



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO
(ISSSTE)

**RESECCIÓN QUIRÚRGICA COMBINADA CON BEVACIZUMAB EN EL TRATAMIENTO DE
GLIOBLASTOMA MULTIFORME.**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:
NEUROCIRUGÍA.
REGISTRO : 442 2022

PRESENTA:

DR. CESAR IVÁN HERNÁNDEZ ZAMORA

DIRECTOR DE TESIS:

DRA. LIZBETH ITZEL SANDOVAL OLIVARES.

NEUROCIRUGÍA

CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE".



ISSSTE
INSTITUTO DE SEGURIDAD
Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO

CIUDAD DE MÉXICO. SEPTIEMBRE 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

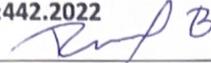
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

Título de la tesis

**RESECCIÓN QUIRÚRGICA COMBINADA CON BEVACIZUMAN EN EL TRATAMIENTO DE
GLIOBASTOMA MULTIFORME.**

RPI:442.2022



Dra. Denisse Añorve Bailón
Subdirectora de enseñanza e investigación



Dr. José Luis Aceves Chimal
Encargado de la coordinación de enseñanza

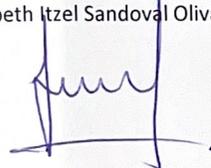


Jefe de servicio
Dra. Lizbeth Itzel Sandoval Olivares.

Profesor titular del curso
Dr. Manuel Hernández Salazar.



Asesor de tesis
Dra. Lizbeth Itzel Sandoval Olivares.



AGRADECIMIENTOS

A mi familia que fue, es y sera mi apoyo importante en mi vida, especialmente a mi madre Carmelita que aun que ya no esta conmigo se que se siente orgullaza de que cambie mis estrellas.

A mis compañeros y amigos que a lo largo de toda mi formacion como médico, han estado al pendiente de mi progreso, de mis problemas y logros.

A mi pareja Grecia la cual a sido un apoyo importante durante la recta final de esta etapa de mi vida.

A mis maestros Dra. Lizbeth que se a portado como una excelente maestra, al Dr. Ricardo que es un gran amigo y maestro para mi el cual me ha ido enseñando el como vivir y disfrutar esta gran especialidad que escogí.

Este tiempo fue de mucho aprendizaje y estoy profundamente agradecida con todas aquellas personas que me apoyaron de alguna manera desde un inicio y creyeron en mí en una de las etapas más difíciles de mi vida.

No me queda más que irme llena de satisfacción y cariño por este hospital que fue mi hogar durante cinco años.

“Las ruinas son a menudo las que abren las ventanas para ver el cielo”. Viktor Frankl

ÍNDICE

<u>Resumen.</u>	6
<u>Introducción</u>	7
<u>Antecedentes.</u>	9
<u>Metodología</u>	14
<u>Hoja de variables.</u>	14
<u>Aspectos legales y éticos.</u>	19
<u>Análisis estadístico de datos.</u>	20
<u>Resultados</u>	22
<u>Conclusiones</u>	27
<u>Referencias Bibliográficas</u>	29

Abreviaturas.

1. CMN (Centro Médico Nacional).
2. FDA (food and drug administration)
3. IDH (Isocitrato deshidrogenasa).
4. GB (glioblastoma multiforme).
5. IARC (agencia internacional para la investigación del cáncer en sus siglas en ingles).
6. OMS (organización mundial de la salud).
7. SLP (sobrevida libre progresión de la enfermedad).
8. SG (supervivencia global).
9. RNM (resonancia magnética).
10. Rt (radioterapia).
11. VEGFA (factor de crecimiento endotelio vascular).

RESUMEN.

Introducción: El glioblastoma multiforme, es el tumor cerebral primario más común, sigue siendo un desafío terapéutico con alta mortalidad. La cirugía es el primer paso; el Bevacizumab se utiliza en casos de progresión. Sin embargo, su uso como tratamiento de primera línea después de la cirugía ha mostrado resultados variados.

Objetivo: Evaluar la sobrevida libre progresión de la enfermedad (SLP) y la supervivencia global (SG) en pacientes con glioblastoma multiforme con resección quirúrgica combinada con uso inicial de bevacizumab en el CMN "20 de Noviembre".

Método: Estudio retrospectivo de pacientes diagnosticados con glioblastoma entre 1° de enero de 2019 y 30 de junio de 2022. Se analizó la supervivencia con el estimador de Kaplan-Meier y se consideró significativo $p < 0.05$.

Resultados: Se obtuvieron en total 16 pacientes, de los cuales 7 recibieron tratamiento de primera línea con bevacizumab. La mediana de edad fue 59 años, el 81% fueron hombres, el 37.5% fueron positivos para mutaciones en el gen isocitrato deshidrogenasa (IDH). La mediana de seguimiento para supervivencia fue de 12.5 meses y para progresión 9.2 meses. Se encontró una mediana de SG 11.8 meses, 11.8 para el grupo A y 14 para el grupo B. La SLP fue de 12.43 meses, 9.7 para el grupo A y 11 para el grupo B. Debido al limitado tamaño de muestra, se asume que el estudio no tiene el suficiente poder para un análisis de supervivencia adecuado por lo que los datos reportados no deben considerarse para toma de decisiones, pero sugieren una tendencia a favor del tratamiento inicial con Bevacizumab.

Conclusión: Aunque no se alcanzó el objetivo del estudio debido al tamaño de muestra limitado, los datos insinúan que el Bevacizumab como tratamiento de primera línea tras la cirugía podría ser beneficioso en pacientes con glioblastoma. Se requieren estudios futuros para confirmar estos hallazgos.

INTRODUCCIÓN

El glioblastoma multiforme representa aproximadamente el 57% de los gliomas y el 48% de todos los tumores primarios del sistema nervioso central, la incidencia aumenta con la edad, con mayor predominio en pacientes masculinos. La Organización Mundial de la Salud (OMS) lo clasifica en dos grupos, basándose en la presencia de la mutación del isocitrato deshidrogenasa (IDH). Actualmente dentro de los múltiples manejos terapéuticos para el glioblastoma multiforme se incorpora la cirugía, radioterapia, terapia sistémica (quimioterapia y terapia blanco) y soporte en la calidad de vida de estos pacientes ^(1,2).

Dentro de las recomendaciones que se siguen en el manejo de pacientes con glioblastoma multiforme en nuestro país se considera la edad del paciente, estado clínico y funcional, así como tamaño y localización del tumor. Para pacientes menores a 70 años, con estado funcional de 70 o más puntos en la escala de Karnofsky, se recomienda terapia de primera línea, la cual, debe de incluir una resección máxima segura, seguida de uso de radioterapia y quimioterapia con temozolamida y algunos autores incluyen el uso de terapia con bevacizumab el cual ha demostrado el aumento en la sobrevida de estos pacientes. Para paciente mayores de 70 años con un estado funcional menor a 70 puntos en la escala de Karnofsky se recomienda disminuir la dosis de radioterapia, así como los ciclos con temozolamida ⁽³⁻⁵⁾.

La resección máxima segura que en algunos casos se pueden realizar en pacientes con glioblastoma multiforme mejora el pronóstico de sobrevida, una resección máxima segura se puede definir como aquella resección que posterior a un evento quirúrgico se encuentra ausencia de captación del medio de contraste a la realización de estudio de imagen de control y sin deterioro neurológico mayor al previamente establecido por el tumor ⁽⁶⁻⁸⁾.

Uno de los manejos empleados como línea de tratamiento en paciente con este diagnóstico es el uso de esquemas terapéuticos con bevacizumab el cual es un anticuerpo monoclonal IgG1 que tiene

como función neutralizar el efecto del factor de crecimiento endotelio vascular (VEGF-A). La FDA aprobó el uso del bevacizumab como tratamiento de pacientes con diagnóstico de recurrencia de glioblastoma multiforme en 2009, al momento se observado que el uso como manejo inicial en este tipo de tumor no aumenta la sobrevida ^(9,10). Sin embargo, la utilización en caso de recurrencias presenta un efecto favorable en el crecimiento del tumor, así como la sobrevida libre de progresion de la enfermedad ^(10,11).

A pesar de los buenos resultados en sobrevida de la combinación de la resección quirúrgica combinada con bevacizumab, descritos en trabajos hechos por oncología media en pacientes con recurrencia informados en la literatura internacional, en el servicio de Neurocirugía del CMN “20 de Noviembre”; esta mejoría aparentemente es variable, debido que en algunos casos se ha aplicado el bevacizumab como manejo inicial pero, a la fecha, no se ha evaluado los resultados de este tipo de manejo.

ANTECEDENTES.

El glioblastoma (GB) es el tumor maligno primario del sistema nervioso central (SNC) más común en adultos (supone más del 50%), invariablemente asociado a mal pronóstico, de tal manera que el 33% de los pacientes sobrevive al año y solo el 5% de los pacientes llegan a vivir más de 5 años tras el diagnóstico ⁽¹⁻⁴⁾.

La OMS clasifica los gliomas fundamentalmente por criterios histopatológicos en: astrocitomas, oligodendrogliomas, oligoastrocitomas y ependimomas. Además, establece una gradación relacionada con el pronóstico de la enfermedad que identifica a los de alto grado como astrocitomas de grado III (astrocitoma anaplásico) y grado IV (GB) ⁽¹⁻⁵⁾.

La Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC, por sus siglas en inglés) ha evaluado más de 900 posibles agentes carcinogénicos, incluidas sustancias químicas, mezclas complejas, agentes ocupacionales e infecciosos, pero solo nueve de estas exposiciones se acompañan de informes sobre posibles asociaciones con tumores del SNC en seres humanos (berilio, epíclorhidrina, clordano, heptacloro, metil-tiouracilo, propiltiouracilo, plomo, sulfato de diisopropilo y diclorometano). Las enfermedades infecciosas causadas por virus, bacterias y parásitos se conocen también como estados asociados o causales y pueden contribuir a la carcinogénesis cerebral ⁽¹⁰⁻¹⁵⁾.

Los GB pueden comprometer cualquier estructura neuroanatómica, pero en adultos es más común en los hemisferios cerebrales, mientras que en los niños lo es en la fosa posterior. Su crecimiento infiltrativo es extremadamente rápido e histológicamente está compuesto de células de gran variabilidad morfológica, algunas bizarras, pleomórficas y multinucleadas; con actividad mitótica elevada; proliferación microvascular; severa y característica hiperplasia endotelial; microtrombos intravasculares, y necrosis extensas de carácter isquémico o en forma de pseudoempalizadas ⁽¹⁵⁻¹⁷⁾.

La denominación multiforme se debe a la gran heterogeneidad que lo caracteriza con variados patrones y rasgos citológicos. En general, muestran focos bien diferenciados que alternan con otros

pobremente diferenciados. Tradicionalmente se han clasificado en dos subtipos morfológicamente idénticos: primarios (GB1) y secundarios (GB2) ⁽¹⁸⁻¹⁹⁾.

Los GB1 son los más frecuentes en edad avanzada y aparecen sin que existan lesiones precedentes, evolucionando con un rápido crecimiento tumoral ⁽¹⁵⁻²⁰⁾. Los GB2 representan menos del 10% de los GB, surgen como progresión de astrocitomas de bajo grado (astrocitoma difuso o astrocitoma anaplásico) y afectan a pacientes jóvenes. Su evolución es más lenta y la sobrevida media es significativamente superior debido a la menor edad del debut y al crecimiento tumoral más lento. Ambas entidades constituyen enfermedades distintas que evolucionan a través de vías moleculares diferentes ^(19,20).

Adicionalmente, el perfil genómico integrado del GB desarrollado con los estudios de la red de investigación de *The Cancer Genome Atlas* (TCGA) ha revelado varios subtipos moleculares, Estos subtipos se definen por sus alteraciones más importantes en la expresión génica, asociándose con mutaciones específicas y alteraciones del número de copias. Se reconocen los siguientes subtipos de GB: tipo clásico, tipo mesenquimal, tipo proneural y tipo neural ⁽²¹⁻²³⁾. La alteración molecular más frecuentemente identificada en GB es la pérdida de heterocigidad en 10q, región que contiene genes asociados a control del ciclo celular y reparación de ADN como PTEN, DMBT1, FGFR2 y MGMT ⁽²⁴⁾.

El tratamiento principal de los GB y de los astrocitomas anaplásicos ha sido y continúa siendo, la mayor resección quirúrgica posible del tumor documentada mediante RMN dentro de las 72 horas de la cirugía. El tratamiento adyuvante con radioterapia asociado a quimioterapia, basada en compuestos alquilantes (agentes que transfieren grupos alquil a las bases de guanina, dañan el DNA y causan muerte celular) como la carmustina (BCNU) o la temozolomida (TMZ) han demostrado que pueden incrementar la supervivencia, de 10,9 a 27,2% a los 2 años y de 1,9 a 9,8% a los 5 años ($p < 0,001$) ^(10,25).

La histología del glioblastoma se caracteriza por una marcada proliferación microvascular acompañada de una disrupción de la barrera hematoencefálica estos cambios son ocasionados por la sobre expresión del factor de crecimiento endotelio vascular (VEGF-A). El Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 el cual tiene como función neutralizar el efecto del VEGF-A fue aprobado

en 2009 para el tratamiento de GB recurrentes tras encontrarse altas tasas de respuesta de supervivencia libre de progresión en tres estudios fase II ⁽²¹⁻²³⁾.

El uso del bevacizumab puede llegar a presentar efectos adversos de los cuales los más comunes son la leucopenia seguida por la hipertensión algunas otras complicaciones de mayor severidad son hemorragias a nivel del sistema nervioso central, eventos tromboembólicos. El uso de bevacizumab ayuda a mejorar la calidad de vida de los pacientes en determinados casos principalmente en casos de recurrencia o en aquellos con tumores irsecables. Sin embargo, dos estudios recientemente publicados que evalúan el agregar bevacizumab al tratamiento estándar de radioterapia asociada a temozolomida (AVAglio y RTOG-0825) concluyen que a pesar de lograr un incremento en el periodo libre de progresión de 3- 4 meses, no se encontró beneficio en la sobrevida global y los pacientes presentaron algunas complicaciones secundarias, especialmente de tipo vascular ^(9, 10).

Planteamiento del problema

El glioblastoma es un tumor cerebral común, el cual sigue siendo un desafío terapéutico con alta mortalidad y morbilidad. Aunque la cirugía es el tratamiento inicial, el Bevacizumab se usa en casos de progresión de la enfermedad, mejorando la supervivencia y la calidad de vida. Sin embargo, en el servicio de Neurocirugía del CMN "20 de Noviembre," se ha observado una respuesta clínica positiva con el Bevacizumab como tratamiento inicial después de la cirugía. Esto plantea la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la efectividad del tratamiento con resección quirúrgica combinada con bevacizumab de forma inicial en pacientes con glioblastoma multiforme en el CMN "20 de Noviembre"?

Definiendo como efectividad, la capacidad del tratamiento de mejorar la supervivencia global, libre de progresión y calidad de vida, frente al tratamiento convencional.

JUSTIFICACIÓN

La resección máxima segura en pacientes con glioblastoma multiforme se realiza para mejorar el pronóstico de supervivencia, una resección máxima segura se puede definir como aquella resección que posterior a un evento quirúrgico se encuentra ausencia de captación del medio de contraste a la realización de estudio de imagen de control y sin deterioro neurológico mayor al previamente establecido por el tumor ^(6, 7).

Uno de los manejos empleados como línea de tratamiento en paciente con este diagnóstico es el uso de esquemas terapéuticos con bevacizumab el cual es un anticuerpo monoclonal IgG1 que tiene como función neutralizar el efecto del factor de crecimiento endotelio vascular (VEGF-A). La FDA aprobó el uso del bevacizumab como tratamiento de pacientes con diagnóstico de recurrencia de glioblastoma multiforme en 2009, al momento se observado que el uso como manejo inicial en este tipo de tumor no aumenta la supervivencia sin embargo la utilización en caso de recurrencias presenta un efecto favorable en el crecimiento y tamaño del tumor, así como la supervivencia libre de enfermedad^(8, 9).

A pesar de los buenos resultados en sobrevida de la combinación de la resección quirúrgica combinada con bevacizumab en pacientes con progresión de la enfermedad informados en la literatura internacional, en el servicio de Neurocirugía del CMN "20 de Noviembre" esta mejoría aparentemente es variable, siento que en algunos casos se ha usado de forma inicial y en otros de la forma la cual se describe en la literatura internacional a la fecha no se ha evaluado los resultados entre estas dos líneas de tratamiento en estos pacientes.

Hipotesis.

1. El uso de bevacizumab de forma inicial posterior a una resección quirúrgica en los pacientes con diagnóstico de glioblastoma multiforme, no se ha recomendado en las guías internacionales, pero en el CMN "20 de Noviembre" modifica la sobrevida libre de progresión de esta enfermedad.

Objetivos.

Objetivo general

Evaluar la sobrevida libre progresión de la enfermedad y la mortalidad del tratamiento con resección quirúrgica combinada con uso inicial de bevacizumab, en pacientes con glioblastoma multiforme en el CMN "20 de Noviembre"

Objetivos específicos

1. Identificar y describir la sobrevida libre de progresión de la enfermedad y calidad de vida de los pacientes con diagnóstico de glioblastoma multiforme sometidos a intervención quirúrgica.
2. Identificar y describir el porcentaje de sobrevida global de los pacientes con diagnóstico de glioblastoma multiforme sometidos a intervención quirúrgica y el uso inicial de bevacizumab.
3. Comparar los resultados del tratamiento quirúrgico con uso inmediato con bevacizumab contra el tratamiento establecido de forma inicial en guías internacionales.

METODOLOGÍA

Diseño

Estudio de cohorte histórica, retrospectivo, descriptivo y analítico la cual ocupara el periodo comprendido entre el primero de enero de 2019 y el 30 de junio de 2022.

Población de estudio

Pacientes con diagnóstico de Glioblastoma multiforme sometidos a resección quirúrgica más administración de bevacizumab de forma inicial o convencional, en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” dentro del periodo comprendido entre el primero de enero de 2019 y el 30 de junio de 2022.

Universo de estudio.

Pacientes con diagnóstico histopatológico de Glioblastoma multiforme atendidos en el servicio de Neurocirugía del CMN “20 de Noviembre” dentro del periodo comprendido entre el primero de enero de 2019 y el 30 de junio de 2022.

Tiempo de ejecución.

4 meses comprendidos entre el 01 de julio de 2023 y 30 de septiembre de 2023.

TAMAÑO DE MUESTRA:

Muestreo por conveniencia de acuerdo con los criterios de selección

En el servicio de Neurocirugía del CMN “20 de Noviembre” se han atendido 16 pacientes con glioblastoma multiforme sometidos a resección quirúrgica más administración de bevacizumab por progresión del tumor, por lo que incluirán a todos los pacientes.

HOJA DE VARIABLES.

Nombre	Definición		Escala de	Unidad de
	Conceptual	Operacional	Medición	Medida
Edad	Número de años desde el nacimiento de la persona hasta un momento dado.	Tomado del expediente al momento de la cirugía	Cuantitativa Discreta	Años
Sexo	Características que distinguen al hombre y la mujer:	Tomado de la Historia Clínica	Cualitativa Dicotómica	Hombre Mujer
Glioblastoma	Tumor del sistema nervioso central de crecimiento rápido que se forma a partir del tejido glial (de sostén) del encéfalo y la médula espinal	Recabado de Reporte histopatológico.	Cualitativa Dicotómica	Si/No
Proporción de Resección Quirúrgica	Proporción del tumor que fue resecado durante la intervención quirúrgica.	Tomado de notas postquirúrgicas	Cuantitativa Continua	0 - 1

IDH (Isocitrato deshidrogenasa)	Enzima presenta durante el ciclo de Krebs, su presencia está relacionada a la respuesta en el tratamiento del Glioblastoma.	Tomado de notas de oncología médica.	Cualitativa Dicotómica	Si/No
Tratamiento convencional	Tratamiento que se da de primera a línea a pacientes con glioblastoma y consiste en Radioterapia y Temozolamida.	Tomado de notas de oncología médica.	Cualitativa Dicotómica	Si/No
Tratamiento con bevacizumab	Tratamiento que incluyo de primera línea el uso del bevacizumab inmediatamente posterior a la resección quirúrgica.	Tomado de notas de oncología médica.	Cualitativa Dicotómica	Si/No
Tiempo de Sobrevida	Tiempo desde el diagnóstico	Tomado desde la fecha la	Cuantitativa Discreta	Meses

	hasta el fallecimiento del paciente.	primera nota con diagnóstico definitivo de glioblastoma.		
Causa de fin de seguimiento de sobrevida	Causa del fin del seguimiento de sobrevida.	Fallecimiento o causa de censura. La pérdida del seguimiento se considerará como fallecimiento para fines de análisis.	Cualitativa Nominal	Fallecimiento Pérdida del seguimiento Otras causas (especificadas).
Sobrevida libre de progresión	Tiempo desde la cirugía de resección que el paciente se mantuvo sin datos de progresión de la enfermedad demostrados por estudios de imagen.	Tomado desde la fecha de cirugía de resección hasta la primera nota de oncología donde se especifique progresión de la enfermedad.	Cuantitativa Discreta	Meses
Causa de fin de seguimiento de SLP	Causa del fin del seguimiento de sobrevida	Progresión o causa de censura.	Cualitativa Nominal	Progresión Pérdida del seguimiento

	libre de progresión			Otras causas (especificadas).
Supervivencia Global	Tiempo que transcurre entre un evento inicial (que determina la inclusión en el estudio) y la muerte	Tomado de notas de oncología médica.	Cuantitativa Discreta	Meses
Estado funcional	La Escala de Karnofsky es una medida que se utiliza para evaluar el estado funcional y la capacidad de un paciente para llevar a cabo actividades cotidianas. 90- 100= Asintomático y actividad normal. 70-80=	Karnofsky tomado de notas de oncología médica. Se registrará en los siguientes momentos: Prequirúrgico, postquirúrgico y 6 meses posteriores a la cirugía	Cuantitativa discreta	0-100

	Sintomático, pero ambulatorio. 50-60			
	Sintomático, levantado durante más del 50% de las horas de vigilia. 30-40%			
	Sintomático, sentado o en cama más del 50% del día. 10-20%			
	Encamado o confinado a una silla. 0= muerte.			

CRiterios de selección

Inclusión

- Pacientes con diagnóstico histopatológico de glioblastoma multiforme que fueron atendidos en el servicio de neurocirugía del CMN “20 de Noviembre”, entre el 1° de enero de 2019 al 30 de junio de 2022.
- Paciente con inmunohistoquímica de IDH.
- Pacientes a los cuales se les administró quimioterapia a base de bevacizumab de forma inicial posterior a la resección quirúrgica.
- Pacientes a los cuales se dio el tratamiento establecido por guías internacionales.

Exclusión

- Pacientes sometidos sólo a biopsia.
- Pacientes no candidatos al uso de bevacizumab.
- Pacientes fallecidos por COVID-19 durante el periodo de pandemia.

Eliminación

- Pacientes fallecidos durante o 24 horas posterior a procedimiento quirúrgico.

ASPECTOS LEGALES Y ETICOS.

La investigación fue aprobada por los comités de Investigación, Ética y Bioseguridad de la institución con folio de registro 442 2022.

Del registro de pacientes del servicio de Neurocirugía del CMN 20 de Noviembre, se seleccionarán los expedientes clínicos de los pacientes que cumplan con los criterios de selección y del sistema de imágenes del servicio se evaluará el porcentaje de resección quirúrgica del tumor.

Se cita a la Ley general de salud en materia de investigación para la salud en el siguiente artículo haciendo énfasis en que este estudio se trata de una investigación sin riesgo.

ARTICULO 17.- Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. Para efectos de este Reglamento, las investigaciones se clasifican en las siguientes categorías;

I.- Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta

Así mismo la presente investigación se llevó a cabo de acuerdo con los principios éticos establecidos por la Declaración de Helsinki y las directrices éticas del CMN “20 de Noviembre” para la investigación.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE DATOS.

Para el análisis descriptivo de datos se describieron las variables cualitativas con frecuencias absolutas y relativas y las cuantitativas con medianas y primer y tercer cuartil dado el tamaño de muestra obtenido.

Se realizó el análisis de supervivencia con el estimador de Kaplan Maier para la sobrevida global y libre de progresión, en conjunto y separados de acuerdo al tratamiento recibido.

Se consideró la significancia con p menor a 0.05.

Los datos se analizaron con Microsoft Excel® 2019 para la estadística descriptiva y para el análisis de supervivencia se utilizó software de código abierto para asegurar la transparencia y replicabilidad de los datos Python 3.11.4 con *Jupyterlab* versión 3.6.5 y las librerías *pandas*, versión 0.27.8 para la manipulación de datos, *lifelines*, versión 0.27.8 para el estimador de Kaplan-Maier.

INVOLUCRADOS.

Dra. Lizbeth Itzel Sandoval Olivares Médica adscrita al servicio de Neurocirugía del CMN 20 de Noviembre. Asesoría y análisis de información

Dr. César Iván Hernández Zamora residente de cuarto año de neurocirugía. Involucrado en todos los procesos del estudio

RECURSOS MATERIALES Y FINANCIEROS.

Equipos de computo , Software para análisis estadístico, este estudio no recibio algun tipo de apoyo economico.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

ACTIVIDAD	RESPONSABLE	PERIODO
Evaluación por comités	Lizbeth Itzel Sandoval Olivares Dr César Iván Hernández Zamora	Junio-julio 2023.
Desarrollo del estudio	Lizbeth Itzel Sandoval Olivares Dr César Iván Hernández Zamora	Agosto 2023.
Análisis de información y tesis	Lizbeth Itzel Sandoval Olivares Dr César Iván Hernández Zamora	Septiembre 2023.

RESULTADOS

Entre el 1° de enero de 2019 al 30 de junio de 2022 se revisaron de forma retrospectiva un total de 26 expedientes de pacientes con diagnóstico histopatológico de glioblastoma multiforme en el CMN “20 de Noviembre”. Estos expedientes se evaluaron según nuestros criterios de selección, obteniendo un total de 16 pacientes para el estudio, siendo la toma de biopsia la causa más frecuente de exclusión de este trabajo. Las características generales de la población se resumen en la tabla 1, en la tabla 2 se concentran la información de los 7 pacientes tratados con Bevacizumab.

Tabla 1. Características generales del estudio.

	N (%) / MEDIANA (Q1-Q3)
EDAD	59 (34.25 - 68)
SEXO	
• HOMBRES	13 (81.25%)
• MUJERES	3 (18.75%)
PORCENTAJE DE RESECCIÓN	80 (60 - 100)

KARNOFSKY

- **PREQUIRÚRGICO** 90 (80 - 90)
- **POSTQUIRÚRGICO** 70 (50 - 80)
- **A LOS 6 MESES** 70 (60 - 80)

TIPO DE TRATAMIENTO

- **BEVACIZUMAB** 7 (43.75%)
- **NO RECIBIÓ** 5 (31.25%)
- **CONVENCIONAL** 4 (25%)

IDH

6 (37.50%)

IDH: mutaciones en genes de la enzima isocitrato deshidrogenasa. Q1, Q3: primer y tercer cuartil.

La media de edad fue 53.4 años con un intervalo de confianza al 95% de 44.8 a 61.9.

Tabla 2. Características de los pacientes tratados con Bevacizumab.

Sexo	Edad	Sobrevida	SLP	Resección	IDH	Karnofsky		
						Prequirúrgico	Postquirúrgico	A los 6 meses
H	62	13.17	13.07	100	+	90	50	30
H	65	7.80	7.80	90	-	90	90	70
H	62	48	48	100	+	90	80	80
H	58	14.00	8.63	100	-	90	80	80

H	51	11.80	9.70	80	-	90	70	60
M	41	15.87	12.43	60	+	90	70	60
M	32	3.03	3.03	80	-	90	60	-

IDH: mutaciones en genes de la enzima isocitrato deshidrogenasa. SLP: Sobrevida Libre de Progresión. H:

Hombres, M: Mujeres. La sobrevida y la SLP se reportan en meses

En los pacientes tratados con Bevacizumab (n=7) se encontró un promedio de edad de 58 años, la presencia de mutaciones en IDH en 42.9% (n=3) y promedios de puntaje de Karnofsky, prequirúrgico 90, posquirúrgico 70 y a los 6 meses de 65.

De acuerdo al tratamiento que los pacientes recibieron, posterior a la intervención quirúrgica, se dividieron en tres grupos; aquellos que recibieron el tratamiento convencional (grupo A) descrito por la literatura, el cual, consiste en la administración de temozolamida más radioterapia; aquellos que recibieron el bevacizumab inmediatamente posterior a la cirugía (grupo B) y aquellos que no recibieron ninguno tipo de tratamiento (grupo C).

Para el análisis de supervivencia (Figuras 1-4) se excluyeron 4 pacientes del grupo C dado que su supervivencia fue menor a 1 mes (promedio de 11 días), solo un paciente llegó a los 32 días y se consideró para el análisis de sobrevida global (SG) pero no por subgrupos.

La mediana de seguimiento para supervivencia fue de 12.5 meses y para progresión 9.2 meses. Se encontró una mediana de SG 11.8 meses, 11.8 para el grupo A y 14 para el grupo B. Para el análisis de sobrevida se asumió que la pérdida de seguimiento se debió a fallecimiento. La sobrevida libre de progresión (SLP) fue de 12.43 meses, 9.7 para el grupo A y 11 para el grupo B.

Figura 1. Sobrevida global

Figura 2. Sobrevida libre de progresión

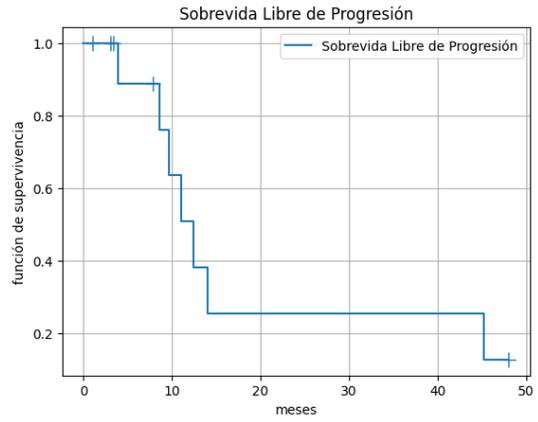
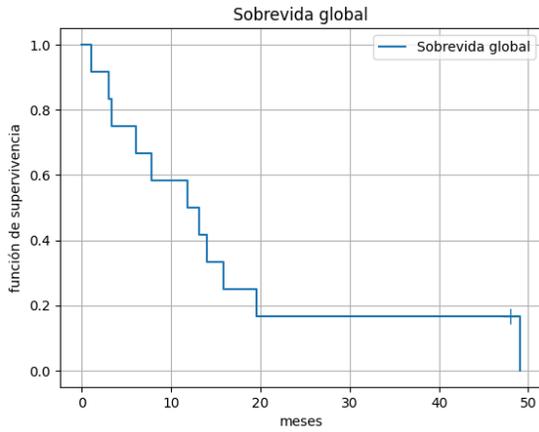
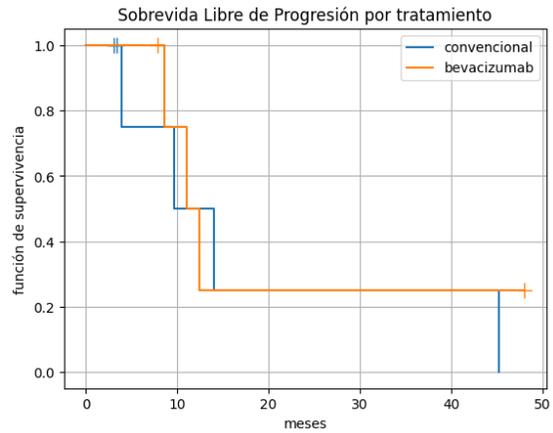
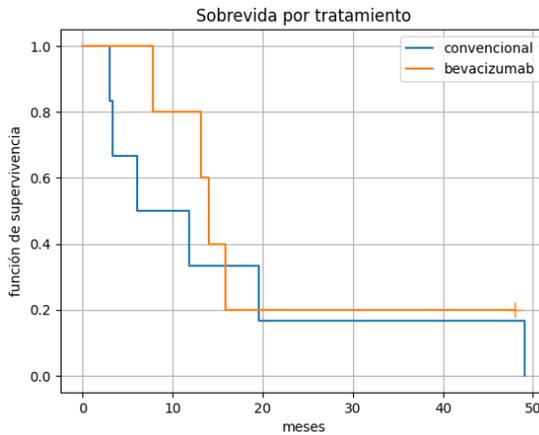


Figura 3. Sobrevida por grupos de tratamiento

Figura 3. Sobrevida libre de progresión por grupos de tratamiento



Debido al limitado tamaño de muestra, se asume que el estudio no tiene el suficiente poder para un análisis de supervivencia adecuado, más aún, en las gráficas del estimador de Kaplan-Maier se observan cruces entre los grupos, debido a esto, no se realiza la prueba *Log-Rank*, asumiendo

ausencia de significancia; por lo que los datos reportados no deben considerarse para toma de decisiones, pero sugieren una tendencia a favor del tratamiento inicial con Bevacizumab.

DISCUSIÓN

El glioblastoma multiforme es el tumor primario del sistema nervioso central más frecuente, presenta un comportamiento agresivo, con un desenlace fatal y rápido en la mayoría de los casos ⁽¹⁻⁵⁾.

Las características demográficas de nuestro estudio (tabla 1), mostró similitudes con lo reportado en la literatura internacional ⁽⁵⁻⁷⁾, en este estudio la media fue 53.4 años (mediana de 59), con un intervalo de confianza al 95% de 44.8 a 61.9, que difiere de la media, reportada a nivel internacional, de 65 años, sin embargo la diferencia probablemente se deba a error aleatorio atribuible a nuestro tamaño de muestra.

La expresión de gen IDH en estos pacientes fue baja (37.5%), (tabla 1), probablemente debido a error aleatorio secundario al limitado tamaño muestral, por lo que tampoco se consideró como variable para el análisis comparativo de supervivencia ⁽²⁾.

El objetivo de nuestro estudio fue demostrar si con el uso inicial de bevacizumab posterior a un tratamiento quirúrgico, se obtenían mejores resultados que con un tratamiento convencional, sin embargo, este objetivo no se pudo lograr debido a el tamaño muestral, sin embargo, pese a no contar con significancia estadística, sí encontramos una tendencia favorable en el tratamiento de primera línea con bevacizumab que deberá ser corroborada posteriormente, y no recomendamos en este momento ningún cambio en el manejo de estos pacientes, tomando como punto de partida reportado por Gramatzki, D ⁽⁸⁾ en donde no se observó significancia en el uso de forma temprana del bevacizumab.

En el grupo de los pacientes a los cuales se les administro el bevacizumab posterior a la resección quirúrgica (tabla 2), podemos observar que se siguieron las recomendaciones dadas por las guías⁽²⁻⁷⁾ para el manejo de pacientes con GB, en donde se recomiendan una resección máxima segura en aquellos pacientes con una escala funcional de Karnofsky >70, en este grupo todos los pacientes

presentaron una escala de Karnofsky de 90 puntos y en la mayoría de estos casos se pudo obtener más del 80 % de resección, con estos resultados se puede hablar que las indicaciones quirúrgicas que llevamos dentro del servicio de neurocirugía del “CMN 20 de Noviembre”, son similares a las que se comentan a nivel internacional buscando que en la mayoría de los casos se una resección máxima segura, esto lo podemos observar en los resultados postquirúrgicos inmediatos de la escala de funcionalidad de Karnofsky en este grupo en la cual en la mayoría se obtuvo más de 70 puntos en dicha escala.

Autores como Clark, A. J., Lamborn ⁽⁷⁾ reportan 22.5 meses de mediana de supervivencia global desde el diagnóstico hasta el fallecimiento de estos pacientes, aunque en otros trabajos como el de Tan, A. C ⁽²⁾ fue de 14.6 meses, en estos estudios citados el tratamiento administrado fue convencional. Lo que observamos en estos estudios es que en el grupo, que recibió bevacizumab de forma posterior a la resección quirúrgica, se obtuvo una mediana de supervivencia de 14 meses, sugiriendo una mejor respuesta al uso de bevacizumab de forma temprana e inclusive resultados similares a los del manejo convencional.

La supervivencia libre de progresión de la enfermedad se reporta según Tan, A. C ⁽²⁾ fue de 6.7 meses en donde se utilizó la terapia con radioterapia más temozolamida; en nuestro estudio, en el grupo que recibió de forma inicial bevacizumab obtuvimos un paciente con una supervivencia libre de progresión de 13 meses en el CMN “20 de Noviembre”.

Sin embargo, debido tamaño de la muestra del presente estudio, no podemos hablar de que esta medida de tratamiento posterior a la resección quirúrgica presente un valor significativo en la evolución de la enfermedad, los casos aislados que observamos en la tabla 2 en donde existió una supervivencia igual o mayor a la obtenida con el tratamiento convencional pudiera llegar a explicarse actualmente con lo descrito en la clasificación del año 2021 propuesta por Cohen⁽²⁵⁾, en donde el uso actual de técnicas moleculares para la clasificación de este tipo de tumores ha podido explicar el por qué en algunos casos se observa una supervivencia mayor a la descrita en la mayoría de las series más grandes sobre glioblastoma ⁽¹⁻⁵⁾.

CONCLUSIONES

A pesar de no haber logrado el objetivo general del estudio, los datos encontrados sugieren beneficios con el uso de Bevacizumab como primera línea de tratamiento en pacientes postquirúrgicos con Glioblastoma Multiforme. Para conocer más sobre esta patología y resolver el objetivo inicialmente planteado en esta investigación es necesario la cooperación interinstitucional para la conformación de líneas de investigación multicéntricas y prospectivas, ya que, al ser una patología poco frecuente, de rápida progresión y frecuentemente fatal, no es sencillo obtener tamaños muestrales representativos con esfuerzos individuales.

El estudio refleja que las indicaciones quirúrgicas en el servicio de neurocirugía del CMN "20 de Noviembre" siguen las recomendaciones internacionales, priorizando la búsqueda de una resección máxima segura en pacientes con un buen estado funcional. A pesar de ello, la mediana de supervivencia global en esta serie es inferior a la observada en algunos estudios internacionales, pero se asemeja a otros informes.

En resumen, este estudio resalta que el manejo del glioblastoma multiforme en el CMN "20 de Noviembre" se alinea en gran medida con las pautas internacionales. Aunque se observan algunas diferencias en la mediana de supervivencia global, así como en la supervivencia libre de progresión, se reconoce la importancia de realizar investigaciones adicionales con una muestra más grande para evaluar con precisión la eficacia de las terapias y enfoques terapéuticos específicos en esta población de pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barrascout, E., & Lamuraglia, M. (2020). Glioblastoma and bevacizumab in elderly patients: Monocentric study. Manuscript prepared for submission to Therapeutic Advances in Medical Oncology, Journal of Oncology Pharmacy Practice, 0, 1-5.
2. Tan, A. C., & Ashley, D. M. (2020). Management of Glioblastoma: State of the Art and Future Directions. CA Cancer Journal for Clinicians, 2020, 0, 1-14.
3. Moreno-Jiménez, S., Alegría-Loyola, M. A. (2020). Management of glioblastoma: a perspective from Mexico. Chinese Clinical Oncology, 1-5.
4. Hata, N., Mizoguchi, M., Kuga, D., et al. (2020). First-line bevacizumab contributes to survival improvement in glioblastoma patients complementary to temozolomide. Journal of Neuro-Oncology, 146, 451-458.
5. Barrascout, E., & Lamuraglia, M. (2020). Glioblastoma and bevacizumab in elderly patients: Monocentric study. Manuscript prepared for submission to Therapeutic Advances in Medical Oncology, Journal of Oncology Pharmacy Practice, 0, 1-5.

6. Wykes, V., Zisakis, A., Irimia, M., et al. (2020). Importance and Evidence of Extent of Resection in Glioblastoma. *Journal of Neurological Surgery*, 2193-6315.
7. Clark, A. J., Lamborn, K. R., Butowski, N. A. (2011). Neurosurgical Management and Prognosis of Patients With Glioblastoma That Progresses During Bevacizumab Treatment. *Neurosurgery*, 70, 361-370.
8. Gramatzki, D., Roth, P., Rushing, E. J. (2018). Bevacizumab may improve quality of life, but not overall survival in glioblastoma: an epidemiological study. *Annals of Oncology*, 29, 1431-1436.
9. Bronnimann, C., Izquierdo, C. (2018). Rechallenge with bevacizumab in patients with glioblastoma progressing off therapy. *Journal of Neuro-Oncology*, 1060, 1064.
10. Stoyanov, G. St., Dzhankov, D. L. (2018). On the Concepts and History of Glioblastoma Multiforme - Morphology, Genetics and Epigenetics. *Folia Medica*, 60(1).
11. Gilbert, M. R., Dignam, J. J., Armstrong, T. S., et al. (2014). A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. *New England Journal of Medicine*, 370(8), 699-708.
12. Wick, W., Gorlia, T., Bendszus, M., et al. (2017). Lomustine and Bevacizumab in Progressive Glioblastoma. *New England Journal of Medicine*, 377(20), 1954-1963.
13. Chinot, O. L., Wick, W., Mason, W., et al. (2014). Bevacizumab plus radiotherapy–temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *New England Journal of Medicine*, 370(8), 709-722.
14. Friedman, H. S., Prados, M. D., Wen, P. Y., et al. (2009). Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *Journal of Clinical Oncology*, 27(28), 4733-4740.
15. Iwamoto, F. M., Abrey, L. E., Beal, K., et al. (2009). Patterns of relapse and prognosis after bevacizumab failure in recurrent glioblastoma. *Neurology*, 73(15), 1200-1206.
16. Kreisl, T. N., Kim, L., Moore, K., et al. (2009). Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma. *Journal of Clinical Oncology*, 27(5), 740-745.

17. Taal, W., Oosterkamp, H. M., Walenkamp, A. M., et al. (2014). Single-agent bevacizumab or lomustine versus a combination of bevacizumab plus lomustine in patients with recurrent glioblastoma (BELOB trial): a randomised controlled phase 2 trial. *The Lancet Oncology*, 15(9), 943-953.
18. Field, K. M., Simes, J., Nowak, A. K., et al. (2015). Randomized phase 2 study of carboplatin and bevacizumab in recurrent glioblastoma. *Neuro-Oncology*, 17(11), 1504-1513.
19. Chamberlain, M. C. (2014). Bevacizumab for the treatment of recurrent glioblastoma. *Clinical Medicine Insights: Oncology*, 8, 123-135.
20. Stupp, R., Mason, W. P., van den Bent, M. J., et al. (2005). Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *New England Journal of Medicine*, 352(10), 987-996.
21. Wick, W., Platten, M., Weller, M. (2016). New (alternative) temozolomide regimens for the treatment of glioma. *Neuro-Oncology*, 18(7), 868-879.
22. Scott, J., Ko, L., & Shih, P. (2019). Bevacizumab in the treatment of glioblastoma multiforme: a meta-analysis. *Asian Journal of Neurosurgery*, 14(4), 1009-1017.
23. Iorio-Morin, C., Germain, D., & Bélanger, K. (2017). Bevacizumab as salvage therapy for recurrent or refractory high-grade gliomas in children and adolescents. *Pediatric Blood & Cancer*, 64(2), e26218.
24. Vredenburgh, J. J., Desjardins, A., Herndon, J. E., et al. (2007). Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme. *Journal of Clinical Oncology*, 25(30), 4722-4729.
25. Cohen Alan R, (2022) Brain tumor in children. *N Engl J Med* 2022;386:1922-31. DOI: 10.1056/NEJMra2116344.