



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

EXPERIENCIA EN EL TRATAMIENTO DE
LOS GLIOMAS DE ALTO GRADO EN LA
UNIDAD DE RADIOTERAPIA DEL
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
MEDICO ESPECIALISTA EN
RADIO – ONCOLOGÍA
P R E S E N T A
DR. CRISTÓBAL MARTÍNEZ VÁZQUEZ

ASESOR DE TESIS Y PROFESOR TITULAR DEL CURSO
UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN RADIO-ONOLÓGÍA:
DR. MARIO ENRIQUEZ BARRERA

MÉXICO, D.F. JULIO DE 2012



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.

**EXPERIENCIA EN EL TRATAMIENTO
DE LOS GLIOMAS DE ALTO GRADO EN
LA UNIDAD DE RADIOTERAPIA DEL
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO**

AUTOR

DR. CRISTOBAL MARTINEZ VAZQUEZ
Médico Residente de Radio Oncología

ASESOR Y PROFESOR TITULAR

DR. MARIO ENRIQUEZ BARRERA
Jefe del Servicio de Radio Oncología
del Hospital General de México
Profesor Titular del Curso Universitario

INDICE

Introducción	4
Justificación	24
Objetivos	24
Diseño del estudio	25
Material y Métodos	25
Resultados	27
Discusión	31
Conclusiones	32
Bibliografía	39

Introducción

Los gliomas de alto grado son los tumores primarios malignos más comunes en el adulto, estos incluyen al astrocitoma anaplásico (AA; OMS grado III) y Glioblastoma multiforme (GBM; OMS grado IV). Aunque de forma global representan un cáncer poco frecuente, se asocian con importante morbilidad y mortalidad alta. Con el tratamiento multimodal actual, la sobrevida media para pacientes con GBM es 12-15 meses, mientras que para AA es 2-3 años [\(1\)](#).

El tratamiento actual para los gliomas de alto grado incluye cirugía, radioterapia y quimioterapia. La Temozolomida, un agente alquilante oral, ha mejorado la sobrevida en pacientes con GBM de reciente diagnóstico y recurrentes y en AA recurrente.

La identificación actual de anormalidades moleculares en la patogénesis de los gliomas ha propiciado el desarrollo de tratamientos novedosos, que incluyen la terapia blanco molecular, inmunoterapia, terapia génica/viral, así como evolución en los sistemas de tratamiento. Dentro de estos tratamientos novedosos, los agentes anti-angiogénicos representan una opción terapéutica prometedora. Bevacizumab, un anticuerpo monoclonal contra el factor de crecimiento endotelial (VEGF), fue autorizado por la FDA en 2009 para el tratamiento de GBM en progresión.

Epidemiología

Los gliomas representan el 35% del total de los tumores primarios del sistema nervioso central con una tasa anual de incidencia de 5.97 por 100,000 personas-año (2). El GBM la histología más común del glioma maligno con una tasa de incidencia de 3.17 por 100,000 personas-año (2). El AA representa el 6.7% de los gliomas malignos con una tasa de incidencia de 0.4 por 100,000 personas-año (2).

La incidencia de los gliomas de alto grado ha aumentado de forma discreta a través de las últimas 2 décadas muy probablemente debido a la mejoría tecnológica en el diagnóstico por imagen.

Los gliomas de alto grado se presentan más frecuentemente en individuos del sexo masculino y de raza blanca (2). La edad media al diagnóstico para el GBM es de 64 años mientras que para el AA la edad media es de 40 años. El pronóstico de los pacientes con gliomas de alto grado es pobre a pesar del desarrollo de tratamientos multimodales. El registro de Supervivencia, Epidemiología y Resultados Finales de los Estados Unidos (SEER) reporta tasas de supervivencia a 5 años del 4.5% y 27.4% para pacientes con GBM y AA respectivamente, diagnosticados en el periodo comprendido entre 1995 y 2006 (2).

El único factor de riesgo demostrado para la presentación de gliomas de alto grado es la exposición craneal a radiación ionizante (3). Otros numerosos factores ambientales, nutricionales y agentes anti oxidantes han sido propuestos, sin embargo los resultados no han sido concluyentes para demostrar el papel que tienen en el desarrollo de los gliomas de alto grado.

Algunos factores han sido identificados como potencialmente protectores para el desarrollo de gliomas tales como, condiciones atópicas o alérgicas, consumo de cafeína, consumo de anti inflamatorios no esteroideos (AINEs), y el antecedente de infección por varicela zoster (4).

Algunos síndromes hereditarios que predisponen al desarrollo de gliomas de alto grado incluyen, síndrome de Li-Fraumeni, neurofibromatosis, esclerosis tuberosa, y síndrome de Turcot. Alteraciones genéticas además de los síndromes hereditarios permanecen indeterminadas. Actualmente se realiza un estudio internacional para gliomas familiares (GLIOGENE).

Algunos estudios de asociación genética han demostrado algunos loci de riesgo para susceptibilidad a gliomas tales como TERT rs273611, CCDC26 rs4295627, CDKN2A/CDKN2B rs4977756, RTEL1 rs 6010620, PHLDB1 rs498872, CDKN2B rs1412829, y RTEL1 rs6010620 (5). La identificación del papel específico de estos nucleótidos en la génesis de los gliomas requerirá numerosos análisis biológicos y funcionales.

Aunque ha existido un aumento en estudios sobre la asociación del riesgo para desarrollar tumores cerebrales y el uso de teléfonos móviles, la mayoría ha fallado en demostrar una asociación definitiva (5). Un meta-análisis demostró una posible relación entre el uso de teléfonos móviles y el desarrollo de tumores cerebrales (6). Sin embargo, otro estudio reciente de los países escandinavos no mostró incremento en la incidencia de gliomas entre 1998 y 2003 (7).

Por otra parte, el uso de teléfonos móviles se ha generalizado en niños y adolescentes durante los últimos 5-10 años. Por lo tanto, los potenciales efectos relacionados con la exposición de inicio temprano y los efectos a largo plazo en estas generaciones jóvenes no pueden ser analizados en la actualidad.

Patología y Patogénesis

De acuerdo a la clasificación patológica de la Organización Mundial de la Salud (OMS) 2007, el AA muestra celularidad aumentada y pleomorfismo, atipia nuclear, y mitosis; mientras que el GBM es definido por la presencia de proliferación vascular y/o necrosis con frecuentes características de pseudopalisada (Figura 1).

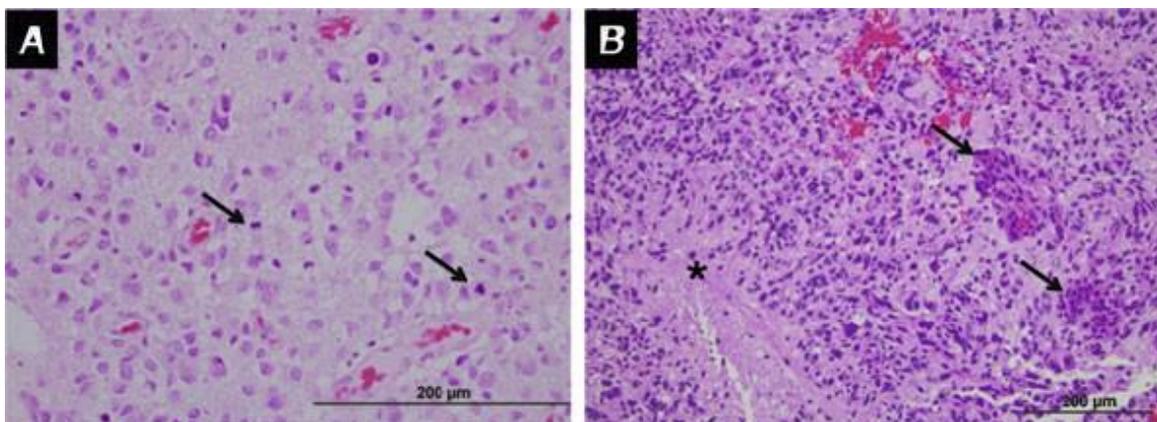


Figura 1. Características patológicas de los gliomas de alto grado. **(a)** Astrocitoma anaplásico (OMS grado III) celularidad aumentada, pleomorfismo nuclear y mitosis (*flechas*); **(b)** Glioblastoma multiforme (OMS grado IV), caracterizado por necrosis (*) y/o proliferación vascular (*flechas*).

Algunas variantes poco comunes del GBM incluyen al gliosarcoma, el cual se caracteriza por un componente sarcomatoso; el Glioblastoma de células gigantes, que contiene células gigantes multinucleadas; el Glioblastoma de células pequeñas, que posee células tumorales con núcleos pequeños asociados con amplificación del gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR); y el Glioblastoma con características oligodendrogiales, el cual posee componentes oligodendrogiales y se ha asociado a un mejor pronóstico y respuesta al tratamiento.

La clasificación patológica actual de los gliomas pudiera no ser suficiente al basarse esta solo en las características histológicas. Más aun, las características moleculares y genéticas podrían ser más importantes para el pronóstico, las decisiones terapéuticas y el tratamiento oncológico individualizado en un futuro próximo (8).

Los gliomas de alto grado, al igual que otros tumores malignos, muestran características tales como proliferación desregulada, resistencia a apoptosis, evasión a señales anti-crecimiento e inmunes, capacidad de invasión a otros tejidos y angiogénesis (9, 10). Además de la importante heterogeneidad genética, algunas alteraciones son comunes en los diferentes fenotipos de estos tumores. Distintos estudios genómicos que incluyen número de copias de ADN, mutaciones puntuales y análisis de expresión en GBM, han demostrado alteraciones en CDKN2A (50%), TP53 (40%), EGFR (37%), PTEN (30%), neurofibromatosis (NF1) (15%), CDK4 (14%), RB (12%), e isocitrato deshidrogenasa (11%) (11). En otro estudio colaborativo realizado por el Cancer Genome Atlas (TCGA) utilizando análisis multidimensionales que incluyeron número de copias del ADN, metilación, transcripción y análisis del RMA, encontraron también anormalidades genéticas similares y establecieron vías de señalización alteradas, estas incluyeron al receptor tirosina kinasa/RAS/PI3K en 88%, P53 en 87% y Rb en 78% (12).

La mayoría de los GBM (90%) son diagnosticados sin antecedente de glioma de bajo grado previo, definiéndose así como, GBM primario o de novo, mientras que los GBM secundarios poseen evidencia clínica de transformación de un glioma de bajo grado (OMS II-III) (figura 2). Los astrocitomas de bajo grado (OMS II) usualmente presentan mutación en el gen supresor tumoral TP53 y/o sobre-expresión del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) (13). La transformación a AA involucra la acumulación de otras alteraciones genéticas en las vías reguladoras del ciclo celular, incluyendo pérdida de 11p y/o 19q, amplificación o sobre expresión de kinasa dependiente de ciclina (CDK)4/6, pérdida de p16/CDKN2A, y mutaciones en el gen Rb. La transformación a GBM (secundario) se asocia con delección del cromosoma 10, mutación de PTEN, delección de gen DCC y amplificación o mutación de PI3K. Los GBMs secundarios tienden a presentarse en pacientes más jóvenes que los GBM primarios y comparten algunas anormalidades genéticas como la pérdida de PTEN, delección o mutación de CDK4 y amplificación de HDM2. Por otro lado, existen también anormalidades genéticas que distinguen los GBM primarios y secundarios tales como la amplificación del EGFR, el cual es más común en GBM primarios. Un estudio reciente en 445 tumores del sistema nervioso central y su secuenciación genética demostró que la mayoría de los gliomas OMS II y III así como los GBM secundarios muestran alteraciones de IDH1 o IDH2 (14). Estas mutaciones no solo diferencian GBM primarios y secundarios, sino también representan un evento genético temprano que sirve como factor pronóstico y posible blanco en el desarrollo de nuevas terapias en gliomas del alto grado.

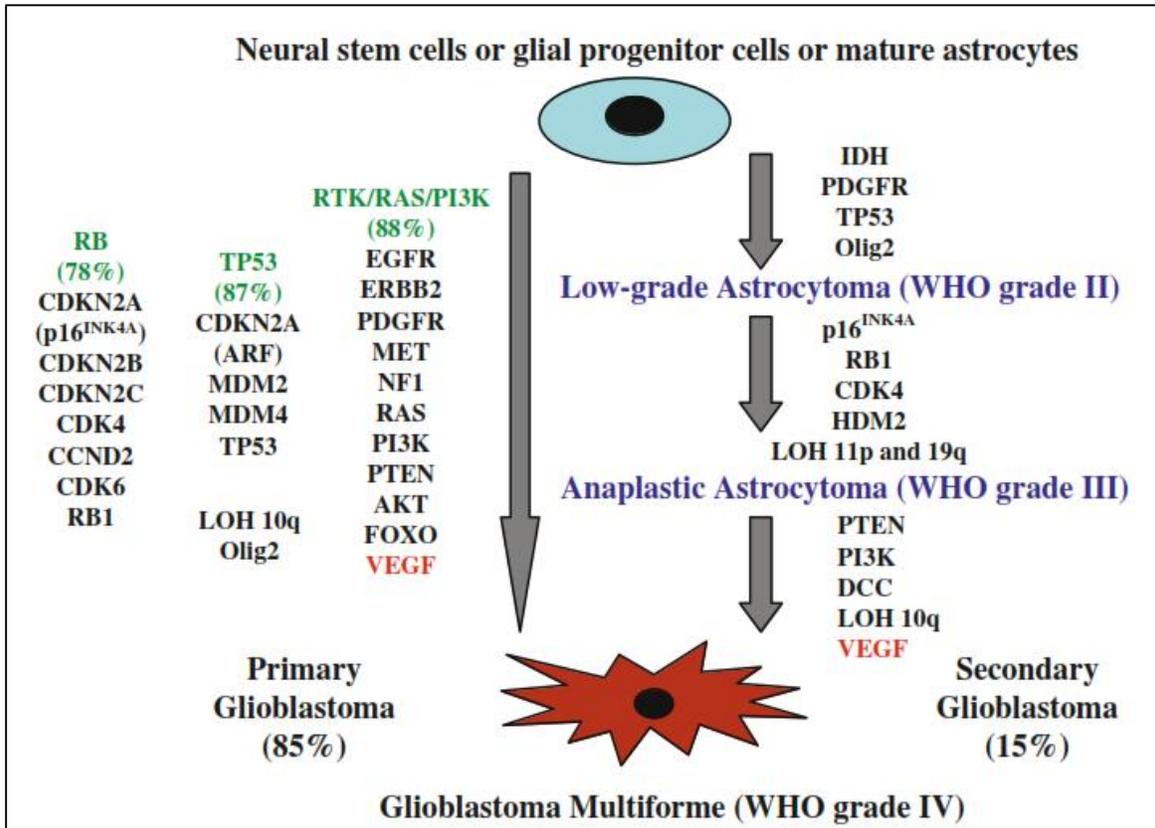


Figura 2. Alteraciones moleculares en astrocitomas. El GBM secundario se desarrolla por transformación maligna a partir de un astrocitoma de bajo grado (OMS II o AA), mientras que el tipo más común, GBM primario, se desarrolla sin antecedente de tumor de bajo grado. Los análisis genéticos demuestran aberraciones moleculares comunes y diferentes entre los GBMs primarios y secundarios.

Manejo de los gliomas de alto grado de reciente diagnóstico

Tratamiento quirúrgico

Los pacientes con sospecha por imagen de glioma de alto grado generalmente se someten a resección quirúrgica o biopsia para diagnóstico histopatológico. Si el tumor se localiza en áreas cerebrales elocuentes, la resección quirúrgica se planea para conservar las funciones neurológicas. La resección quirúrgica máxima segura es el procedimiento recomendado pues en diferentes series retrospectivas, la resección total mejora la supervivencia y pronóstico en pacientes con gliomas de alto grado (15, 16). Un ensayo clínico prospectivo, aleatorizado y multicéntrico que comparó la cirugía estándar versus resección guiada por fluorescencia con ácido 5-aminolevulínico (ALA) para demostrar la realización de resección completa, definida por la ausencia de captación tumoral en el post operatorio temprano con imágenes por resonancia magnética (menos de 72 horas) fue lograda en mayor proporción para el grupo con 5-ALA (17). La resección completa con o sin 5-ALA se asoció con una supervivencia significativamente mayor (18). Aunque la cirugía ofrece mejoría en la supervivencia, el grado de beneficio parece ser modesto. Otros avances en el manejo quirúrgico incluyen la planeación quirúrgica por neuro-navegación y la obtención de imágenes funcionales e intra-operatoria con resonancia magnética. El tratamiento loco regional otorgado al momento de la intervención quirúrgica ofrece ciertas ventajas al atravesar la barrera hemato-encefálica, además mejora su terapéutica y minimiza la toxicidad sistémica. Además ya que la mayoría de los astrocitomas malignos recurren a menos de 2 cm de la localización del tumor primario, los tratamientos loco regionales tales como quimioterapia en oblea y agentes biológicos conjugados podrían mejorar la tasa de control local (19).

Obleas de carmustina

El Polifeprosan 20 con carmustina, también llamado BCNU [$1,3$ -bis(2-cloroetil)-1-nitrosourea], en implante (Gliadel®) fue aprobado para el tratamiento de GBM. La oblea de carmustina se coloca en el lecho quirúrgico posterior a la resección y asociado a radioterapia externa (RTE) se ha asociado con ventaja en la supervivencia de 2.3 meses versus placebo en un ensayo clínico fase III (20); cabe señalar que el beneficio en supervivencia parece mantenerse posterior a 3 años de otorgado el tratamiento (21). Se ha documentado aumento en la presión intracraneal y frecuencia de crisis convulsivas en el grupo al que se administró carmustina, sin embargo, el tratamiento con obleas de carmustina en conjunto con quimio-radioterapia concomitante (QT-RT) en pacientes con diagnóstico de GBM es seguro y promisorio en la supervivencia de estos pacientes (22, 23).

Radioterapia

La radioterapia ha sido la piedra angular del tratamiento para gliomas de alto grado, a menos que el paciente solo reciba cuidados de soporte. La RTE se otorga en el post-operatorio temprano, generalmente 2-4 semanas posterior a la resección quirúrgica, sin embargo series retrospectivas muestran que un retraso en el inicio del tratamiento hasta las 6 semanas posteriores al acto quirúrgico no se asocian con disminución de los resultados y pronóstico (24, 25). La radioterapia externa se otorga con campos involucrados que incluyen el lecho tumoral o cavidad post-operatoria con margen de 2-3 cm con prescripción total de 58-60 Gy en fraccionamiento convencional de 1.8-2 Gy/día; 5 días por semana durante 6 a 6.5 semanas.

El tratamiento con irradiación holo-craneal no se ha asociado con mejoría de la supervivencia; de forma similar, otras estrategias para otorgar dosis mayores de radiación como son la radiocirugía estereotáctica o braquiterapia no han demostrado un impacto benéfico en la supervivencia de los pacientes (26).

Quimioterapia

En la actualidad no existe un estándar terapéutico en quimioterapia para el tratamiento de los gliomas de alto grado; se han explorado distintos agentes sin impacto en la supervivencia.

La quimioterapia con nitrosoureas no ha demostrado beneficio clínico significativo en los pacientes con gliomas de alto grado, el aumento en la supervivencia a 1 año es <10% (27). Estos resultados han cambiado desde el 2005, año en que la European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) y el Instituto Nacional del Cáncer en Canadá (NCIC) publicaron los resultados de un estudio piloto fase III con la adición de Temozolomida (TMZ; Temodar®; Merck, NJ, EU) a la radioterapia estándar y la mejoría en supervivencia de los pacientes con diagnóstico de GBM sin disminución en la calidad de vida, comparado con radioterapia sola (28, 29). Desde entonces, TMZ se ha convertido en el nuevo estándar de tratamiento para GBM de reciente diagnóstico.

En pacientes con AA no existe un estándar de tratamiento definido posterior a la resección quirúrgica, tanto la radioterapia como la quimioterapia parecen tener actividad en contra del AA. Un ensayo clínico reciente fase III realizado en Alemania (NOA-04) con una metodología compleja y única hasta el momento aleatorizó pacientes con diagnóstico de AA a recibir como primer tratamiento radioterapia o quimioterapia (PVC; procarbazona, CCNU y vincristina o TMZ) y al presentar progresión recibir el otro tratamiento (30). Este ensayo demostró que la radioterapia o quimioterapia como tratamiento inicial confieren supervivencia similar (30). El papel del tratamiento QT-RT seguido TMZ adyuvante (régimen estándar en el tratamiento de GBM) en AA de reciente diagnóstico no es claro del todo; distintos ensayos clínicos multicéntricos tales como CATNON y CO-DEL se encuentran en desarrollo para aclarar esta interrogante.

Temozolomida

La Temozolomida es un agente alquilante, de posología oral, derivado de la imidazotetrazina. La TMZ metila sitios específicos del DNA –N₇ guanina, –O₃ adenina y –O₆ guanina. La posición O₆ guanina es un sitio crítico para la toxicidad de TMZ, aunque solo representa 5-10% de las lesiones del DNA. La TMZ induce ruptura de la doble hélice del ADN y apoptosis al causar alteraciones entre los nucleótidos complementarios en las células neoplásicas. Posee prácticamente una biodisponibilidad oral del 100% y una buena penetración de la barrera hemato-encefálica. Los niveles de TMZ en el líquido cefalorraquídeo son aproximadamente del 40% respecto a los niveles determinados en suero (31).

Basados en resultados prometedores de ensayos clínicos en AA recurrente, TMZ tuvo una pronta aprobación de la US Food and Drug Administration (FDA) en 1999 para el tratamiento de AA recurrente y resistente a tratamiento con nitrosourea y de la European Medicines Evaluation Agency (EMA) para el tratamiento de AA y GBM (32, 33). El tratamiento neo adyuvante con TMZ se ha asociado con una tasa del 51% de respuesta radiográfica en GBM de reciente diagnóstico (34). Estudios subsecuentes, han evaluado la eficacia de TMZ en concomitancia con RTE, seguido de TMZ adyuvante de administración mensual en pacientes con GBM (28, 35, 36). Un ensayo fase III realizado por la EORTC y el NCIC, en el cual se aleatorizaron 573 pacientes en cada brazo a recibir ya fuera RTE solo o RTE más TMZ, demostró una tasa de supervivencia de 24% para el grupo de RTE-TMZ (75mg/m²/día por 42 días consecutivos)/TMZ (150-200mg/m²/día por 5 días cada 28 días por 6 ciclos) comparado con 10% en el grupo con solo RTE (28). La supervivencia media fue 14.6 meses en el grupo RTE-TMZ/TMZ comparado con 12.1 meses en el grupo RTE (28). El seguimiento a largo plazo demostró un beneficio durable de la TMZ con tasas de supervivencia a 5 años de 9.8% en el grupo RTE-TMZ/TMZ contra 1.9% para el grupo RTE (37). La toxicidad más comúnmente presentada es hematológica (neutropenia y trombocitopenia) toxicidades grado 3 y 4 fueron reportadas en el 7% de los pacientes durante la fase de concomitancia con RTE y en 14% de los pacientes durante la adyuvancia (28). Las infecciones severas y otras toxicidades no hematológicas tales como náusea, vómito, constipación y fatiga se presentan con poca frecuencia. Otro ensayo clínico evaluó 110 pacientes con un régimen de adyuvancia con TMZ posterior a RTE más intenso, TMZ (150mg/m²/día en los días 1-5 y 14-19 de cada ciclo de 28 días), confirmando la eficacia de TMZ con supervivencia promedio de 13.4 meses para el grupo RTE-TMZ/TMZ comparado con 7.7 meses para el grupo tratado solo con RTE (36).

El beneficio en la supervivencia al agregar TMZ a la RTE, aunque significativo, es modesto. Sin embargo, un subgrupo de pacientes (10%) alcanzaron supervivencia a largo plazo (al menos 5 años) posterior al tratamiento combinado (37). La posibilidad de identificar biomarcadores de respuesta a TMZ es crucial para seleccionar pacientes quienes recibirán un mayor beneficio del tratamiento con TMZ. El O₆-metilguanina-ADN metiltransferasa (MGMT), es una enzima reparadora del ADN que retira los grupos metil de la posición O₆ de la guanina, un sitio crítico para la metilación del ADN (38). La MGMT funciona como una proteína suicida: la conversión de la O₆-metilguanina hacia un estado no metilado genera una inactivación irreversible de la enzima. Si la MGMT es deficiente (generalmente por alteraciones epigenéticas (p. ej. Metilación) de islas CpG dentro del promotor

MGMT), la metilación inducida por TMZ no será reparada y las células que continúen en la replicación del ADN sufrirán apoptosis. La actividad de la *MGMT* en los tumores puede ser determinada ya sea por inmuno-histoquímica de la proteína *MGMT* o por PCR para determinar la metilación del gen del promotor *MGMT*. Utilizando detección por inmuno-histoquímica de la *MGMT*, los pacientes con diagnóstico de GBM con niveles bajos de *MGMT* muestran una tasa de respuesta a TMZ del 60%, comparado con solo 9% en pacientes con niveles altos de *MGMT* (34). A pesar de que la inmuno-histoquímica es rutinaria en la actualidad, la validación e interpretación de los resultados requiere de médicos expertos y puede existir variación entre los observadores. Hegi y colaboradores exploraron mediante PCR el estado metilado del promotor *MGMT* en los pacientes con diagnóstico de GBM del estudio EORTC/NCIC previamente mencionado (39). En este análisis retrospectivo los pacientes con el gen *MGMT* metilado mostraron una mayor supervivencia sin importar las características del tratamiento (RTE o RTE-TMZ), al compararse con pacientes con estado no metilado del *MGMT*. El tratamiento combinado (RTE-TMZ) se asoció con beneficio significativo en la supervivencia sin importar el estado metilado del *MGMT*, sin embargo el beneficio en el grupo de *MGMT* metilado (HR 0.51; $p= 0.004$) es más prominente que en el grupo no metilado (HR 0.66; $p= 0.035$) (39). Otro ensayo reciente demostró que la metilación del *MGMT* es un factor pronóstico así como marcador predictivo de beneficio en la supervivencia para el tratamiento con RTE sin incluir agentes alquilantes, incluso TMZ (40). Analizados en conjunto, estos resultados sugieren que el estado del *MGMT* tumoral es un factor pronóstico independiente y puede también servir como marcador predictivo para el beneficio de RTE y/o TMZ en pacientes con GBM. La validación en ensayos prospectivos del estado del *MGMT* como marcador predictivo para el beneficio de TMZ es necesaria antes de su uso rutinario para la selección de pacientes que recibirán TMZ.

Esta claro la necesidad de otras estrategias para mejorar la eficacia de la TMZ; esquemas de dosis alternativas, extensión en la duración del tratamiento, utilización de otros agentes para prevenir la resistencia a TMZ, combinación con otros tratamientos como quimioterapia, terapia blanco, terapia génica o inmunoterapia; explorar la utilidad de dosis densas o intensificadas.

Gliomas de alto grado en los adultos mayores

Al incrementarse la esperanza de vida, el número de adultos mayores con diagnóstico de gliomas de alto grado ha aumentado. La edad es un factor pronóstico independiente para la supervivencia en gliomas de alto grado (41). El tratamiento para esta población (edad ≥ 70 años) es a menudo un reto para el tratamiento, pues muchos de los pacientes mayores tienen un estado funcional pobre y alto riesgo para presentar toxicidad sistémica y neurológica por la terapéutica empleada. En un análisis de la base de datos del SEER, los pacientes ancianos con diagnóstico de gliomas de alto grado no recibieron tratamiento multimodal y por lo tanto el pronóstico fue peor. Los pacientes que fueron sometidos a resección quirúrgica únicamente o biopsia y RTE post operatoria mostraron peores tasas de supervivencia que aquellos tratados con resección quirúrgica y RTE (42). Un ensayo clínico aleatorizado con RTE y cuidados de soporte comparados con solo cuidados de soporte en pacientes ancianos con gliomas de alto grado y buen estado funcional (KPS ≥ 70) demostró una mejoría significativa, aunque modesta, de la supervivencia en el grupo de RTE (supervivencia media 29.1 vs 16.9 semanas) con similar calidad de vida y función cognoscitiva en ambos grupos de tratamiento (43). La RTE hipo fraccionada (40 Gy) que disminuye el tiempo total de tratamiento y por lo tanto la morbilidad relacionada al tratamiento, parece tener resultados en supervivencia similares al tratamiento convencional (60 Gy) (44). El tratamiento con TMZ únicamente es una alternativa al tratamiento. Un análisis retrospectivo de tres instituciones en los Estados Unidos no mostró diferencia en la supervivencia al analizar los tratamientos con RTE y TMZ en pacientes ancianos (45). En otro estudio que incluyó 39 pacientes ancianos con GBM, el tratamiento inicial con TMZ se asoció con una tasa de respuesta radiológica del 28%, supervivencia libre de progresión de 20 semanas, y supervivencia media de 27.4 semanas en los 27 pacientes que no recibieron tratamiento de rescate posterior a presentar progresión a TMZ (46). La toxicidad grado 3 y 4 se reportó en el 21% de los pacientes sin documentar ninguna muerte relacionada al tratamiento. El tratamiento concomitante RTE-TMZ parece ser bien tolerado y ser seguro en algunas series de pacientes ancianos con GBM sin comorbilidades (47-49).

Tratamiento de los gliomas de alto grado recurrentes

Diagnóstico de recurrencia

La mayoría de los pacientes con gliomas de alto grado eventualmente recurren o progresan posteriormente al tratamiento multimodal. La interpretación de los estudios de imagen tales como la resonancia magnética puede ser un reto para el clínico. A pesar de la imagen característica con la administración del medio de contraste y edema en los estudios de resonancia magnética, varios tratamientos como la RTE (especialmente con altas dosis), QT-RT concomitante o braquiterapia pueden inducir cambios radiográficos similares o compatibles con progresión, lo que es también un reto al diagnóstico clínico. Este fenómeno de los cambios radiológicos relacionados al tratamiento, es denominado “pseudo-progresión” y se presenta comúnmente en los primeros 3 meses posteriores a RTE+/-TMZ (50).

Aproximadamente 30% de los pacientes con gliomas malignos tratados con RTE muestran signos radiográficos tempranos de progresión y una tercera parte de estos muestran pseudo-progresión, por ejemplo, lesiones en imagen por resonancia magnética que mejoran 3-6 meses posteriores (51). A un mes de finalizado el tratamiento RTE-TMZ los pacientes muestran un empeoramiento radiológico en 40-50% de los casos y aproximadamente la mitad de estos muestran pseudo-progresión (52-54). Por lo tanto, la incidencia de pseudo-progresión en todos los pacientes tratados con RTE-TMZ es 20-30%. Interesantemente, los pacientes con datos de pseudo-progresión temprana muestran mejor supervivencia que los pacientes con hallazgos radiográficos tempranos de progresión (52, 53). Es de llamar la atención que, la pseudo-progresión es más común en pacientes con MGMT metilado, lo que puede indicar un mayor daño tumoral inducido por el tratamiento RTE-TMZ (53). Algunas nuevas modalidades radiográficas como imagen por resonancia magnética con reconstrucción volumétrica o la tomografía con emisión de positrones (PET) pueden ser de utilidad al distinguir la progresión tumoral de los efectos secundarios al tratamiento y guiar la realización de una biopsia óptima.

La resonancia magnética con espectroscopia (MRS) representa un análisis de los valores y proporción de algunos metabolitos como N-acetilaspártato (NAA), colina, creatina, lípidos y lactato (55). Una relación colina-creatina y/o lactato-creatina elevada son usualmente marcadores de metabolismo tumoral, mientras que la supresión generalizada de todos los metabolitos es consistente con efectos secundarios al tratamiento; sin embargo, la MRS no puede determinar con precisión las áreas mixtas compuestas por necrosis y actividad tumoral. Las imágenes por resonancia magnética con difusión determinan el coeficiente aparente de difusión (ADC), que indica la movilidad de agua extracelular. La difusión de agua puede ser mayor en tejidos necróticos relacionados a efectos del tratamiento que en áreas de recurrencia tumoral. Así, las tasas de ADC de los tumores recurrentes generalmente son más bajas que aquellos observados en el tejido cerebral normal (56). Cabe mencionar que los esteroides como la dexametasona pueden afectar la difusión del agua en el área peritumoral, lo que dificulta la interpretación de estos estudios.

El PET con fluoro-desoxiglucosa es otra técnica radiológica útil para identificar la transformación anaplásica del tumor y ha sido utilizada para diferenciar la recurrencia/progresión tumoral de los efectos del tratamiento. La captación de FDG (hipermetabolismo) es usualmente consistente con progresión tumoral. Resultados falsos positivos pueden presentarse con la acumulación de macrófagos como efecto secundario al tratamiento o con actividad cerebral alta en la corteza cerebral adyacente (57). La adquisición de imágenes en co-registro con IRM y posterior a 3-8 horas para la adquisición de las imágenes de PET puede mejorar la sensibilidad y especificidad de esta prueba. Así mismo, los trazadores con aminoácidos como la ¹¹C-metionina pueden ser más sensibles que la FDG en distinguir los efectos secundarios al tratamiento de la recurrencia tumoral, pero la valoración adicional es necesaria para validar su uso rutinario.

La mayoría de los pacientes con pseudo-progresión permanecen asintomáticos, por lo tanto, en estos casos continuar el tratamiento adyuvante con TMZ y la reevaluación posterior a 3 meses es recomendada; en pacientes con sintomatología leve, puede administrarse esteroides en conjunto con la terapia adyuvante. En pacientes con sintomatología severa o empeoramiento de los síntomas además del empleo de esteroides, el tratamiento quirúrgico está indicado.

La mayoría de los pacientes con gliomas de alto grado inevitablemente desarrollan progresión tumoral; el promedio de tiempo para la progresión posterior al tratamiento con RT-TMZ/TMZ es de 6.9 meses para pacientes con diagnóstico de GBM (28). No existe en la actualidad un tratamiento estándar para la recurrencia, sin embargo, las opciones terapéuticas pueden incluir una nueva resección quirúrgica, re-irradiación focal, quimioterapia de rescate, así como nuevas terapias blancas. Es importante mencionar que, a pesar de la amplia gama de tratamientos de rescate, la mayoría de estos son poco efectivos con tasa de supervivencia libre de progresión reportadas a 6 meses entre 15-16% para GBM y 28-31% para AA (58-60).

Resección Quirúrgica

La nueva resección quirúrgica en pacientes con gliomas de alto grado recurrentes puede ser considerada para confirmación diagnóstica, como tratamiento de la sintomatología derivada del efecto de masa/edema, y como cito reductiva (61). El manejo quirúrgico usualmente mejora la sintomatología en pacientes con gran efecto de masa y puede incrementar la supervivencia en pacientes seleccionados (62, 63); sin embargo el beneficio en la supervivencia de la resección repetida en población no seleccionada con gliomas de alto grado recurrente no ha sido evaluada en estudios prospectivos. Un estudio retrospectivo demostró una mejor respuesta a la quimioterapia en pacientes con gliomas recurrentes con el volumen tumoral pre tratamiento más pequeño posible (64). Además, el tratamiento quirúrgico puede ser importante al incluirse en ensayos clínicos que valoren el tratamiento loco regional o sistémico desde un punto de vista farmacodinámico y con atención en la carga tumoral.

Tratamiento Loco-Regional

La mayoría de los pacientes con gliomas de alto grado han fallado al tratamiento, por lo tanto, los tratamientos loco-regionales representan una opción terapéutica razonable para mejorar el control local tumoral y así mismo limitar las toxicidades sistémicas (65). Las obleas de carmustina han sido evaluadas en GBM recurrente con una modesta mejoría en la sobrevida media (8 semanas) (66). La metilación del MGMT puede también servir como factor pronóstico independiente de sobrevida en pacientes con GBM tratados con resección quirúrgica e implantes de carmustina (67). La mayor parte de los pacientes con GBM recurrente ya han fallado a tratamiento con TMZ; por lo tanto el intentar incrementar la sensibilidad tumoral a la carmustina, que es también un agente alquilante, ha sido analizada. La administración de O6-BG fue evaluada en un ensayo fase II con implantes de carmustina en pacientes con GBM recurrente; la sobrevida mejoró al compararse con el empleo únicamente de implantes de carmustina, sin embargo, las toxicidades derivadas del tratamiento incluyendo hidrocefalia (9.6%), fístula de líquido cefalorraquídeo (19.2%) e infecciones del sistema nervioso central (13.4%) también se incrementaron (68, 69). Además del sistema de liberación en polímero, la liberación asistida por convección (CED) es otra modalidad de tratamiento loco regional que ha sido desarrollado para el tratamiento de los gliomas. El principio que utiliza este sistema se basa en el conocimiento de la presión intersticial en los tumores gliales, la cual puede limitar la difusión del fármaco en el sistema vascular y su infusión local, particularmente en los bordes infiltrativos del tumor. El CED libera un volumen pequeño del fármaco de forma continua con presiones positivas por medio de catéteres colocados por estereotaxia (70). Distintos agentes terapéuticos aplicados mediante este sistema han sido valorados incluyendo quimioterapéuticos, terapia génica/viral y conjugados ligando/toxina. Un ensayo clínico aleatorizado fase III de cintredekin besudotox (conjugado de IL-13 y exotoxina de *Pseudomonas*; IL13-PE38QQR, NeoPharm, IL, USA) comparado con obleas de carmustina (PECISE trial) en pacientes con gliomas malignos recurrentes no mostro diferencia significativa en la sobrevida, lo que puede ser explicado de forma parcial por la pobre distribución del fármaco y la experiencia variable de los cirujanos en la colocación de los catéteres (71, 72).

Re-irradiación

En la mayoría de los casos, los pacientes que presentan gliomas recurrentes han sido ya sometidos a un tratamiento convencional de radioterapia externa. La re-irradiación posterior a la RTE convencional no es recomendada ya que no se ha demostrado beneficio en la sobrevida además de una alta incidencia de radio-necrosis (73). La radioterapia estereotaxica (SRT) es una modalidad de tratamiento que otorga altas dosis de radiación de forma muy localizada, puede ser administrada en una fracción única (radiocirugía estereotaxica; SRS) o en múltiples fracciones (radioterapia estereotaxica fraccionada; FSRT). La SRT usualmente se utiliza en lesiones de hasta 3-4 centímetros de diámetro. Específicamente en pacientes con GBM recurrente, existen algunos ensayos pequeños que han demostrado resultados prometedores con la utilización de SRT con sobrevidas promedio de 10-12 meses posterior a SRS y 7-12 meses posterior a FSRT; es evidente

que aun existen incertidumbres sobre la eficacia y toxicidad secundaria al tratamiento por lo que es necesario la realización de ensayos clínico prospectivos para la aceptación y uso generalizado de esta modalidad de tratamiento. Cabe mencionar que existen ya ensayos que evalúan la SRT en combinación con otros tratamientos como terapia blanco; en estudio reciente con administración de bevacizumab y posteriormente FSRT en 20 pacientes con GBM mostró una tasa de respuesta prometedora del 50%, la sobrevida libre de progresión a 6 meses fue del 65%, y la sobrevida global media fue de 12.5 meses (74).

Las radio toxinas y la radio inmunoterapia son tratamientos locales novedosos en el manejo de los gliomas de alto grado, utilizan toxinas radio marcadas y anticuerpos monoclonales respectivamente, para otorgar radiación peri tumoral. Un importante número de blancos tumorales y antígenos ha sido identificado y ha llevado al desarrollo de diferentes conjugados como radio-toxinas y radio-inmunoconjugados con fines terapéuticos. Uno de los blancos terapéuticos importantes y prometedores en el tratamiento de los gliomas de alto grado es la tenascina, una proteína de la matriz extracelular comúnmente expresada en tumores cerebrales pero no en el tejido cerebral normal. La administración intracavitaria de un anticuerpo monoclonal marcado con I-¹³¹ contra la tenascina (¹³¹I-m81C6; Neuradiab®, Canadá) fue evaluada en un ensayo fase II en pacientes con gliomas de alto grado recurrentes; con seguimiento promedio de 172 semanas, 63% y 59% de los pacientes con GBM y AA, respectivamente, se encontraron vivos a 1 año. La sobrevida global reportada para pacientes con GBM y AA fue de 64 y 99 semanas respectivamente (75). En un ensayo fase II de pacientes con diagnóstico nuevo de GBM, ¹³¹I-m81C6 fue administrado posterior a la resección tumoral, seguido de RTE convencional y un año de quimioterapia adyuvante con agente alquilante reportando una sobrevida promedio de 79.4 semanas (76). Este tratamiento fue bien tolerado, sin embargo, 27% de los pacientes presentaron toxicidad hematológica reversible y 15% desarrollaron toxicidad neurológica relacionada al tratamiento confirmada por histología y en su mayoría reversible. La evolución en estas nuevas estrategias de tratamiento evoluciona constantemente y un ensayo fase III con ¹³¹I-m81C6 en combinación con RT-TMZ versus RT-TMZ para pacientes con diagnóstico reciente de GBM ha iniciado reclutamiento. Otro inmunoconjugado que ha sido valorado en ensayos clínicos, ¹³¹I-TM-601 (TransMolecular, Cambridge, MA, USA), una cloro toxina tumoral radio marcada y asociada a la vasculatura vía anexina A2, ha demostrado que su utilización es segura además de actividad antitumoral con resultados prometedores con la administración intracavitaria en un estudio fase I en gliomas alto grado recurrentes. Un estudio fase II con ¹³¹I-TM-601 esta en progreso.

Quimioterapia de Rescate

En AA recurrente y oligoastrocitoma anaplásico, la TMZ se ha asociado con una tasa de respuesta del 52%, sobrevida libre de progresión del 46%, y sobrevida media de 13.6 meses (32). Ya que la TMZ se ha vuelto el tratamiento estándar para los nuevos casos de GBM, el papel de TMZ como monoterapia en GBM recurrentes ha disminuido. Antes del uso rutinario de TMZ en los diagnósticos nuevos de GBM, el tratamiento de rescate con TMZ (150-200mg/m²/día por 5 días

cada 28 días) al presentarse progresión a RTE se asocio con una tasa de respuesta radiológica del 6% y sobrevida libre de progresión a 6 meses del 21% (33); otro estudio fase II de TMZ en el tratamiento de GBM recurrente, administrando TMZ a 75mg/m²/día por 21 días consecutivos cada 28 días se asocio con una tasa de respuesta global del 9% y tasa de sobrevida libre de progresión del 30% (77). Además el re-tratamiento con TMZ puede ser efectivo en pacientes con gliomas de alto grado, que no se encuentren en tratamiento activo pero hayan mostrado respuesta previa a TMZ. En los pacientes con GBM que fallan al tratamiento RT-TMZ/TMZ, los regímenes alternativos con TMZ como son dosis-densa o esquemas metronómicos que pueden depletar los niveles de MGMT podrían tener alguna actividad antitumoral. Algunos regímenes con dosis alternativas incluyen 10/28 días (días 1-5 y días 15-19 cada 28 días), 14/28 días, 21/28 días, con intensidades de dosis relativas que son 1.5 a 2.1 veces mayores que el esquema estándar de dosis TMZ por 5 días (5/28 días). Los esquemas alternativos de dosis de TMZ se asociaron con sobrevida libre de progresión a 6 meses de 30-48% para GBM recurrente. La Temozolomida puede administrarse en dosis bajas diarias (metronómicas) con intención de “rescate” en pacientes con falla previa a TMZ; en pacientes con GBM recurrente la Temozolomida metronómica se asoció con tasa de sobrevida libre de progresión a 6 meses de 27.3% en pacientes quienes recurrieron durante los meses 3-6 del tratamiento adyuvante con TMZ (grupo 1), 7.4% en pacientes quienes recurrieron después de los 6 meses del tratamiento adyuvante (grupo 2), y 35.7% en pacientes que completaron los 6 meses de adyuvancia y no se encontraban ya recibiendo TMZ (grupo 3). La eficacia de TMZ para el grupo 1 puede reflejar la potencial inclusión de pacientes con pseudo-progresión posterior a RT-TMZ y para el grupo 3 evidencia la actividad anti tumoral al re utilizar TMZ en pacientes quienes previamente respondieron a TMZ. La TMZ metronómica se asocio con sobrevida libre de progresión a 6 meses del 42% en pacientes con gliomas anaplásicos recurrentes que fallaron al tratamiento estándar con TMZ. Además de esto, TMZ ha sido evaluada con otros agentes quimio terapéuticos tales como procarbazona, BCNU, irinotecan, etoposido y topotecan mostrando solo un beneficio modesto de la combinación.

Las nitroso ureas han sido utilizadas desde hace tiempo para el tratamiento de los gliomas de alto grado, mostrando solo una modesta actividad en GBM recurrente. Las tasas de sobrevida libre de progresión a 6 meses reportadas son 20% para nimustina, 19% para lomustina y 21% para fotemustina.

El Irinotecan (Camptosar®, CPT-11; Pfizer, NY, USA) es un derivado de la camptotecina que actúa como pro droga que sufre de hidrolisis para generar su metabolito activo SN-38, un potente inhibidor de la topoisomerasa tipo 1. En estudios in vitro, irinotecan mostro gran actividad antitumoral en cultivos celulares de gliomas humanos. En un ensayo pre-clínico se demostró gran actividad anti tumoral, sin embargo, dos ensayos subsecuentes no han mostrado beneficio en la sobrevida para pacientes con gliomas malignos recurrentes.

Otros agentes quimio terapéuticos tales como la gemcitabina y la ifosfamida, carboplatino y etoposido (ICE) han sido valorados en gliomas de alto grado. La gemcitabina puede actuar como un radio sensibilizador en pacientes con GBM; un ensayo fase II que valoro gemcitabina más RTE en pacientes con diagnóstico reciente de GBM demostró tener eficacia comparable al estándar de

tratamiento con TMZ. En un ensayo Japonés fase II con ICE en GBM recurrente y refractario a agente alquilante, la tasa de respuesta radiográfica fue del 25% y la sobrevida libre de progresión a 6 meses fue 35%; este esquema en general fue bien tolerado, siendo la alopecia el principal efecto secundario. Otros esquemas terapéuticos como la quimioterapia de dosis altas y rescate con células madre o la quimioterapia intra arterial han demostrado actividad en pacientes seleccionados con gliomas de alto grado recurrentes; sin embargo, estas modalidades de tratamiento no están disponibles en la mayoría de los centros oncológicos y no existen hasta el momento ensayos prospectivos que valoren y confirmen la eficacia y toxicidad de estos.

Modalidades de Tratamiento Novedoso

Terapia Blanco Molecular

Durante la última década, el paradigma de tratamiento oncológico ha cambiado del tratamiento tradicional con agentes cito tóxicos hacia las terapias blanco moleculares con el propósito de incrementar la especificidad tumoral y disminuir la toxicidad. La selección de las terapias blanco para el tratamiento de los gliomas de alto grado se basa en las alteraciones moleculares y genéticas que se presentan con mayor frecuencia y tienen mayor importancia en la iniciación y mantenimiento tumoral; además de esto, tales agentes deben tener la habilidad de cruzar la barrera hemato-encefálica. Los avances actuales en estudios genómicos han elucidado algunos nuevos blancos potenciales, lo que ha llevado al desarrollo de distintos agentes terapéuticos novedosos. La eficacia anti tumoral en ensayos preclínicos con modelos celulares de gliomas humanos además de una adecuada actividad, seguridad y tolerabilidad en otros cánceres son requisitos usuales antes de ser incluidos en ensayos clínicos para cada terapia blanco y su potencial efecto en el tratamiento de los gliomas de alto grado.

Algunas de las terapias blanco analizadas incluyen a los inhibidores de la vía de transducción de la señal de factores de crecimiento, agentes anti angiogénicos, moduladores epigenéticos e inhibidores de proteosomas. Los modelos más comunes de terapia blanco incluyen moléculas pequeñas de inhibidores de kinasas y los anticuerpos monoclonales. Los anticuerpos monoclonales son proteínas multivalentes que poseen una alta selectividad y afinidad hacia los epitopes de antígenos blanco. En el caso específico de los tumores cerebrales, la mayoría de los anticuerpos monoclonales son administrados de forma local en el tumor o en la cavidad posterior a la resección quirúrgica ya que la administración sistémica de estos podría no lograr su adecuada distribución y concentración por efecto de la barrera hemato-encefálica. Sin embargo, algunos anticuerpos monoclonales que actúan en la porción abluminal de los vasos sanguíneos (tales como el anticuerpo neutralizante del VEGF, bevacizumab), sin la necesidad de atravesar la barrera hemato-encefálica pueden ser eficientes en el tratamiento de los tumores cerebrales. Algunos inhibidores de kinasa de bajo peso molecular frecuentemente mimetizan a la adenosina trifosfato (ATP), mostrando así afinidad por las uniones ATP, que son dominios de kinasas de los receptores del factor de crecimiento además de elementos involucrados en la señalización intracelular. El blanco específico para las kinasas simple es un gran reto ya que los sitios de unión del ATP se encuentran altamente conservados en los genes de kinasas. Debido a su bajo tamaño, estos inhibidores de bajo peso molecular podrían conferir una ventaja en el tratamiento de los tumores del sistema nervioso central; sin embargo, hay muchos otros factores tales como variables fisiológicas, polaridad de los fármacos, transportadores activos en las barreras hemato-encefálica, hemato-liquido cefalorraquídeo o hemato-tumoral podrían limitar su disposición y concentración en el sistema nervioso central. Algunas subpoblaciones tumorales, y células madre cancerígenas,

podrían también expresar estas proteínas transportadoras, y así limitar la eficacia de estas terapias blanco.

La mayoría de los receptores para las vías de distintos factores de crecimiento (EGF, PDGF, VEGF, HGF, IGF) están asociados a tirosinas kinasa y estas a su vez activan efectores comunes corriente abajo en las vías de señalización del crecimiento. La sobre expresión o mutación de los receptores y efectores intracelulares han sido identificadas en los gliomas de alto grado, generando así una activación constitutiva de los patrones de señalización y resultando en proliferación celular descontrolada, sobrevida, invasión y secreción de factores angiogénicos.

Los inhibidores de kinasas de primera generación fueron diseñados para ser selectivos a blancos únicos; dentro de los inhibidores de kinasa más estudiados se encuentran los inhibidores de EGFR, PDGFR o mTOR (78). Estos inhibidores de blanco único producen una tasa de respuesta radiológica del 0-15% mostrando solo un beneficio modesto en la sobrevida libre de progresión a 6 meses en pacientes con GBM no seleccionados.

La poca efectividad o falla de los inhibidores de kinasa de primera generación podría deberse a la heterogeneidad genética y la existencia de múltiples vías paralelas o compensadoras. Evidencias recientes demuestran activación concomitante de múltiples tirosina kinasas en líneas celulares de gliomas, cultivos celulares y tumores gliales primarios; más aún, la redundancia y entrecruzamientos entre múltiples vías de señalización podría generar efectos compensadores por múltiples vías alternativas cuando una vía es bloqueada molecularmente, reduciendo así la eficacia de las monoterapias blanco. A diferencia del éxito obtenido con mesilato de imatinib en el tratamiento de la leucemia mielogena crónica, la cual presenta una alteración genética única, el tratamiento de los gliomas de alto grado con agentes similares, bloquea solo algunos agentes o vías y pudiera no ser suficiente para erradicar el tumor; por lo tanto, la disrupción de múltiples blancos en múltiples vías de señalización, sería más efectivo al tratar los tumores del sistema nervioso central.

En la actualidad la identificación de biomarcadores de respuesta o resistencia es una de las prioridades en la investigación neuro-oncológica; así, la selección de pacientes con mayor probabilidad de respuesta a ciertos agentes moleculares podría ser más racional y costo efectiva. Algunos estudios retrospectivos en los que se obtuvieron muestras tumorales de pacientes con GBM tratados con inhibidores del EGFR, erlotinib o gefitinib, demostraron la expresión de EGFR-VIII y PTEN tipo-salvaje en un estudio y una alta expresión de AKT activado en otro estudio como determinantes moleculares de respuesta al tratamiento; sin embargo, estudios más recientes no han confirmado el valor predictivo de estos marcadores biológicos.

Terapia Anti-angiogénica

Dentro de las terapias blanco moleculares, los fármacos anti-angiogénicos representan uno de los agentes terapéuticos más promisorios para el manejo de los gliomas de alto grado. La angiogénesis, es la formación de neovasculatura a partir de vasos sanguíneos preexistentes, y es una característica patológica importante para los GBM. Por lo tanto, la terapia anti angiogénesis puede representa una estrategia muy promisoriosa en el tratamiento de los gliomas; la angiogénesis es estrechamente regulado por un balance de factores pro-angiogénicos y anti-angiogénicos. Dentro de los factores pro angiogénicos, el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) es el más estudiado y promisorio de los factores estudiados en la terapia oncológica. La familia del VEGF consta de 5 receptores que incluyen al VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D y el factor de crecimiento placentario (PlGF). Tres receptores asociados con actividad de tirosina kinasa incluyen al VEGFR-1, VEGFR-2 y VEGFR-3. El VEGFR-2 es el mediador más importante del VEGF-A, también conocido como factor de permeabilidad vascular (VPF), el cual posee importantes funciones reguladoras del microambiente celular (proliferación, supervivencia, y migración/invasión) y permeabilidad vascular.

El Bevacizumab (Avastin®; Genetech-Roche, Ca, USA), es un anticuerpo monoclonal que neutraliza al VEGF, ha sido aprobado para su uso en conjunción con agentes quimioterapéuticos en el tratamiento del cáncer colorectal metastásico, cáncer de mama metastásico, cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado/metastásico y carcinoma de células renales. Bevacizumab ha demostrado actividad anti-glioma con TMZ en modelos ortotópicos de cultivos de GBM humanos (79). La renuencia inicial generalizada para evaluar bevacizumab en GBM se debió a los reportes iniciales sobre hemorragia intra cerebral al utilizar este fármaco. Ya en 2005, Stark-Vance reportaron la eficacia de bevacizumab en combinación con inhibidores de topoisomerasa I, Irinotecan, en una serie de pacientes con GBM recurrente, efectividad que fue confirmada en un ensayo fase II en la Universidad de Duke (80). Esta combinación demostró una importante respuesta radiológica con datos promisorios de beneficio en la sobrevida; la tasa de sobrevida a 2 años fue del 15% para pacientes con GBM. Los efectos adversos severos se presentaron frecuentemente, con dos hemorragias del SNC (ocurridas en el noveno y decimo ciclo de tratamiento), ocho casos de trombo embolismo venoso, un caso de púrpura trombocitopenica trombótica y un caso de enfermedad vascular cerebral. Otro ensayo fase II realizado por el National Cancer Institute evaluó la eficacia de bevacizumab como monoterapia (10mg/kg cada 2 semanas) en 48 pacientes con GBM recurrente; al presentar progresión, 19 pacientes fueron tratados con bevacizumab más irinotecan. La sobrevida libre de progresión a 6 meses fue del 29% con sobrevida media global de 31 semanas. La tasa de respuesta radiológica fue del 35% de acuerdo a los criterios de McDonald y del 71% por Levin. De los 19 pacientes tratados con bevacizumab más irinotecan al momento de progresión, no se documentó respuesta radiológica objetiva y la mayoría de los pacientes presentaron progresión a las 8 semanas con sobrevida libre de progresión media de 30 días. Subsecuentemente, un ensayo multicéntrico aleatorizado fase II con bevacizumab versus bevacizumab más irinotecan fue evaluado en pacientes con GBM recurrente. En este estudio, 167 pacientes con GBM en primera o segunda recaída fueron

aleatorizados a recibir bevacizumab, 10mg/kg (n= 85 pacientes; brazo A) o bevacizumab más irinotecan (n= 82; brazo B). El irinotecan fue administrado a 125 mg/m² cada 2 semanas; los pacientes del brazo A tuvieron la posibilidad de recibir bevacizumab más irinotecan como tratamiento de rescate si presentaban progresión. La tasa de respuesta radiológica fue del 28% en el brazo A y del 38% en el B y la tasa de sobrevida libre de progresión a 6 meses fue del 43% para el brazo A y 50% para el brazo B; a pesar de las tasa de respuesta, beneficio en la sintomatología y en la sobrevida libre de progresión, la tasa de sobrevida global fue menos impactante siendo de 9.2 meses para la monoterapia con bevacizumab y 8.7 para la terapia combinada. Los eventos adversos serios se presentaron en 26% de los pacientes en el brazo A y 43% en el B; los eventos llevaron a discontinuar el tratamiento en el 5% de los pacientes en el brazo de monoterapia y en 18% del brazo combinado. Basado en los resultados de estos ensayos, la FDA de los Estados Unidos aceleró la aprobación para bevacizumab en el tratamiento de GBM progresivo en el año de 2009. Sin embargo, bevacizumab no tiene la aprobación de la EMEA para la misma indicación. En la actualidad, se realizan diversos ensayos clínicos fase III para pacientes con GBM recurrente y de reciente diagnóstico. Así mismo están en curso ensayos fase I/II con bevacizumab en combinación con otras modalidades de tratamiento tales como quimioterapia, radioterapia y otras terapias blanco en pacientes con GBM recurrente o de reciente diagnóstico.

Otros blancos moleculares

Las integrinas con moléculas de adhesión celular importantes en la migración de células neoplásicas y la angiogénesis. La cilengitida (EMD121972), es un inhibidor intravenoso de las integrinas $\alpha v \beta_3$ y $\alpha v \beta_5$, ha demostrado eficacia pre clínica como monoterapia y en combinación con RTE contra los gliomas malignos. La monoterapia con cilengitida ha sido bien tolerada en pacientes con GBM recurrente, con sobrevida libre de progresión a 6 meses del 15% en un ensayo fase II. Un ensayo fase III (CENTRIC) con cilengitida más RT-TMZ/TMZ versus RT-TMZ/TMZ estándar en pacientes con diagnóstico reciente de GBM y promotor metilado del *MGMT* se encuentra en progreso.

La activación autocrina del glutamato puede promover la proliferación y migración en gliomas; el Talampanel es un bloqueador de glutamato oral con acción en el receptor AMPA (ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropionico). En 72 pacientes con nuevo diagnóstico de GBM, la adición de talampanel al tratamiento estándar RT-TMZ resultó en sobrevida global promedio de 20.3 meses y una tasa de sobrevida a 2 años del 41.7%, sin embargo no demostró eficacia en gliomas de alto grado recurrente, con tasa de sobrevida libre de enfermedad a 6 meses del 4.6% en pacientes con GBM y 0% en AA.

JUSTIFICACION

Las neoplasias del sistema nervioso central son una patología frecuente en pacientes pediátricos y adultos, de estas los gliomas de alto grado representan el 35% de los casos reportados. La incidencia de los gliomas de alto grado no es despreciable en nuestra población y de estos el 85 de los casos son reportados como glioblastoma multiforme, el resto astrocitoma anaplásico. Los gliomas de alto grado tienen una alta mortalidad y morbilidad, con impacto catastrófico en la calidad de vida de los mismos pacientes y sus familias.

Numerosos ensayos clínicos fase II y III han reportado mejoría significativa aunque discreta en la tasa de sobrevida libre de enfermedad. En este estudio analizamos las características de nuestra población y el impacto de dos esquemas de tratamiento con radioterapia externa así como la utilización de quimioterapia concomitante, que es el tratamiento estándar a nivel mundial en estos pacientes.

OBJETIVOS

1. Determinar las variables demográficas de los pacientes con diagnóstico de gliomas de alto grado en el Hospital General de México.
2. Determinar los factores relacionados al paciente y al tratamiento, involucrados en la respuesta o la modificación del tratamiento.
3. Obtener tasa de control y sobrevida en pacientes con diagnóstico de gliomas de alto grado.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio retrospectivo, longitudinal, observacional y descriptivo de pacientes con diagnóstico de gliomas de alto grado tratados en la unidad de Radioterapia del Hospital General de México.

MATERIAL Y METODOS

Se incluyeron a todos los pacientes con diagnóstico de glioblastoma multiforme y astrocitoma anaplásico que recibieron tratamiento en la unidad de Radioterapia del Hospital general de México en el periodo comprendido del año 2009 al año 2012. Se identificaron 29 pacientes con los diagnósticos mencionados y de estos se excluyeron 5 pacientes por falta de datos en el expediente clínico para su inclusión. Todos los pacientes incluidos contaron con expediente clínico completo, reporte de histopatología, reporte quirúrgico y estudios de imagenología.

Criterios de Inclusión

- Pacientes con diagnóstico de Glioblastoma Multiforme.
- Pacientes con diagnóstico de Astrocitoma Anaplásico.
- Pacientes de todas las edades.

Criterios de exclusión

- Pacientes con tratamiento quirúrgico fuera de la unidad.

METODOLOGIA

Se revisaron los expedientes de los pacientes incluidos para la obtención de los datos y variables analizadas. Las variables fueron:

- Edad
- Sexo
- Estado funcional del paciente
- Diagnóstico
- Subtipo histológico
- Inicio de la sintomatología
- Grado de resección quirúrgica
- Esquema y dosis de radioterapia externa
- Quimioterapia concomitante
- Inicio y finalización del curso de radioterapia externa
- Estado actual
- Tiempo de seguimiento

La obtención de los datos analizados se realizó en una hoja de captura de datos y posteriormente analizada con un sistema de computo de análisis estadístico, realizando estadística descriptiva con medidas de frecuencia y tendencia central.

RESULTADOS

Se analizaron los expedientes clínicos de la Unidad de Radioterapia del Hospital General de México en el periodo comprendido desde el año de 2008 hasta el mes de mayo de 2012 identificando 29 pacientes con diagnóstico de glioblastoma multiforme y astrocitoma anaplásico; se excluyeron 3 expedientes que no contaban con la información completa requerida para este trabajo, 2 expedientes solo recibieron el tratamiento de Radioterapia externa en nuestra institución y los reportes de los hallazgos quirúrgicos no se documentaron en el expediente por lo que también se excluyeron.

Pacientes

En nuestra serie el rango de edad fue amplio, siendo la edad más temprana de diagnóstico en una paciente de 21 años de edad e histopatología de astrocitoma anaplásico. La edad promedio al diagnóstico fue de 47.5 años. El paciente de mayor edad al diagnóstico con 78 años de edad e histopatología de astrocitoma anaplásico y el paciente de menor edad fue de 20 años. Con el diagnóstico de glioblastoma multiforme la edad más temprana al diagnóstico fue de 27 años y la más tardía, a los 75 años. Estratificamos a los pacientes en 3 grupos etarios, de 20 a 40 años, de 41 a 60 años y de 61 a 80 años; el grupo etario más afectado fue el de los 41 a los 60 años con 11 pacientes (50%), siguiendo el grupo de 20 a 40 años con 7 pacientes (29%), y el grupo de 61 a 80 años, con 5 pacientes (21%).

Dentro del grupo etario de 20 a 40 años, el diagnóstico más frecuente fue el de astrocitoma anaplásico en el 47% de los casos y glioblastoma multiforme en 43% de ellos. En el grupo de 41 a 60 años, observamos una distribución del 50% para cada una de las histologías. Para el grupo de 61 a 80 años el diagnóstico predominante fue el de glioblastoma multiforme en un 80%.

En el análisis específico para cada subtipo histopatológicos, encontramos que para glioblastoma multiforme la edad promedio al diagnóstico fue de 49.6 siendo la edad más temprana al diagnóstico de 27 años y la más tardía de 75 años. De forma global el diagnóstico de glioblastoma multiforme represento el 55% del total de nuestros pacientes reportados, así mismo la distribución por sexo fue similar reportándose en 7 pacientes del sexo masculino y 6 del sexo femenino. Para astrocitoma anaplásico a edad promedio al diagnóstico fue de 45 años siendo la edad más temprana de presentación a los 20 años de edad y la más tardía a los 78 años, este diagnóstico histopatológico se documento en el 45% del total de nuestros pacientes, y con una importante tendencia para su presentación en el sexo masculino predominantemente (73% de los casos) en comparación al sexo femenino (27%).

Otra de las variables analizadas fue la escala funcional de Karnofsky, en esta valoración encontramos que 18 pacientes (75%) se encontraban en una escala funcional mayor al 80%, un paciente fue valorado con funcionalidad del 70%, cuatro pacientes del 60% y solo un paciente con funcionalidad del 40%; cabe mencionar que este último paciente así como tres pacientes con

escala funcional del 60% no se presentaron a la simulación del tratamiento y por ende no se otorgo tratamiento en estos cuatro casos.

La presentación e inicio de la sintomatología fue documentada en base a la información recabada en el expediente clínico; para el inicio de la sintomatología obtuvimos un promedio de 7.8 meses previos al diagnóstico con rangos que van desde los 2 meses hasta los 24 meses. En tres pacientes el inicio de la sintomatología se presento hasta 24 meses previos al diagnóstico y tratamiento y en dos pacientes más se documento con 12 meses de anticipación al manejo. La sintomatología inicial fue diversa en nuestros pacientes, presentándose más frecuentemente la cefalea en 42% de los pacientes, crisis convulsivas en el 29%, disartria en el 17%, alteraciones en nervios craneales en el 9% e incluso alteraciones en la memoria como sintomatología inicial en el 4%.

Tratamiento quirúrgico

Uno de los factores pronósticos documentados en la literatura mundial es el grado de resección quirúrgica; este se puede clasificar como resección total, cuando se logra la resección del 100% de la tumoración, resección subtotal al resecar más del 90% de la lesión, resección amplia con más del 50% de la lesión reseçada, resección parcial con menos del 50% de la resección y la obtención únicamente de biopsia en casos irresecables o con alta morbilidad y mortalidad para el paciente. En la actualidad se considera como estándar para el tratamiento quirúrgico y con alto impacto pronóstico, la realización al menos de una resección subtotal (>90%), se ha demostrado ampliamente un impacto negativo en pacientes con resección menor al 50% o solo realización de biopsia. Los resultados de nuestro estudio muestran resultados quirúrgicos que llaman la atención ya que en solo el 29% de los pacientes se logro la resección subtotal (8%) o total (21%), y por ende el impacto en los resultados del tratamiento y sobrevida de nuestros pacientes. La resección amplia se logro en el 12.5% de los pacientes, la resección parcial con menos del 50% de resección del tumor se documento en 37.5% de los casos y la realización únicamente de biopsia en el 21% de los casos. En el análisis por subgrupos de acuerdo al grado de resección quirúrgica encontramos una mayor sobrevida en los pacientes con resección total del tumor (n=5), todos ellos vivos hasta la actualidad, dos de ellos con sobrevida actuarial de 14 y 12 meses así como 4, 3 y meses de sobrevida actuarial en los tres pacientes restantes. Cabe destacar que en solo 2 de los pacientes incluidos en este reporte se logro la resección subtotal, uno de estos pacientes con 78 años, el de mayor edad al diagnóstico de la cohorte, y diagnóstico de astrocitoma anaplásico con sobrevida de 3 meses; el segundo paciente con diagnóstico de glioblastoma multiforme y 47 años de edad sin reportar sobrevida pues no se presento a la realización de la simulación del tratamiento, documentándose su defunción. En el subgrupo de resección amplia (n=3), documentamos un paciente con sobrevida de 4 meses y dos pacientes con sobrevida de 10 y 3 meses que continúan en seguimiento hasta la actualidad. El subgrupo de resección parcial (n=9), en donde se encuentran el 37.5% de los pacientes encontramos tres pacientes con sobrevida actuarial de 4, 2 y 2 meses; en un paciente se documento sobrevida de 13 meses y progresión a enfermedad metastásica en 2009; otro paciente con 13 meses de sobrevida y progresión a glioblastoma

multiforme. Cuatro pacientes finados al momento de este estudio, sobrevida de 2 y 1 mes en dos de ellos, un paciente falleció antes de la realización de simulación y en el otro caso se suspendió el tratamiento de radioterapia externa en la fracción 2 y falleció. Para el grupo con obtención únicamente de biopsia (n=5), que incluye el 21% de los pacientes solo se documenta un paciente vivo hasta la actualidad con sobrevida actuarial de 26 meses y sin evidencia de actividad; un paciente con 2 meses de sobrevida y 2 casos con defunción antes de la simulación y un paciente finado durante el curso de radioterapia.

Radioterapia Externa

Respecto al tratamiento con radioterapia externa adyuvante, en nuestro estudio describimos 2 esquemas de tratamiento, ambos con dosis biológica equivalente de 60 Gy. De los 24 pacientes incluidos 50% recibieron tratamiento con fraccionamiento convencional para un total de 60 Gy en 30 fracciones, el otro 50% fue tratado con un esquema hipo fraccionado en dos fases; la primera para 30 Gy en 10 fracciones y una segunda fase donde se otorgaron 20 Gy en 8 fracciones otorgando 3 Gy y 2.5 Gy por fracción respectivamente.

Tratamiento convencional 60 Gy en 30 fracciones: al momento de nuestro estudio, de los doce pacientes que recibieron este esquema ocho se encuentran vivos y cuatro se documento su fallecimiento. El promedio de sobrevida actuarial en este esquema es de 5.5 meses posterior al diagnóstico, con rangos que van de los 2 a los 14 meses. La sobrevida global para los cuatro pacientes fallecidos es en promedio de 2 meses con rangos desde los cero meses hasta cuatro meses; cabe señalar que solo un paciente en este esquema de tratamiento no se inicio tratamiento pues falleció previo a la realización de la simulación del tratamiento.

Tratamiento hipo fraccionado 30 Gy en 10 fracciones + 20 Gy en 8 fracciones: para este esquema de tratamiento, al momento de nuestro estudio documentamos solo tres pacientes vivos y nueve pacientes fallecidos para un total de doce pacientes. Respecto a los 3 pacientes vivos se documento para la sobrevida actuarial un promedio de 13.0 meses con rangos desde los tres hasta los veintiséis meses; cabe destacar que este resultado es debido principalmente a la sobrevida de un paciente con diagnóstico de astrocitoma anaplásico, que hasta la fecha es de 26 meses, para los dos pacientes restantes la sobrevida actuarial es de tres y diez meses. La sobrevida global reportada para los nueve pacientes restantes es en promedio de 2.3 meses con rangos desde los cero hasta los trece meses. Para este esquema solo se documento un paciente son sobrevida global de trece meses, dato que desde luego influye en el promedio general para este esquema de tratamiento.

Al comparar los resultados de estos dos tratamientos y tomando en cuenta que la cohorte es pequeña aunque con una distribución adecuada para su comparación, con 50% de los pacientes en cada modalidad de tratamiento, demostramos que el 75% de los pacientes en el esquema estándar se encuentran vivos al momento del estudio, en comparación con solo 25% de los pacientes en el esquema hipo fraccionado.

Quimioterapia Concomitante

El tratamiento concomitante con quimioterapia es en la actualidad el estándar de tratamiento oncológico en pacientes con glioblastoma multiforme y además en el caso del astrocitoma anaplásico, existe nueva evidencia para incluir el uso de Temozolomida concomitante para el tratamiento estándar de estos pacientes. En nuestro estudio analizamos también la utilización o no de esta modalidad de tratamiento, cabe mencionar que a este respecto, la mayoría de los pacientes no recibieron concomitancia, representando el 62.5% y solo el 37.5% recibieron concomitancia. Este patrón puede explicarse en gran medida a las características sociales y económicas inherentes a la población que recibe atención en nuestra institución.

Un total de nueve pacientes recibieron tratamiento concomitante con Temozolomida, al momento de este reporte, ocho pacientes permanecen vivos, representando el 89% y solo en un caso se documentó su fallecimiento, representando el 11%. La sobrevida actuarial promedio es de 5.5 meses con rangos que van desde los dos hasta los catorce meses. La sobrevida global documentada es de 4 meses. En el análisis de los quince pacientes que no recibieron tratamiento concomitante, encontramos solo tres pacientes vivos al momento de este reporte; interesantemente estos mismos pacientes corresponden con los descritos con sobrevida actuarial de veintiséis, diez y tres meses en la descripción del esquema hipo fraccionado. El promedio de sobrevida actuarial es de 13 meses con rangos de tres hasta veintiséis meses. En el reporte de sobrevida global, el promedio es de 2.2 meses, con rangos desde los cero hasta los trece meses. Es importante destacar que los pacientes con mayor sobrevida para este esquema de tratamiento, cuatro y trece meses se documentó diseminación metastásica y progresión a glioblastoma multiforme respectivamente.

DISCUSION

El presente trabajo busca analizar la experiencia de la Unidad de radioterapia de nuestro Hospital en el tratamiento de los gliomas de alto grado. Sabiendo que el manejo de estos pacientes es multidisciplinario la conjunción entre los neurocirujanos, oncólogos médicos y radio oncólogos es de vital importancia, por lo tanto los resultados reportados aquí pueden ser un precedente importante para normar conductas de tratamiento en busca de mejores resultados en el manejo de nuestros pacientes.

De los veinticuatro pacientes incluidos en este reporte, el 55% de ellos tuvieron en diagnóstico histopatológicos de glioblastoma con una relación hombre – mujer de 1:1; el restante 45% con diagnóstico de astrocitoma anaplásico y relación hombre – mujer de 2.6:1. De forma global para gliomas de alto grado, el promedio de edad al diagnóstico fue de 47.5 años documentándose a los 20 años de edad en la paciente más joven de la serie y hasta los 78 años de edad en el caso más longevo. Específicamente para glioblastoma multiforme, el promedio de edad al diagnóstico fue de 49.7 años y para astrocitoma anaplásico de 45 años de edad.

Respecto al tratamiento quirúrgico es importante mencionar los resultados documentados en nuestra institución, ya que el impacto pronóstico del grado de resección quirúrgica ha sido demostrado en distintos reportes de la literatura mundial. A este respecto documentamos que en solo una tercera parte (29%) de los pacientes se logró resección sub total o total, procedimiento actualmente considerado estándar. Más aún se encontró la realización únicamente de biopsia en un 21% de los pacientes y la realización de una resección menor al 50% de la tumoración en 37.5% de los casos, representando en conjunto el 58.5% de los procedimientos quirúrgicos y evidentemente, tratamientos quirúrgicos considerados insuficientes en la mayoría de los centros oncológicos.

El impacto de la extensión de la resección quirúrgica en este trabajo va acorde a lo reportado en la literatura mundial; los 5 pacientes (100%) con resección total de la lesión se encuentran vivos, mientras que en los 14 casos donde solo se realizó biopsia o resección menor al 50% de la lesión solo documentamos 4 pacientes (28%) vivos hasta la actualidad.

Respecto al tratamiento adyuvante con radioterapia interesantemente documentamos la utilización de dos esquemas distintos, el esquema estándar con 60 Gy en 30 fracciones y un esquema hipo fraccionado en dos fases, 30 Gy en 10 fracciones seguido de 20 Gy en 8 fracciones ambos con equivalencia biológica de 60 Gy de acuerdo al modelo lineal cuadrático. El 50% de los pacientes fue tratado con cada uno de los esquemas mencionados, documentando ocho pacientes vivos (75%) en el esquema estándar y solo 25% de los pacientes vivos en el esquema hipo fraccionado. La sobrevida actuarial promedio en el esquema estándar fue de 5.5 meses y la sobrevida global de 2 meses. Respecto al tratamiento concomitante con Temozolomida la mayoría de los pacientes no recibieron dicho tratamiento (62.5%) mostrando un impacto importante y que debe ser complementado con estudios futuros. De los 9 pacientes que recibieron concomitancia, 8 (89%) están vivos al momento de este reporte con sobrevida actuarial de 5.5 meses.

Es interesante mencionar que respecto a la utilización de quimioterapia concomitante en este grupo aunque pequeño de pacientes, no se documento el uso de esquemas de tratamiento de segunda o tercera línea. La generación de protocolos de tratamiento para estos pacientes y a futuro en base a estas directrices poder valorar los resultados del tratamiento multi modal en nuestra institución.

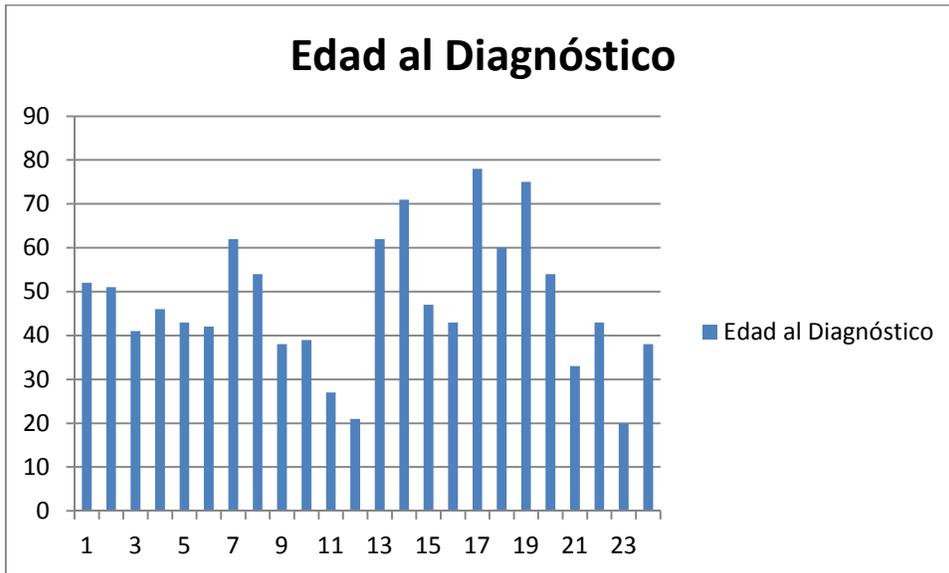
CONCLUSION

Se ha mencionado que el tratamiento actual para los pacientes con diagnóstico de Gliomas de alto grado es eminentemente multimodal. La conjunción de las distintas especialidades que en algún momento de la enfermedad valorarán a los pacientes es indispensable para el manejo óptimo y lograr mejoría en los resultados hasta el momento documentados. Los neurocirujanos, oncólogos médicos y radio oncólogos por igual tienen un papel importante para modificar los resultados a largo plazo en nuestros pacientes.

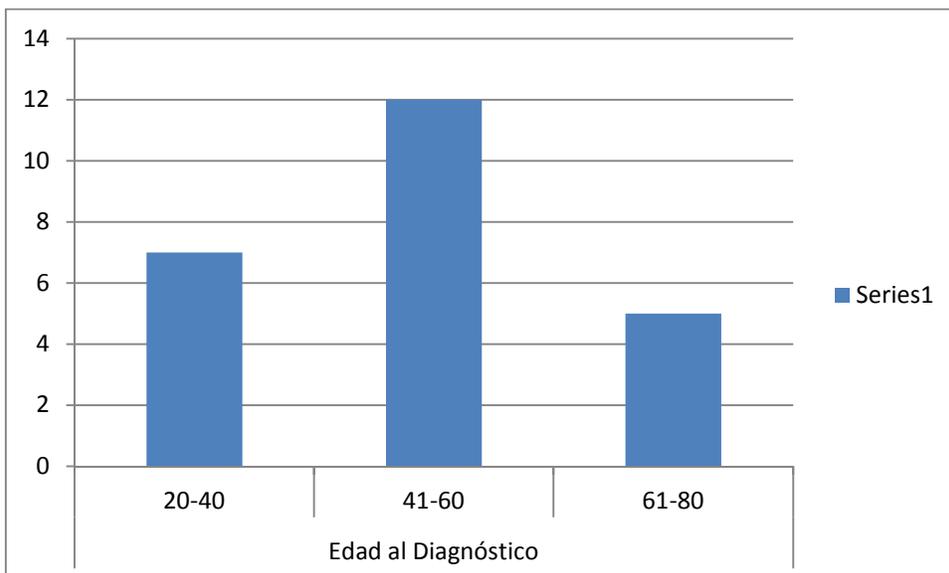
Es necesario conocer la importancia pronostica del grado de resección y los resultados específicos de nuestra institución en vías de mejorar los estándares quirúrgicos y así mejorar el beneficio que podemos otorgar a nuestros pacientes.

La radioterapia y quimioterapia son modalidades de tratamiento en la actualidad considerados como estándar de tratamiento para los gliomas de alto grado; en esta serie en particular se evidencia que la conjunción de estas dos modalidades aún tiene mucho que mejorar. Específicamente respecto a la radioterapia debemos estandarizar los esquemas y dosis de tratamiento, así mismo la conjunción en pro de un tratamiento concomitante con quimioterapia debe ser una meta a corto plazo. Así mismo en cuanto al tratamiento médico debemos generar protocolos de tratamiento con primera y segunda línea de tratamiento, ya que en la heterogeneidad y los factores socio-económicos propios de nuestros pacientes hacen difícil la administración idealmente de Temozolomida.

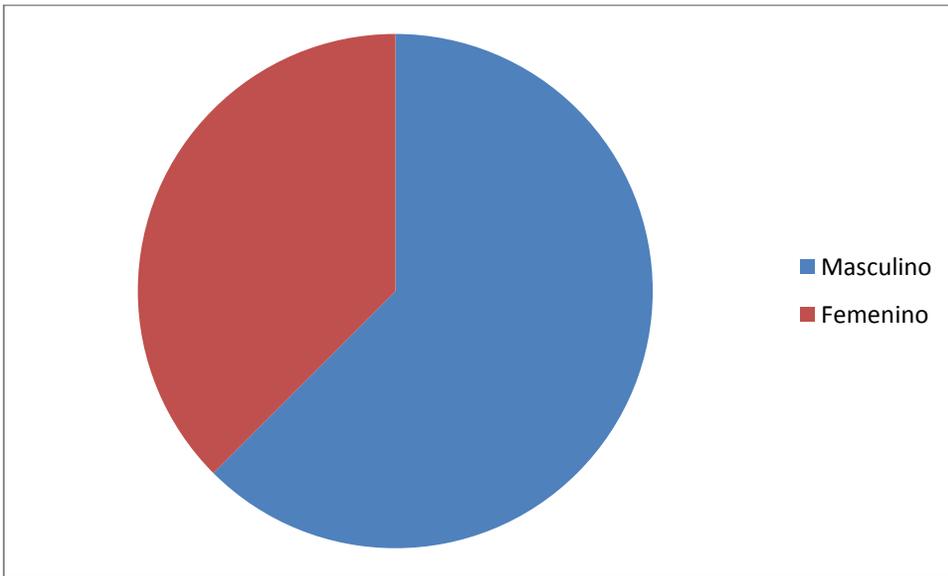
CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES



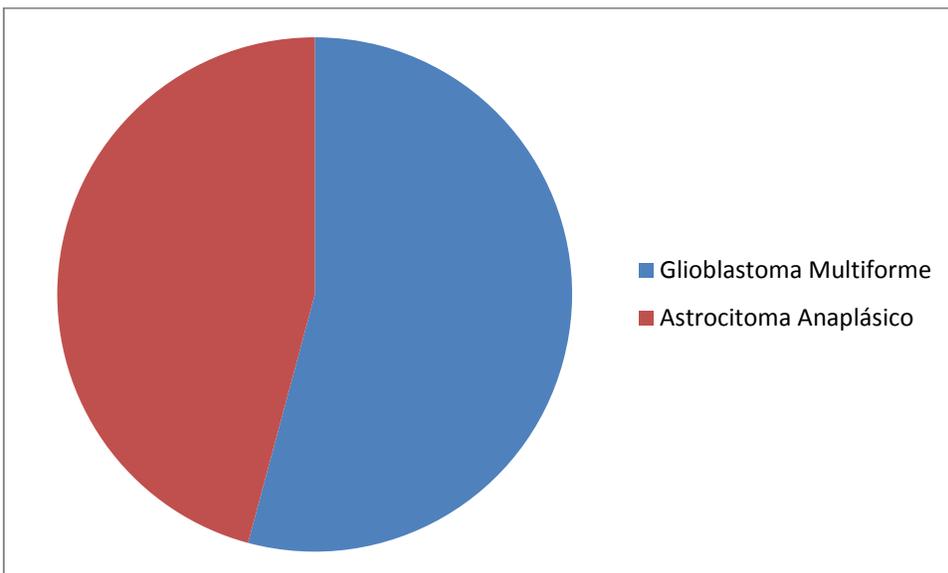
Gráfica 1. Se muestra la edad al momento del diagnóstico de glioma de alto grado para los 24 pacientes analizados, el promedio de edad fue de 47.5. La edad mínima de presentación fue de 20 años y la máxima de 78 años. Específicamente para el diagnóstico de glioblastoma multiforme el promedio de edad al diagnóstico fue de 49.7 años con rangos desde 27 hasta 75 años de edad y para astrocitoma anaplásico el promedio de edad fue de 45 años, con rangos desde los 20 hasta 78 años.



Gráfica 2. Se muestra los grupos de edad de los pacientes, divididos con rangos de 20-40 años, 41-60 años y 61-80 años de edad. El grupo entre los 41 y 60 años de edad represento el 50% de nuestra muestra seguido de un 29% para el grupo de 20 a 40 años y 21% para el grupo de 61-80 años de edad.

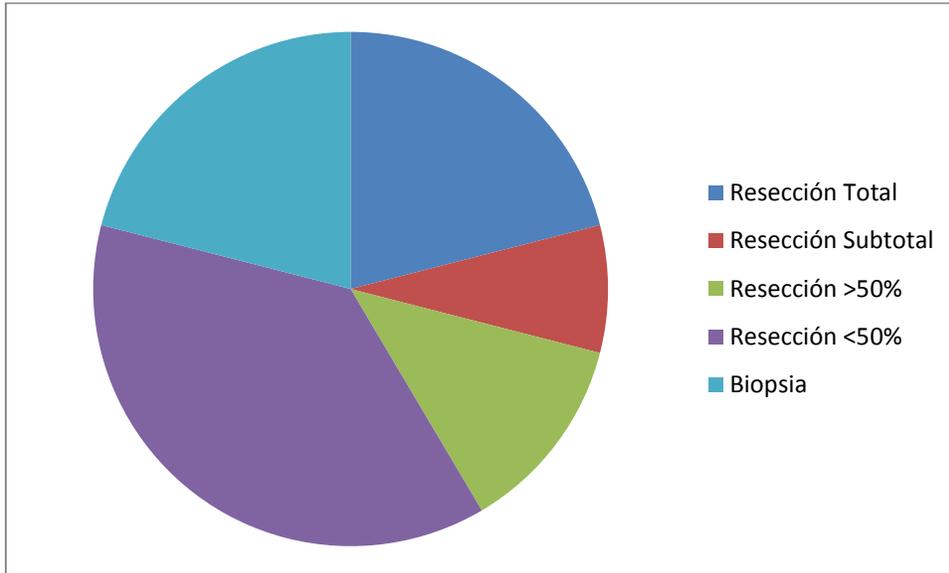


Gráfica 3. Distribución por sexos. El 62.5% de los pacientes con diagnóstico de gliomas de alto grado fueron del sexo masculino (15 pacientes), el sexo femenino represento el 37.5% de la muestra (9 pacientes).

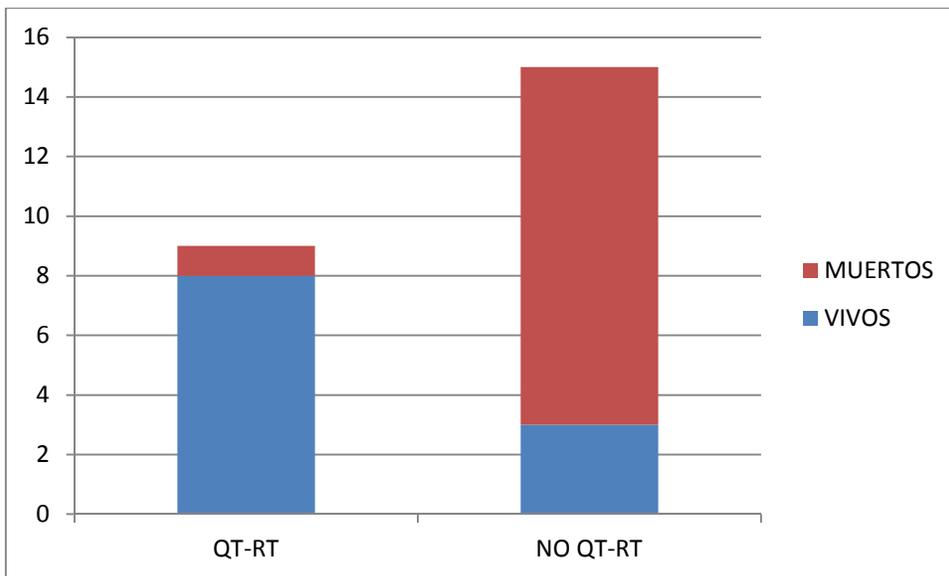


Gráfica 4. Se presenta la distribución por diagnóstico histopatológico específico, el glioblastoma multiforme represento el 55% de los casos (13 pacientes) mientras que el astrocitoma anaplásico represento el 45% de estos (11 pacientes).

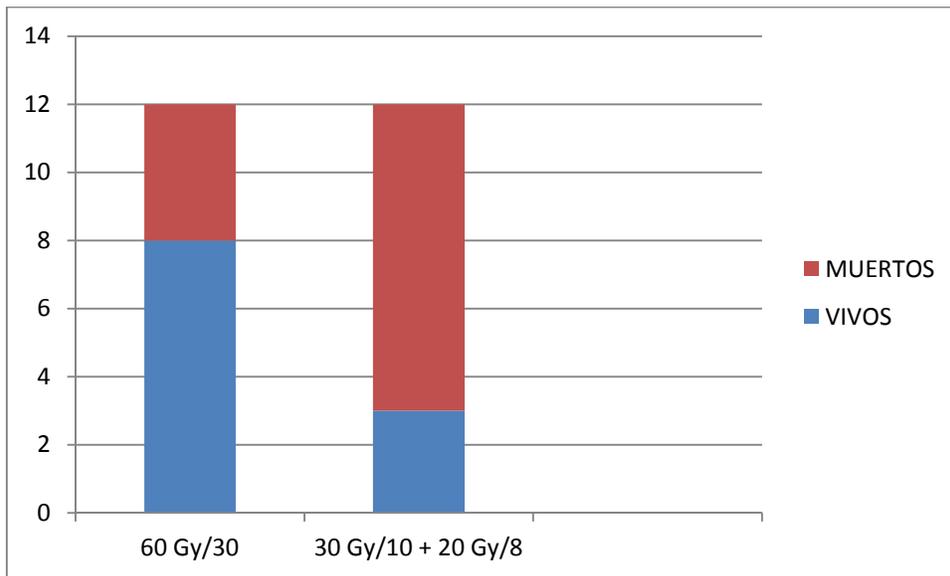
CARACTERÍSTICAS DEL TRATAMIENTO



Gráfica 5. Características de la resección quirúrgica. La resección total fue posible en el 21% del total de pacientes, la resección subtotal solo en el 8%, estos dos son los procedimientos quirúrgicos considerados óptimos en el manejo de los gliomas de alto grado; la resección de más del 50% del tumor se logró en 12.5% de los pacientes, la resección menor al 50% se documentó en 37.5% del total y la toma de biopsia en 21%.

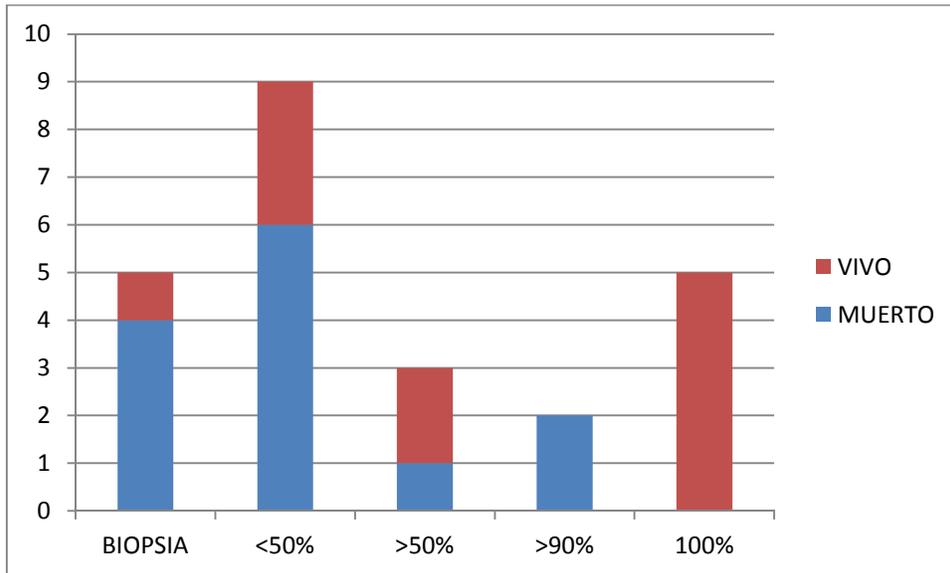


Gráfica 6. Tratamiento concomitante con Temozolomida. En esta serie, el 62.5% de los pacientes no recibió tratamiento concomitante con Temozolomida (15 pacientes), de este grupo, solo 3 pacientes se reportan vivos al momento del estudio. La concomitancia fue documentada en el 37.5% de los casos (9 pacientes), solo se documentó una defunción dentro de este grupo al momento del estudio.

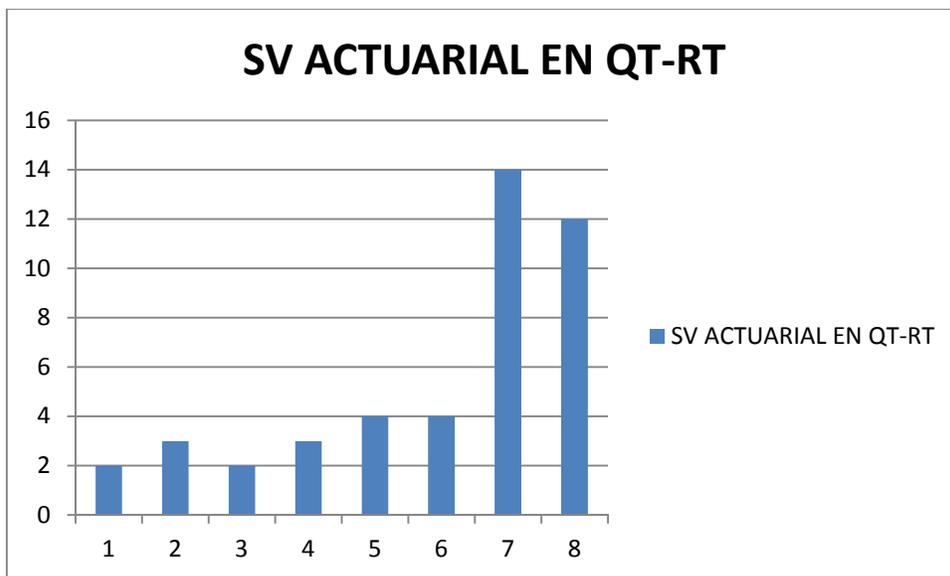


Gráfica 7. Esquemas de tratamiento con radioterapia externa. Se documentaron 2 esquemas de tratamiento con RTE, 12 pacientes tratados con cada esquema y en la gráfica se evidencia mejor resultado del tratamiento al utilizar 60 Gy en 30 fracciones, documentando 8 pacientes vivos al momento del estudio.

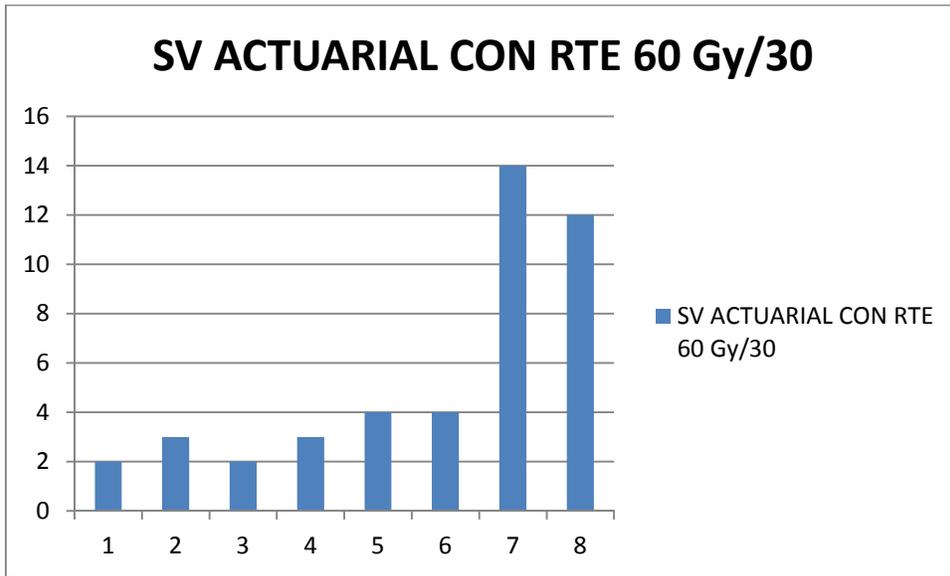
SOBREVIDA



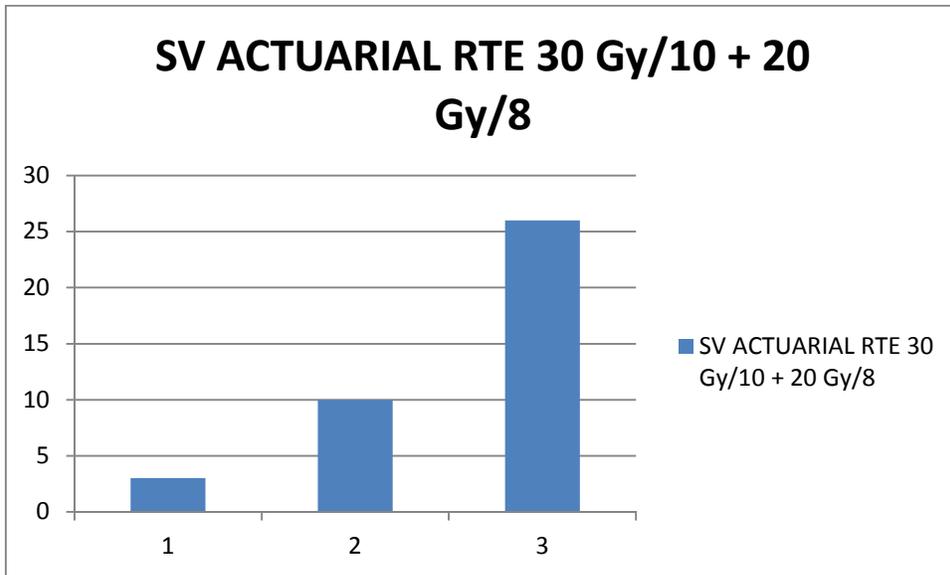
Gráfica 8. Sobrevida de acuerdo al grado de la resección quirúrgica.



Gráfica 9. Sobrevida actuarial en tratamiento concomitante con Temozolomida. Se grafican los 8 pacientes vivos al momento del estudio en quienes se otorgo concomitancia. El promedio de supervivida fue de 5.5 meses con rangos desde los 2 a 14 meses.



Gráfica 10. Sobrevida en tratamiento con radioterapia externa, 60 Gy en 30 fracciones. Se documentaron 8 pacientes vivos al momento del estudio, el promedio de sobrevida fue de 5.5 meses con rangos de 2 hasta 14 meses.



Gráfica 11. Sobrevida en tratamiento con radioterapia externa 2 fases. Se documentaron 3 pacientes vivos al momento del estudio para este esquema de tratamiento, el promedio de sobrevida fue de 13 meses con rangos desde los 3 hasta 26 meses.

BIBLIOGRAFIA

1. Wen PY, Kesari S. Malignant gliomas in adults. *N Engl J Med.* 2008;359:492–507.
2. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2004–2006. Chicago: Central Brain Tumor Registry of the United States (CBTRUS); 2010.
3. Ron E, Modan B, Boice JD Jr et al. Tumors of the brain and nervous system after radiotherapy in childhood. *N Engl J Med.* 1988;319:1033–39.
4. Bondy ML, Scheurer ME, Malmer B et al. Brain tumor epidemiology: consensus from the Brain Tumor Epidemiology Consortium. *Cancer* 2008;113:1953–68.
5. Liu Y, Shete S, Hosking FJ et al. New insights into susceptibility to glioma. *Arch Neurol.* 2010;67:275–78.
6. Myung SK, Ju W, McDonnell DD et al. Mobile phone use and risk of tumors: a metaanalysis. *J Clin Oncol.* 2009;27:5565–72.
7. Deltour I, Johansen C, Auvinen A et al. Time trends in brain tumor incidence rates in Denmark, Finland, Norway, and Sweden, 1974–2003. *J Natl Cancer Inst.* 2009; 101:1721–24.
8. Houillier C, Lejeune J, Benouaich-Amiel A et al. Prognostic impact of molecular markers in a series of 220 primary glioblastomas. *Cancer* 2006;106:2218–23.
9. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000;100:57–70.
10. Furnari FB, Fenton T, Bachoo RM et al. Malignant astrocytic glioma: genetics, biology and paths to treatment. *Genes Dev.* 2007;21:2683–710.
11. Parsons DW, Jones S, Zhang X et al. An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme. *Science* 2008;321::1807–12.
12. The Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive genomic characterization defines human glioblastoma genes and core pathways. *Nature* 2008;455:1061–68.
13. Kleihues P, Ohgaki H. Primary and secondary glioblastomas: from concept to clinical diagnosis. *Neuro-oncol* 1999;1:44–51.
14. Yan H, Parsons DW, Jin G et al. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med.* 2009;360:765–73.
15. Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg.* 2001;95:190–98.

16. McGirt MJ, Chaichana KL, Gathinji M et al. Independent association of extent of resection with survival in patients with malignant brain astrocytoma. *J Neurosurg.* 2009; 110:156–62.
17. Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T et al. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicenter phase III trial. *Lancet Oncol.* 2006;7:392–401.
18. Pichlmeier U, Bink A, Schackert G, Stummer W. ALA Glioma Study Group. Resection and survival in glioblastoma multiforme: an RTOG recursive partitioning analysis of ALA study patients. *Neuro-oncol* 2008;10:1025–34.
19. Wallner KE, Galicich JH, Krol G, Arbit E, Malkin MG. Patterns of failure following treatment for glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1989;16:1405–09.
20. Westphal M, Hilt DC, Bortey E et al. A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma. *Neuro-oncol* 2003;5:79–88.
21. Westphal M, Ram Z, Riddle V, Hilt D, Bortey E. On behalf of the Executive Committee of the Gliadel Study Group. Gliadel wafer in initial surgery for malignant glioma: long-term follow-up of a multicenter controlled trial. *Acta Neurochir (Wien).* 2006;148:269–75.
22. Affronti ML, Heery CR, Herndon JE 2nd et al. Overall survival of newly diagnosed glioblastoma patients receiving carmustine wafers followed by radiation and concurrent temozolomide plus rotational multiagent chemotherapy. *Cancer* 2009;115:3501–11.
23. McGirt MJ, Than KD, Weingart JD et al. Gliadel (BCNU) wafer plus concomitant temozolomide therapy after primary resection of glioblastoma multiforme. *J Neurosurg.* 2009;110:583–88.
24. Blumenthal DT, Won M, Mehta MP et al. Short delay in initiation of radiotherapy may not affect outcome of patients with glioblastoma: a secondary analysis from the Radiation Therapy Oncology Group Database. *J Clin Oncol.* 2009;27:733–39.
25. Lai R, Hershman DL, Doan T, Neugut AI. The timing of cranial radiation in elderly patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme. *Neuro-oncol* 2010;12:190–98.
26. Souhami L, Seiferheld W, Brachman D et al. Randomized comparison of stereotactic radiosurgery followed by conventional radiotherapy with carmustine to conventional radiotherapy with carmustine for patients with glioblastoma multiforme: report of Radiation Therapy Oncology Group 93-05 protocol. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;60:853–60.
27. Stewart LA. Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and metaanalysis of individual patient data from 12 randomised trials. *Lancet* 2002;359:1011–18.

28. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med*. 2005;352:987–96.
29. Taphoorn MJ, Stupp R, Coens C et al. Health-related quality of life in patients with glioblastoma: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2005;6:937–44.
30. Wick W, Hartmann C, Engel C et al. NOA-04 randomized phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with procarbazine, lomustine, and vincristine or temozolomide. *J Clin Oncol*. 2009;27:5874–80.
31. Mutter N, Stupp R. Temozolomide: a milestone in neuro-oncology and beyond?. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2006;6:1187–204.
32. Yung WK, Prados MD, Yaya-Tur R et al. Multicenter phase II trial of temozolomide in patients with anaplastic astrocytoma or anaplastic oligoastrocytoma at first relapse. Temodal Brain Tumor Group. *J Clin Oncol*. 1999;17:2762–71.
33. Yung WK, Albright RE, Olson J et al. A phase II study of temozolomide vs. procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Br J Cancer*. 2000;83:588–93. – alkylguanineDNA alkyltransferase analysis and response to Temodal in newly diagnosed malignant glioma. *J Clin Oncol*. 1998;16:3851–57.
34. Friedman HS, McLendon RE, Kerby T et al. DNA mismatch repair and O 6-alkylguanineDNA alkyltransferase analysis and response to Temodal in newly diagnosed malignant glioma. *J Clin Oncol*. 1998;16:3851–57.
35. Stupp R, Dietrich PY, Ostermann Kraljevic S et al. Promising survival for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme treated with concomitant radiation plus temozolomide followed by adjuvant temozolomide. *J Clin Oncol*. 2002;20:1375–82.
36. Athanassiou H, Synodinou M, Maragoudakis E et al. Randomized phase II study of temozolomide and radiotherapy compared with radiotherapy alone in newly diagnosed glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol*. 2005;23:2372–77.
37. Stupp R, Hegi ME, Mason WP et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol*. 2009;10:459–66.
38. Esteller M. Epigenetics in cancer. *N Engl J Med*. 2008;358:1148–59.
39. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med*. 2005;352:997–1003.
40. Rivera AL, Pelloski CE, Gilbert MR et al. MGMT promoter methylation is predictive of response to radiotherapy and prognostic in the absence of adjuvant alkylating chemotherapy for glioblastoma. *Neuro-oncol* 2010;12:116–21.

41. Carson KA, Grossman SA, Fisher JD, Shaw EG. Prognostic factors for survival in adult patients with recurrent glioma enrolled onto the new approaches to brain tumor therapy CNS consortium phase I and II clinical trials. *J Clin Oncol.* 2007;25:2601–06.
42. Barnholtz-Sloan JS, Williams VL, Maldonado JL et al. Patterns of care and outcomes among elderly individuals with primary malignant astrocytoma. *J Neurosurg.* 2008;108:642–48.
43. Keime-Guibert F, Chinot O, Taillandier L et al. Radiotherapy for glioblastoma in the elderly. *N Engl J Med.* 2007;356:1527–35.
44. Roa W, Brasher PM, Bauman G et al. Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol.* 2004;22:1583–88.
45. Glantz M, Chamberlain M, Liu Q, Litofsky NS, Recht LD. Temozolomide as an alternative to irradiation for elderly patients with newly diagnosed malignant gliomas. *Cancer* 2003;97:2262–66.
46. Laigle-Donadey F, Figarella-Branger D, Chinot O et al. Up-front temozolomide in elderly patients with glioblastoma. *J Neurooncol.* 2010 Jan 8.
47. Combs SE, Wagner J, Bischof M et al. Postoperative treatment of primary glioblastoma multiforme with radiation and concomitant temozolomide in elderly patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;70:987–92.
48. Kimple RJ, Grabowski S, Papez M, Collichio F, Ewend MG, Morris DE. Concurrent temozolomide and radiation, a reasonable option for elderly patients with glioblastoma multiforme?. *Am J Clin Oncol.* 2009 Oct 9.
49. Brandes AA, Franceschi E, Tosoni A et al. Temozolomide concomitant and adjuvant to radiotherapy in elderly patients with glioblastoma: correlation with MGMT promoter methylation status. *Cancer* 2009;115:3512–18.
50. Brandsma D, Stalpers L, Taal W, Sminia P, van den Bent MJ. Clinical features, mechanisms, and management of pseudoprogression in malignant gliomas. *Lancet Oncol.* 2008;9: 453–61.
51. de Wit MC, de Bruin HG, Eijkenboom W, Sillevs Smitt PA, van den Bent MJ. Immediate post-radiotherapy changes in malignant glioma can mimic tumor progression. *Neurology* 2004;63:535–37.
52. Taal W, Brandsma D, de Bruin HG et al. Incidence of early pseudo-progression in a cohort of malignant glioma patients treated with chemoradiation with temozolomide. *Cancer* 2008;113:405–10.
53. Brandes AA, Franceschi E, Tosoni A et al. MGMT promoter methylation status can predict the incidence and outcome of pseudoprogression after concomitant radiochemotherapy in newly diagnosed glioblastoma patients. *J Clin Oncol.* 2008;26:2192–97.

54. Gerstner ER, McNamara MB, Norden AD, Lafrankie D, Wen PY. Effect of adding temozolomide to radiation therapy on the incidence of pseudo-progression. *J Neurooncol.* 2009;94:97–101.
55. Hollingworth W, Medina LS, Lenkinski RE et al. A systematic literature review of magnetic resonance spectroscopy for the characterization of brain tumors. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2006;27:1404–11.
56. Asao C, Korogi Y, Kitajima M et al. Diffusion-weighted imaging of radiation-induced brain injury for differentiation from tumor recurrence. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2005;26:1455–60.
57. Chen W. Clinical applications of PET in brain tumors. *J Nucl Med.* 2007;48:1468–81.
58. Wong ET, Hess KR, Gleason MJ et al. Outcomes and prognostic factors in recurrent glioma patients enrolled onto phase II clinical trials. *J Clin Oncol.* 1999;17:2572–78.
59. Ballman KV, Buckner JC, Brown PD et al. The relationship between six-month progression-free survival and 12-month overall survival end points for phase II trials in patients with glioblastoma multiforme. *Neuro-oncol* 2007;9:29–38.
60. Lamborn KR, Yung WK, Chang SM et al. Progression-free survival: An important end point in evaluating therapy for recurrent high-grade gliomas. *Neuro-oncol* 2008;10:162–70.
61. Butowski NA, Sneed PK, Chang SM. Diagnosis and treatment of recurrent high-grade astrocytoma. *J Clin Oncol.* 2006;24:1273–80.
62. Barker FG 2nd, Chang SM, Gutin PH et al. Survival and functional status after resection of recurrent glioblastoma multiforme. *Neurosurgery* 1998;42:709–20.
63. Guyotat J, Signorelli F, Frappaz D, Madarassy G, Ricci AC, Bret P. Is reoperation for recurrence of glioblastoma justified?. *Oncol Rep.* 2000;7 4:899–904.
64. Keles GE, Lamborn KR, Chang SM, Prados MD, Berger MS. Volume of residual disease as a predictor of outcome in adult patients with recurrent supratentorial glioblastomas multiforme who are undergoing chemotherapy. *J Neurosurg.* 2004;100:41–46.
65. Clarke J, Butowski N, Chang S. Recent advances in therapy for glioblastoma. *Arch Neurol.* 2010;67:279–83.
66. Brem H, Piantadosi S, Burger PC et al. Placebo-controlled trial of safety and efficacy of intraoperative controlled delivery by biodegradable polymers of chemotherapy for recurrent gliomas. The Polymer-Brain Tumor Treatment Group. *Lancet* 1995;345:1008–12.
67. Metellus P, Coulibaly B, Nanni I et al. Prognostic impact of O 6-methylguanine-DNA methyltransferase silencing in patients with recurrent glioblastoma multiforme who undergo surgery and carmustine wafer implantation: a prospective patient cohort. *Cancer* 2009;115:4783–94.

68. Weingart J, Grossman ST, Carson KA, Fisher JD, Delaney SM, Rosenblum ML et al. Phase I trial of Polifeprosan 20 with carmustine implant plus continuous infusion of intravenous O6-benzylguanine in adults with recurrent malignant glioma: new approaches to brain tumor therapy CNS Consortium Trial. *J Clin Oncol*. 2007;25:399–404.
69. Quinn JA, Jiang SX, Carter J et al. Phase II trial of Gliadel plus O6-benzylguanine in adults with recurrent glioblastoma multiforme. *Clin Cancer Res*. 2009;15:1064–68.
70. Vogelbaum MA. Convection enhanced delivery for treating brain tumors and selected neurological disorders: symposium review. *J Neurooncol*. 2007;83:97–109.
71. Kunwar S, Prados MD, Chang SM et al. Direct intracerebral delivery of cintredekin besudotox (IL13-PE38QQR) in recurrent malignant glioma: a report by the Cintredekin Besudotox Intraparenchymal Study Group. *J Clin Oncol*. 2007;25:837–44.
72. Sampson JH, Archer G, Pedain C et al. Poor drug distribution as a possible explanation for the results of the PRECISE trial. *J Neurosurg*. 2009 Dec 18.
73. Bauman GS, Sneed PK, Wara WM et al. Reirradiation of primary CNS tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996;36:433–41.
74. Gutin PH, Iwamoto FM, Beal K et al. Safety and efficacy of bevacizumab with hypofractionated stereotactic irradiation for recurrent malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;75:156–63.
75. Reardon DA, Akabani G, Coleman RE et al. Salvage radioimmunotherapy with murine iodine-131-labeled antitenascin monoclonal antibody 81C6 for patients with recurrent primary and metastatic malignant brain tumors: phase II study results. *J Clin Oncol*. 2006;24:115–22.
76. Reardon DA, Akabani G, Coleman RE et al. Phase II trial of murine (131)I-labeled antitenascin monoclonal antibody 81C6 administered into surgically created resection cavities of patients with newly diagnosed malignant gliomas. *J Clin Oncol*. 2002;20:1389–97.
77. Brandes AA, Tosoni A, Cavallo G et al. Temozolomide 3 weeks on and 1 week off as first line therapy for recurrent glioblastoma: phase II study from Gruppo Italiano Cooperativo di Neuro-oncologia (GICNO). *Br J Cancer*. 2006;95:1155–60.
78. Sathornsumetee S, Rich JN. Designer therapies for glioblastoma multiforme. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1142:108–32.
79. Mathieu V, De Nève N, Le Mercier M et al. Combining bevacizumab with temozolomide increases the antitumor efficacy of temozolomide in a human glioblastoma orthotopic xenograft model. *Neoplasia* 2008;10:1383–92.
80. Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE 2nd et al. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol*. 2007;25:4722–29.