

11235



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

ASTROCITOMAS CEREBRALES, EXPERIENCIA DE MANEJO EN
EL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA, MEXICO Y EL
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGIA Y NEUROCIRUGIA.

TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO EN:

**LA SUBESPECIALIDAD DE
ONCOLOGIA CLINICA Y RADIOTERAPIA**

PRESENTA:

DRA. ROSALIA SOUTO DEL BOSQUE

ASESOR: DR. ERNESTO GOMEZ GONZALEZ

MEXICO D.F.

2004

m352359



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.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo de tesis.

NOBRE: Rosalía Souto del Bosque

FECHA: 14-XI-93

FIRMA: R Souto B

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA

DR. JOSE LUIS AGUILAR PONCE

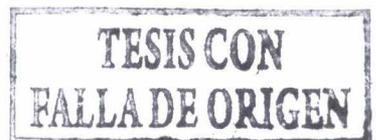
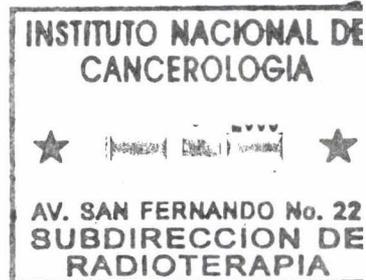
JEFE DE ENSEÑANZA

DR. ALEJANDRO MOHAR BETANCOURT

JEFE DE LA DIVISION DE INVESTIGACION

DR. ERNESTO GOMEZ GONZALEZ

JEFE DE LA DIVISION DE RADIOTERAPIA



A TESIS NO SALE
LA BIBLIOTECA

APR 17 1968

UNIVERSITY OF CALIFORNIA
LIBRARY

Falta Página

No. 2

DR. ERNESTO GOMEZ GONZALEZ

ASESOR DE TESIS

COAUTORES:

DR. JOSE SALVADOR AGUILAR NIETO

DRA. LAURA SUCHIL BERNAL

DR. LUIS DAVILA MALDONADO

DR. MIGUEL ANGEL CELIS GONZALEZ

DRA. AIDA MOTA GARCIA

DRA. ADELA POITEVIN CHACON

ASESOR DE TESIS:

DR. ERNESTO GOMEZ GONZALEZ.

A MI MADRE Y A MI PADRE

A TI SALVADOR:

A MIS HERMANOS:

MIGUEL Y JUANY

AL HOSPITAL UNIVERSITARIO DR. JOSE ELEUTERIO
GONZALEZ

AL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA

A MIS MUY QUERIDOS PACIENTES

INDICE:

TITULO	1
AGRADECIMIENTOS	2
INDICE	9
INTRODUCCION	10
MATERIAL Y METODO	13
RESULTADOS	17
DISCUSION Y CONCLUSIONES	21
FIGURAS	35
BIBLIOGRAFIA	66

ASTROCITOMAS CEREBRALES. EXPERIENCIA DE MANEJO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA, MEXICO Y EL INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGIA Y NEUROCIROGIA.

MALIGNANT ASTROCYTOMAS . EXPERIENCE OF MANAGEMENT IN THE NATIONAL CANCER INSTITUTE , MEXICO AND THE NATIONAL NEUROLOGY AND NEUROSURGERY INSTITUTE, MEXICO

***SOUTO R., AGUILAR JS., SUCHIL L., DAVILA L., CELIS MA., MOTA A., POITEVIN A., GOMEZ E.**

From the departments of Radiation Oncology, Neurology and Neurosurgery; National Cancer Institute (NCI), Mexico and the department of Neurology and Neurosurgery, National Neurology and Neurosurgery Institute, Mexico.

INTRODUCCION

Los tumores primarios del sistema nervioso central, se encuentran entre los tumores malignos más rápidamente fatales pues cerca de la mitad de los pacientes (52%) están vivos un año después del diagnóstico, pero si consideramos los astrocitomas y de éstos hacemos subdivisiones entre los tipos histológicos (Fig. 1), vamos a encontrar diferencias muy importantes. Existe controversia en relación a si la incidencia de los tumores cerebrales, particularmente los subtipos más letales, se ha incrementado en décadas recientes. Este hecho y el gran número de estudios epidemiológicos y genéticos moleculares han llamado la

atención sobre éste tumor tan importante y que hasta hace algunas décadas estaba tan relativamente poco estudiado.

Los tumores cerebrales son la segunda causa de muerte por de muerte por cáncer. Pero en menores de 15 años son la segunda causa de muerte , y la tercera causa de muerte relacionada por cáncer entre los 15 a los 34 años de edad (Fig. 2) . En 1991 se estimó que 11,500 residentes de Estados Unidos murieron de tumores del sistema nervioso central. Esta cifra es similar a la producida por tumores del hígado y vías biliares y excede las muertes por leucemia granulocítica, cáncer renal, esofágico, de laringe, melanoma maligno y todos los tumores malignos de la cavidad oral y faringe combinados. Tanto en niños como en adultos el tipo histológico más común es el glioma y más del 80 % son astrocitomas de alto grado (astrocitomas anaplásicos y glioblastomas multiformes). Los tipos más comunes de tumores cerebrales , son aquéllos derivados de los precursores gliales (astrocitos, endimocitos y oligodendrocitos) (Fig. 3) . El glioblastoma multiforme raramente ocurre en personas menores de 15 años, pero incrementa su frecuencia después de los 45 años. Por arriba de los 45 años la frecuencia es: glioblastoma multiforme : 40.6 %, astrocitoma anaplásico: 42.4 % y en la infancia astrocitomas de bajo grado: 40 % y astrocitomas de alto grado (astrocitomas GIII y GIV) 7 a 10 % (1).

Tanto en hombres como en mujeres la tasa de incidencia de los tumores del sistema nervioso central disminuye después de presentar un pico en la infancia, por debajo de los 10 años, y se incrementa a partir de los 25 años hasta los 75 años. El incremento significativo que se observa en la incidencia del glioblastoma

multiforme asociado con la edad sugiere que los mecanismos de carcinogénesis son diferentes en los tumores altamente agresivos , sobre todo el glioblastoma multiforme. Los tumores del sistema nervioso, en general , son más frecuentes en hombres que en mujeres, en todos los grupos de edad, (Fig. 4 y 5).

Las tasas de supervivencia a cinco años para los tumores del cerebro son de cerca del 25% (24% en sujetos de raza blanca y 32% en negra , en los casos diagnosticados en Estados Unidos entre 1981 y 1986). Los pacientes con glioblastoma multiforme tienen el peor pronóstico (5% de supervivencia a 5 años). En la mayoría de los tipos histológicos las curvas de supervivencia son similares en ambos sexos.

En los últimos 20 años ha habido muchos progresos en el tratamiento de los gliomas de los adultos. A pesar de estos avances , los astrocitomas primarios del cerebro, especialmente los de alto grado, se caracterizan por su pobre control local y bajas tasas de supervivencia global. Por otro lado, varios estudios han identificado características clínicas de los pacientes y de los tumores que influyen en el pronóstico de la enfermedad y que pueden haber tenido mayor impacto en los resultados de algunas series de pacientes, que las modalidades de tratamiento probadas (Fig 6, 7 y 8).

Con éstos antecedentes analizamos la supervivencia y período libre de enfermedad de un grupo de pacientes con astrocitomas cerebrales. Dado que los resultados del tratamiento también dependen de las características clínicas, estudiamos algunas de las

variables que se han considerado de mayor importancia en el pronóstico de éstas neoplasias.

MATERIAL Y METODO

Se revisaron 563 expedientes clasificados como tumores cerebrales primarios de pacientes que fueron tratados en los Institutos Nacionales de Cancerología y de Neurología y Neurocirugía, México. Se incluyeron solamente los casos que tuvieron diagnóstico histológico de astrocitoma con localización primaria en cerebro, a los que se les realizó cirugía como primera modalidad terapéutica , seguida siempre de radioterapia y que hubieran completado el tratamiento planeado. El seguimiento mínimo considerado fue de 30 días posteriores , a completar el tratamiento planeado. Se excluyeron a los pacientes con metástasis al momento del diagnóstico, que hubieran sido sometidos solo a una modalidad terapéutica y/o que hubieran recibido quimioterapia postoperatoria. Se incluyeron para el análisis 216 pacientes, entre un período comprendido desde enero de 1985 a diciembre de 1994.

De cada uno de los casos se obtuvieron datos como el sexo, la edad al momento del diagnóstico, el nivel de actividad preoperatorio de acuerdo con el índice de Karnofsky (IK), los síntomas principales, la localización supra o infratentorial del tumor, así como también la localización periférica o profunda dentro del cerebro, si fueron sometidos solo a biopsia o a resección quirúrgica, el porcentaje de resección evaluado por el cirujano y el subtipo histológico de acuerdo con la clasificación de Kernohan. Se registraron además la técnica de campos de radioterapia (RT): campo localizado cuando abarcó el volumen tumoral más un margen de 2 cm. determinado por

tomografía axial computada (TAC), cráneo total combinado con campo localizado, reservado para sobreimpresión, y por último cráneo total durante todo el tratamiento con radiaciones; la dosis total de RT que recibieron y la protracción de RT: en caso de haber sido tratados con quimioterapia (QT), la razón y el esquema empleado (Fig. 9) .

Los resultados se expresaron en números absolutos y porcentajes, intervalos, medidas de tendencia central y dispersión. Se construyeron las curvas de supervivencia global y período libre de enfermedad en los pacientes que respondieron con el método de Kaplan-Meier y las diferencias entre los grupos se establecieron con prueba de log rank. Se realizó análisis de Cox para predecir la influencia en la supervivencia y período libre de enfermedad de las variables consideradas de interés como la edad (< 40 años), escala de actividad (IK > 80), subtipo histológico (GI-GII), localización del tumor (supratentorial), porcentaje de resección quirúrgica del tumor (80-100%), técnica de campo de RT (campo localizado), dosis total de RT (> 60 Gy) y empleo de quimioterapia en tumores de alto grado. El nivel de significancia utilizado fue $p < 0.05$.

Es importante conocer que hay descritas muchas variables a

las más importantes las que están recalcadas en cursivas:

- 1) *Grado histológico*
- 2) *Localización*
- 3) *Porcentaje de resección*
- 4) Tamaño tumoral preoperatorio

- 5) Area de tumor post-operatorio y post-radioterapia
- 6) *Dosis de radioterapia*
- 7) *Campo de radioterapia (craneo total o campo localizado)*
- 8) Protracción de radioterapia
- 9) Tiempo entre 2 fracciones al día, si se utiliza Radioterapia hiperfraccionada
- 10) *Edad al diagnóstico*
- 11) *Estado funcional*
- 12) Duración de síntomas previos al diagnóstico
- 13) Crisis convulsivas
- 14) Cambios de personalidad
- 15) Cambios del estado mental
- 16) Alteraciones visuales
- 17) Alteraciones del lenguaje
- 18) Tipo sanguíneo
- 19) Estado hematológico previo

Las variables pronósticas analizadas en nuestro estudio fueron las siguientes:

1. Edad: Si el paciente es mayor o menor de 40 años.

2. Nivel de actividad: Basado en la escala de Índice Karnofsky (IK), se compararon pacientes con IK mayor o contra IK menor a 80.
3. Localización: Se analizaron los pacientes con localizaciones superficiales y profundas en localización supra e infratentorial.
4. Porcentaje de resección: Se compararon los diferentes porcentajes de resección, los cuáles van desde solo toma de biopsia, 10 a 50 % de resección, 60 a 70 %, 80 a 100 % y los casos donde no se especifica el mismo.
5. Técnica de campos de Radioterapia: Se compara 3 tipos de técnicas: el utilizar solo campo localizado (CL), el cual abarca el volúmen tumoral más un márgen de 2 cms. determinado por TAC; cráneo total (CT) combinado con campo localizado (el cual se reserva solo para la sobreimpresión) y campo a cráneo total.
6. Dosis de Radioterapia: Se compararon dosis de 45 Gy ó menos, 46-50 Gy, 51-55 Gy, 56-60 Gy, 61-65 Gy y 66-70 Gy.
7. Empleo de quimioterapia: Utilizada en pacientes con astrocitomas Grado III y Grado IV y comparando éste mismo grupo de pacientes a los cuales no se les administró.
8. Subtipo histológico: Se compararon los diferentes tipos histológicos, basados en la escala de Kernohan: Grado I, contra Grado II, y Grado I y II contra Grado III y Grado I y II contra Grado IV.
9. Protracción de radioterapia: Se compararon los diferentes grupos de protracción de radioterapia y se valoró el impacto que la misma tiene en SG y SLE.

RESULTADOS

De los 563 casos se seleccionaron 216 para el análisis. Se excluyeron 302 casos por no tener diagnóstico histológico de astrocitoma y 45 por no haber recibido el esquema de tratamiento completo.

El 60 % fue del sexo masculino y 40 % del sexo femenino, con una edad mínima de 14 años y máxima de 78 años y una media de 37.6 años. La escala de actividad (IK) al momento del diagnóstico fue de 80 a 100 en 123 pacientes (57 %), 60 a 70 en 57 pacientes (26 %) y 50 o menos en 36 pacientes (17 %). Con respecto a los subtipos histológicos, de acuerdo con la escala de Kernohan , 21 pacientes (10 %) se diagnosticaron como astrocitomas grado I, 38 pacientes (18 %) Grado II , 65 pacientes (30 %) Grado III y 92 pacientes (42 %) Grado IV. Con respecto a las edades se encuentra lo siguiente: de los 21 pacientes con astrocitomas GI, 16 (7 %), se presentaron en menores de 39 años, de los 38 pacientes con lesiones GII, 35 (16 %) se presentaron en menores de 49 años, con respecto a los astrocitomas grado III, que fueron en total 65, en 54 pacientes (25 %) , la edad de presentación fue por debajo de los 49 años y en el grupo de astrocitomas GIV que fueron en total 92, 66 casos (31 %) se presentaron en mayores de 40 años.

En ochenta y siete por ciento de los casos el tumor tuvo localización supratentorial y solo 13 % infratentorial. De éstos hubo localización superficial en 150 pacientes con lesiones supratentoriales y en 20 pacientes con tumores infratentoriales, así como localización profunda en 38 pacientes con localización supratentorial y en 8 casos de los infratentoriales. Los síntomas

que dominaron fueron la cefalea, en 14 % de los casos, la hipertensión intracraneal en 7 % de los casos, éstos 2 como síntomas aislados, porque también se presentaron en combinación con otros síntomas y las crisis convulsivas en 43 % de los casos. Con respecto a las crisis convulsivas, éstas se presentaron en 76.3 pacientes, como crisis convulsivas tónico clónicas generalizadas, CCTCG (33%), en 17 pacientes (8 %), como crisis convulsivas parciales, secundariamente generalizadas CCPSG y en 2 % de los casos como otro tipo. Cabe mencionar que 21 % de los pacientes fueron asintomáticos.

De los pacientes que presentaron síntomas (79 %), 47 % se presentaron con un solo síntoma, 26 % con 2 y 6 % con 3 o más síntomas. Los porcentajes de los pacientes que presentaron síntomas aislados, son como sigue: Cefalea (14 %), Hipertensión intracraneal (7 %), alteraciones visuales (3 %), alteración en el estado de conciencia (3 %), déficit motor (2 %) y síntomas cerebelosos (2 %).

Los pacientes que presentaron 2 síntomas se distribuyeron de la siguiente manera: Hipertensión intracraneal + déficit motor (2 %), cefalea + crisis convulsivas (16 %), síndrome demencial y crisis convulsivas (3 %), déficit motor + crisis convulsivas (5 %). Y de los pacientes que presentaron 3 síntomas o más, fue así: Hipertensión intracraneal + Déficit motor + cefalea + crisis convulsivas (3 %), alteración de las funciones mentales superiores + cefalea + hipertensión intracraneal + crisis convulsivas (3 %).

Se realizó biopsia a 75 pacientes (35 %), el resto fueron sometidos a resección quirúrgica que se reportó del 10 al 50 % en

24 pacientes (11 %), del 60 a 70 % en 20 pacientes (9 %) y del 80 al 100 % en 59 pacientes (27 %). En 38 pacientes no se pudo obtener el dato de los expedientes (18 %). Todos los pacientes recibieron radioterapia postoperatoria a una dosis promedio de 56.6 Gy +/- 5.74 Gy. La dosis de radioterapia fue de la siguiente manera: 45 Gy o menos en 4 pacientes (1.9 %), 45-50 Gy en 41 pacientes (19 %), de 51 a 55 Gy en 40 pacientes (18.5 %), de 56 a 60 Gy en 89 pacientes (41.2 %), de 61 a 65 Gy en 25 (11.6 %) y de 66 a 70 Gy en 17 pacientes (7.9 %) , con respecto a la prostración de radioterapia según el tipo fue de 46 días para el GI, de 48 días para el GII, de 51 días para el GIII y de 48 días para el GIV. . La media de prostración fue de 48 días. El fraccionamiento de dosis diario fue de 2 Gy en 95.4 % (206 pacientes) de los casos y de 1.8 Gy en el restante 4.6 % (10 pacientes), y los tratamientos se indicaron a una dosis diaria de lunes a viernes. Los equipos de megavoltaje empleados fueron: Cobalto 60 en 53 % de los casos, Rayos X de 6 MV en 18 %, Rayos X de 8 MV en 28 % y Rayos X de 15 MV en 1 %; con técnica a Isocentro en 84 % y a DFP en 16 % de los casos. Se utilizó técnica de campo localizado en 135 pacientes (62 %) , cráneo total seguido de campo localizado en 66 pacientes (31 %) y únicamente cráneo total en 15 sujetos (7 %). Hubo suspensión del tratamiento en 11 % de los casos debido a causas médicas (como deterioro neurológico o alguna enfermedad concomitante) o por causas no médicas, como la dificultad en el transporte o la económica, de éstos pacientes que suspendieron el tratamiento, la duración de la suspensión fue de 1-30 días en 18 pacientes (78 %) , de 31 a 60 días en 3 pacientes (13 %), de 61 a 120 días en 2 pacientes (9%), Fig. 11 .

De los 216 casos, 82 (38 %) presentaron respuesta a tratamiento recurriendo 32 (15 %). Ciento dieciseis (54 %)

pacientes progresaron de acuerdo con los estudios de imagen y 18 pacientes tuvieron persistencia del tumor (8 %).

Los tratamientos empleados para pacientes que presentaron, en 15 pacientes (9%), re-irradiación en 5, (3%), quimioterapia en 52 pacientes (31 %), cirugía más re-irradiación en 3 (2 %), quimioterapia más reirradiación en 1 (0.6 %), cirugía más quimioterapia en 2 (1 %), cirugía , quimioterapia y re-irradiación en 1 paciente (0.6 %), quimioterapia y cirugía en 1 paciente (0.6 %), derivación ventriculo peritoneal en 6 (4%) y no se ofreció ningún tratamiento en 80 pacientes (48 %), (Fig. 12).

Solamente se aplicó quimioterapia a 57 pacientes que tenían astrocitomas G III- IV, y ésta se aplicó por vía intra-arterial, 14 sujetos habían recurrido, 28 progresaron y 15 tuvieron persistencia. Los esquemas empleados fueron BCNU intra-arterial en 28 pacientes y BCNU-5FU en 23; los 6 sujetos restantes recibieron otros esquemas basados principalmente en nitrosureas, como BCNU - CBP en 1 caso, BCNU - CBP - PCZ en 2 pacientes, BCNU - PCZ en 1 paciente y otros esquemas como un paciente que recibió quimioterapia basada en 5-FU y otro paciente que recibió Fotemustina (Fig. 13).

En ésta serie la mediana de supervivencia global fue de 26.4 meses. La supervivencia global a 12 meses según el subtipo histológico fue del 90 % en el GI, 88 % en el GII, 60 % GIII y 28 % GIV; a los 48 meses fue de 84 %, 72 %, 25 % y 5 % respectivamente (Figs. 14,15) . La mediana del período libre de enfermedad en los 82 pacientes que respondieron a tratamiento fue de 42.3 meses. El período libre de enfermedad a 12 meses se

encontró en 88 % en GI - GII y 62 % GIII - GIV y a 48 meses 84 % GI - GII y 17 % GIII - GIV, (Fig 16).

Los factores que se encontraron significativos en el análisis

fueron la edad al momento del diagnóstico (< 40 años), la escala de actividad (IK > 80), el subtipo histológico (Grado I - II comparados con Grado III-IV), la localización del tumor (supratentorial), el porcentaje que pudo ser resecado (80-100 %), la técnica de campo de RT (campo localizado), la dosis total de RT utilizada (> 60 Gy) y el empleo de quimioterapia en tumores de alto grado, influyendo de manera positiva. En el período libre de enfermedad sólo se encontraron significativos la edad, escala de actividad, subtipo histológico y técnica de campos de RTP. En el análisis multivariado (Fig. 19) las variables pronósticas que mantuvieron significancia estadística fueron edad, escala de actividad y uso de quimioterapia para la supervivencia global y edad y grado histológico para el período libre de enfermedad.

DISCUSION

Los gliomas malignos son un subtipo heterogéneo de tumores . Como ya ha sido descrito las características del tumor influyen en el pronóstico de los pacientes con estos tumores. El objetivo de éste estudio fue determinar la supervivencia global y el período libre de enfermedad en pacientes con astrocitomas malignos, pero no solamente tomando en cuenta la diferencia que existe en cuanto al subtipo histológico, ya que sabemos que existen otros factores que pueden tener un mayor peso en el pronóstico de los pacientes.

Así tratamos también de encontrar factores pronósticos que pudieran tener influencia en éstos pacientes.

Los factores más importantes son la edad al momento del

22). Los pacientes más jóvenes con diagnóstico de astrocitoma anaplásico e IK elevado están asociados con mejor pronóstico. Otras variables pre y post y tratamiento como el tamaño del tumor, la extensión de la resección quirúrgica, el área del tumor postoperatoria y postirradiación, la dosis de radiación, la localización del tumor, la duración de los síntomas antes del diagnóstico, los trastornos del lenguaje y alteraciones visuales, convulsiones, cambios en el estado mental y personalidad, tipo sanguíneo ABO y el estado hematológico pretratamiento, también han sido identificadas como de importancia pronóstica utilizando análisis multivariado en varios ensayos clínicos (8, 12, 14, 19 - 24). Sin embargo, estas variables no han sido consistentemente observadas o analizadas en todos los estudios y ya que algunos de éstos factores pueden ser significativos sólo por el azar, es difícil evaluar su importancia sin verificarlo en múltiples estudios (9).

Se obtuvo una supervivencia global de 26.4 meses (Fig. 20) y una supervivencia libre de enfermedad (n=82) de 42.3 meses (Fig. 21). La edad es el factor que distingue más importantemente a los pacientes con gliomas malignos. La relación entre edad y pronóstico puede reflejar un potencial proliferativo mayor en los pacientes de edad avanzada (Fig. 22). Los pacientes menores de 50 años tienen una supervivencia de 18 meses, comparados con 8.6 meses para los pacientes más viejos ($p < 0.000001$). Los pacientes con astrocitomas anaplásicos tienen una mediana de seguimiento de 49.4 meses, comparados con 13.7 de los glioblastomas multiformes. La mediana

de supervivencia para los pacientes con glioblastoma multiforme e IK de 90 a 100 fue de 17.6 meses, comparados con 10.7 meses para pacientes con índices más bajos (Fig. 23) .

IK (Fig. 24) separó a los pacientes más viejos en categorías pronósticas. La mediana de supervivencia para los pacientes con IK de 70 a 100 fue de 10.3 meses, mientras que solo fue de 5.3 para los que tienen menos de 70. La histología sólo fue un factor distintivo en los pacientes con IK 70 - 100. En éstos subgrupos la extensión de la cirugía (resección parcial o total y biopsia) separó a los pacientes con glioblastoma multiforme en grupos distintos, mientras que la extensión de la cirugía no fue una variable significativa en los pacientes más jóvenes con glioblastoma a pesar de la edad.

La presentación clínica de los diferentes tipos de astrocitomas varía de acuerdo con la localización. En general el síntoma más prevalente es la cefalea; las crisis convulsivas se presentan con alta frecuencia y son el síntoma dominante en 20 % de los tumores supratentoriales (Fig. 25).

El subtipo histológico de nuestros pacientes fue clasificado de acuerdo con Kernohan y Sayre que gradifican a los astrocitomas de I a IV, siendo el último la variante más maligna. Este sistema no ha demostrado ser útil en el pronóstico para separar a los GI y GII de los GIII y GIV; los estudios RTOG y ECOG encontraron una mediana de supervivencia de 10 meses en pacientes con astrocitomas GIII y de 9 meses en el GIV. En general la supervivencia media para astrocitomas GIII es de 18 meses, la media de supervivencia a 18 meses es del 62 % y para astrocitomas

GIV la supervivencia media es de 8 meses con una media de supervivencia a 18 meses del 15 %.

En nuestro estudio se obtuvo una supervivencia global (Fig. 26

90 %, GII: 88 %, GIII: 60 % y GIV: 28 y para 48 meses fue de GI y GII: 84 %, GIII y GIV: 17 %.

Con respecto al sistema de clasificación el más usado ha sido

grado I a grado IV, siendo éste último el más maligno, y aunque los astrocitomas grado I y II tienen mayor tiempo de supervivencia que los astrocitomas grado III y IV, éste sistema de clasificación no es útil pronósticamente, para separar grado I y II de grado III y IV y algunos de los estudios reportados en la literatura han fallado para demostrar alguna diferencia en la supervivencia de astrocitomas grado III contra grado IV, como en el caso de estudios de la RTOG y el ECOG, los cuales aleatorizaron prospectivamente 626 pacientes con un tiempo de supervivencia media para astrocitomas grado III de 10 meses y de 9 meses para grado IV.

Muchos estudios evalúan la supervivencia en base al grado histológico ajustando por tipo de tratamiento, así Leibel , Scoth y Loeffler, reportan tasas de control local para astrocitomas quísticos cerebelosos con resección completa del 100 %. Shaw encontró mejor supervivencia que en pacientes con astrocitomas GI con resección incompleta con RT que en pacientes que no recibieron RT.

La mayoría de los estudios miden la supervivencia en base al grado histológico y así Leibel y Fazecas (Fig. 28) , reportan tasas de control local para astrocitomas quísticos cerebelosos con resección completa de 100 %. Wallner y colaboradores (cols.) publican supervivencia a 5 años en astrocitomas grado I de 100 % a 5 años, después de resección completa o subtotal, pero con adición de radioterapia (Rt).

En otro estudio de Wallner se reporta supervivencia libre de enfermedad (SLE) a 10 y 20 años en astrocitomas Grado I , con resección completa o incompleta pero sin radioterapia de 74 % y 41 % respectivamente. Shaw en su estudio, publica astrocitomas grado I con resección incompleta con o sin radioterapia, en donde la supervivencia es mejor en aquéllos a los que se les agregó radioterapia.

Se publicó recientemente por Leibel, Scoth y Loeffler (8), una serie de factores pronósticos agrupados por clases que van desde clase I a clase VI, en la cual se toman en cuenta características como: características anaplásicas presentes o no en el tumor, edad, estado mental, escala de actividad, duración de síntomas previos al diagnóstico, grado de respuesta al tratamiento, porcentaje de resección y dosis de radioterapia, en la cual se determina la supervivencia media y la supervivencia a 2 años, siendo mejor en clase I y peor en clase VI (fig. 29).

La supervivencia global y el período libre de enfermedad de los pacientes con astrocitomas de cerebro depende de varios

factores, siendo de mejor pronóstico aquellos pacientes menores de 40 años, con IK mayor al 80 %, subtipo histológico III y IV, en localización supratentorial y con resección quirúrgica mayor del 80 %. En cuanto al tratamiento, la RT influyó en la supervivencia de los pacientes que recibieron 60 Gy comparada con dosis menores, corroborando así que no es necesario irradiar todo el cerebro. El grupo de pacientes que recibieron quimioterapia mostró que tienen un efecto benéfico significativo en la supervivencia global, por lo que sería importante realizar estudios de nuevas opciones de tratamiento.

Nuestros resultados demuestran que en el grupo de buen pronóstico se encuentran los pacientes < de 40 años, con un Karnofsky inicial > 80 y con subtipos histológicos GI - GII. La localización supratentorial puede ser considerada como un factor de mejor pronóstico que la infratentorial.

El porcentaje de resección es importante siempre y cuando menores o sólo con biopsia (Figs. 30,31).

Deberá intentarse por parte del neurocirujano la remoción de anaplásicos y glioblastomas multiformes en donde conocemos acerca de la naturaleza infiltrante de los mismos. Se ha demostrado en múltiples estudios que a mayor cantidad de tejido tumoral resecado, mayor supervivencia, además de que mejora el estado funcional. Además se ha demostrado por Curran (17), que la ventaja de la cirugía pudiera ser influenciada por la edad.

En los estudios iniciales publicados por Jelsma acerca de pronóstico es mejor después de un tratamiento quirúrgico agresivo, con mejoría en la supervivencia después de que los pacientes han sido sometidos a una resección quirúrgica agresiva o resección completa desde el inicio e inclusive cuando se sometía a los pacientes a lobectomías completas (18).

Estudios posteriores donde se ha incluido Radioterapia post-operatoria y quimioterapia han confirmado que la supervivencia es mejor con resección completa comparada a solo realizar biopsia o resección incompleta, (20,21).

Como se menciona por Andreou y colaboradores (22), a mayor cantidad de residual post-quirúrgico y peor escala de actividad, peor supervivencia, lo cual también fue demostrado por el BTSG (23) y ratificado posteriormente por Winger (24), el cual demuestra que la extensión de la resección quirúrgica fue una variable significativa independiente de supervivencia en el grupo de 285 pacientes analizados por él.

En los estudios de Mayo Clinic, también se ha encontrado que la extensión de la resección quirúrgica es un factor determinante para supervivencia global en pacientes con astrocitomas grado I y grado II. El BTSG II demuestra que existe correlación entre la extensión de la cirugía y la supervivencia global en pacientes con astrocitomas de alto grado, posteriormente Salcman realiza una revisión retrospectiva de 200 pacientes en donde confirma lo anterior (25-27).

Hay también bibliografía en la cual se discute el beneficio de la cirugía, sobre todo en pacientes con astrocitomas anaplásicos o glioblastomas multiformes, por la naturaleza infiltrante ya conocida de los mismos (28), inclusive sugiriéndose solo toma de biopsia como está publicado por Ammirati, el cual dice que la cirugía sola es raramente curativa. Pero independientemente de todo y ya sea si el paciente fue sometido a una resección sub total o solo biopsia es claro que se requerirá de un tratamiento postoperatorio con radioterapia y adyuvante, el cual pudiera ser con quimioterapia en astrocitomas de alto grado.

En cuanto a la RT encontramos ventajas en los pacientes que grupo no fue necesario incluir el cerebro completo como tratamiento, encontrando mejor supervivencia y período libre de enfermedad en los pacientes que recibieron campo localizado. La prostración de la radioterapia no parece haber influido en el pronóstico de los pacientes, lo que puede ser debido a que el tiempo medio fue el adecuado, de acuerdo a lo reportado en la literatura.

Series pequeñas de estudios no controlados llevados a cabo en los años setentas sugerían que existía un beneficio en la supervivencia al agregar radioterapia postoperatoria, sin embargo no hubo datos disponibles sino hasta los estudios del BCTG (Brain Tumor Cooperative Group) (Fig. 32), 6901 y el SGSG (Scandinavian Glioblastoma Study Group) (29,30).

En el BCTG se estudiaron pacientes para recibir BCNU sólo o en combinación con 50 a 60 Gy de radioterapia a cerebro completo, radioterapia sola o solo cuidados de apoyo, se evaluaron 222

pacientes, con una supervivencia media de 14 semanas para los pacientes que solo recibieron medidas generales, 18.5 semanas con BCNU solo y 35 semanas con radiación y 34.5 semanas con radiación y BCNU, encontrándose una diferencia estadísticamente significativa cuando se compararon los pacientes que recibieron solo medidas generales contra los otros brazos de tratamiento.

A pesar de los muchos avances logrados en el diagnóstico y tratamiento de éstas neoplasias los tiempos de supervivencia media usando radioterapia sola o con quimioterapia, en la mayoría de los grupos cooperativos va de 9 a 12 meses. El tiempo de supervivencia media para astrocitomas anaplásicos es de 36 meses, mientras que para glioblastoma multiforme es de solo 10 meses.

Los estudios clínicos publicados han fallado en demostrar que campo localizado y con márgenes adecuados, lo cual también fue corroborado, con nuestros pacientes.

La supervivencia en pacientes con astrocitomas infiltrantes no peso otras variables pronósticas como edad y porcentaje de resección.

Los pacientes con glioblastoma multiforme tienen una supervivencia media de 9 a 12 meses mientras que los pacientes con astrocitomas anaplásicos tienen supervivencia media de 3 años (32).

En astrocitomas de bajo grado se publicó por parte del Intergrupo Americano 50.4 Gy contra 64.8 Gy, por parte de la EORTC: observación contra 54 Gy ó 45 Gy contra 59.4 Gy y por parte de la BTCC observación contra 54 Gy. se encontró que dosis de 50 Gy fueron mejores que no dar radioterapia, pero ésta dosis es subóptima cuando se compara con 60 Gy.

Con respecto a quimioterapia un reciente meta-análisis de 16 estudios al azar, reportaron un pequeño beneficio en la supervivencia, de solo el 10 %, pero el cual fue estadísticamente significativo, incrementando la supervivencia en un año (37) .

Se han publicado 20 estudios prospectivos y aleatorizados de gliomas malignos resulta controversial. Ya se ha comentado previamente el estudio del BTCC 6901, en el cual los pacientes fueron distribuidos para recibir cirugía sola, cirugía más radioterapia, radioterapia más BCNU (80 mg/m² por 3 días cada 8 semanas ó BCNU sola. La quimioterapia no prolongó la supervivencia media, el porcentaje de supervivencia a largo plazo fue incrementado (a 18 meses 19% de los pacientes que recibieron BCNU, radioterapia y cirugía, los cuales permanecieron vivos, comparados con 4% de aquéllos pacientes que solo recibieron radioterapia y cirugía) .

En el estudio BTCC 7501, los pacientes que recibieron BCNU tuvieron una supervivencia media de 50 semanas comparada con 40 semanas de pacientes control, mientras que Chang y colaboradores (39) , encontraron un leve incremento de la supervivencia en los pacientes tratados con BCNU con edades de 40 a 60 años.

Fine y colaboradores realizaron un meta-análisis (37) , de los incremento de 10 % en la supervivencia global a 1 año y 8.6 % de aumento de la supervivencia a 2 años, de pacientes tratados con radioterapia y quimioterapia, comparados con pacientes de radioterapia sola. Estos estudios, sugieren por tanto que la quimioterapia pudiera tener un pequeño beneficio en pacientes con gliomas malignos.

No se ha demostrado algún agente que sea más activo que BCNU para glioblastomas, sin embargo, Levin y colaboradores, en un re-análisis del Northern California Oncology Group trial 6G61, demostraron que la combinación de Lomustina (CCNU;110 mg/m² en día 1) procarbazona (60 mg/m² del día 8 al 21) y vincristina (1.4 mg/m² los días 8 y 29) (PCV), incrementa de manera significativa, la supervivencia media de pacientes con astrocitomas anaplásicos (151.1) semanas, comparado con BCNU (82.1 semanas), aunque el régimen de PCV no prolonga supervivencia en pacientes con glioblastomas multiformes, por lo que basados en éstos resultados el régimen de PVC pudiera ser una opción adecuada para éstos pacientes.

En los astrocitomas recurrentes o en progresión, son muchos los agentes investigados ya sea solos o en combinación, hay más de 64 estudios de agente único que involucran más de 32 medicamentos diferentes y más de 76 estudios de múltiples agentes (40)

Para gliomas recurrentes, puede ser utilizada quimioterapia basada en nitrosureas, pero en los casos en que el paciente hubiera sido previamente expuesto a éstas pudiera ser tratado con un esquema diferente, para evitar resistencia asociada a nitrosureas, las cuales pudieran incluir procarbazona o carboplatino.

En nuestro grupo se utilizó quimioterapia para astrocitomas GIII y GIV, con falla al tratamiento convencional, y se encontró que la misma mejora la supervivencia global, tanto en análisis univariado como multivariado, en pacientes con astrocitomas de alto grado.

La quimioterapia intra-arterial puede dar concentraciones muy elevadas en el tumor y en la zona adyacente al mismo, hasta en 2 a 4 veces y sin incrementar la toxicidad sistémica. Hay pequeños estudios que describen el uso de quimioterapia intraarterial, utilizando agentes como: BCNU (41), cisplatino (42), carboplatino y ACNU. Es poco claro si la quimioterapia intra-arterial es más efectiva que la quimioterapia intravenosa. Algunos estudios han reportado toxicidad incrementada.

En conclusión ha habido muchos progresos en el tratamiento de los astrocitomas cerebrales de los adultos en los últimos 20 años. Hay estudios clínicos la mayoría con números reducidos de pacientes, con poblaciones heterogéneas y criterios de respuesta no uniformes, lo cual hace difícil que haya un estudio de base , del cual partieran el resto de estudios.

Sólo a través del mejor conocimiento de la biología tumoral y de la implementación de estudios clínicos adecuados, podremos conocer más acerca del tratamiento de éstos pacientes.

Si intentáramos tratar de establecer una escala pronóstica, basada en nuestro estudio podríamos mencionar lo siguiente:

Las variables de buen pronóstico, significativas para supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad en análisis univariado fueron: edad menor de 40 años, escala de actividad basada en Índice Karnofsky, mayor de 80, grado histológico I y II, y el uso de campo de radiación localizado.

Las variables significativas solo para supervivencia global en análisis univariado, fueron: localización supratentorial, resección del 80 al 100 %, dosis de radioterapia mayor de 60 Gy y uso de quimioterapia sólo en tumores de alto grado.

La supervivencia global a 1 año fue en Grado I: 90 %, Grado II: 88 %, Grado III: 60 % y Grado IV 28 %; la supervivencia global a 4 años fue de 84% en grado I, 72 % en grado II, 25 % en grado III y 5 % en grado IV.

La supervivencia libre de enfermedad fue a 1 año en grado I y grado II del 90 % y en grado III y grado IV del 62 %, a 4 años, ésta fue de 84 % en grado I y grado II y de 17 % en grado III y grado IV.

En análisis multivariado, las variables de buen pronóstico significativas fueron, para supervivencia global: edad menor de 40 años, escala de actividad basada en Índice Karnofsky mayor de 80 y uso de quimioterapia en tumores de alto grado, y para supervivencia libre de enfermedad fueron: edad menor de 40 años como de buen pronóstico y como de mal pronóstico: grado histológico III y grado IV.

Por lo tanto en éste trabajo queda claro que la supervivencia global así como la supervivencia libre de enfermedad se relacionan directamente con las variables pronósticas mencionadas anteriormente por lo que el tratamiento deberá ser basado en éstas y en nuevas investigaciones diagnósticas y terapéuticas (Fig. 33 - 34).

En conclusión en éste grupo de pacientes la supervivencia global y el período libre de enfermedad se relacionan directamente con las variables pronósticas mencionadas, por lo que el tratamiento deberá ser basado en éstas y nuevas investigaciones diagnósticas y terapéuticas.

Fig. 1

Astrocitomas cerebrales
Clasificación de Kernohan y Sayre

Grado I
Grado II
Grado III
Grado IV

Fig. 2

Astrocitomas cerebrales
Incidencia

EU: Incidencia de 2 a 19 en 100,000 personas por año

Según edad:

3.1 en 100,000 entre 0 y 4 años

1.8 en 100,000 entre 15 y 24 años

17.9 a 18.7 en 100,000 entre 65 a 79 años

Levin, Leibel, Gutin, De Vita. Principles and Practice of
Oncology, 5a ed; 1997.

Fig. 3

Tumores intracraneales

Tipo	Frecuencia (%)
GBM	40.6
Astro. infiltrantes	42.4
Astro. pilocítico	1.5
Oligodendroglioma	3.5
Oligoastrocitoma mixto	1.7
Ependimoma	3
Meduloblastoma	3.6
Meningioma	2
Otros	1.9

Cancer, 75: 330; 1995.
Levin, Leyben, Gutin.
De Vita. Principles
and Practice of Oncology, 5a ed; 1997.

FIG. 1

Fig. 4

Distribución de casos de neoplasias malignas

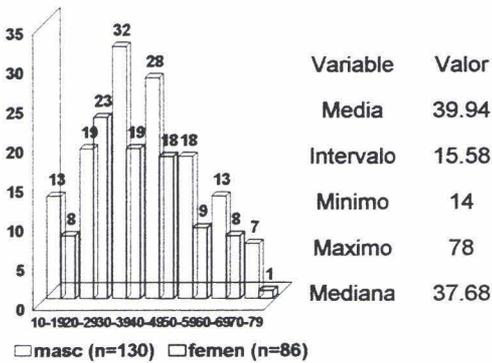
Topografía general

Lugar	%
1. Cuello uterino	21.5
2. Mama	10.6
3. Próstata	5
4. Estómago	3.9
5. G. Linfáticos	3.7
6. Tej. blandos	3.3
7. Ovario	2.3
8. Vejiga	2.3
9. Pulmón	2.2
10. Tiroides	2.1
11. Cuerpo uterino	2
12. Colon	1.8
13. Encéfalo	1.7
14. Testículo	1.7
15. Recto	1.6

Fuente: Registro Histopatológico de Neoplasias en México, 1997.

Fig. 1

Fig. 5

Astrocitomas cerebrales*Distribución de pacientes por edad y sexo*

Valores en años

Fig. 6

Astrocitomas cerebrales. Factores pronósticos.

Grado histológico

Localización

Porcentaje de resección

Tamaño tumoral preoperatorio

Area de tumor post Qx y post Rt

Dosis de radioterapia

Campo a Craneo Total ó Campo Localizado

Protracción de Rt

Tiempo entre 2 fracc./día si RTHF

Seminars in Oncology Vol 21, No 2: 199; 1994.

Fig. 7

Astrocitomas cerebrales. Factores pronósticos

Edad al diagnóstico
Estado Funcional
Duración de síntomas previos al Dx.
Crisis convulsivas
Cambios de personalidad
Cambios del edo. mental
Alteraciones visuales
Alteraciones del lenguaje
Tipo sanguíneo
Edo. hematológico previo

Seminars in Oncology Vol 21, No 2: 199; 1994.

Fig. 8

Astrocitomas cerebrales. Factores pronósticos

Tipo sanguíneo ABO
Estado hematológico pre Tx.
Tiempo entre 2 fracciones diarias

Seminars in Oncology Vol 21, No 2: 199; 1994.

Fig. 9

Pacientes

Características

Localización	Num. pac.	%	Histología	Num. pac.	%	Resección	Num. pac.	%
ST. perif.	150	69	G. I	21	10	Biopsia	75	35
IT. perif.	20	9	G. II	38	17	10-50	24	11
ST. prof.	38	18	G. III	65	30	60-70	20	9
IT. prof.	8	4	G. IV	92	43	80-100	59	27
						No esp.	38	18

Fig. 11

Radioterapia

n = 216

Dosis Gy	n =	Variable	Mediana	Intervalo	Técnica	n =
45 ó <	4	Dosis Total	56,64 Gy	5,74 Gy	C. loc	135
46-50	41	Protr	48 d	14 d	CL+C T	66
51-55	40				C. total	15
56-60	89					
61-65	25					
66-70	17					

Fig. 12

Presencia de enfermedad post Tx

n = 166

Tratamiento

Tipo de Tx.	Num. pac.
Cirugía	15
Re-Rt	5
Qt	52
Qx-Rt	3
Qt-Rt	1
Qx-Qt	2
Qx-Qt-ReRt	1
Qt-Qx	1
Derivación	6
Ningún Tx.	80

Fig. 13

Quimioterapia intraarterial***Esquemas empleados***

Esquema	Num. Pac.
BCNU	28
BCNU-5FU	23
5 FU	1
Fotemustina	1
BCNU-CBP	1
BCNU-CBP-P CZ	2
BCNU-PCZ	1
Total	57

Fig. 14

Supervivencia Global

Variabl e	Grado I	Grado II	Grado III	Grado IV
Minima	4	2	4	1
Máxim a	144	120	114	71
Media	66.9	42.7	23.3	13
Median a	58	40	14	7.5
Interval o	42	32.9	23.5	14.4

Fig. 15

Supervivencia Global

Grado histológico

Grado	12 m	18 m	24 m	48 m
I	90 %	89 %	89 %	84 %
II	88 %	88 %	88 %	72 %
III	60 %	35 %	29 %	25 %
IV	28 %	17 %	14 %	5 %

Fig. 16

Supervivencia libre de enfermedad

Grado Histológico

Grado	12 m	18 m	24 m	48 m
I y II	98 %	95 %	95 %	84 %
III y IV	62 %	52 %	31 %	17 %

Fig. 17

Conclusiones

Análisis univariado

- La SG y la SLE dependen de la edad (mejor en < 40 a), nivel de actividad al inicio del tx (IK > 80), así como del subtipo histológico (mejor GI y GII vs GIII y vs GIV)
- La localización influye en la SVG, siendo los pacientes de localizaciones ST los de mejor pronóstico comparados con los IT
- Se corrobora la importancia del porcentaje de resección considerándose de importancia estadística si es > de 80%

Fig. 18

Conclusiones

Análisis univariado

- Con respecto a Rt se encontró ventaja en pacientes que recibieron dosis de 60 Gy comparados con aquéllos con dosis menores
- Se corrobora que no es necesario incluir el cerebro en su totalidad, habiendo mejoría en la SG y SLE en técnica de campo localizado
- La protracción de Rt no influyó en la SV en este estudio
- En este grupo de pacientes se encontró que la Qt tiene un impacto favorable sobre la SG no siendo concluyente para la SLE

Fig. 19

Conclusiones

Análisis multivariado

- Las variables significativas para SG fueron: edad < 40 años, IK > 80 y técnica de Rt con C.L. como de buen pronóstico; las histologías G III y G IV están asociadas a mal pronóstico, pero con mejoría en la SVG con el empleo de Qt
- Para SLE las variables significativas fueron: edad < de 40 años, como de buen pronóstico e histologías G III y G IV de mal Px.

Fig.20

**Supervivencia
global
n = 216**

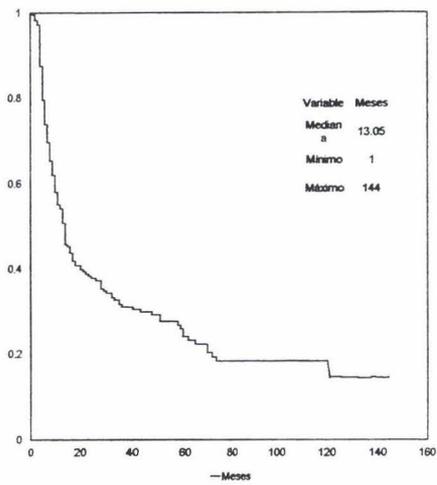


Fig. 21

Supervivencia libre de enfermedad n = 82

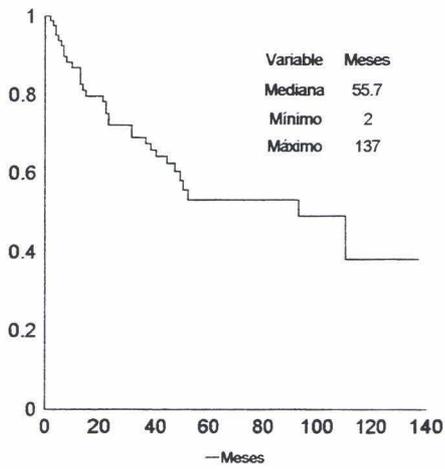


Fig. 22

Supervivencia global

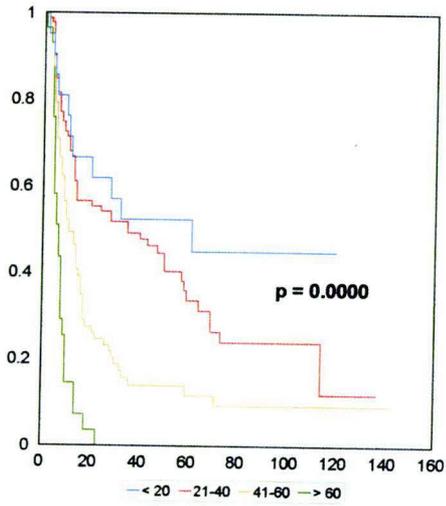
Edad

Fig. 23

Supervivencia Global

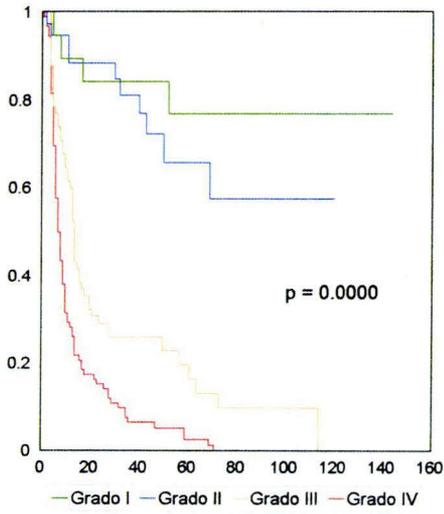
Tipo histológico

Fig. 24

Supervivencia libre de enfermedad

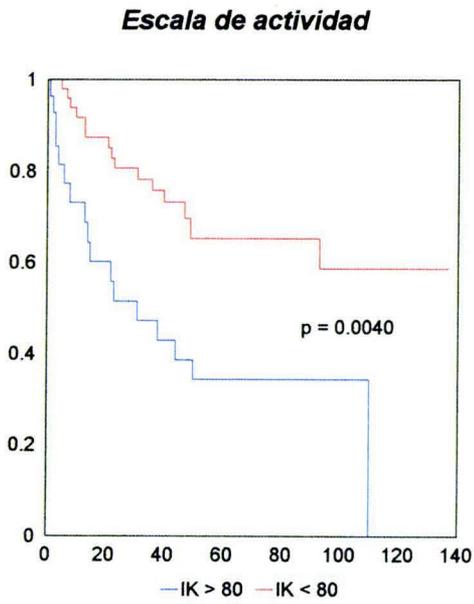


Fig. 25

Supervivencia global

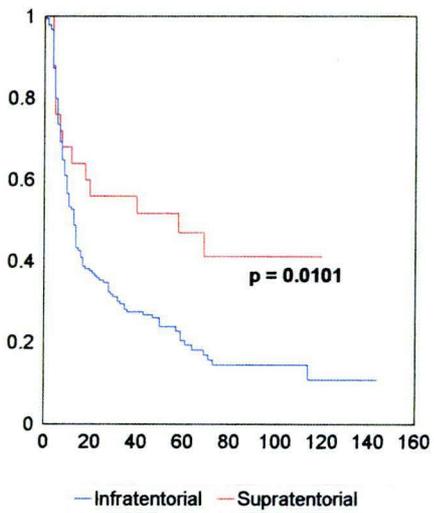
Localización

Fig. 26

Supervivencia Global

Grado histológico

Grado	12 m	18 m	24 m	48 m
I	90 %	89 %	89 %	84 %
II	88 %	88 %	88 %	72 %
III	60 %	35 %	29 %	25 %
IV	28 %	17 %	14 %	5 %

Fig. 27

Supervivencia libre de enfermedad

Grado Histológico

Grado	12 m	18 m	24 m	48 m
I y II	98 %	95 %	95 %	84 %
III y IV	62 %	52 %	31 %	17 %

Fig. 28

Astrocitomas cerebrales

Los estudios clínicos han fallado en demostrar que
localizado

Está comprobado que los pacientes con irradiación al craneo
completo + Q^t tienen incremento importante en la morbilidad

Radioterapia Leibel. J Neurosurg. 66, 1; 1987.
Eiser. Arch Dis Child. 53: 391; 1978.

Fig. 29

Astrocitomas cerebrales

Análisis de factores pronósticos

Clas e	Características	SV media (m)	SV a 2 a (%)
I	ACA, <50a, EM nl	58.6	76
II	ACA, >50a, IK 70-100, + 3m 1o. stm.	37.4	68
III	ACA, <50a, EM ann ó <50a, IK 90-100	17.9	35
IV	GBM, <50 a, IK <90 ó ACA, >50a, <3m 1o stm ó GBM, IK 70-100, Res. parcial	11.1	15
V	GBM, >50a, IK 70-100, Res. parc. Deterioro Fx. neuro. ó GBM > 50a, IK 70-100, biopsia, Rt > 54 Gy ó >50a, IK < 70 EM nl.	8.9	6
VI	GBM, >50a, IK 70-100, biopsia, Rt < 54.4Gy ó >50a, IK < 70, EM ann.	4.6	4

Leibel, Scoth, Loeffler. Sem in Oncol. 21, 2: 200; 1994.

Fig. 30

Supervivencia Global

n = 216

Variables	Fx. Pronóstico	Log-Rank	Cox
Edad	< 40 años	p = 0,0000	p = 0,032
Nivel de actividad	IK > 80	p = 0,0000	p = 0,022
Localización	Supratent.	p = 0,0101	p = 0,958
Porcent. de resección	> 80 %	p = 0,0017	p = 0,345
Técnica campos Rt	Campo localizado	p = 0,0005	p = 0,044
Dosis Rt	> 60 Gy	p = 0,0453	p = 0,855
Empleo de Qt	Sí en G III y G IV	p = 0,0000	p = 0,000
Subtipo histológico	G III y G IV	p = 0,0000	p = 0,012
Protracción Rt		p = 0,0628	

Fig. 31

Supervivencia Libre de enfermedad

n = 82

Variables	Fx. Pronóstico	Log-Rank	Cox
Edad	< 40 años	p = 0,0000	p = 0,002
Nivel de actividad	IK > 80	p = 0,0040	p = 0,537
Localización	Supratent.	p = 0,0646	p = 0,991
Percent. de resección	> 80 %	p = 0,5573	p = 0,657
Técnica campos Rt	Campo localizado	p = 0,0461	p = 0,190
Dosis Rt	> 60 Gy	p = 0,1537	p = 0,669
Empleo de Qt	Sí en G III y G IV	p = 0,2695	
Subtipo histológico	G III y G IV	p = 0,0000	p = 0,000
Protracción Rt		p = 0,2712	

Fig. 32

Astrocitomas cerebrales

Estudios al azar con Rt POP

Estudio	Num. casos	SVM (sem)	SV a 18 m (%)
BTCG 6901			
Apoyo	31	14	0
BCNU	51	19	4
Rt	68	36	4
Rt+BCNU	72	35	19
BTCG 7201			
MeCCNU	81	24	10
Rt	94	36	15
Rt + MeCCNU	91	42	23
Rt + BCNU	92	51	27
SGSG			
Apoyo	38	21	1
Rt + Bleomicina	45/35	44	10

Leibel, Scott, Loeffler. Sem in Oncol. 21, 2: 200; 1994.

Fig. 33

Supervivencia Global

n = 216

Variables	Fx. Pronóstico	Log-Rank	Cox
Edad	< 40 años	p = 0,0000	p = 0,032
Nivel de actividad	IK > 80	p = 0,0000	p = 0,022
Localización	Supratent.	p = 0,0101	p = 0,958
Porcent. de resección	> 80 %	p = 0,0017	p = 0,345
Técnica campos Rt	Campo localizado	p = 0,0005	p = 0,044
Dosis Rt	> 60 Gy	p = 0,0453	p = 0,855
Empleo de Qt	Sí en G III y G IV	p = 0,0000	p = 0,000
Subtipo histológico	G III y G IV	p = 0,0000	p = 0,012
Protracción Rt		p = 0,0628	

Fig. 34

Supervivencia Libre de enfermedad

n = 82

Variables	Fx. Pronóstico	Log-Rank	Cox
Edad	< 40 años	p = 0,0000	p = 0,002
Nivel de actividad	IK > 80	p = 0,0040	p = 0,537
Localización	Supratent.	p = 0,0646	p = 0,991
Porcent. de resección	> 80 %	p = 0,5573	p = 0,657
Técnica campos Rt	Campo localizado	p = 0,0461	p = 0,190
Dosis Rt	> 60 Gy	p = 0,1537	p = 0,669
Empleo de Qt	Sí en G III y G IV	p = 0,2695	
Subtipo histológico	G III y G IV	p = 0,0000	p = 0,000
Protracción Rt		p = 0,2712	

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. PEREZ. Principles and practice of Radiation Oncology. 3rd. Ed. pag. 778, 2085;1998.
2. DE VITA. Principles and Practice of Oncology 5^a. Ed.; 1997.
3. REGISTRO HISTOPATOLOGICO DE NEOPLASIAS EN MEXICO, 1997.
4. DAUMAS-DUPOINT C, SCHEITHAUER B, KELLY PJ. A histologic and cytologic method for the spatial definition of gliomas. *Mayo Clin Proc.* 62, 435; 1987.
5. DAUMAS-DUPOINT C, SCHEITHAUER B, O'FALLON J, KELLY P. Grading of astrocytomas, a simple and reproducible method. *Cancer* 62, 2152; 1988.
6. BERGER. Sem. In *Oncology* 21: 2, 198; 1994.
7. LEIBEL, FAZEKAS, SHAW. J. *Neurosurgery* 70, 853; 1989.
8. LEIBEL, SCOTH, LOEFLER. Radiation Therapy for malignant gliomas. Sem. In *Oncol.* 21,2: 200; 1994.
9. NAZZARRO. J.M, Neuwelt EA: The role of surgery in the management of supratentorial intermediate and high grade astrocytomas in adults. *Neurosurg.* 73: 331-344; 1990.
10. AIKEN, JAECKLE. Sem. In *Oncol.* 21,2: 173; 1994.
11. BERGER. Surgical aspects. Sem. In *Oncol.* 21, 2: 172-185; 1994.
12. AMMIRATI M, VICK N, LIAO Y L. *Neurosurg.* 21: 201-206; 1987.
13. BERGER. *Mayo Clin. Proc.* 62: 527- 529; 1987.
14. KELLY PJ, Daumas-Duport C, Scheithauer BW, et al: Stereotactic histologic correlations of CT- and MRI- defined abnormalities in patients with glial neoplasms. *Mayo Clin Proc.* 62: 450-459; 1987.
15. WATNE. *Acta Oncol.* 32: 307-310; 1993.

16. MORNEY. *Radiother. Oncol.* 27: 181-191; 1993.
17. CURRAN. WS, Horton J, Nelson JS, et al: Meta-analysis of radiation therapy with and without adjuvant chemotherapy for malignant gliomas in adults. *Cancer.* 71 : 2585-2596, 1993.
18. JELSMA R, Bucy PC. The treatment of glioblastoma multiforme of the brain. *J. Neurosurg.* 27 : 388-400; 1967.
19. WALKER, LEVIN. *J. Neurosurg.* 52: 642-647; 1980.
20. CHANG CH, Horton J, Shoenfeld D, et al: Comparison of postoperative radiotherapy and combined postoperative radiotherapy and chemotherapy in the multidisciplinary management of malignant gliomas. A Joint Radiation Therapy Oncology Group Study. *Cancer.* 52: 997-1007; 1983.
21. DINAPOLI R, Brown L, Gesme D, Jr. Phase III comparative evaluation of PCNU and Carmustine combined with radiation therapy for high-grade glioma. *JCO* 11: 1316-1321; 1993.
22. ANDREOU J, George A.E, Wise A et al: CT prognostic criteria of survival after malignant glioma surgery. *Am. J. Neuroradiol.* 4: 488; 1983.
23. WOOD JR, Green SB, Shapiro WRE. The prognostic importance of tumor size in malignant gliomas : A computed tomographic scan study by the Brain Tumor Cooperative Group. *J Clin Oncol.* 6: 338; 1988.
24. WINGER MJ, Mac Donald DR, Cairncross JG. Supratentorial anaplastic gliomas in adults. *J. Neurosurg.* 71, 487; 1989.
25. LAWS. Neurosurgical management of low grade astrocytoma of the cerebral hemispheres. *J. Neurosurg.* 61: 665; 1984.
26. WALLER. J. MD, Alexander E Jr, Hunt WE, et al: Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas: a cooperative clinical trial. *Neurosurg.* 49: 333; 1978.

27. SALCMAN M . Malignant glioma management. *Neurosurg Clinics of North Am.* 1: 49; 1990.
28. FINE HA. The basis for current treatment recommendations for malignant gliomas. *Journal of Neuro Oncology.* 20: 111-120; 1994.
29. KRISTIANSSEN K, HAGEN S, KOLLEVOLD T. Combined modality therapy of operated astrocytomas grade III and IV: Confirmation of the value of postoperative irradiation and lack of potentiation of Bleomycin on survival time: A prospective trial of the Scandinavian Glioblastoma Study Group. *Cancer* 47: 649-652; 1981.
30. WALKER MD, ALEXANDER E Jr , HUNT WE et al: Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas: a cooperative trial. *J. Neurosurg.* 49: 333-343; 1978.
31. SUIT HD, BAUMANN M, SKATESS y cols. *Int. J. Radiation Onc. Biol. Phys.* 56: 725-737; 1989.
32. DENNIS C, SCHRIEVE MD, JAY S, LOEFFLER. Advances in radiation therapy for brain tumors. *Neurologic Clinics.* 13, 4: 774-775; 1995.
33. MARKS J, BAGLAN R, PRASSAD S, BLANK W, MD. Cerebral radionecrosis incidence and risk in relation to dose, time, fractionation and volume. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 7: 243-252; 1981.
34. SHAW E, DAUMAS-DUPOINT C, SCHEITHAUER B, OKAZAKI H, MD. Radiation therapy in the management of low-grade supratentorial astrocytomas. *J Neurosurg.* 70: 853-861; 1989.
35. MARKS, BAGLAN, PRASSAD. *Int. J. Radiat. Onc. Biol. Phys.* 7: 243-252; 1981.

36. GASPAR LE, FISHER BJ, MAC DONALD DR, et al: Malignant glioma-timing of response to radiation therapy. *Int. J. Radiat. Onc. Biol. Phys.* 25: 877-879; 1994.
37. FINE HA, DEARK B, LOEFFLER JS y cols. Meta-analysis of Radiation therapy with and without adyuvant chemotherapy for malignant gliomas in adults. *Cancer* 71: 2585-2597; 1993.
38. CONRAD CA, MD, MILOSAVLJEVIC VP, MD ,YUNG WKA,MD. Advances in chemotherapy for brain tumors. *Neurologic clinics.* 13,4: 795-801; 1995.
39. CHANG C.H, HORTON J, SCHOENFELD D y cols. Comparison of postoperative radiotherapy and combined postoperative radiotherapy and chemotherapy in the multidisciplinary management of malignant gliomas. *Cancer*52: 997-1007; 1983.
40. MAHALEY Jr MS. Neuro Oncology index and review (adult primary brain tumors). *J. Neuro Oncol.* 11: 85-147; 1991.
41. SHAPIRO WR, GREEN SB, BURGER PC y cols. A randomized comparison of intra-arterial versus intravenous 5 Fluorouracil, for newly diagnosed patients with malignant glioma. *J. Neurosurg.* 76: 772-781; 1992.
42. MAHALEY MS Jr, HIPPI SW, DROPCHO ES y cols. Intracarotid cisplatin chemotherapy for recurrent gliomas with cyclophosphamide and vincristine. *J. Neurosurg.* 72: 583-588; 1990.

ESTA TESIS PERTENECE
DE LA BIBLIOTECA