terapia de lenguaje, psicología etc.

Como se demostró en el presente estudio la sintomatología predominante en ambos grupos fue cefalea y crisis convulsivas (tablas 1 y 5), con predominancia de sexo masculino (graficas 1 y 5) de localización predominante frontoparietal (graficas 2 y 6) siendo el Glioblastoma multiforme el mas frecuente con un 50% para el grupo 1 y 42.8% para el grupo 2 (tablas 3 y 7 y graficas 3,4,7 y 8). La citoreducción predomino en ambos grupos en mas del 60% (tablas 2 Y 6). En las tablas 4 y 8 (ambos grupos) se especifica la cantidad de pacientes, el grado de malignidad de la lesión así como el tipo de cirugía realizada y su sobrevida siendo estas mayor en el grupo 2, como se demuestra en la tabla comparativa no 9 aumentando esta en promedio 3 meses como se describe en la literatura mundial. Sugiriendo que el uso de temozolomida concomitante a la radioterapia esto de manera temprana, en los gliomas de alto grado provee una sobrevida estadísticamente significativa

que con el uso de radioterapia sola sin embargo en este estudio es necesario el seguimiento hasta la defunción y un mayor volumen de pacientes tratados con temozolomida para reportar mejores conclusiones, habiendo nosotros presentado estos datos preliminares con resultados favorables.

## BIBLIOGRAFIA

---

1. Stevens MF, Hickman Ja, Langdon SP, et al. Antitumor activity and pharmacokinetics in mice of 8-carbamoyl-3-methyl-imidazo [5,1-d]-1,2,3,5-tetrazin-4(3H)-one (CCRG 81045; M & B 39831), a novel drug with potential as an alternative to dacarbazine. *Cancer Res* 1987; 47: 5846-5852.
2. Calabrese P, Chabner BA. Antineoplastic agents. en: *The pharmacological basis of therapeutics*. 8th Ed. Gilman AG, Rail TW, Nies AS et al. (eds.). Nueva Kork, NY: Pergamon Press, p. 1223.
3. Wilson CB, Gutin PH, Boldrey EB, et al. Single agent chemotherapy of brain tumors. *Arch Neurol* 1976;33:739.
4. Levin VA. Chemotherapy of primary brain tumors. *Neurol Clin North Am* 1985;3:855.
5. Levin VA, Leibel SA, Gutin PH. Neoplasms of the central nervous system. En: Devita VT Jr., Hellman S, Rosenberg SA, eds *Cancer: Principles & Practice of Oncology*. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven 1997:2022-2082.
6. Patel M, McCully C, Godwin K et al. Plasma and cerebrospinal fluid Pharmacokinetics of temozolomide. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 1995;14:461. (Abstract 1485).
7. Dinnes J, Cave S, Huang S, et al. The effectiveness and cost-effectiveness of temozolomide for the treatment of recurrent malignant glioma: a rapid and systematic review. *Health Technology Assessment* 2001;5:13,1-71.
8. Friedman HS, Dolan ME, Pegg AE, et al. Activity of temozolomide in the treatment of central nervous system tumor xenografts. *Cancer Res* 1995;55:2853-2857.
9. Newlands ES, Blackledge GRP, Slack JA, et al. Phase I trial of temozolomide (CCRG 81045:M&B 39831: NSC 362856). *Br J Cancer* 1992;65:287-291.
10. Pearson ADJ, Ealin EJ, Lehford L, et al. Phase I study of temozolomide in pediatric patients with advanced cancer. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 1996;15:490 (abstract 1564).
11. Eckardt JR, Weiss JR, Burris HA, et al. Phase I and Pharmacokinetic trial of SCH52365 (temozolomide) given orally daily x 5 days. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 1995;14:484 (abstract 1579).
12. Baker SD, Wirth M, Statkevich P, et al. Absorption, metabolism and excretion of <sup>14</sup>C-temozolomide in patients with advanced cancer. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 1997;16:214a (abstract 749).



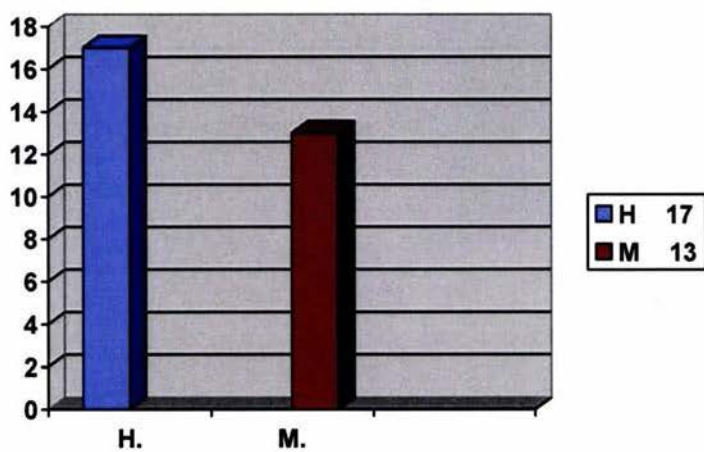
13. Brock CS, Matthews JC, Brown G, *et al.* The kinetic behaviour of temozolomide in man. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 1996;15:475 (Abstract 1502).
14. Shapiro WR, Shapiro JR. Biology and treatment of malignant glioma. *Oncology* 1998;12:233-240.
15. Chamberlain MC, Kormanik PA. Practical guidelines for the treatment of malignant gliomas. *West J Med* 1998;168:114-120.
16. Kallio M. Therapy and survival of adult patients with intracranial glioma in a defined population. *Acta Neurol Scand* 1990;81:541-549.
17. Newlands ES, O'Reilly SM, Glaser MG, *et al.* The Charing Cross Hospital experience with temozolomide in patients with gliomas. *Eur J Cancer* 1996;32A:2236-2241.
18. Bower M, Newlands ES, Bleeher NM, *et al.* Multicentre CRC Phase II trial of temozolomide in recurrent or progressive high-glioma. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1997;40:484-488.
19. Lashford LS, Pearson ADJ, Thiesse P, *et al.* Efficacy of temodal in diffuse, intrinsic brain stem gliomas (BSG). *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 1998;17:544a (abstract 2086).
20. Chinot OL, Honore S, Dufour H, *et al.* Safety and efficacy of temozolomide in patients with recurrent anaplastic oligodendrogliomas after standard radiotherapy and Chemotherapy. *J Clin Oncol* 2001;19: (9)2449-55.
21. Van Den Bent MJ, Taphoorn MJ, Brandes AA, *et al.* Phase II Study of First-Line Chemotherapy with Temozolomide in recurrent oligodendrogial tumors. *J Clin Oncol* 2003;21: (13),2525-8.
22. Hammond L, Eckardt J, Kuhn J, *et al.* Phase I and Pharmacokinetic (PK) trial of sequences of BCNU and temozolomide (TMZ) in patients with solid neoplasms. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 1997;16:214a (abstract 750).
23. Gruber ML, Buster WP. Temozolomide in combination with irinotecan for treatment of recurrent malignant glioma. *Am J Clin Oncol* 2004;27: (1),33-8.
24. Jaeckle KA, Hess KR, Young WK, *et al.* Phase II evaluation of temozolomide and 13-cis-retinoic acid for the treatment of recurrent and progressive malignant glioma. *J Clin Oncol* 2003;21: (12),2305-11.
25. Newlands ES, Wedge SR, Porteus JK, *et al.* Temozolomide: drug scheduling in vivo and in combination with radiation. *Proceedings of the American society of clinical oncology.* 1997;16:393a (abstract).

26. Glantz M, Camarero M, Liu Q, *et al.* Temozolomide as an alternative to irradiation for elderly patients with newly diagnosed malignant gliomas. *Cancer* 2003;1:97(9),2262-6.
27. Murphy PS, Viviers L, Abson C, *et al.* Monitoring temozolomide treatment of low-grade glioma with proton magnetic resonance spectroscopy. *Br J Cancer* 2004;90(4):781-6.
28. Yung A, Levin VA, Albright A, *et al.* Randomized trial of temodal (TEM) vs. procarbazine (PCB) in glioblastoma multiforme (GBM) at first relapse. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 1999;18:139a (Abstract 532).
29. Yung AWK, Prados MD, Yaya-tur R, *et al.* Multicenter phase II trial of temozolomide in patients with anaplastic astrocitoma or anaplastic oligoastrocytoma at first relapse. *J Clin Oncol* 1999;17: (9), 2762-71.
30. Stupp R, Dietrich PY, Ostermann S. Promising survival for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme treated with concomitant radiation plus temozolomide followed by adjuvant temozolomide. *J Clin Oncol* 2002;20: (5):1375-82.
31. Nicholson HS, Krailo M, Seibel NL. Phase I study of temozolomide in children and adolescents: a report from the children cancer group (CCG). *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 1997;16:214 (abstract 751).
32. Kanzawa T, Bedwell J, Kondo Y, *et al.* Inhibition of DNA repair for sensitizing resistant glioma cells to temozolomide. *Journal Neurosurgery* 2003;99:1047-52.

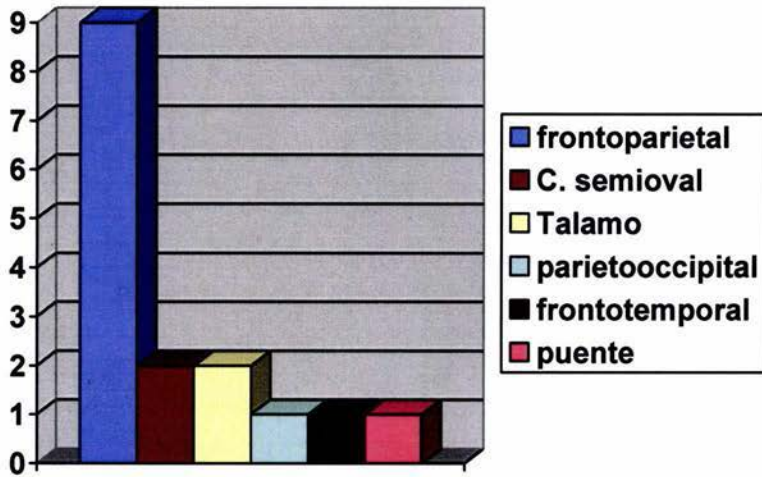
**ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA**

## ANEXOS

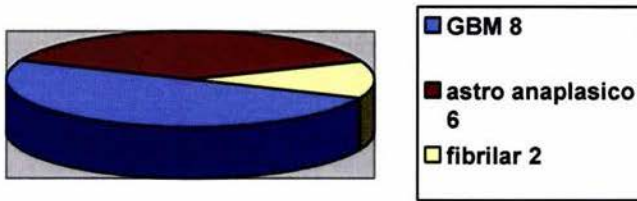
---



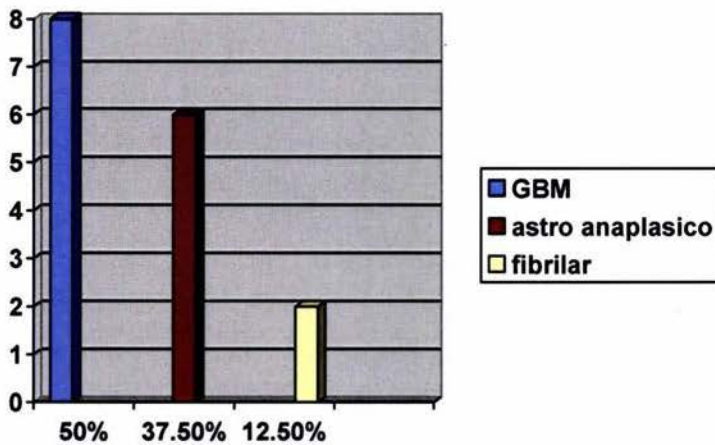
Grafica 1.- relación hombres/mujeres del gpo 1.



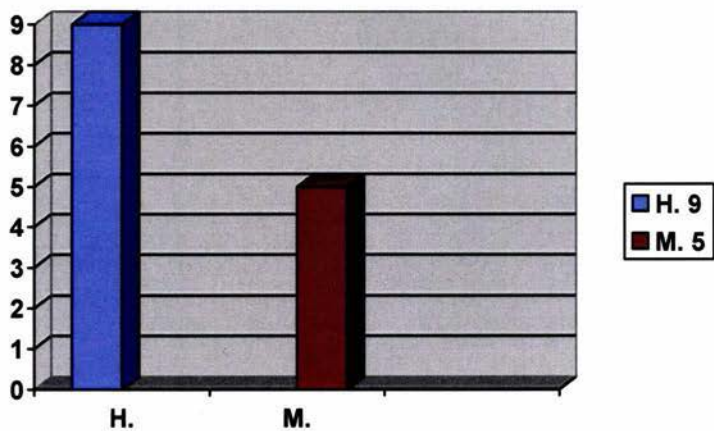
Grafica 2.- localización de las lesiones en el gpo 1.



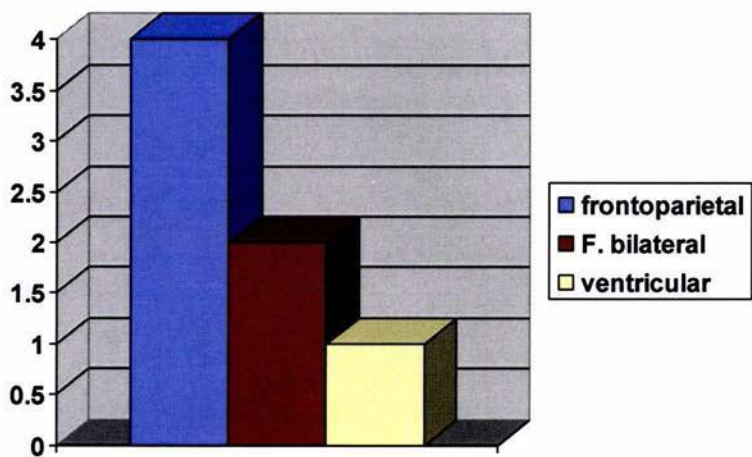
Grafica 3.- Tipos de gliomas obtenidos histopatologicamente en el grupo 1.



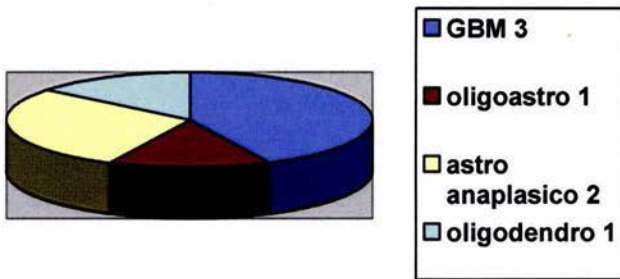
Grafica 4.- porcentaje de frecuencia de gliomas en el grupo 1.



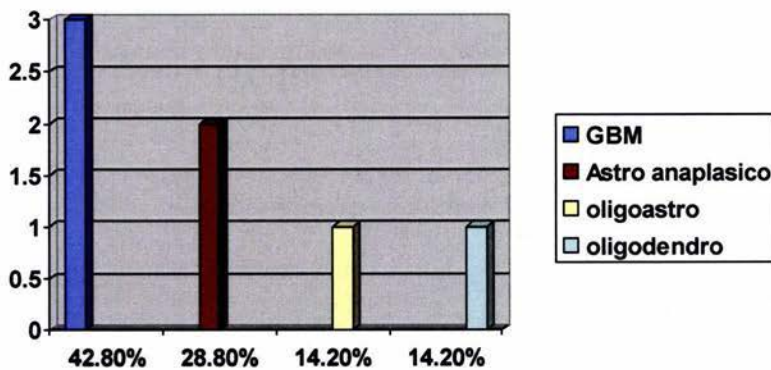
Grafica 5.- relación hombre/mujeres grupo 2.



Grafica 6.- localización de lesiones en el grupo 2.



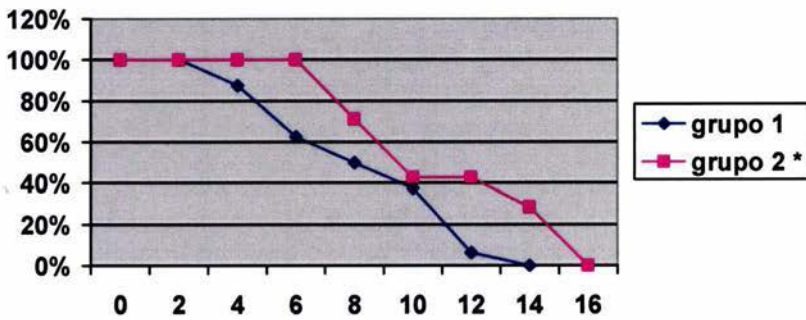
Grafica 7.- tipos de gliomas obtenidos histopatologicamente en el grupo 2.



Grafica 8.- porcentaje de frecuencia de los gliomas en el grupo 2.



### sobrevida



Grafica 9.- sobrevida. Disminuyo al 50% al 8vo mes, y para el mes 13 todos habían fallecido en el grupo 1. En el grupo 2 se presenta solo su seguimiento ya que a la fecha de julio de 2005 aun viven todos.

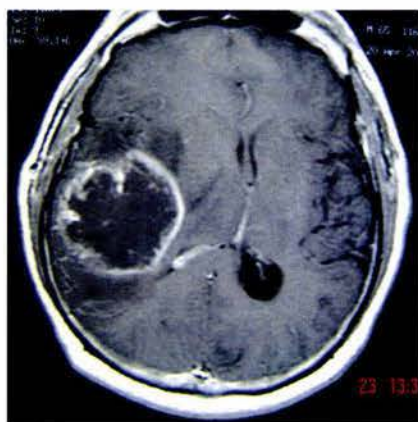
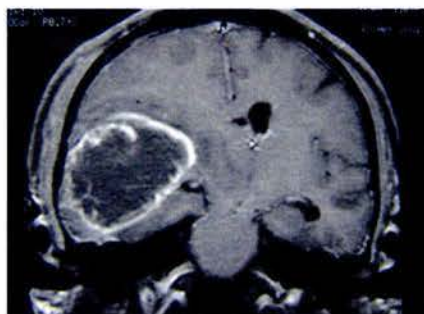


Fig.- 1 Imágenes de RMN con gadolinio típicas de glioblastoma multiforme, de localización frontotemporal al cual se realizó Citorreducción de la lesión.