



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

MANEJO CON RADIOCIRUGÍA ESTEREOTÁXICA EN GLIOMAS DE BAJO GRADO: EXPERIENCIA EN EL SERVICIO DE RADIO ONCOLOGÍA DE LA UNIDAD DE ALTA ESPECIALIDAD CENTRO MÉDICO DE OCCIDENTE DEL INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

TESIS

PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN RADIO ONCOLOGÍA

PRESENTA

DR. FELIX SANTIAGO GÓMEZ

ASESORES

DR. LUIS HÉCTOR BAYARDO LÓPEZ

DR. MARIO ENRIQUEZ BARRERA

MÉXICO, D.F

MARZO 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

MANEJO CON RADIOCIRUGÍA ESTEREOTÁXICA EN GLIOMAS DE BAJO GRADO: EXPERIENCIA EN EL SERVICIO DE RADIO ONCOLOGÍA DE LA UNIDAD DE ALTA ESPECIALIDAD CENTRO MÉDICO DE OCCIDENTE DEL INSTITUTO MÉXICANO DEL SEGURO SOCIAL

TESIS

PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN RADIO ONCOLOGÍA

PRESENTA

DR. FELIX SANTIAGO GÓMEZ

ASESORES

DR. LUIS HÉCTOR BAYARDO LÓPEZ

DR. MARIO ENRÍQUEZ BARRERA

MÉXICO, D.F

MARZO 2013

Tutores y Asesores de Tesis.

Dr. Luis Héctor Bayardo López

Jefe del servicio de radioterapia del hospital centro médico de occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Dr. Mario Enríquez Barrera

Jefe del servicio de radioterapia del hospital general de México, Secretaría de Salud.

Colaboración.

Dr. en C. Cesar Eduardo Monterrubio Iedezma

Investigador adjunto departamento de genética y genotoxicidad y biomonitorio, Instituto de genética humana, centro universitario de ciencias de la salud. Guadalajara Jalisco, México.

Epidemiólogo. José Agustín Carillo Rodríguez

Hospital centro médico de occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social.

INDICE

Resumen -----	6
Introducción	
Antecedentes científicos -----	7
Diseño experimental y tipo de estudio -----	16
Justificación -----	17
Objetivos -----	18
Metodología -----	19
Universo de trabajo -----	
Tamaño de la muestra-----	
Criterios de inclusión-----	
Criterios de no inclusión -----	
Recolección de datos-----	
Concentración de datos-----	
Validación y análisis de datos-----	
Presentación de resultados-----	
Aspectos éticos-----	
Ámbito Geográfico-----	

<u>Resultados</u> -----	24
<u>Discusión</u> -----	35
<u>Conclusiones</u> -----	38
<u>Bibliografía</u> -----	39

RESUMEN

Referirse a “tumores cerebrales” implica una vasta diversidad en cuanto a neoplasias malignas del sistema nervioso central, por mencionar los tumores malignos cuyo origen reside del mismo parénquima cerebral, tumores catalogados de bajo grado originados estos de las meninges o glándula pituitaria.

La clasificación más básica de los tumores intracraneales reside en el origen mismo de la tumoración es decir: si las lesiones primarias son de origen intracraneal o si son de origen metastásico; por la estructura de la que derivan si es el tejido de sostén “glia”, parénquima cerebral, las meninges, la región pineal, pituitaria o la base del cráneo.

Ahora bien una gran mayoría de los tumores primarios intracraneales derivan del mismo parénquima cerebral y lo hacen de las células de soporte “glia” astrocitos y oligodendrocitos cuyo origen en conjunto se considera neuroepitelial; los gliomas de bajo grado son responsables de cerca del 10% de todas las neoplasias intracraneales primarias en la población adulta.

ANTECEDENTES CIENTIFICOS

Históricamente los gliomas de bajo grado han sido considerados un grupo homogéneo de neoplasias asociadas entre sí por su curso benigno y favorable, sin embargo actualmente se les reconoce como un grupo diverso y heterogéneo, la Organización Mundial De La Salud a publicado la clasificación dividiéndola en cuatro grados y basándose en diversas características: histopatológicas, de comportamiento, curso y agresividad clínica; reconociendo a los gliomas de bajo grado como tumores astrocítico y clasificándolos según la tabla presentada:

Gliomas debajo grado, clasificación según la WHO (World Health Organization)	
Tipo	WHO grado
Tumores astrocíticos	
Astrocitomas subependimales de células gigantes	I
Astrocitomas pilocíticos	I
Xantastrocitomas pleomorficos	I
Astrocitoma pilomixoide	II
Astrocitoma difuso	II
Tumores oligodendrogliales	
Oligodendrogliomas	II
Tumores oligoastrocíticos	
Oligoastrocitomas	II

Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al: The WHO classification of tumors of the central nervous system. Acta Neuropathol 114(2):97-109,2007.

Tabla 1. Clasificación de los gliomas de bajo grado según la WHO.

El grado según la última clasificación de la Organización mundial de la salud hace referencia a, Grado I: lesiones con bajo potencial de proliferación y una alta posibilidad de cura posterior al tratamiento quirúrgico, Grado II: neoplasias infiltrantes, recurrencias comunes con tendencia a progresión a un grado mayor de malignidad a pesar de su bajo nivel de proliferación.

Los astrocitomas de bajo grado (WHO II) de infiltración difusa son los más comunes, dando cuenta de hasta el 70 % de las presentaciones de gliomas de bajo grado e incluyen a las variedades: fibrilar, protoplasmático y gemistocítico; pudiendo presentar incidencias de transformación anaplásica hasta en el 79%.

Los astrocitomas pilocíticos (WHO I) comprenden casi el porcentaje restante de neoplasias gliales de bajo grado, por lo general bien circunscritos y transformación anaplásica rara, típicamente ocurren en niños o jóvenes, de localización frecuente en cerebelo, vía óptica, hipotálamo-tercer ventrículo y hemisferios cerebrales; siendo el tumor primario cerebral más frecuente en pacientes con neurofibromatosis 1, la sobrevida a 10 años es de 80% independiente de la localización anatómica y se eleva a casi 100% cuando se logra una resección completa; la radioterapia en estos pacientes se reserva en escenarios de recurrencia, pacientes sintomáticos sub-resecados o irresecables, mediante campo localizado, margen de 4-5mm de preferencia IGRT, dosis moderada de 45-54 Gy.

Los xantoastrocitomas pleomórficos ocurren principalmente en niños y adultos jóvenes quienes debutan con crisis epilépticas, por localización es más frecuente en corteza cerebral (lóbulos temporales) con frecuencia muestran un curso indolente a pesar de su pleomorfismo; las recomendaciones de tratamiento dependen del grado del componente astrocítico y de la extensión de la resección, siendo la observación una alternativa en resecciones completas de xantoastrocitomas de componente difuso (WHO II).

Gangliogliomas consisten de una mezcla de células de origen neuronal y glial “astrocítico”, ocurren principalmente en niños o dentro las tres primeras décadas de la vida, se localizan con mayor frecuencia supratentoriales temporales, su tratamiento al igual que el xantoastrocitoma dependerá de la extensión resecada y del componente glial.

Astrocitomas subependimales de células gigantes, ocurren en pacientes con esclerosis tuberosa, principalmente en las primeras dos décadas de la vida, su asiento anatómico es principalmente en la región intraventricular o paraventricular, el patrón de tratamiento es similar al de un astrocitoma pilocítico, resección completa se considera curativa y la radiación se reserva para pacientes sintomáticos o que presenten progresión.

Etiología y Epidemiología.

Al momento no se han precisado factores etiológicos concretos que muestren asociación solida con el desarrollo de gliomas de bajo grado; sin embargo la susceptibilidad genética es patente en el hecho de una incidencia mayor en linajes familiares con alteraciones del tipo enfermedad de von Recklinghausen (neurofibromatosis Tipo I) y neurofibromatosis tipo 2.

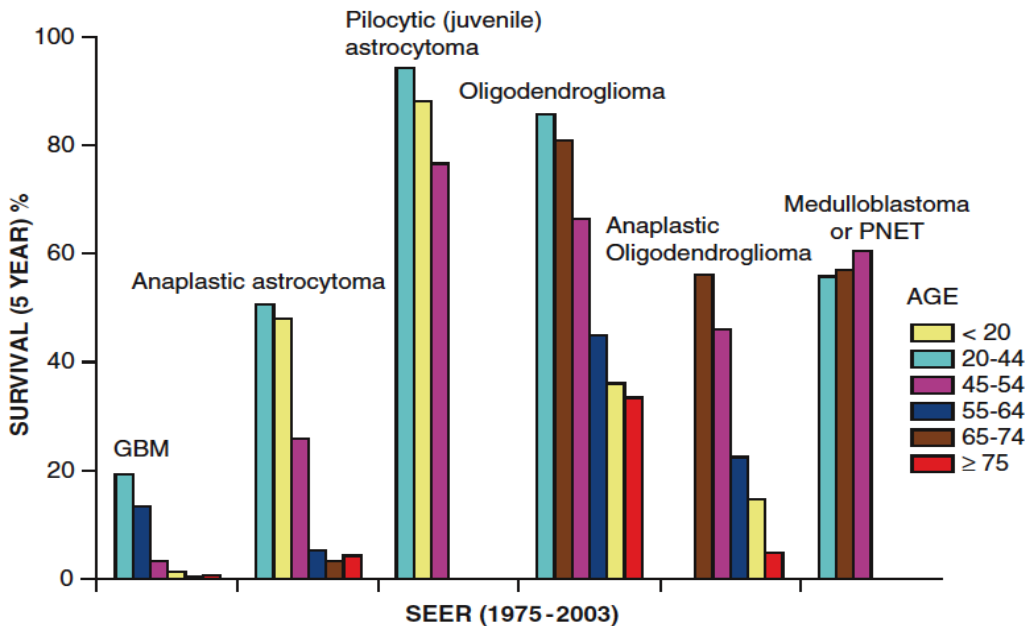


Gráfico 1. Tomado de, Basic Radiation Oncology 2011,(SEER; Surveillance, Epidemiology and End Results)

Los gliomas de bajo grado tienen una incidencia frecuente en los 20's, 30's, 40's con una media a los 37 años, sin embargo existen reportes de presentación en extremos de la vida como 7 meses y 78 años, la frecuencia por genero se inclina con mayor proporción a hombre 1.4:1.

El pronostico en lo referente a sobrevida cuando se le relaciona a la presentación clínica a mostrado asociaciones significativas en los distintos análisis estadísticos, por mencionar: Edad, genero, síntomas, signos y función neurológica; y de estos la edad se ha encontrado como el mejor factor predictor de sobrevida beneficiando la edad pediátrica sobre adultos y dentro de los adultos los menores de 40 años mejor que los que cuentan con mayor edad.

Características Biológicas y Biología Molecular.

La tendencia médica actual similar a la corriente observada en otras neoplasias apunta en la dirección de encontrar características biológicas y moleculares cuya definición redunden en mejoras terapéuticas y/o como factores pronóstico por ello la investigación en ese rubro se ha incrementado y es a partir de los noventa en lo referente a estudios de proliferación celular, genética y biología molecular.

Respecto a proliferación celular los marcadores Ki-67 han demostrado que la presencia de valores aumentados van de la mano con incremento en el grado de malignidad, encontrando que el índice Ki-67 / MIB-1 es de utilidad para diferenciar astrocitomas difusos (WHO Grado II) de astrocitomas anaplásicos (WHO Grado III) y Glioblastomas multiformes y como factor pronóstico, sin embargo su uso aun no se ha vuelto rutinario.

La investigación genética de estas tumoraciones ha permitido detectar cambios específicos tales como 50-60% de los astrocitomas tienen mutaciones de P53 y los oligodendrogliomas de bajo grado presentan perdidas de 1p/19q con genotipo translocación no balanceada $t(1:19(p10:q10))$, siendo ambas en su presentación mutuamente excluyentes por lo que a nivel molecular podría servir como elemento diferenciador respecto de linaje; Un campo actual en investigación es el relacionado a mutaciones (genes de isocitrato deshidrogenasa) enzimas que participan en el ciclo del ácido cítrico conocidas como IDH1 y que se presentan hasta 80% de los gliomas de bajo grado.

En cuanto a los cambios respecto a tratamiento derivado de hallazgos moleculares podemos mencionar que la metilación en la región promotora del gen metil guanin DNA metil transferasa (MGMT, enzima reparadora del DNA que remueve grupos alquilantes) se ha observado entre un 40-95% de los tumores de bajo grado y asociado a un aumento de la sobrevida y su importancia como predictor de respuesta al tratamiento con el uso en diversos escenarios de temozolamida.

Presentación Clínica

Dentro la variedad de síntomas posibles no existe alguno patognomónico de los gliomas, los pacientes pueden cursar con alguna combinación de crisis convulsiva, cefalea de moderada a severa intensidad, déficits neurológicos varios (agudeza visual, cambios de la personalidad, estado de conciencia), náusea, vómito esto dependiendo de el tamaño tumoral y su localización.

El síntoma más común encontrado en los gliomas de bajo grado es la presentación de crisis convulsivas (con predilección de la variedad focal sobre las generalizadas) hasta en dos terceras parte de los pacientes.

Aunque menos del 6% de las crisis convulsivas de novo tienen su origen en tumores intracraneales, al menos 50% de los tumores supratentoriales las presentaran; convirtiéndose de los hallazgos clínicos más comunes.

La cefalea es un síntoma común a muchos tumores intracraneales derivados de condiciones inflamatorias o aumento de la presión intracraneal presenta características típicas: de predominio matutino, generalmente asociada a diversos y variados déficits neurológicos, periodos de exacerbación asociados a vómito y se ha presentado hasta en una tercera parte de los pacientes con gliomas de bajo grado.

Sintomatología diversa debida a el aumento de la presión intracraneana secundaria a invasión tumoral, hidrocefalia obstructiva (según la localización), secreciones tumorales, hemorragia o isquemia cerebral secundaria

De acorde a la zona cerebral involucrada es como se pueden esperar los hallazgos cénicos; en los tumores frontales los cambios en la personalidad,

perdida de la iniciativa, abulia son preponderantes, mientras que en la enfermedad bi frontral conocida como “butterfly” se presenta alteración de la memoria, cambios de humor e incontinencia urinaria; en cuanto a la zona temporal la exploración cuidadosa revelara alteraciones en la percepción y de juicio espacial aunado a alteraciones de la memoria, la presencia de crisis convulsivas es común cuando el lóbulo temporal dominante se encuentra comprometido.

Imágen.

Las nuevas técnicas de imagen de invaluable soporte diagnostico y evaluación en el seguimiento de las cuales la resonancia magnética es preponderante en su capacidad para revelar la anatomía detallada que permite definir la extensión tumoral con mayor precisión aunado a la utilización de medio de contraste gadolinio y técnicas: FLAIR (fluid-attenuated inversión recovery), T2, ambas útiles para detectar edema o infiltración del parénquima cerebral.

No menos importante y sobre todo cuando la resonancia es un auxiliar no disponible, la tomografía nos muestra los gliomas de bajo grado con frecuencia en localizaciones lobares involucrando los lóbulos temporales y/o frontales, con diámetros mayores a 5cm, lesiones únicas hasta 84% y regularmente sin reforzamientos a la administración de medio de contraste; a diferencia de lo observado en los gliomas de alto grado un aumento en el reforzamiento no se ha vinculado en estudios prospectivos con peor pronostico, además de su utilidad para evidenciar calcificaciones como las que son frecuentes en los oligodendrogliomas.

La definición de escalas pronósticos basadas en hallazgos de imagen han sido propuestos en ensayos como el EORTC 22844,22845 encontrando factores negativos: edad de 40 años o mayor, histología tipo astrocitoma, tumores voluminosos mayores a 6 cm, que crucen la línea media y presencia de déficit neurológico previo al tratamiento quirúrgico; que definen grupos de bajo riesgo con sobrevida media de 7.7 años con la presencia de máximo dos factores y grupo de alto riesgo con sobrevida media de 3.2 años con la presencia de 3 o más factores.

Tratamiento

El abordaje terapéutico de las lesiones gliales de bajo grado involucra la conjunción de múltiples especialistas oncológicos en diversas áreas, quirúrgica, médica y de radioterapia, además de permanecer en algunos puntos específicos en controversia y constante investigación clínica; Es por ello que la observación o seguimiento expectante se encuentra justificada en algunas series por la historia natural relativamente favorable aunado a los potenciales efectos comorbidos al emplear alguna de las otras dos modalidades disponibles, quirúrgica y radioterapia. El seguimiento es parte esencial cuando se opta por esta alternativa siendo los intervalos de 6 meses entre cada revisión los óptimos.

Dentro los hallazgos quirúrgicos de utilidad que definen al grupo de pacientes jóvenes elegibles a modalidad expectante se encuentran los derivados del estudio fase II de la RTOG protocolo 9802: residual <1cm, diámetro tumoral preoperatorio <4cm e histología oligodendroglioma.

La intervención terapéutica quirúrgica, conlleva al menos un par de dilemas relacionados, el primero a en que pacientes debiera considerarse la biopsia, esto aun de que la presentación tanto clínica e imagen son totalmente compatibles con gliomas de bajo grado y el segundo relacionado a la extensión de la resección; al respecto algunas series han reportado tasas de supervivencia similares tanto en pacientes con diagnóstico histológico como en aquellos en que el diagnóstico era clínico y por imagen, pero revelan también la posibilidad que un abordaje terapéutico erróneo se encuentra solo hasta 50% de los casos cuando el diagnóstico es por imagen.

En cuanto a la extensión de la resección tumoral diversas series retrospectivas han sugerido un beneficio con la ejecución de resecciones amplias, sin embargo las limitantes anatómicas de localización y cuando la invasión a estructuras adyacentes es importante limitan el procedimiento convirtiéndose en lesiones no favorables y no resecables; al respecto el estudio de largo seguimiento de la clínica Mayo reporto que cuando la resección realizada era completa o que esta abarcaba la mayor parte de la lesión hasta el 50% de los pacientes a 10 años del diagnóstico inicial se encontraban libres de recurrencia, en el mismo tenor el estudio prospectivo 9802 de la RTOG reporto la incidencia de la recurrencia solo

de 26% cuando el residual fue menor de 1 cm, de 68% la recurrencia con residuales de 1 a 2 cm y hasta 89% de recurrencia con lesiones residuales mayores a 2 cm; sin embargo como no existen a la fecha estudios aleatorios controlados que analicen el impacto de las resecciones máximas en los gliomas de bajo grado su ejecución en consecuencia de la literatura disponible se basa a la máxima resección que sea segura con la mínima morbilidad posible.

En la aplicación terapéutica de radioterapia los dilemas de tratamiento rondan en torno al momento adecuado de su ejecución, si debiera ser en un escenario postoperatorio inmediato o esperar al momento de la recurrencia y segundo referente a la dosis y volumen apropiados de tratamiento; respecto al tiempo de aplicación la radiación a parte de disminuir o retrasar la recurrencia, por reportes del EORTC 22845 se documentó que los pacientes posterior a 1 año de radiados disminuyeron significativamente en la presencia de crisis convulsivas (25%) cuando se comparó con el grupo no radiado (41%); sin embargo en el mismo estudio no se reportaron diferencias en las tasas de transformación maligna sugiriendo la idea que el evento biológico de desdiferenciación es independiente del tratamiento radiante empleado.

Las dosis altas según reportes de EORTC 22844 Y NCCTG 867251 no mostraron mejoras en los resultados cuando se compararon contra dosis bajas, en consecuencia las dosis moderadas en el rango de 45-54 Gy con campos localizados suponen la mejor alternativa.

Cuando se han analizado los patrones de falla en pacientes irradiados por gliomas hemisféricos de bajo grado en el NCCTG 867251, la zona de progresión cuando esta ocurre es en el campo de tratamiento (92%) o dentro de dos centímetros alrededor del campo de tratamiento (3%) y a más de dos centímetros (5%), por consiguiente los tratamientos que involucran campos localizados son preferidos sobre holocráneo.

Algunas otras modalidades no frecuentes como radiocirugía estereotáxica y radioterapia estereotáxica se han empleado en algunos casos de gliomas de bajo grado, según los datos de la serie Kano. Et al. de 14 pacientes tratados con radiocirugía dosis media de 13.3 Gy y tasas de supervivencia libre de progresión a 3-5 años de 32%; estas intervenciones de utilidad en lesiones que por su localización anatómica requieren de abordajes más precisos.

El papel que la quimioterapia puede tener en cuanto al manejo de gliomas de bajo grado tanto en escenarios de nuevo diagnóstico o progresión presenta actualmente una alta importancia manifestado por la variedad de estudios fase II en curso que evalúan (temozolamida y PCV-procarbocina, lomustina, vincristina); sin embargo los estudios fase III aun son escasos entre los cuales los resultados del intergrupo RTOG 98-02 para tratamiento de gliomas de bajo grado difuso supratentoriales, oligoastrocitoma y oligodendroglioma en adultos con alto riesgo de recurrencia (<40 años y resección subtotal o biopsia) dos grupos: radioterapia como único tratamiento y radioterapia seguida de 6 ciclos de PCV reportando aumento en la supervivencia libre de progresión de 46% Vs. 63% respectivamente no así en la supervivencia global; algunos otros estudios fase III evalúan el rol de temozolamida en casos de progresión, crisis de difícil control y síntomas neurológicos en dos grupos: radioterapia estándar Vs. Temozolamida dosis diaria.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Transversal descriptivo.

JUSTIFICACIÓN

Las enfermedades oncológicas han presentado un vertiginoso incremento a nivel mundial tanto en naciones industrialmente desarrolladas como en las de vías de desarrollo. En México, particularmente se han convertido en un problema de salud pública debido a la alta prevalencia aunado a su incidencia. Y en lo referente al empleo de radiación como alternativa terapéutica de tumoraciones del sistema nervioso central, esta tiene que ir a la par con la disponibilidad de tecnología de punta y técnicas de tratamiento efectivas; es por ello que el análisis de la experiencia que centros de referencia nacional pueden brindar es de incalculable valor para la adopción y mejora continua de los procesos de tratamiento en nuestros pacientes.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Describir los gliomas de bajo grado cuyo tratamiento involucró dosis única de radiación.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

1.-Describir la respuesta al tratamiento de una serie de pacientes en cuanto a progresión cuando la única modalidad de tratamiento empleada fue dosis única de radiación.

2.-Describir la respuesta al tratamiento de una serie de pacientes en cuanto a progresión cuando la modalidad de tratamiento empleada fue dosis única de radiación posterior a un curso de radioterapia fraccionada previa.

3.-Identificar si las dosis de radiación empleadas en el tratamiento de una serie de pacientes en quienes se aplicó exclusivamente la modalidad de dosis única guardan relación respecto a la progresión de la enfermedad posterior al tratamiento.

METODOLOGÍA

UNIVERSO DE ESTUDIO

Pacientes que recibieron y completaron su tratamiento con dosis única de radiación en la unidad nacional de referencia de radioneurocirugía del servicio de radio oncología dentro del hospital centro médico de occidente perteneciente al Instituto Mexicano Del Seguro Social, con diagnóstico de gliomas de bajo grado durante el periodo de enero del 2005 a diciembre del 2011 y que contaban con información disponible en la base de datos de la unidad.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

A conveniencia se estudiarán la totalidad de los casos que cumplan con los criterios de inclusión.

El tamaño de la muestra será de todos aquellos expedientes de pacientes diagnosticados con glioma de bajo grado que cumplan con los criterios de inclusión. A conveniencia se revisarán aquellos expedientes de pacientes atendidos en la unidad nacional de referencia de radioneurocirugía del servicio de radio oncología dentro del hospital centro médico de occidente perteneciente al Instituto Mexicano del Seguro Social, durante el periodo de enero del 2005 a diciembre del 2011.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- 1.- Pacientes con diagnostico de gliomas de bajo grado
- 2.- Pacientes sometidos a tratamiento de radioterapia en la unidad nacional de referencia de radioneurocirugía del servicio de radio oncología dentro del hospital centro médico de occidente perteneciente al Instituto Mexicano Del Seguro Social, durante el periodo de enero del 2005 a diciembre del 2011.
- 3.- Que la información se encuentre disponible en la base de datos y expedientes de la unidad nacional de referencia de radioneurocirugía del servicio de radio oncología dentro del hospital centro médico de occidente perteneciente al Instituto Mexicano del Seguro Social.

CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN

- 1.-Pacientes con diagnostico histopatológico o de imagen compatible con gliomas de bajo grado que no fueron sometidos a tratamiento con radioterapia o en su defecto que no concluyeron el mismo en el periodo de tiempo que abarca el presente estudio en la unidad nacional de referencia de radioneurocirugía del servicio de radio oncología dentro del hospital centro médico de occidente perteneciente al Instituto Mexicano del Seguro Social.
- 2.-Pacientes con diagnostico de gliomas de bajo grado que recibieron tratamiento de radioterapia en la unidad nacional de referencia de radioneurocirugía del servicio de radio oncología dentro del hospital centro médico de occidente perteneciente al Instituto Mexicano del Seguro Social,

pero de los cuales no se cuenta con información en la base de datos y expedientes de la unidad nacional de referencia de radioneurocirugía.

OBTENCIÓN DE DATOS Y PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN

Los datos se recolectaron del expediente electrónico y/o físico, así como indicaciones y reporte de tratamiento radiooncológico de todos los pacientes atendidos en la unidad nacional de referencia de radioneurocirugía del servicio de radio oncología dentro del hospital centro médico de occidente perteneciente al Instituto Mexicano del Seguro Social y que cumplieron con los criterios de inclusión.

CONCENTRACION DE DATOS

Una vez recopilada la información los datos se concentraron con, Microsoft Excel 2010.

VALIDACION Y ANALISIS DE DATOS

Se utilizan estadísticas descriptivas de frecuencia y porcentaje y uso de diversos programas de computo como, Microsoft Excel 2010 y SPSSStatistics 20.

PRESENTACION DE RESULTADOS

Los resultados serán presentados con tablas, mapas, gráfica de barras y pastel.

ASPECTOS ÉTICOS

Los aspectos éticos de la presente investigación se han establecido en los lineamientos y principios generales que el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud lo requiere, considerado como de riesgo mínimo por la Ley. Sin requerir de consentimiento informado.

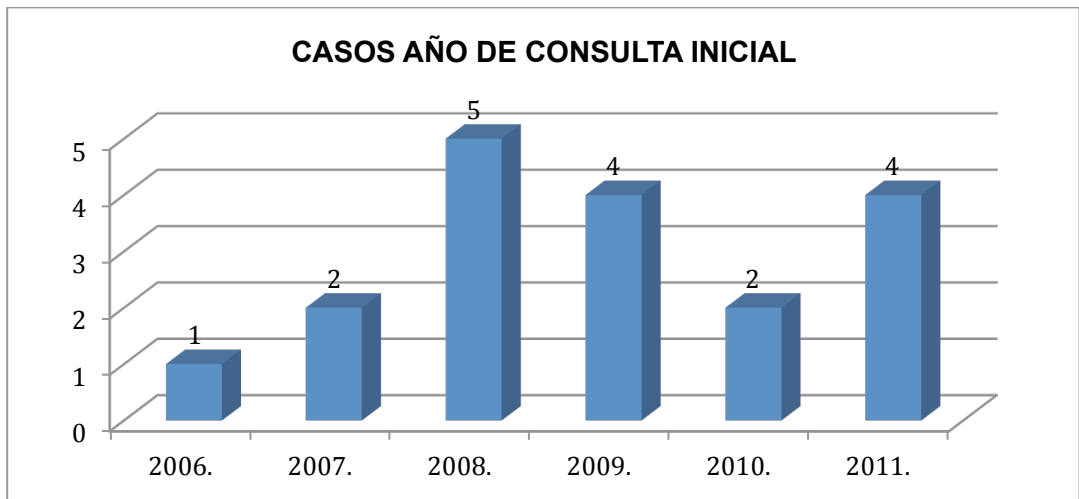
ÁMBITO GEOGRÁFICO

Servicio de Radio oncología de el hospital centro médico de occidente, unidad nacional de referencia de radioneurocirugía perteneciente al Instituto Mexicano del Seguro Social.

RESULTADOS

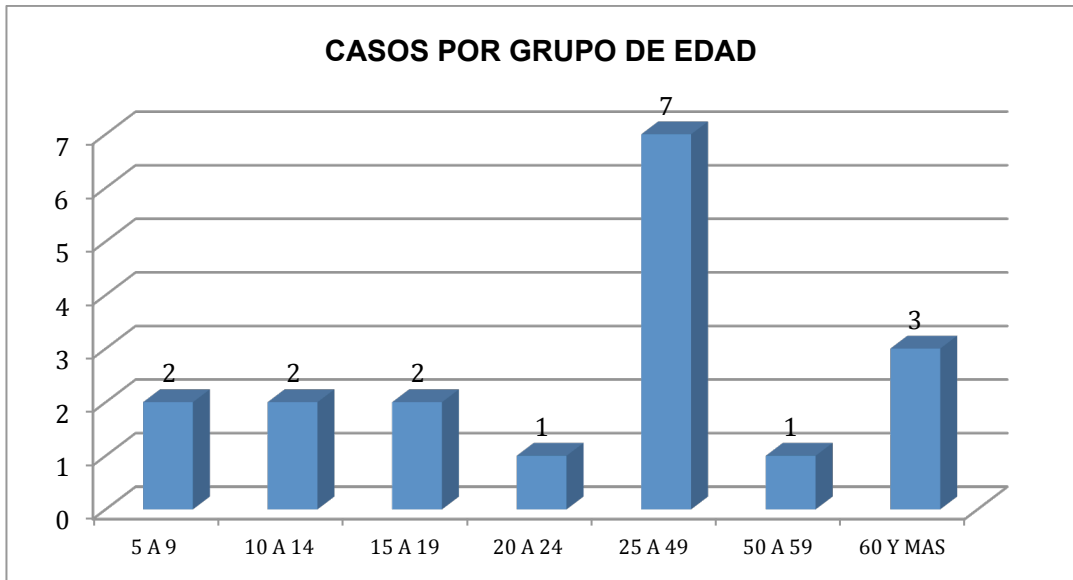
Se identificaron 18 pacientes con diagnóstico de glioma de bajo grado que como parte integral de su tratamiento requirieron de la aplicación de dosis única de radiación, de los cuales solo nueve pacientes la recibieron posterior a completar un esquema de radioterapia en modalidad fraccionado. A continuación se muestran los gráficos descriptivos de nuestro grupo de estudio.

CASOS POR AÑO EN LA CONSULTA INICIAL



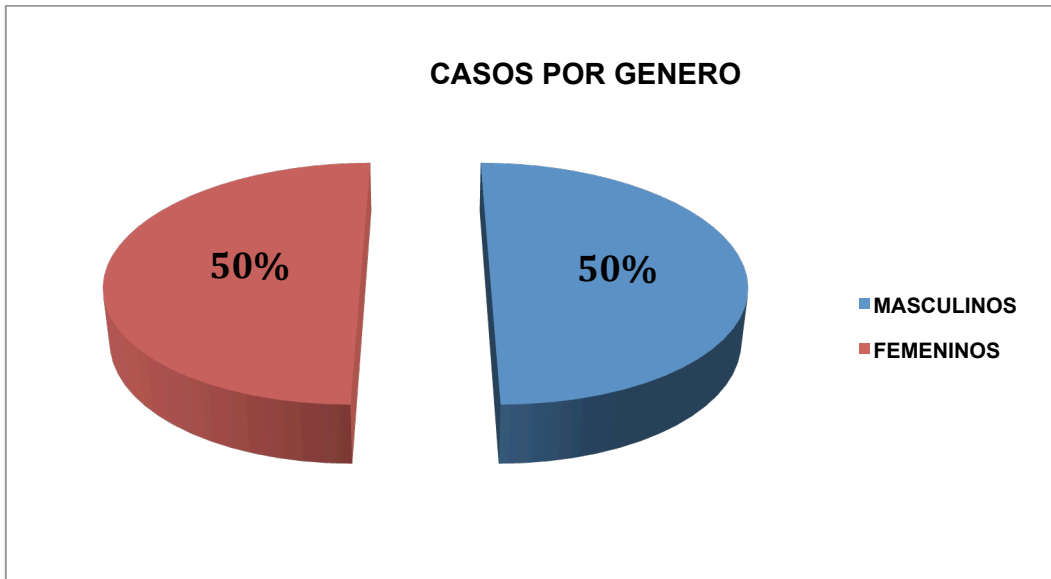
Siendo el año 2008 en donde se presentaron más casos en la consulta inicial; y el de menor presentación el 2005 no incluido en el gráfico por representar cero pacientes en el mencionado periodo; dos de los años 2007 y 2010 compartieron la presentación de 2 casos al igual que los años 2010 y 2011 cuyo número fue cuatro.

POR GRUPO DE EDAD



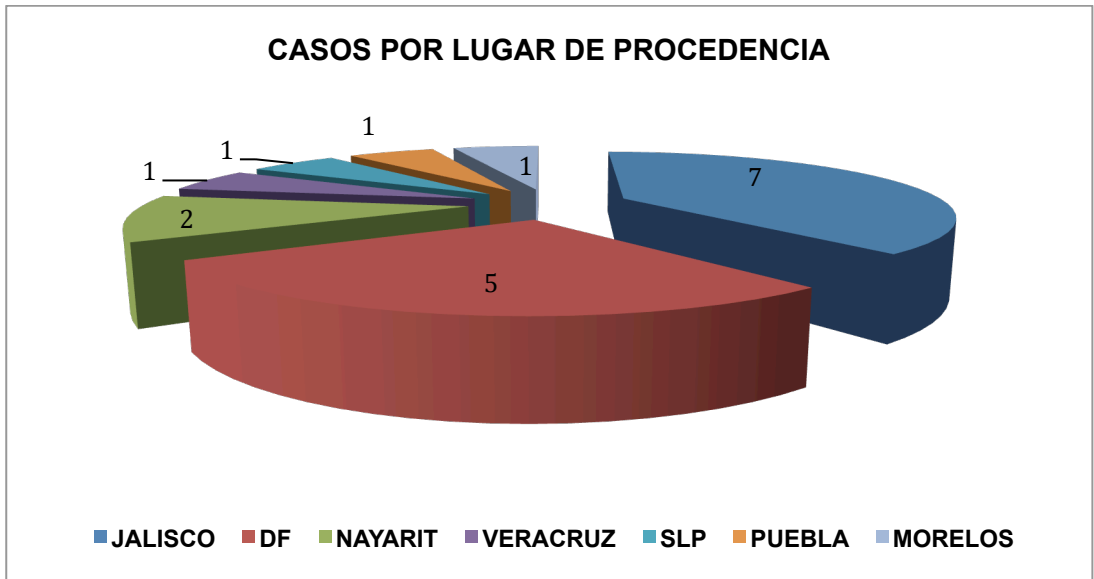
Edad promedio de 33.7 años (rango de 7-66 años), el grupo de 25 a 49 años fue el más afectado por esta patología; seguido en presentación el grupo de 60 y más con 3 casos, y los grupos de edad de 5 a 9, 10 a 14, 15 a 19 que compartieron 2 casos en cada grupo.

CASOS POR GENERO



En cuanto al género más afectado no hubo diferencia, afecto por igual.

CASOS POR LUGAR DE PROCEDENCIA



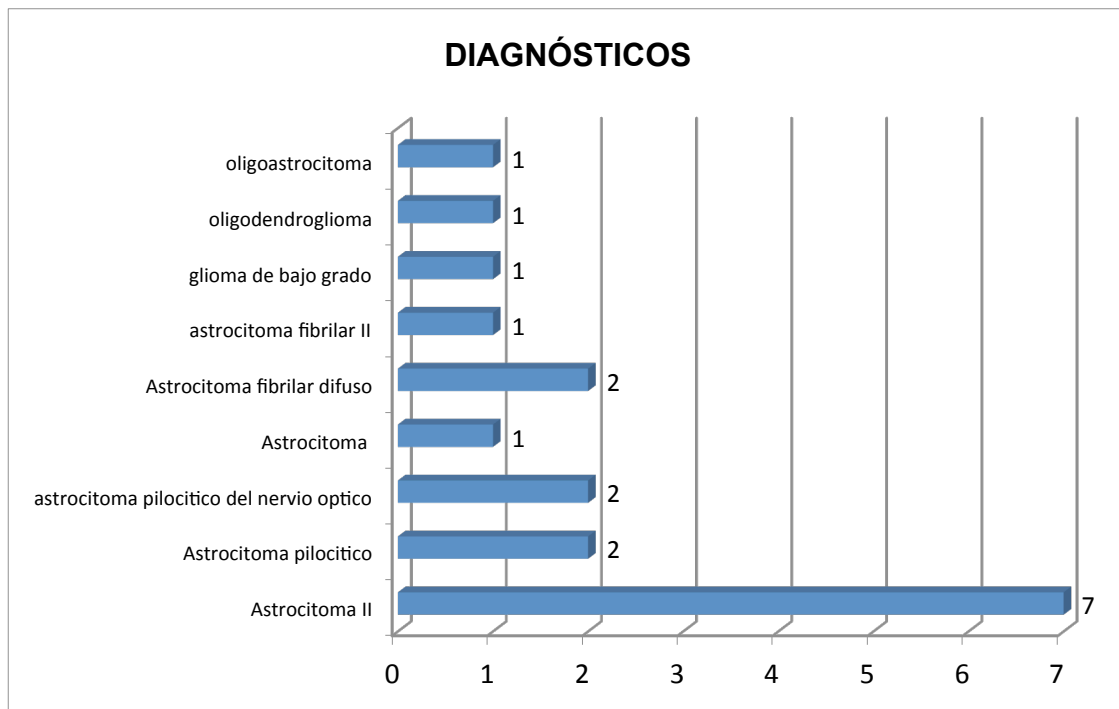
Jalisco el estado que presenta mayor casos seguido del D.F. y Nayarit; Esto derivado entre otras posibles causas a la facilidad geográfica de los centros de referencia.

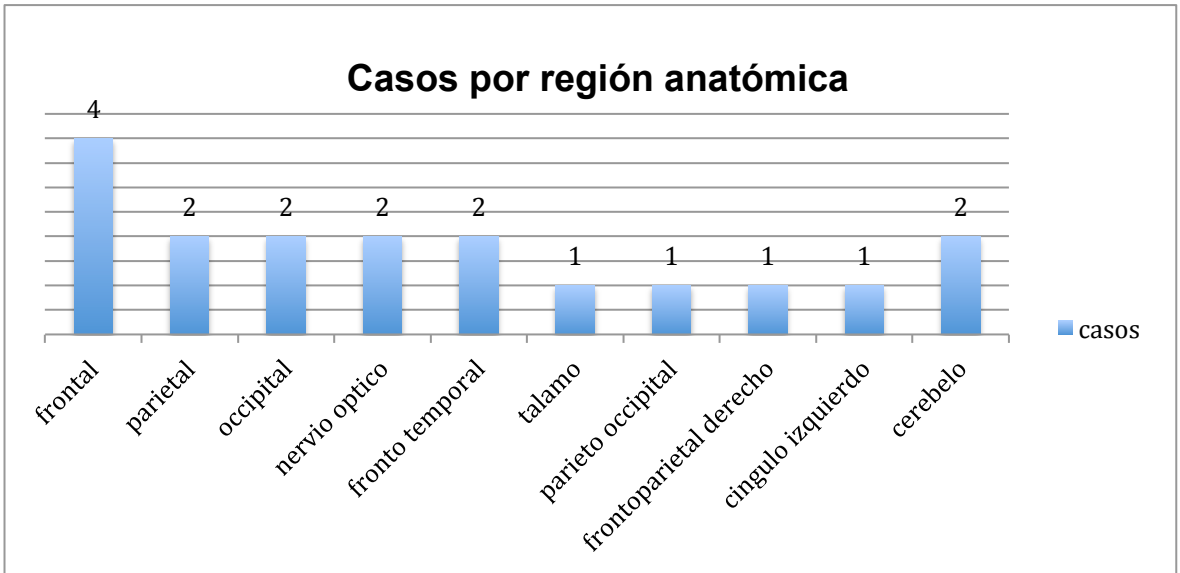
CLÍNICA DEBUTANTE



La clínica debutante encontrada en la serie guarda relación a la descrita como de mayor frecuencia en la literatura, correspondiente a eventos de crisis convulsivas en 8 casos, el siguiente más frecuente la presencia de cefalea.

A continuación se muestra el diagnóstico completo y la región anatómica afectada.





Las regiones anatómicas mayormente afectadas fueron las frontales (N=4), parietal (N=2), occipital (N=2), nervio óptico (N=2), fronto temporal (N=2), cerebelo (N=2).

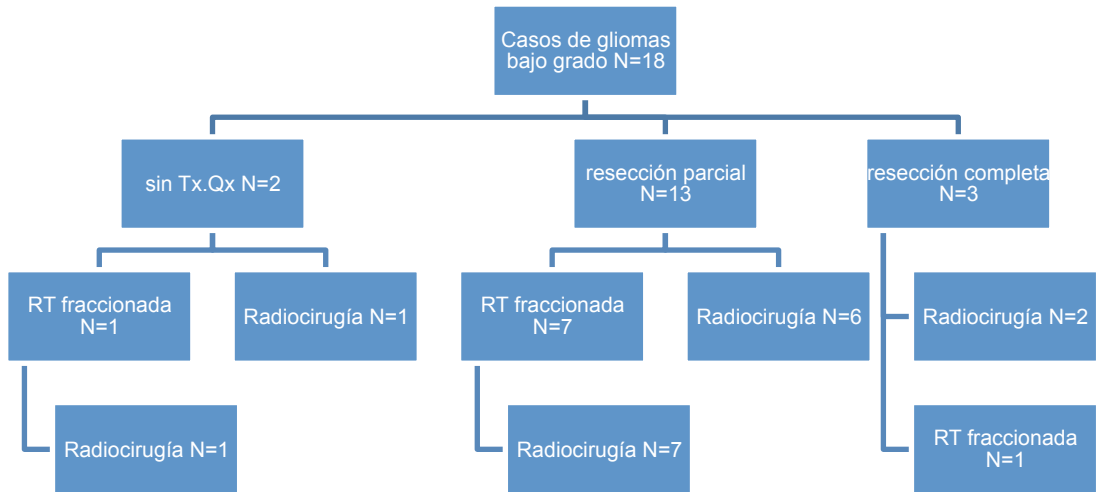


Diagrama 1. Casos de pacientes con gliomas de bajo grado que requirieron tratamiento con radiocirugía.

De los 18 pacientes 16(88.9%) recibieron tratamiento quirúrgico previo, de los cuales a 13(72.2%) se les realizó resección parcial, resección completa a 3(16.7%) y en dos pacientes no se realizó tratamiento quirúrgico debido a la localización anatómica crítica y alta morbilidad por lo que en sesión colegiada se opta solo por abordaje con radioterapia.

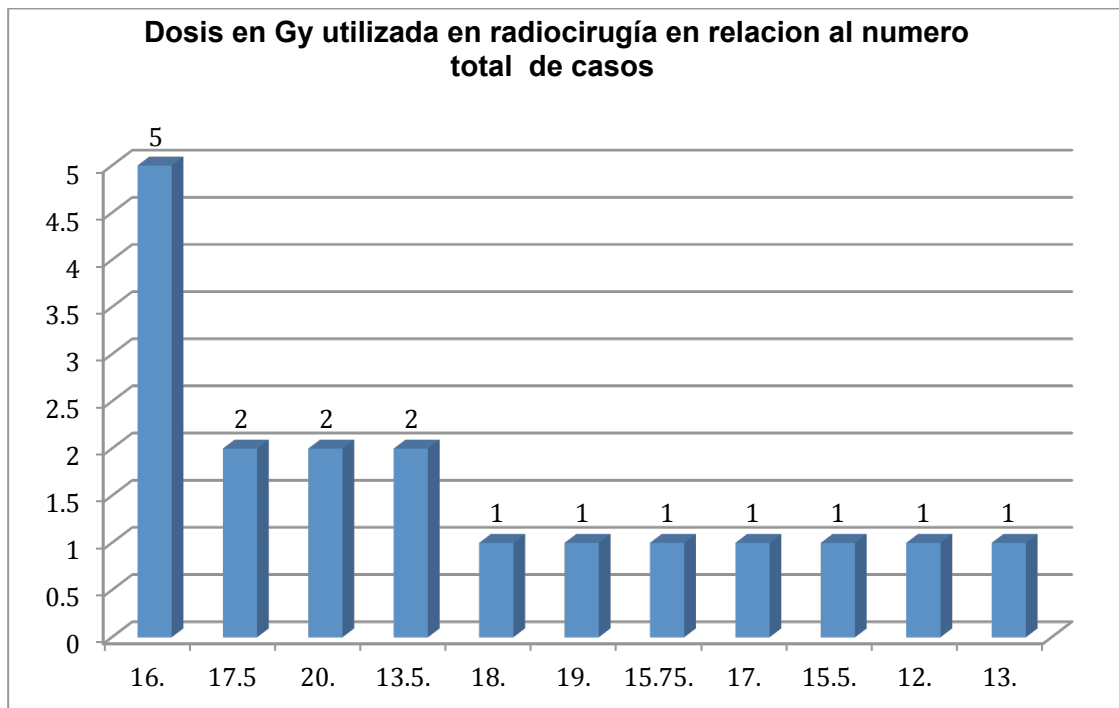
De el 100% de pacientes (N=18), el 50% (N=9) no recibieron tratamiento de radioterapia convencional fraccionada previa a la aplicación de radiocirugía y en el 100% de los pacientes con dosis única la energía utilizada fue de 6 MV, dosis promedio de 16.2 Gy, la modalidad más utilizada fueron 8 arcos dinámicos, se utilizó la curva promedio de 89% (rango 85-92), volumen promedio de tratamiento 11.4 ccm.

El otro 50% recibió un promedio de 50 Gy (rango 20-60), como tratamiento de radioterapia fraccionada previa.

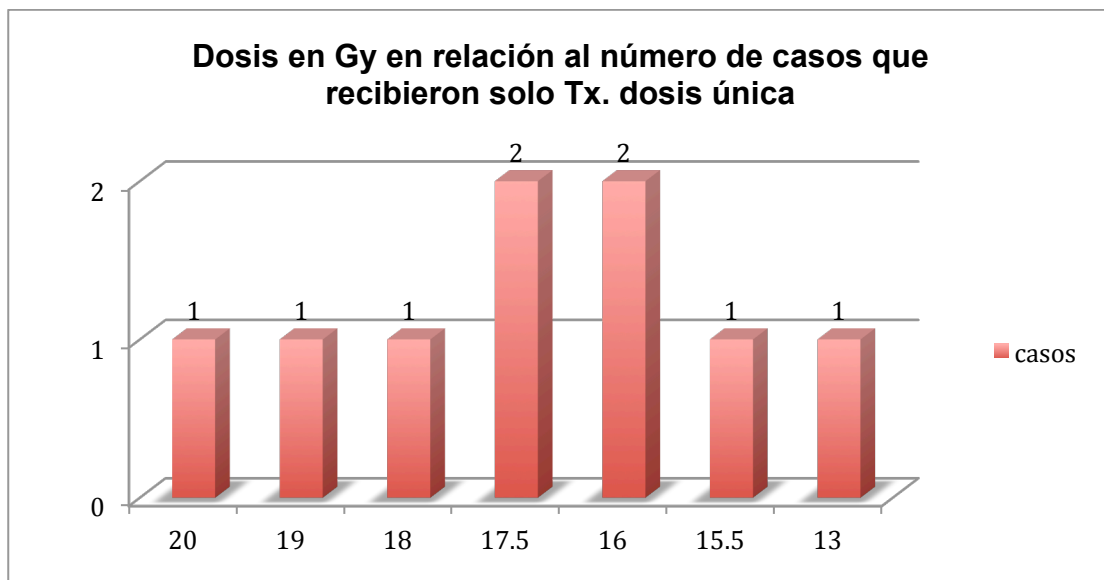
Al 100% de los pacientes se les llevó seguimiento con resonancia magnética.

En 10 pacientes en la última consulta se les identificó sin progresión de la enfermedad y de estos el 60% no recibió tratamiento de radioterapia fraccionada previa, a 8 pacientes se les identificó con progresión de la enfermedad en la última consulta y de estos el 62.5% recibieron tratamientos previos con radioterapia fraccionada.

La siguiente gráfica muestra el número total de casos incluidos, aquellos con antecedente de haber recibido radioterapia en esquema fraccionado y la dosis de Gy aplicada en radiocirugía.

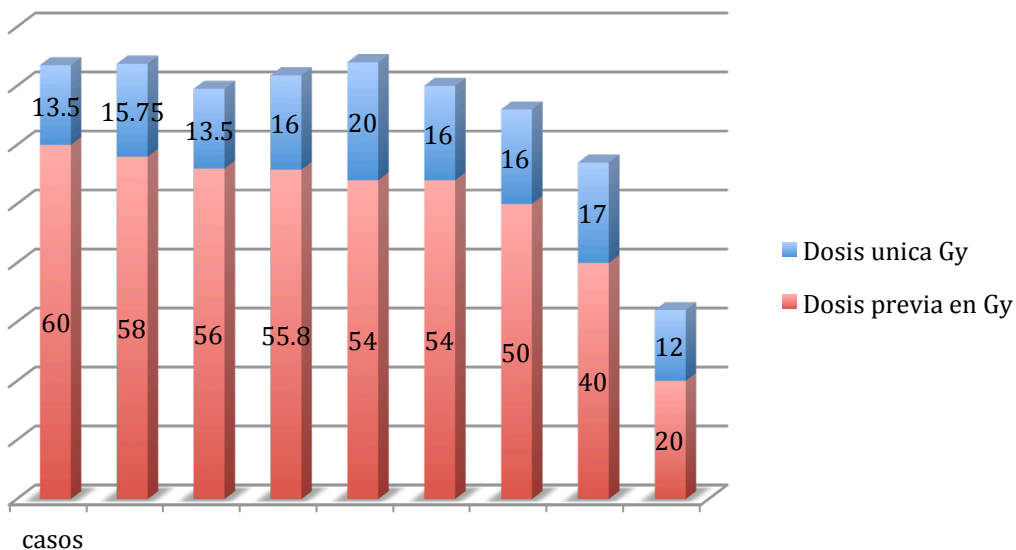


Se observa que la dosis de 16 Gy fue la más empleada en este grupo de pacientes; con un promedio de 16.2 de dosis de Gy en los 18 pacientes.



De los pacientes cuya única modalidad de tratamiento fue la aplicación de radiación en dosis única se observa que la dosis empleada con mayor frecuencia fue de 17.5 y 16 Gy en dos casos cada una de las dosis respectivamente.

Casos con Tx. fraccionado más dosis única en relación a dosis en Gy en cada modalidad



En el rubro de pacientes en donde la modalidad de tratamiento dosis única de radiación fue precedida por la modalidad de radiación fraccionada la dosis única más empleada fue 16 Gy en 3 casos seguida por 13.5 Gy en 2 casos.

Se describe la media de la sobrevida libre de progresión de los 18 casos encontrándose en 51.1 meses, así como la media de la sobrevida libre de progresión de los casos que previo a recibir la radiocirugía recibieron y completaron radioterapia fraccionada fue de 52 meses junto con los casos que solo recibieron radiocirugía como única modalidad de manejo radiante con media en la sobrevida libre de progresión de 40.4 meses.

Cabe mencionar que el 100% de los pacientes no presentaron complicaciones después de 24 hrs de aplicado el tratamiento.

DISCUSIÓN

Las neoplasias malignas sean estas de cualquier origen anatómico representan un reto en cuanto al abordaje y tratamiento integral por parte de los sistemas oncológicos de salud de un estado, por la coordinación entre los distintos médicos especialistas al cuidado del paciente y la disponibilidad de los recursos materiales necesarios sean estos en numero y/o en última tecnología; Y son las neoplasias malignas primarias del sistema nervioso central las que en algunos casos particulares presentan pronósticos desfavorables a pesar de los mejores tratamientos instaurados, aunado a las presentaciones clínicas muchas de las veces dramáticas en cuanto al deterioro funcional que desarrolla el paciente.

En el conjunto de neoplasias malignas primarias del sistema nervioso central, las estadísticas mundiales de la organización mundial de la salud las colocan en el lugar 14 dentro de las más frecuentes y de estas los considerados gliomas de bajo grado dan cuenta del 10% de las presentaciones y es la misma organización mundial de la salud la que en su última revisión 2007 cataloga los gliomas de bajo grado como: tumores astrocíticos, oligodendrogiales, oligoastrocíticos y los distingue con un grado particular estadificándolos como, Grado I: lesiones con bajo potencial de proliferación y una alta posibilidad de cura posterior al tratamiento quirúrgico, Grado II: neoplasias infiltrantes, con recurrencias comunes y tendencia a progresión a un grado mayor de malignidad a pesar de su bajo nivel de proliferación y, es en consecuencia que la epidemiología preponderante en cuanto a presentación es para los astrocitomas fibrilares difusos hasta en 70% de los casos e incluyen a las variedades: fibrilar, protoplasmático y gemistocítico; seguida del 30% restante por los astrocitomas pilocíticos, en lo general bien circunscritos y de transformación anaplásica rara, típicamente ocurren en niños o jóvenes con localización frecuente en cerebelo, vía óptica, hipotálamo-tercer ventrículo y hemisferios cerebrales; siendo el tumor primario cerebral más frecuente en pacientes con neurofibromatosis tipo I.

La clínica debutante de estas lesiones de la glía catalogadas de bajo grado en concordancia de nuestro reporte a las estadísticas y series internacionales dominada por la presentación de crisis convulsivas, que sin embargo no menos

importante por ser menos frecuente la presencia de cefalea secundaria y diversos grados de déficit neurológico según el asiento anatómico de las lesiones tumorales, en este rubro nuevamente lo encontrado en nuestra serie como más afectada las regiones cerebrales frontales al igual que reportes internacionales.

En nuestra serie el rango de edad más afectado se encuentra de los 25 a 49 años seguido de las series que abarcan las edades de 5 a 19 años y 60 y más; Y que a pesar de ser una patología relativamente con baja incidencia tiene importancia por las secuelas neurológicas importantes que dejan en los pacientes que debieran ser los económicamente más activos por el grupo de edad.

En el ámbito propio de la radioncología en México existen pocos centros especializados considerados como centros de referencia nacional y de esa peculiar característica el poder conjuntar equipo e instalaciones de última tecnología y personal altamente especializado en el área, es que se deriva el profundo interés y la gran relevancia de los datos científicos que se generan, su análisis crítico y eventual incorporación en los procesos propios de cada institución con radioterapia que sirvan para la mejora constante de los tratamientos en beneficio de nuestros pacientes. Es así como durante un periodo de tiempo de 7 años se ha estado forjando experiencia en el centro nacional de referencia de radio neurocirugía perteneciente al Instituto Mexicano del Seguro Social del cual mediante los criterios de inclusión previamente comentados se recabaron los datos de 18 pacientes cuya particularidad fue la aplicación de radiocirugía estereotáxica como parte del tratamiento de gliomas de bajo grado; se otorgó mediante el uso de un acelerador lineal marca Novalis con multihojas y tamaño de campo 9.8x9.8cm, energía 6MV y técnica de arcos dinámicos cuyo número vario en función de cada situación particular siendo 8 el número más frecuente utilizado, las dosis promedio en 16.24 Gy, curvas del 90% con mayor frecuencia utilizadas y los volúmenes promedios de tratamiento 11.4ccm; En colaboración con personal médico especializado en neurocirugía quienes colocaban el marco rígido de estereotaxia y junto con el médico radioncólogo en su área específica de competencia se diseño el plan de tratamiento en estaciones Brainlab; el seguimiento posterior a la dosis única de radiación es siempre a las 24hrs con 100% de los casos libres de complicaciones inmediatas y las consultas subsecuentes de tratamiento variaron en función de la condición clínica con rango de 2-4 revisiones anuales, utilizando estudios de imagen preferentemente resonancia magnética de 3 Teslas en el 100% de los pacientes.

La serie definida por los criterios de inclusión del presente trabajo nos revela la diversidad de escenarios en cuanto al tratamiento de los gliomas de bajo grado, donde el tratamiento quirúrgico de resección total se documentó en 3 pacientes, resección parcial en 13 y en 2 no se llevó a cabo esta modalidad de tratamiento por considerarse riesgosa según el involucro anatómico y de consenso en sesión colegiada; la aplicación de radioterapia modalidad fraccionada con dosis promedio 49.7 Gy rango (20-60) como antecedente de radiación en 9 pacientes previo a la dosis única y 9 quienes solo recibieron el manejo con radiocirugía estereotáxica dosis promedio 16.24 Gy rango (12-20).

Al final la decisión terapéutica será la que dicte el mejor juicio clínico con la observancia de la mejor evidencia científica disponible y, en las neoplasias gliales de bajo grado muchas de las decisiones de radioterapia se encuentran supeditadas a los resultados del abordaje quirúrgico inicial definidos por la extensión de la resección y el asiento anatómico propio de la lesión tumoral, que la convierte en lesiones inoperables por el riesgo que su tratamiento quirúrgico conllevaría, el pobre "status performance" que algunos pacientes presentan en la evaluación clínica y finalmente la decisión propia del paciente respecto a su tratamiento.

CONCLUSIONES

El rol que tiene en nuestro medio la radiocirugía estereotáxica para el tratamiento de lesiones gliales de bajo grado es de gran utilidad sobre todo en escenarios donde el abordaje quirúrgico no es posible por el riesgo intrínseco y donde las lesiones tumorales involucren estructuras de alta elocuencia en el sistema neuronal, que precise de un tratamiento donde la precisión milimétrica y la dosis de radiación a estructuras de riesgo sean primordiales.

BIBLIOGRAFÍA

Registro histopatológico de neoplasias malignas. Dirección General de Epidemiología, México 2003.

Martin D. Abeloff, James O. Armitage, John E. Niederhuber. *Abeloff's Clinical Oncology* 3era ed. Churchill-Livingstone/Elsevier 2008.

Jiade J. Lu, Luther W. Brady. *Decision Making in Radiation Oncology, Vol 2.* 1ª ed. Springer 2011.

Vincent T. DeVita, Theodore S. Lawrence, Steven A. Rosenberg, Robert A. Weinberg, Ronald A. DePinho. *DeVita, Hellman, and Rosenberg's cancer: principles & practice of oncology*, Lippincott Williams & Wilkins, 2011.

Stephen B. Edge. *AJCC cancer staging handbook*. Springer, 2009-718 páginas.
Peter McL. Black. Jay S. Loeffler. *Cancer of the nervous system*. Lippincott Williams & Wilkins.

Principles And Practice Of Radiation Oncology. 5th edición. Carlos A. Perez; 2008.

Erwin G. Van Meir. *CNS Cancer: Models Markers Prognostic Factors Targets and Therapeutic Approaches*. Springer 2009.

Programa Nacional de Salud 2007-2012; *Por un México sano: construyendo alianzas para una mejor salud*; 1ª edición. Secretaría de Salud; 2007.

Arie Perry, Daniel J. Brat. *Practical Surgical Neuropathology: A diagnostic Approach*. Elsevier Health Sciences, 2010.

David N. Louis, H. Ohgaki. *WHO classification of tumours of the central nervous system*. International Agency for Research of Cancer. 2007.

Hafeez S, Cavaliere R. Recent innovations in the management of low-grade Gliomas. *Curr Treat Options Neurol.* 2012 Aug;14(4):369-80.

Basic Radiation Oncology, 1st edición. M. Beyzadeoglu; G. Ozyigit; C. Ebruli;2010.

Omay SB, Piepmeier JM, Knisely JP. Low-grade gliomas: when and how to treat. *HematolOncol Clin North Am.* 2012 Aug;26(4):797-809.

Ribba B, Kaloshi G, Peyre M. A Tumor Growth Inhibition Model For Low-Grade Glioma Treated With Chemotherapy or Radiotherapy. *Clin Cancer Res.*2012 Jul3.

Clinical Radiation Oncology. 3rd edición. Leonard L. Gunderson; Joel E. Tepper;2012.

Davidson MT, Masucci GL, Follwell M. Single arc volumetric modulated arc therapy for complex brain gliomas: is there an advantage as compared to intensity modulated radiotherapy or by adding a partial arc?. *Technol Cancer Res Treat.* 2012 jun;11(3):211-20.

Suneja G, Alonso-Basanta M, Lustig R, Postoperative radiation therapy for low-grade glioma: Patterns of care between 1988 and 2006. *Cancer.* 2012 Aug 1;118(15):3735-42.