



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA**

**“RADIOTERAPIA ADYUVANTE Y SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON TUMORES
GLIALES TRATADOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA DE
MEXICO”**

TESIS

**PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN RADIOONCOLOGÍA**

**PRESENTA:
DR. JUAN HECTOR MARTINEZ AVILA**

**TUTOR DE TESIS:
DR. JESUS MANUEL FLORES CASTRO
(ADSCRITO AL SERVICIO DE RADIOTERAPIA NEURO)**

MEXICO, D.F.

JUNIO DE 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.

CONTENIDO:

1.	Introducción.....
2.	Planteamiento, definición y delimitación del problema.....
3.	Antecedentes.....
	A) Epidemiología
	B) Factores etiológicos
	C) Patogénesis y mecanismos moleculares de invasividad
	D) Patología
	E) Abordaje diagnóstico
	F) Factores Pronósticos
	G) Tratamiento
4.	Justificación.....
5.	Objetivos.....
6.	Material y Métodos.....
7.	Consideraciones Éticas.....
8.	Resultados.....
9.	Discusión.....
10.	Conclusiones.....
11.	Bibliografía.....

1.- INTRODUCCIÓN:

Los tumores gliales constituyen 40% de todos los tumores primarios del sistema nervioso central. Los gliomas de bajo grado comprometen un grupo heterogéneo de tumores los cuales a menudo ocurren a edad joven. Los tumores gliales de bajo grado generalmente ocurren en individuos jóvenes entre la segunda y la cuarta década de la vida y son ligeramente más comunes en hombres y raza blanca. Los gliomas de alto grado son muy agresivos con una mediana de supervivencia de 3 a 6 meses sin tratamiento, y debido a su naturaleza infiltrativa y proximidad a estructuras críticas, la resección completa rara vez es posible. El glioblastoma es el tumor cerebral más letal, con sólo un tercio de los pacientes vivos a un año, y menos del 5% más allá de 5 años. La Tasa de supervivencia a 5 años para el astrocitoma anaplásico es de 27%. La mediana de edad al tiempo del diagnóstico es de 64 años en el caso de los glioblastomas y 45 años en el caso de los gliomas anaplásicos. (1,2,3,4)

2.- Planteamiento, definición y delimitación del problema

El término de glioma de bajo grado, engloba a los gliomas grado I y grado II de la OMS. Los gliomas grado I son benignos, y son tumores indolentes, los cuales a menudo pueden ser curados con cirugía sola. De otra manera, los gliomas grado II son lentamente progresivos, pobremente circunscritos que infiltran la corteza cerebral adyacente, haciendo imposible la resección quirúrgica completa, aunque la detumorización cuando es posible es benéfica. Son más frecuentes en hombres jóvenes, raza blanca y los factores de riesgo para recurrencia son edad más de 40 años al momento del diagnóstico, la presencia de déficit neurológicos, histología astrocitoma, tumores que cruzan la línea media, y el diámetro del tumor mayor de 6 cm. La supervivencia a 5 años para oligodendroglioma es del 70%, oligoastrocitoma 56% y astrocitoma 37%. La radioterapia, ha tenido un papel importante en el manejo integral de éstos pacientes, con el objetivo de disminuir las recurrencias principalmente en pacientes de alto riesgo, y las dosis recomendadas se han estandarizado de 45 a 54Gy en fracciones de 1.8 a 2Gy por fracción, con lo cual se ha logrado un beneficio en supervivencia libre de progresión, más no en supervivencia global. (1)

Los gliomas de alto grado (Astrocitoma Anaplásico grado III y el Glioblastoma grado IV) son los tumores primarios del sistema nervioso central mas comunes en los adultos, representando el 7% y 54% respectivamente. Son más comunes en hombres que en mujeres y la mediana de edad al diagnóstico es de 64 años para Glioblastoma y 45 años para los Gliomas Anaplásicos.

Los principales factores pronósticos son el grado histológico, la edad y el estatus funcional. La supervivencia a 5 años es del 27% para astrocitoma anaplásico y menor del 5% a 5 años en glioblastoma. Para el tratamiento se utiliza terapia multimodal, que incluye resección segura máxima seguido de radioterapia más temozolamida concomitante y adyuvante. (2)

En nuestro país, este tratamiento multimodal implica un alto costo, limitando las estrategias de manejo para algunos pacientes, incluso haciendo imposible la utilización de nuevas terapias basadas en agentes específicos moleculares, y resultando en que una proporción importante de pacientes, recibe radioterapia como modalidad adyuvante única.

En base a lo anterior, se realiza la siguiente interrogante: ¿Cuáles son las características epidemiológicas, factores pronósticos y los resultados del tratamiento con radioterapia adyuvante en los pacientes diagnosticados con gliomas grado II y de alto grado tratados en el Instituto Nacional de Cancerología en el período comprendido entre Enero de 2007 a Diciembre de 2012.

3. ANTECEDENTES:

EPIDEMIOLOGIA:

En el Instituto Nacional de Cancerología se reportaron en un período de 2000 a 2004 se reportaron 7 oligodendrogliomas, 1 oligodendroglioma anaplásico, 1 astrocitoma pilocítico, 7 astrocitoma fibrilar, 8 astrocitoma gemistocítico, 36 astrocitomas anaplásicos y 4 glioma maligno. Al incluirlas junto con otros primarios del sistema nervioso central (Meduloblastoma, Ependimoma, etc) representaron el 1.6% de las neoplasias atendidas en el Instituto Nacional de Cancerología México. (5)

En México no existe un registro específico por morfología de las neoplasias primarias del sistema nervioso central. En 2008 la incidencia reportada según el GLOBOCAN (México) para los tumores primarios del sistema nervioso central fue de 2,998 casos representando el 2.3% de los casos. (6)

A nivel Mundial, la incidencia anual es estimada a ser de 1.5 a 1.8 por 100,000 habitantes. La incidencia de los tumores primarios del sistema nervioso central en ambos sexos en 2008 reportada por GLOBOCAN (Mundial) fue de 237,913 casos representando el 1.9% de las neoplasias malignas. (7,8,9).

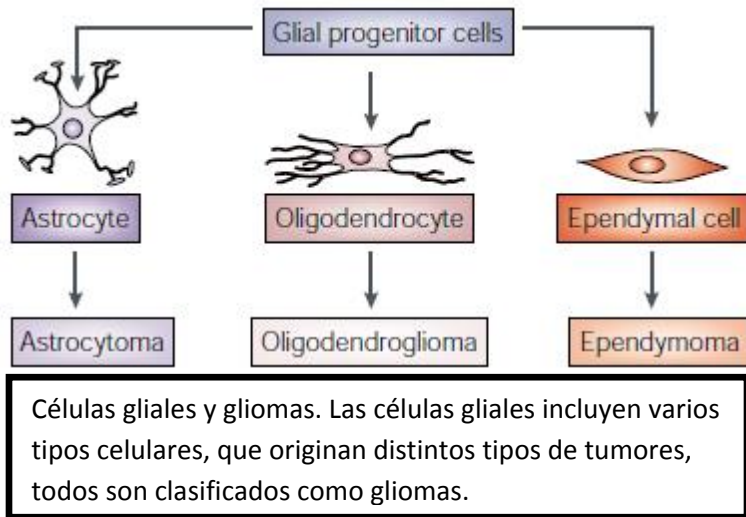
FACTORES ETIOLOGICOS

Los factores etiológicos para los gliomas de bajo grado son desconocidos. Los astrocitomas de bajo grado han sido asociados con Enfermedad Von Recklinghausen (Neurofibromatosis tipo 1) y neurofibromatosis tipo 2. Adicionalmente una asociación directa ha sido hecha entre los astrocitomas de células gigantes subependimarios, (un tipo infrecuente de astrocitoma de bajo grado) y la esclerosis tuberosa. (10)

Los factores etiológicos para gliomas de alto grado han sido relacionados a la susceptibilidad genética en base a la ocurrencia de múltiples tumores cerebrales en familias con mutación en la línea germinal del gen supresor de tumores TP53 y pacientes con neurofibromatosis tipo 1, y aquellos diagnosticados con Síndrome de Turcot.

PATOGENESIS Y MECANISMOS MOLECULARES DE INVASIVIDAD DE LOS TUMORES GLIALES

Los gliomas abarcan los tumores primarios del sistema nervioso central originados de células gliales. Las células gliales incluyen células ependimarias, oligodendrocitos y astrocitos todos los cuales se derivan del mismo progenitor de origen glial y microglía.



La microglía se cree que son un componente del sistema reticuloendotelial; éstas células funcionan como los monocitos circulantes, que entran en el parénquima cerebral para limpiar los desechos celulares.

Los oligodendrocitos también están presentes inherentemente en el Sistema Nervioso Central. Estas células gliales rodean el axón de cada neurona con una vaina de mielina para aumentar la eficiencia de la conducción de impulsos eléctricos a lo largo de la neurona. Los oligodendrocitos dan lugar a oligodendrogliomas, que varían en el pronóstico de acuerdo a las características histológicas tales como el porcentaje de mitosis y el tamaño de las áreas de necrosis, cuanto mayor sea el porcentaje de mitosis o cuanto mayor es la dimensión de las áreas necróticas, el pronóstico es peor. Los oligodendrogliomas también pueden contener las células tumorales de otros orígenes, como los astrocitos, que a menudo resulta en un peor pronóstico.

Los astrocitos proporcionan nutrición a las neuronas circundantes y el medio ambiente extracelular. Estas células son las más numerosas de todas las células gliales en el Sistema Nervioso Central. Ellas tienen prolongaciones dendríticas que interactúan con las membranas basales de las células endoteliales para formar la barrera hemato-encefálica. Los astrocitomas surgen a partir de este tipo de células y se cree que migran a lo largo de las prolongaciones gliales previamente establecida, la cual desarrolla durante la embriogénesis y el fundamento de la estructura macroscópica del cerebro. Por ejemplo, esto puede ocurrir por el lóbulo frontal para el lóbulo parietal a lo largo de extensiones longitudinales de la materia blanca, o a lo largo de las fibras intercomisurales de un hemisferio al otro a través del cuerpo calloso. (11,12,13)

La naturaleza invasiva de las células cancerígenas del sistema nervioso central, tienen un papel importante en la ineficiencia de las modalidades de tratamiento actuales, ya que las células inevitablemente infiltran el tejido cerebral normal circundante y conducen a la recurrencia del tumor.

Este proceso de invasión incluye aumento de la síntesis y secreción de varias proteasas, tales como la cisteína, serina y metaloproteinasas, para degradar componentes de la matriz extracelular de forma selectiva. Estas proteasas también tienen un papel en la forma selectiva. Estas proteasas también tienen un papel en establecer y mantener un microambiente que facilita la supervivencia

de las células tumorales. La interferencia con proteasas por lo tanto podría inhibir el crecimiento tumoral.

La Matriz extracelular es un componente clave del tejido destruido por la invasión de las células tumorales, es un entorno dinámico que tiene un papel fundamental en la regulación de las funciones celulares durante los procesos normales y patológicos de remodelación, tales como el desarrollo embrionario, la reparación de los tejidos, la inflamación y la invasión tumoral y la metástasis.

Estudios de perfiles de proteasa han indicado que la expresión de la serina proteasa de tipo uroquinasa activadora del plasminógeno (PAR) y su receptor (uPAR), de la cisteína proteasa catepsina B y de la matriz de las metaloproteinasas de MMP2 y MMP9 se incrementa en los astrocitomas de alto grado en comparación con astrocitomas de bajo grado.

Las estrategias para prevenir la expresión de uPA y uPAR en el nivel molecular han conducido a la reducción de la invasión y el crecimiento del tumor. Nuevas investigaciones sobre éstas proteasas en el nivel molecular debe conducir al desarrollo de la meta selectiva de tratamientos para los pacientes con gliomas. (14,15,16)

CLASIFICACION PATOLOGICA

El objetivo de clasificar a los tumores gliales en distintos grados es por el diferente curso clínico y pronóstico de cada uno de ellos. En el pasado existían muchos sistemas de clasificación (ej: Kernohan, St. Anne-Mayo, Sistema Ringertz) y la mayoría de éstos sistemas de clasificación evaluaban anormalidades nucleares, mitosis, proliferación endotelial y necrosis. Sin embargo, la actualmente aceptada es la clasificación de la Organización Mundial de la Salud. Las lesiones grado I tienen bajo potencial proliferativo, con la posibilidad de cura con la cirugía sola. Las lesiones grado II son neoplasias infiltrativas, a menudo recurrentes, y pueden progresar a mayor grado de malignidad (astrocitoma anaplásico GIII) a pesar de su baja actividad proliferativa. (17,18)

GLIOMAS DE BAJO GRADO	
TIPO	GRADO OMS
TUMORES ASTROCITICOS	
Astrocitoma de céls gigantes subependimarias	I
Astrocitoma pilocítico	I
Xanthoastrocitoma pleomorfico	II
Astrocitoma Pilomixoide	II
Astrocitoma Difuso	II
TUMORES OLIGODENDROGLIALES	
Oligodendrogliomas	II
TUMORES OLIGOASTROCITICOS	
Oligoastrocitoma	II
GLIOMAS DE ALTO GRADO	
TIPO	GRADO OMS
Astrocitoma Anaplásico	III
Oligodendroglioma Anaplásico	III
Oligoastrocitoma Anaplásico	III
Glioblastoma	IV

El astrocitoma difuso infiltrativo de bajo grado (GII OMS) es el más común, e incluye: la variante fibrilar, protoplásmico y gemistocítico. Ellos representan el 70% de los astrocitomas cerebrales de bajo grado. (17,18)

Los astrocitomas anaplásicos (grado III) y glioblastomas (grado IV) son los tumores cerebrales primarios más comunes en adultos, acontecen el 7 y 54% de todos los gliomas, respectivamente. (19).

FACTORES MOLECULARES PREDICTIVOS Y PRONOSTICOS

Cerca del 50 al 60% de los astrocitomas tienen mutaciones en el TP53, y predominante en el astrocitoma gemistocítico. En contraste los oligodendrogliomas de bajo grado típicamente tienen una combinación de la pérdida del 1p/19q, y el genotipo es actualmente una traslocación, t(1;19)(p10;q10). Las mutaciones del TP53 y la co-delección del 1p/19q son exclusivas, y la mayoría de los oligoastrocitomas mixtos llevan ya sea la co-delección típica 1p/19q o la mutación del TP53, lo que sugiere una línea astrocítica.

La reciente identificación de la mutación IDH1 (Isocitrato deshidrogenasa), una enzima que participa en el ciclo del ácido cítrico, ocurre en 70 a 80% de los gliomas de bajo grado, sorpresivamente ambos en tumores con mutación del TP53 y en tumores con la co-delección de 1p/19q.

O₆-Metilguanina DNA metiltransferasa (MGMT) es una enzima reparadora del DNA que remueve los grupos alquil1 de la posición O₆ de la guanina en el DNA y repara el daño inducido por agentes alquilantes (ej. BCNU, temozolamida). La metilación de O₆-Metilguanina DNA metiltransferasa ha sido observada en 40 a 95% de los tumores de bajo grado.

La vía de PI3K/mTOR se encuentra activada en la mayoría de los adultos con gliomas de bajo grado, con metilación del promotor de la región del gen PTEN en un tercio de los pacientes.

En el astrocitoma y el oligoastrocitoma, la presencia de la mutación de TP53 se correlacionó con supervivencia. En adición, la activación de la vía PI3K/mTOR se encontró es predictor de supervivencia.

La mutación de IDH1 y 2, se asocia con pronóstico favorable en astrocitomas de bajo grado, pero no afecta los resultados con el uso de temozolamida.

En los oligodendrogliomas, la presencia de la co-delección 1p/19q confiere un pronóstico favorable, con tasas de crecimiento lento, comparado con la no delección en gliomas de bajo grado.

La metilación del promotor MGMT se asocia con mayor supervivencia en pacientes con glioblastoma quienes reciben agentes alquilantes pero también ha sido relacionada a mejoría en la supervivencia libre de progresión en tumores grado III. (20,21,22,23)

ABORDAJE DIAGNOSTICO:

PRESENTACION CLINICA (Gliomas Bajo Grado)

La mayoría de los pacientes con gliomas de bajo grado se presentan con convulsiones, y con la resolución, volver a una normalidad neurológica. A veces, el tumor se encuentra incidentalmente en

estudios de imagen realizados para otras indicaciones, tales como trauma en la cabeza o problemas de senos paranasales.

Los tumores comúnmente se encuentran en los lóbulos frontal y temporal y la participación de la corteza motora primaria o complementaria puede presentarse. Los tumores frontales o temporales pueden extenderse hacia la región ínsular o puede limitarse a la ínsula. Los gliomas en la región Insular GII puede ser una categoría única en cuanto a su comportamiento clínico y el desafío quirúrgico que representan. Los de localización parietal y del lóbulo occipital son también frecuentes. (24,25,26)

En ocasiones, se pueden encontrar en otros lugares, como el quiasma óptico, ganglios basales, tálamo y el tallo cerebral, pedúnculos cerebelosos, o la médula espinal.

Aunque los gliomas GIIG raramente metástasis fuera del SNC, la extensión del tumor se produce a través de tractos de sustancia blanca subcortical a lóbulos adyacentes o hemisferio cerebral contralateral. (27,28)

IMAGEN

Los estudios de imagen son fundamentales en la detección temprana de GIIG, y para supervisar su progreso o respuesta al tratamiento. En las tomografías computarizadas (TC), GIIG no están bien definidos y aparecerá una lesión isodensa o hipodensa que rodea el cerebro. La resonancia magnética (RM) son más útiles en la definición de la topografía y exacta localización del tumor y su relación con área eloquente cortex. La secuencia de fluido-atenuado-inversión recuperada (FLAIR) o T2 MRI, los GIIG son hiperintensa en comparación con el área que rodea el cerebro con márgenes difusos, aunque de vez en cuando un margen bien circunscrito puede ser visto. (29,30)

La hemorragia o calcificación, es mejor detectada por TC que la RM, se puede ver sobre todo en lesiones oligodendrogiales y cambios quísticos. El edema vasogénico puede extenderse en toda la periferia de la lesión. La diferencia en el edema vasogénico de un tumor puede ser difícil, ya que ambos aparecen hiperintensos en FLAIR y en T2 MRI pero el tumor tiene un aspecto más sólido como lo opuesto a la sustancia blanca del edema vasogénico.

La IRM por difusión puede ser útil para diferenciación de estas entidades. En las imágenes potenciadas en T1, GIIG suelen ser lesiones hipointensas al cerebro. El reforzamiento con gadolinio se presenta en aproximadamente un tercio de los casos y esto puede presagiar mayor riesgo de tumor recurrencia. Por otra parte, la ausencia de realce del contraste debe interpretarse con cuidado ya que hasta un tercio de los gliomas malignos de alto grado presentarse como tumores sin realce. (31,32)

PRESENTACION CLINICA (Gliomas Alto Grado)

Los pacientes con gliomas malignos pueden presentar una variedad de síntomas, como dolores de cabeza, convulsiones, déficits neurológicos focales, confusión, pérdida de la memoria y cambios en la personalidad. Aunque la cefalea clásica que sugiere un aumento de presión intracraneal son más graves en la mañana y puede despertar al paciente del sueño, muchos de los pacientes experimentan cefalea que son indistinguibles de la cefalea tensional. Cuando es grave, la cefalea puede estar asociada con náuseas y vómitos.

IMAGEN

El diagnóstico de los gliomas malignos es generalmente sugerido por imágenes de resonancia magnética (MRI). Estos estudios de imagen suelen mostrar una masa heterogénea acompañada de edema. Los Glioblastomas con frecuencia muestran áreas centrales de necrosis y mayor edema peritumoral que la asociada con gliomas anaplásicos. La MRI funcional puede ayudar a definir la relación de las áreas del habla y el área motora en relación al tumor y ayudar en la planificación de la cirugía. Las imágenes por Difusión, y contraste dinámico de resonancia magnética ayudan para medir la permeabilidad de los vasos, y la perfusión de imágenes para medir el volumen sanguíneo cerebral relativo y que se utilizan cada vez más como agentes de diagnóstico y como medios para supervisar la respuesta a la terapia. (33,34)

La Espectroscopia por resonancia magnética de protones detecta los niveles de metabolitos y pueden ayudar a diferenciar un tumor, de la necrosis o lesiones benignas. En pacientes con gliomas malignos, esta imagen técnica, típicamente muestra un aumento en el pico de colina (lo que refleja un aumento del recambio de membrana) y una disminución en el pico de N-acetil aspartato (que refleja disminución celular neuronal), en comparación con los hallazgos en las áreas no afectadas del cerebro. (33,34)

La tomografía por emisión de positrones que usa isótopos tales como 18F-fluorodesoxiglucosa, 18F-fluoro-l-timidina, 11C-metionina, y 3,4-dihidroxi-6-18F-fluoro-L-fenilalanina está siendo evaluado por su utilidad en el diagnóstico y en el seguimiento de la respuesta al terapia. (35)

Hasta en un 40% de los casos, los estudios de resonancia magnética que se realizan en el primer mes después de la radioterapia muestran un aumento en el reforzamiento. (36) En 50% de estos los casos, el aumento de la mejora refleja un transitorio aumento de la permeabilidad, como resultado de la radioterapia, un fenómeno denominado "pseudo-progresión," lo que mejora con el tiempo.

El distinguir este efecto transitorio, de la verdadera progresión puede ser difícil al principio, incluso con las técnicas de imagen avanzadas, sin embargo el apoyo con los diversos tipos de secuencias de la resonancia magnética ayudan al clínico para discernir entre ellas. (35,36)

FACTORES PRONOSTICOS

GLIOMAS BAJO GRADO:

Los pacientes con tumores gliales de bajo grado tienen significativamente mejor supervivencia libre de progresión y sobrevida global en comparación con aquellos con gliomas malignos y llevan vidas productivas durante muchos años después del diagnóstico inicial. Sin embargo, estas lesiones no son benignas y pueden tener eventual progresión a gliomas malignos de alto grado.

El riesgo de transformación maligna y la supervivencia posterior puede ser predicho por algunos factores previos al tratamiento: Los pacientes de más de 40 años de edad al momento del diagnóstico, la presencia de déficit neurológicos, histología astrocitoma, cruzando la línea media del tumor, y el diámetro del tumor mayor de 6 cm tienden a tener una menor supervivencia.

El consenso general es que: la edad al momento del diagnóstico menor a 40 años, las convulsiones como síntoma de presentación, los tumores que no realzan al contraste, tumor residual mínimo

después de la cirugía, Karnofsky superior a 70, e histología oligodendroglioma, se asocian con mejor supervivencia. (37-38)

La pérdida de la co-delección del cromosoma 1p/19q es un predictor fiable de la mejor respuesta a la quimioterapia y la supervivencia libre de progresión y la mejor sobrevida global. Para los oligodendrogliomas, la presencia de hallazgos histopatológicos característicos puede predecir mejores resultados. Por otro lado, la pérdida del cromosoma 9p puede estar asociada con una corta supervivencia libre de progresión y la pérdida del 10q pueden predecir de corta sobrevida global. La radioterapia administrada en el diagnóstico inicial puede mejorar PFS pero no parece afectar la sobrevida global. El efecto de la resección quirúrgica en la supervivencia libre de progresión y la sobrevida global se ha fundamentado en muchos estudios y se ha comprobado que una mayor extensión de la resección y el volumen tumoral residual menor reducen el riesgo de degeneración maligna, progresión y mejora la sobrevida global. (39-40)

En general, los pacientes que tienen más de 2 factores de riesgos, tienen una mediana de supervivencia de 3.9 años, comparado con 10.8 años en el grupo de bajo riesgo. (40)

GLIOMAS ALTO GRADO

Para pacientes con tumores gliales de alto grado, la adición de quimioterapia a la radioterapia adyuvante, han mejorado los resultados en supervivencia. Sin embargo, se ha demostrado que los factores pronósticos pre-tratamiento han tenido más impacto en los resultados que cualquier nueva y potencial terapia activa o estrategia de manejo. (41,42,43)

El desarrollo de un subgrupo de clases de gliomas de alto grado a través de una clasificación conocida como RPA (Recursive partitioning analysis), para establecer variables pronósticas pre-tratamiento realizada por Curan et al en 1993, ha mostrado utilidad y ha sido validada en estudios subsecuentes. La clasificación RPA fue desarrollada para comparar la supervivencia en cada subgrupo de pacientes. (44)

Posteriormente el grupo de la EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) adaptó la clasificación de la RPA propuesta previamente por la RTOG (Radiation Therapy Oncology Group), sólo para los glioblastomas, en base a su estatus de resección, edad y examinación a través de mini-mental. Aquí se muestran ambas clasificaciones para los tumores de alto grado y su repercusión en cuanto a supervivencia de los pacientes.

RTOG RPA PARA GLIOMAS MALIGNOS		
GRUPO	CARACTERISTICAS	SUPERVIVENCIA
I y II	Astrocitoma anaplásico, edad \leq 50 años, estatus mental normal, ó edad $>$ 50 años, KPS $>$ 70, síntomas $>$ de 3 meses	MS: 40-60 Meses
III y IV	Astrocitoma anaplásico, edad \leq 50 años, estatus mental anormal, ó edad $>$ 50 años, síntomas $<$ 3 meses, ó GBM, edad $<$ 50 o más de 50 años y KPS \geq 70	MS: 11-18 Meses
V y VI	GBM, edad $>$ 50 años, KPS $<$ 70 ó estatus mental alterado.	MS: 5-9 Meses

RPA para gliomas malignos. RPA: Recursive Partitioning Analysis RTOG: Radiation Therapy Oncology Group. KPS: Karnofsky (Estatus funcional), GBM: Glioblastoma Multiforme, MS: Mediana de supervivencia. Curran WJ, Scott CB, Horton J, et al. Recursive partitioning analysis of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group malignant glioma trials. J Natl Cancer Inst 1993;85:704-710

RPA ADAPTADO DE LA EORTC PARA GLIOBLASTOMA

GRUPO	CARACTERISTICAS	SUPERVIVENCIA
III	Edad < 50 años, Estatus Funcional 0	MS: 17 Meses
IV	Edad < 50 años, Estatus Funcional 1-2, ó edad ≥ 50 años, resección completa o subtotal, examen mini-mental ≥ 27	MS: 15 Meses
V	Edad ≥ 50 años, sólo biopsia, examen mini-mental < 27	MS: 10 Meses

RPA para Glioblastoma, adaptado por la EORTC. RPA: Recursive Partitioning Analysis MS: Mediana de supervivencia. EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer. René-Olivier Mirimanoff, Thierry Gorlia, Warren Mason, et al. Radiotherapy and Temozolomide for Newly Diagnosed Glioblastoma: Recursive Partitioning Analysis of the EORTC 26981/22981-NCIC CE3 Phase III Randomized Trial. J Clin Oncol 24:2563-2569. 2006

En 2010, el grupo de la EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) y NCIC (National Cancer Institute of Canada) realizaron un estudio fase III para evaluar si el RPA retiene su valor pronóstico y el beneficio de la terapia combinada, concluyendo que el RPA retiene su significancia pronóstica global, así bien como en pacientes que recibieron RT con o sin temozolamida para pacientes diagnosticados con glioblastoma, particularmente en clases III y IV. (45)

Por lo que a la fecha los factores pronósticos más importantes en tumores gliales de alto grado: la histología, edad, estatus funcional y resección. (45)

TRATAMIENTO DE LOS GLIOMAS DE BAJO GRADO

El manejo de pacientes con gliomas de bajo grado es un tema complejo que debe ser cuidadosamente individualizada. La terapia multimodal que comprenden la resección quirúrgica, radioterapia, y quimioterapia juegan un papel importante; los beneficios de cada uno deben ser equilibrados cuidadosamente contra los riesgos o complicaciones asociadas con su uso. Factores a tener en cuenta en la toma de decisiones terapéuticas incluyen: la edad del paciente, los síntomas de presentación, la función neurológica y el estado funcional, la ubicación y el tamaño del tumor y su relación con las estructuras elocuentes o críticas, la presencia de realce del contraste en la resonancia magnética, hallazgos histopatológicos y genéticos. El objetivo inicial es controlar los síntomas, reducir el volumen del tumor, y obtener un diagnóstico histológico y genético claro, sin embargo, para preservar la calidad de vida, la administración de terapias adyuvantes se basan en los factores mencionados anteriormente. (46,47,48,49,50)

Tratamiento Quirúrgico:

La mejor estrategia de manejo para los gliomas de bajo grado infiltrativos, no ha sido bien definida. La cirugía permanece como una herramienta importante de diagnóstico y modalidad terapéutica. El objetivo de la cirugía es proveer tejido adecuado para el diagnóstico histopatológico y adecuada gradificación. Las biopsias con aguja son realizadas cuando las lesiones son profundas o se encuentran en regiones críticas del cerebro. Las biopsias por estereotaxia resultan inespecíficas, ya que los gliomas a menudo tienen varios grados de celularidad, mitosis o necrosis de una región a otra, y entonces las muestras pequeñas pueden proveer histologías de bajo grado. El rol de la resección tumoral máxima en astrocitomas de bajo grado permanece sin resolver. Debido a que éstos son tumores infrecuentes, las series publicadas incluyen pacientes tratados por décadas, que introducen variables adicionales. Por ejemplo, la resección completa fue evaluada por el cirujano en los estudios viejos, y en las series modernas se realiza mediante estudios de imagen (IRM). Además la mayoría de los pacientes recibieron RT, y entonces el efecto del procedimiento

quirúrgico en resultados es difícil de evaluar. La mayoría de los estudios retrospectivos disponibles sugieren un beneficio en la supervivencia de la resección quirúrgica extensa. La resección máxima segura, puede retrasar o prevenir la progresión maligna y la recurrencia. (51,52,53)

Van Veelen y colaboradores, reportaron una tasa de supervivencia del 27% a los 5 años después de la resección subtotal, mientras que la resección total proporcionó una tasa de supervivencia del 63% a los 5 años. Claus y colaboradores informaron que los pacientes que se sometieron a resección subtotal eran 1,4 veces más propensos a tener recurrencia tumoral y 4,9 veces más probabilidades de morir por el tumor en comparación con los pacientes que tenían resección macroscópica completa. Repetir la extirpación quirúrgica por progresión de un glioma grado II en ausencia de intervenir con radioterapia o quimioterapia también puede ser benéfica. Debido al riesgo de déficit neurológico después de la cirugía se ha llevado a considerar la observación, sin embargo, el 35% a 89% de los gliomas grado II pueden progresar a gliomas de alto grado y un factor importante que predispone a esta evolución es mayor tamaño de tumor residual. Los tumores situados en áreas no elocuentes pueden ser llevadas a citorreducción de forma segura, proporcionando grandes muestras de tumor que reducen el riesgo de muestreo de error. Los tumores localizados o cerca de partes elocuentes del cerebro son un reto más difícil. (54,55)

Las mejoras en el mapeo de la función cerebral preoperatoria han permitido delineación de estructuras corticales funcionales y estas imágenes pueden ser importados en los sistemas de navegación intraoperatorias para guiar la resección.

El estándar de oro para el mapeo de la función cerebral es el uso del mapeo por estimulación eléctrica intraoperatoria y procedimientos con el paciente despierto que permiten la monitorización en tiempo real de voz y la función motora. Las técnicas de mapeo cortical, y la adición de electrocorticografía, han permitido guiar la resección de tumores en regiones elocuentes del cerebro. Algunos centros utilizan resonancia magnética intraoperatoria, que proporciona una retroalimentación inmediata durante la cirugía como es la extensión de la resección o para guiar con precisión una biopsia estereotáctica. (56,57)

El uso de estas técnicas, permiten la resección completa gliomas grado 2, reportadas en 30% a 60% de los casos; la extensión de la resección está limitada principalmente por la proximidad o la participación de las estructuras elocuentes del cerebro tales como el corteza perisilviana, el giro precentral y tracto corticoespinal, el tallo cerebral, ganglios basales, cuerpo calloso, radiaciones ópticas, y corteza visual cortex. Los tumores de Insula, en particular, se extienden con frecuencia al opérculo frontal y temporal, estructuras críticas y que deben ser preservados para evitar un déficit neurológico.

Una imagen de resonancia magnética realizada con contraste se obtiene dentro de las 24 horas a 72hrs del procedimiento quirúrgico para evaluar la extensión de la resección. Para los tumores sin reforzamiento del medio de contraste, la carga tumoral residual se evalúa mediante la secuencia T2 o T2 FLAIR de la resonancia magnética. La formación de hematomas en el lecho tumoral postoperatorio se detecta mejor con tomografía computarizada realizada de 12 a 24 horas después de la cirugía. (58,59)

TRATAMIENTO CON RADIOTERAPIA

La radioterapia tiene un papel integral en el manejo de pacientes con gliomas de bajo grado. El debate es sobre el momento y la dosis óptima de radiación y la necesidad para el tratamiento de tumores astrocíticos y oligodendroglioma. (60)

La Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC) estudio 22845 pacientes, fue un estudio controlado aleatorizado, después del diagnóstico inicial del tejido (65% oligodendroglioma, astrocitoma 25%, 10% Oligoastrocitoma mixto) a radioterapia o a observación postoperatoria a una dosis de 54 Gy. Este ensayo comparó la radioterapia con la radioterapia en el diagnóstico tardío ya que los pacientes más observados recibieron tratamiento con radioterapia en un primer momento la progresión o en algún momento en el curso de su enfermedad. No se observó diferencia en la SG entre los 2 grupos, pero los pacientes irradiados tenía una supervivencia libre de progresión más larga que los no irradiados. (60,61)

La EORTC y RTOG reportaron que no hubo mejoría en la supervivencia con dosis de radiación más allá de 45 a 50 Gy en pacientes con bajo grado glioma. El estudio RTOG comparando 50,4 Gy en 28 fracciones con 64,8 Gy en 36 fracciones no encontró mejoría en la sobrevida global o la supervivencia libre de progresión, pero mayor toxicidad en el brazo de dosis más alta. La dosis más alta en comparación al EORTC 22844, 45 Gy en 25 fracciones versus 59,4 Gy en 33 fracciones y señaló ningún beneficio de supervivencia y una disminución en la calidad de vida de los pacientes que recibieron 59,4 Gy. Actualmente la dosis recomendada es de 45 a 54Gy en fraccionamiento convencional, de 1.8 a 2Gy por fracción. (62,63) La Radiocirugía estereotáxica puede ser usada en pacientes selectos con astrocitomas grado II pequeños, pero los datos a la fecha son limitados por la falta de seguimiento a largo plazo. (64)

TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA

La Quimioterapia tradicionalmente se ha reservado para los tumores no susceptibles de cirugía, oligodendrogliomas de grado bajo recidivantes después de la cirugía, o los pacientes en los que se prefiere evitar o retrasar la radioterapia o los menores de 3 años de edad. Entre los adultos con gliomas grado II, las tasas de respuesta a la quimioterapia varían entre 10% y 60% con estabilización de la enfermedad, el control de las convulsiones, la menor necesidad de corticosteroides, y el mantenimiento de la calidad de vida. La quimioterapia también puede considerarse como una alternativa a la radioterapia en algunos pacientes, particularmente oligodendrogliomas o gliomas de la vía óptica Los agentes de quimioterapia usados para los gliomas grado II son generalmente las mismas que se usan para tratar los gliomas malignos. (65)

La temozolomida es un agente alquilante activo por vía oral con una excelente penetración en el sistema nervioso central de casi el 100% de biodisponibilidad, y un buen perfil de seguridad que ha ganado popularidad. La respuesta a la temozolomida se reporta en 31% a 62% de los pacientes con gliomas grado II, aunque la respuesta puede tardar 12 a 15 meses para manifestar en imagen. Los Oligodendrogliomas típicos grado II tienen la codelección de 1p 19q. Este cambio genético se asocia con respuestas superiores en supervivencia libre de progresión y sobrevida global en los pacientes con oligodendroglioma de bajo grado y es predictivo de la respuesta a la temozolomida y PCV (Lomustina + procarbacin + Vincristina) en primera línea, pero no para salvamento. (65,66) Varios estudios fase 2 estudios han demostrado la factibilidad de quimioterapia con PCV y temozolomida como salvamento y como terapia primaria. Se encontró una ventaja en supervivencia libre de progresión en los pacientes con glioma de bajo grado de alto riesgo tratados con PCV más radioterapia versus radioterapia sola en el estudio de la RTOG 9802. (67). Grandes estudios que evalúan el papel de la temozolomida como reemplazo o concomitante con radioterapia en pacientes con glioma grado II de alto riesgo (edad > 40 años, el tamaño del tumor < 6cm, nuevo o aumento de los síntomas, o convulsiones intratables) están en proceso. Los tumores gliales astrocíticos y oligodendrogliales grado II muestran respuesta a la temozolomida. Sin embargo, los pacientes sin

la codeletion 1p y 19q y aquellos con mutaciones de p53 muestran recurrencia tumoral temprana. La temozolomida para gliomas grado II se administra generalmente a 200 mg/m²/d en los días 1 a 5 de un ciclo de 28 días similar a la pauta utilizada para gliomas malignos. (65,66,67)

Al tiempo de la recurrencia, la cirugía es recomendada si factible, seguida por quimioterapia si el paciente ha recibido previamente radioterapia. A la progresión después de la quimioterapia, las opciones son: Considerar otro régimen de quimioterapia, considerar re-irradiación y/o mejor soporte médico. Si el paciente no tiene radioterapia previa, debe intentarse cirugía. A la progresión, puede recibir radioterapia o quimioterapia. (67).

TRATAMIENTO DE LOS GLIOMAS MALIGNOS

La terapia estándar para los gliomas malignos recién diagnosticados implica la resección quirúrgica cuando sea factible, la radioterapia, y quimioterapia. Los gliomas malignos no pueden ser completamente eliminados quirúrgicamente debido a su naturaleza infiltrativa, pero los pacientes deben someterse a una resección quirúrgica máxima siempre que sea posible. La citorreducción quirúrgica reduce los síntomas de efecto de masa y proporciona tejido para el diagnóstico histológico y los estudios moleculares. Avances como neuronavegación guiada por resonancia magnética, IRM intraoperatoria, la resonancia magnética funcional, la electroencefalografía han mejorado la seguridad de la cirugía y el aumento de la extensión de la resección que se puede lograr.

El valor de la cirugía en la prolongación de la supervivencia es controversial, pero los pacientes que se someten a resección extensa probablemente experimenten modesta ventaja en supervivencia. Las biopsias estereotácticas deben realizarse sólo en los pacientes con tumores inoperables que se encuentran en las áreas críticas. La radioterapia es el principal tratamiento para gliomas malignos. La adición de radioterapia a la cirugía aumenta la supervivencia de los pacientes con glioblastomas de 3 a 4 meses, a 7 a 12 meses. La radioterapia convencional consiste de 60 Gy de irradiación a cerebro parcial, se entrega 5 días por semanas en fracciones de 1,8 a 2,0 Gy.

Después de la radioterapia estándar, el 90% de los tumores recurren en el sitio original. Las estrategias para aumentar la dosis de radiación al tumor con el uso de la braquiterapia y radiocirugía estereotáctica no han logrado mejorar la supervivencia.

Reciente agentes quimioterapéuticos, agentes moleculares específicas, y antiangiogénicos pueden mejorar la efectividad de la radioterapia. Los pacientes que son mayores de 70 años de edad tienen un peor pronóstico que los pacientes más jóvenes y representan un desafío particular. Entre estos pacientes, la radioterapia produce un modesto beneficio en la supervivencia media (29,1 semanas), en comparación con las medidas de soporte (16,9 semanas). En la siguiente Tabla se observan los resultados de tratamiento con radioterapia sola o adyuvante en pacientes ancianos.

ENSAYOS CLINICOS EN GLIOMAS						
AUTOR	FASE	EDAD (años)	EF	HISTOLOGIA	TTO	SG
Wick et al 2012	III	>65	KPS \geq 60	AA, GBM	RT 60Gy en 6 semanas vs TMZ (100mg/m ²) 7 días y 7 días descanso.	9.6 meses vs 8.6 meses
Malmstrom et al	III	>60	KPS >70	GBM	TMZ (200mg/m ²) 5 de 28 días vs RT 34Gy en 2 sem	8.3 meses vs 7.5 meses vs 6

2012					vs RT 60Gy en 6 sem	meses
Pérez-Larraya et al 2011	II	>70	KPS <70	GBM	TMZ 5 de 28 días	25 semanas
Minnitti et al 2012	II	>70	KPS >60	GBM	RT 40Gy en 3 sem con TMZ (75mg/m ²) seguido por TMZ (150-200mg/m ²) 5 de 28 días por 12 ciclos	12.4 meses
Roa et al 2004	III	>60	>60	GBM	RT 60Gy en 6 sem vs 40Gy en 3 sem	5.6 meses vs 5.1 meses
Keime-Guibert et al 2007	III	>70	>70	AA, GBM	RT 54Gy en 6 sem vs cuidados paliativos	29.1 semanas vs 16.1 semanas

Abreviaciones: KPS: Karnofsky, EF: Estatus Funcional, TTO: Tratamiento, AA: Astrocitoma anaplásico, GBM: Glioblastoma, RT: Radioterapia, TMZ: Temozolamida, SG: Sobrevida global.

Dado que los pacientes mayores a menudo toleran la radioterapia menos bien que los pacientes más jóvenes, un curso abreviado de la radioterapia (40 Gy en 15 fracciones durante un período de 3 semanas) o la quimioterapia con temozolomida (un agente alquilante oral con buena penetración de la barrera hematoencefálica) sola puede ser considerada, ya que los resultados con estos enfoques son similares a los resultados con regímenes de radioterapia convencionales.

La quimioterapia está asumiendo cada vez más importante papel en el tratamiento de los gliomas malignos. Aunque los primeros estudios de la quimioterapia adyuvante para los gliomas malignos con el uso de nitrosoureas no lograron mostrar un beneficio, dos metaanálisis han sugerido que los resultados de la quimioterapia adyuvante, conllevan un modesto aumento en la supervivencia (un incremento del 6 al 10% en la supervivencia a 1 año).

La EORTC (Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer) y el NCIC (Consejo Nacional de Instituto del Cáncer de Canadá) llevó a cabo un ensayo fase III que comparó la radioterapia sola (60 Gy durante un período de 6 semanas) con radioterapia y tratamiento con temozolomida concomitante (75 mg/m² por día durante 6 semanas), seguido por temozolomida adyuvante (150 a 200 mg/m² durante 5 días cada 28 días durante 6 ciclos), en pacientes con diagnóstico reciente de glioblastomas. Según lo informado por Stupp et al., la combinación de radioterapia y temozolomida tuvo un efecto colateral aceptable, y en comparación con la radioterapia sola, aumentó la supervivencia media (14,6 meses frente a 12,1 meses, P <0,001). Por otra parte, la tasa de supervivencia a los 2 años entre los pacientes que recibieron radioterapia y temozolomida fue significativamente mayor que la tasa entre los pacientes que recibieron radioterapia sola (26,5% vs 10,4%). El establecimiento de radioterapia con temozolomida concomitante y adyuvante como una combinación son útiles para los glioblastomas recién diagnosticados.

Otro enfoque quimioterapéutico consiste en la implantación de polímeros biodegradables que contienen carmustina (Obleas de Gliadel, MGI Pharma) en el lecho del tumor después de la resección del tumor. El objetivo del tratamiento con estos polímeros, que liberan carmustina gradualmente en el transcurso de varias semanas, es para destruir las células tumorales residuales. En un estudio aleatorizado, controlado con placebo que investigó el uso de estos polímeros en

pacientes con gliomas malignos recién diagnosticados, la supervivencia media aumentó de 11.6 meses a 13.9 meses ($P = 0.03$). Esta ventaja en la supervivencia se mantuvo a 2 y 3 años.

Tratamiento de los gliomas anaplásicos: Los astrocitomas anaplásicos son tratados con radioterapia y temozolomida concomitante y adyuvante o bien (como en glioblastomas) o temozolomida adyuvante sola. Actualmente, no hay resultados de ensayos controlados que apoyan el uso de temozolomida concomitante en pacientes con astrocitomas anaplásicos. Los Oligodendrogliomas anaplásicos y oligoastrocitomas anaplásicos son un importante subgrupo de los gliomas malignos que son generalmente más sensibles a la terapia que los tumores astrocíticos puros. La co-delección de cromosomas 1p y 19q, se produce en el 61 al 89% de los pacientes con oligodendrogliomas anaplásicos y 14 a 20% de los pacientes con oligoastrocitoma anaplásico. Los tumores en los pacientes con la co-delección 1p y 19q son especialmente sensibles a la quimioterapia con PCV (procarbazona, lomustina (CCNU) y vincristina) con tasas de respuesta de hasta el 100%, en comparación con las tasas de respuesta de 23 a 31% entre los pacientes sin la eliminación de los cromosomas 1p y 19q.

Terapias en Investigación:

Terapias moleculares dirigidas: La mejor comprensión de la patogénesis molecular de los gliomas malignos, ha permitido un uso más racional de las terapias moleculares específicas. El especial interés se ha centrado en los inhibidores que se dirigen a los receptores de tirosina quinasas tales como EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico), PDGFR (receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas) y VEGFR (receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular), así como sobre los inhibidores de transducción de señales dirigidas a mTOR, farnesiltransferasa, y PI3K. Los agentes individuales tienen sólo actividad modesta, con tasas de respuesta de 0 a 15% y no hay prolongación a 6-meses de la supervivencia libre de progresión. Estos resultados son decepcionantes debido a varios factores. La mayoría de los gliomas malignos tienen co-activación de múltiples tirosina quinasas, así como las vías de señalización redundantes, lo que limita la actividad de los agentes individuales. Además, muchos de estos agentes tienen mala penetración a través de la barrera hemato-encefálica. No ha habido un interés considerable en la identificación de las características moleculares del tumor que predicen una respuesta, por lo que los pacientes que tienen más probabilidades de beneficiarse se pueden seleccionar para un tratamiento particular. Inhibidores de EGFR parecen ser más eficaz en pacientes que tienen tumores con mutaciones EGFRvIII y PTEN intacta que en los pacientes que no tienen estos cambios moleculares; pacientes que tienen tumores con el aumento de la actividad de la vía PI3K-Akt, como se indica por un aumento en fosforilado Akt, por lo general no tienen una respuesta. Las estrategias experimentales actuales para aumentar la eficacia de las terapias moleculares específicas se incluyen: El uso de un único agente dirigido contra varias quinasas, combinaciones de agentes que inhiben objetivos complementarios, tales como EGFR y mTOR y agentes dirigidos combinados con radioterapia y la quimioterapia.

Agentes Anti-angiogénicos: Los gliomas malignos son los tumores más vasculares que existen, haciéndolos objetivos especialmente atractivos para los inhibidores de la angiogénesis. En estudios preliminares, el tratamiento con la combinación de bevacizumab e irinotecan se asoció con una baja incidencia de hemorragia y las tasas de respuesta de 57 a 63% entre los pacientes con gliomas malignos. Un ensayo de fase II de la cediranib inhibidor pan-VEGFR en pacientes con glioblastomas recurrentes mostró tasas de respuesta superiores al 50% y la prolongación de la tasa de 6 meses de duración de la supervivencia libre de progresión a aproximadamente el 26%. Estos agentes

también disminuyen el edema peritumoral, permitiendo potencialmente una reducción de los requerimientos de corticosteroides. Dado que los agentes antiangiogénicos pueden tener actividad sinérgica con la radioterapia, hay un creciente interés en combinación con radioterapia y temozolomida en pacientes con diagnóstico reciente de glioblastomas. Como se ha señalado anteriormente, las células madre del glioma producen VEGF y requieren un nicho vascular para la óptima función. Por lo tanto, agentes anti-angiogénicos puede también dirigirse a las células madre del glioma. (2,3)

4. JUSTIFICACION

Los Tumores gliales, son los tumores primarios del sistema nervioso central más frecuentes, con mayor incidencia en países industrializados, por lo que la información existente, y los resultados del tratamiento con cirugía, radioterapia y quimioterapia pertenecen a centros oncológicos de primer mundo.

En Norte América se ha reportado un incremento en el número de casos a 1.2% por año desde 1973, haciéndose más evidente en pacientes mayores de 60 años, en que la incidencia se incrementa 2.5% por año desde 1980. En este mismo grupo de pacientes se observa una mayor frecuencia de tumores agresivos de origen glial, en particular glioblastoma multiforme y astrocitoma anaplásico. Varios autores argumentan que éste incremento es debido al avance y al mayor alcance de técnicas de neuroimagen que permiten un diagnóstico preciso, así como el asociado al incremento en la densidad de la población. (1,2,4)

Las terapias de tratamiento multimodal, han logrado encontrar un beneficio aunque limitado en la supervivencia de pacientes con glioblastoma multiforme, alcanzando una mediana de supervivencia de 12.1 vs 14.6 meses a favor del tratamiento combinado (Máxima resección seguida de radioterapia y quimioterapia concomitante y adyuvante). En adición, la supervivencia a 2 años entre los pacientes que recibieron radioterapia sola fue de 10.4% vs 26.5% para el grupo combinado.

En México no se cuenta con una estadística fidedigna sobre la incidencia, y resultado del tratamiento en los tumores gliales, ya que suelen englobarse en tumores primarios del encéfalo, incluyendo otras histologías. (6,9)

Una serie de 151 pacientes, reportada por Jaime E Guevara, et al (69) del Hospital del IMSS del estado de Veracruz, publicado en el 2004, evaluó la incidencia y otros factores epidemiológicos sobre los tumores gliales de bajo y alto grado en el estado de Veracruz, y población derechohabiente del IMSS, en un período de 10 años, encontrando resultados que no son similares a los reportados en la literatura mundial, siendo en su serie los gliomas de bajo grado más frecuentes, y sin incremento en la incidencia promedio anual que fue del 0.19, no se reportó tipo y resultado de tratamiento administrado.

Otra serie publicada por Sergio Moreno et al, (68) del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, reportó el comportamiento biológico de Oligodendroglioma grado II y grado III, en un período de 39 años, abarcando 99 pacientes con dicho diagnóstico, y recibiendo tratamiento quirúrgico en todos los pacientes, 20 recibieron radioterapia adyuvante y 6 recibieron quimioterapia, no evaluó resultados del tratamiento y reportó el sitio más frecuente a nivel frontal y la epilepsia como el síntoma más frecuente.

En base a la escasa información sobre factores epidemiológicos y resultados del tratamiento para pacientes con tumores gliales de bajo y alto grado, se requiere de estudios que representen estadísticas propias, así como el tipo de tratamiento administrado y los resultados del mismo, y tomando en cuenta que el Instituto Nacional de Cancerología de México es centro de referencia nacional, y siendo uno de los más importantes en América latina se pretende definir la incidencia, factores pronósticos así como los resultados obtenidos de la modalidades de tratamiento otorgadas a nuestros pacientes, divididos en tumores gliales de bajo grado (Grado II) y gliomas de alto grado (Grado III y IV de la OMS).

5. OBJETIVOS

5.1 General:

Evaluar los resultados del tratamiento con radioterapia adyuvante, con o sin quimioterapia en cuanto a supervivencia global y la supervivencia libre de progresión para los tumores gliales de bajo y alto grado en pacientes tratados en el Instituto Nacional de Cancerología de México.

5.2 Específicos:

Determinar los factores que influyen en la supervivencia global de los pacientes con tumores gliales de bajo y alto grado tratados en el Instituto Nacional de cancerología de México.

Aportar datos epidemiológicos que originen un registro específico de los tumores gliales vistos en el Instituto Nacional de Cancerología.

Evaluar la toxicidad del tratamiento con radioterapia adyuvante.

Comparar los resultados obtenidos, con los publicados en la literatura mundial.

6. MATERIAL Y METODOS

6.1 Tipo de proyecto:

Proyecto de investigación que pretende evaluar los resultados obtenidos en los pacientes con tumores gliales tratados en el Instituto Nacional de Cancerología de México.

6.2 Diseño del Estudio:

Según el tipo de ocurrencia este estudio es retrospectivo, de acuerdo al período y secuencia es de corte transversal, y por el análisis y los resultados es descriptivo y observacional.

6.3 Período y Lugar donde se desarrolla el proyecto:

Estudio realizado en el período comprendido entre Enero de 2007 a abril de 2013, en el Instituto Nacional de Cancerología de México.

6.4 Universo y Muestra

De Enero de 2007 a Diciembre de 2012 se registraron 81 pacientes con tumores gliales, de los cuales no se incluyeron para el análisis estadístico 20 pacientes, debido a que no iniciaron tratamiento con radioterapia, de los 61 pacientes restantes que fueron elegibles para el estudio, se analizó tanto el expediente físico como el expediente electrónico. Adicionalmente para la técnica de administración de radioterapia, se revisó la hoja amarilla de tratamiento de radioterapia, así como se revisó la planeación de radioterapia en el sistema Eclipse.

6.5 Criterios de Inclusión:

Pacientes mayores de 18 años de edad cuyo expediente se encontró completo al momento de la realización de la base de datos (Historia clínica completa, reporte quirúrgico, reporte histopatológico y la hoja amarilla de tratamiento de radioterapia).

Pacientes sometidos a cirugía ya sea sólo biopsia, resección completa o subtotal.

Se incluyeron las histologías: De los tumores gliales de bajo grado: Astrocitoma GII, Oligoastrocitoma GII, Oligodendroglioma GII y de los tumores gliales de alto grado: Glioblastoma Multiforme y Astrocitoma Anaplásico.

6.6 Criterios de exclusión:

Pacientes menores de 18 años

Pacientes que no recibieron radioterapia (Ej: Visto en consulta de primera vez, candidato a tratamiento con radioterapia y no acudir a sus sesiones).

6.7 Métodos Utilizados:

Se utilizó estadística descriptiva para organizar y clasificar los indicadores cuantitativos obtenidos en esta medición, revelando a través de ellos las propiedades, relaciones y tendencias de los tumores gliales en un grupo de 61 pacientes de la población mexicana. La información obtenida de

ésta tesis se organizó mediante tablas de distribución de frecuencias, gráficos, y medidas de tendencia central como: la mediana, la media entre otros.

6.8 Procedimiento:

Revisión de expedientes tanto físico como electrónico para almacenar la información obtenida en la base de datos electrónica.

6.9 Métodos de procesamiento de la información:

Las curvas de supervivencia fueron calculadas mediante el método de Kaplan-Meier. Los posibles factores de pronóstico fueron evaluados por log-rank test. El Análisis Multivariado se realizó utilizando el modelo de regresión de Cox. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS (Statistical Package for Social Sciences) para Windows versión 19 (SPSS, Chicago, IL).

Empleo de una Laptop HP Pavilion dv2000, con ambiente de Windows 7. Los textos se procesaron en Word 2010 y las tablas y gráficos se realizaron con Excel 2010.

7. CONSIDERACIONES ETICAS

De acuerdo a la Secretaría de salud y de su reglamento de la Ley General de salud en su título segundo, de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos en su artículo No 17, ésta investigación es considerada como de riesgo mínimo para lo cual no se requirió de la firma de consentimiento informado.

8. RESULTADOS

Se realizó un análisis retrospectivo de 61 pacientes con diagnóstico de tumor glial. Todos los pacientes fueron tratados con resección o biopsia del primario, y tratados con radioterapia adyuvante, en el período de Enero de 2007 a Diciembre de 2012, y posteriormente se dividieron por subgrupos en: Gliomas de bajo grado, Gliomas de alto grado y gliomas de medula espinal. A continuación se presentan los resultados globales (los 3 grupos) y el análisis por separado de los gliomas de bajo grado y de alto grado.

En la Tabla 1 se muestran las características generales de los pacientes.

CARACTERISTICAS DE LOS 61 PACIENTES					
SEXO					
SEXO		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
	MASCULINO	39	63.9	63.9	63.9
	FEMENINO	22	36.1	36.1	100.0
	Total	61	100.0	100.0	
GRUPO DE EDAD					
GRUPO DE EDAD		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
	18-29	10	16.4	16.4	16.4
	30-39	10	16.4	16.4	32.8
	40-49	16	26.2	26.2	59.0
	50-59	19	31.1	31.1	90.2
	60-69	5	8.2	8.2	98.4
	80>	1	1.6	1.6	100.0
	Total	61	100.0	100.0	
KPS					
ESTATUS FUNCIONAL		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
	< 70	13	21.3	21.3	21.3
	70 – 89	21	34.4	34.4	55.7
	= O > 90	27	44.3	44.3	100.0
	Total	61	100.0	100.0	
HOSPITAL DE REFERENCIA					
HOSP REFERENCIA		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
	INNNQx	30	49.2	49.2	49.2
	H Gral Toluca	3	4.9	4.9	54.1
	Privado	7	11.5	11.5	65.6
	XOCO	9	14.8	14.8	80.3

	OTRO HOSPITAL GENERAL	12	19.7	19.7	100.0
	Total	61	100.0	100.0	
RPH DE REFERENCIA					
RHP REFERENCIA		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
	GBM	17	27.9	27.9	27.9
	ASTRO ANAPLASICO	17	27.9	27.9	55.7
	OLIGOASTROCITOMA ANAPLA	5	8.2	8.2	63.9
	OLIGODENDROGLIOMA ANAPLA	2	3.3	3.3	67.2
	ASTRO G2	17	27.9	27.9	95.1
	OLIGOASTROCITOMA G2	2	3.3	3.3	98.4
	ASTRO G1	1	1.6	1.6	100.0
	Total	61	100.0	100.0	
HISTOLOGIA					
REVISION LAMINILLAS INCAN		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
	GLIOBLASTOMA	25	41.0	41.0	41.0
	ASTRO ANAPLASICO	6	9.8	9.8	50.8
	ASTRO BAJO GRADO	19	31.1	31.1	82.0
	OLIGOASTRO G2	5	8.2	8.2	90.2
	OLIGODENDROGLI G2	3	4.9	4.9	95.1
	OLIGOASTR G3	1	1.6	1.6	96.7
	NO DISPONIBLE	2	3.3	3.3	100.0
	Total	61	100.0	100.0	
TAMAÑO INICIAL					
TAMAÑO INICIAL		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
	< 3 CM	3	4.9	5.1	5.1
	3-5 CM	8	13.1	13.6	18.6
	5.1 - 7 CM	23	37.7	39.0	57.6
	>7 CM	17	27.9	28.8	86.4

	MULTICENTRICO	5	8.2	8.5	94.9
	NO APLICA	3	4.9	5.1	100.0
	Total	59	96.7	100.0	
Perdidos	Sistema	2	3.3		
Total		61	100.0		
RPA					
RPA (SOLO GLIOMAS MALIGNOS)		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
	I y II	4	6.6	11.1	11.1
	III y IV	17	27.9	47.2	58.3
	V y VI	15	24.6	41.7	100.0
	Total	36	59.0	100.0	
Perdidos	Sistema	25	41.0		
Total		61	100.0		
VOLUMEN TUMORAL					
VOLUMEN TUMORAL		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
	10-20 CC	2	3.3	3.6	3.6
	21-30 CC	2	3.3	3.6	7.3
	31-40 CC	3	4.9	5.5	12.7
	41-50	4	6.6	7.3	20.0
	51-60	8	13.1	14.5	34.5
	>60	36	59.0	65.5	100.0
	Total	61	90.2	100.0	

Tabla 1. Características Generales de los 61 pacientes con diagnóstico de tumor glial tratados con radioterapia externa en el Instituto Nacional de Cancerología México.

De los 61 pacientes, se incluyeron para el análisis 39 hombres (64%) y 22 Mujeres (36%), y el grupo de edad más frecuente fue de 50 a 59 años, constituido por 19 pacientes (31%), seguido de los de 40 a 49 años siendo 16 pacientes (26%), 10 pacientes (17%) de 18 a 29 años, 10 pacientes (17%) de 30 a 39 años, 5 pacientes (8%) de 60 a 69 años y sólo 1 paciente mayor de 80 años. En la Figura 1, se encuentran la frecuencia de los pacientes distribuidos por grupo de edad.

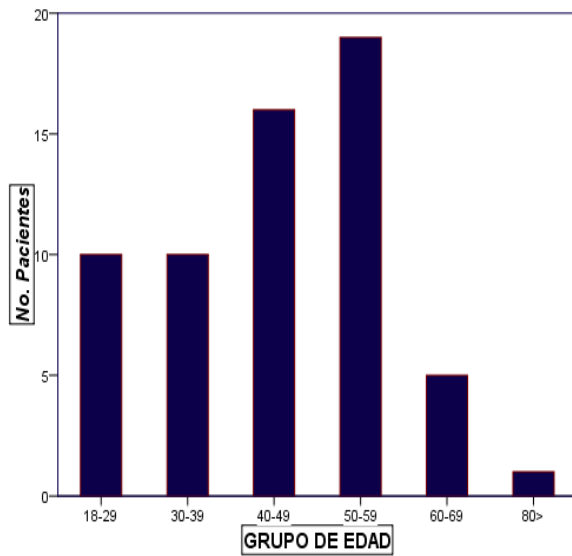


Figura 1: Distribución por frecuencia de los grupos de edad.

En cuanto al estatus funcional, ésta se valoró en base a la clasificación de Karnofsky (KPS), encontrando 27 pacientes (44%) con igual o mayor a 90 puntos, 21 pacientes (35%) de 70 a 89, y 13 pacientes (21%) con KPS menor a 70. En la figura 2 se encuentra la frecuencia de los pacientes en base a su KPS.

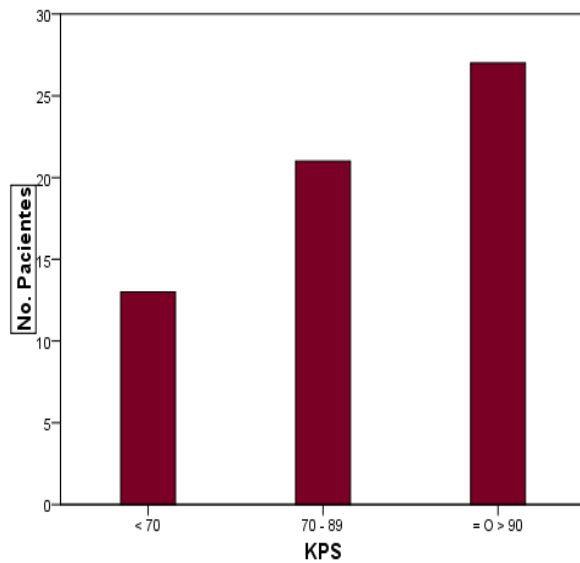


Figura 2. Distribución de los pacientes por estatus funcional Karnofsky

Todos los pacientes fueron llevados a tratamiento quirúrgico, ya sea en nuestra institución, o fueron tratados con cirugía en otra institución y referidos a nuestro centro para tratamiento adyuvante, y fueron referidos con reporte histopatológico, y en nuestro centro se verificó diagnóstico mediante revisión de laminillas y bloques de parafina solicitados de nuestra parte al centro que realizó la referencia.

La revisión de laminillas en nuestro instituto demostró los siguientes resultados: De los 61 pacientes, se pudo realizar revisión de 58 piezas, 2 no se obtuvieron las piezas, y los reportes histopatológicos de referencia fueron 1 oligoastrocitoma grado II y 1 astrocitoma anaplásico. De los 58 piezas (laminillas y bloques de parafina) que se revisaron se encontró Glioblastoma Multiforme en 25 pacientes (41%), Astrocitoma Anaplásico en 6 pacientes (10%), Astrocitoma de bajo Grado (G2) 19 pacientes (32%), Oligoastrocitoma GII en 5 pacientes (8%), Oligodendroglioma GII en 3 pacientes (5%) y Oligoastrocitoma en 1 paciente (1.6%), representando como mayor frecuencia el glioblastoma multiforme y el astrocitoma de bajo grado. En la figura 3 se muestra los diversos tipos histológicos analizados.

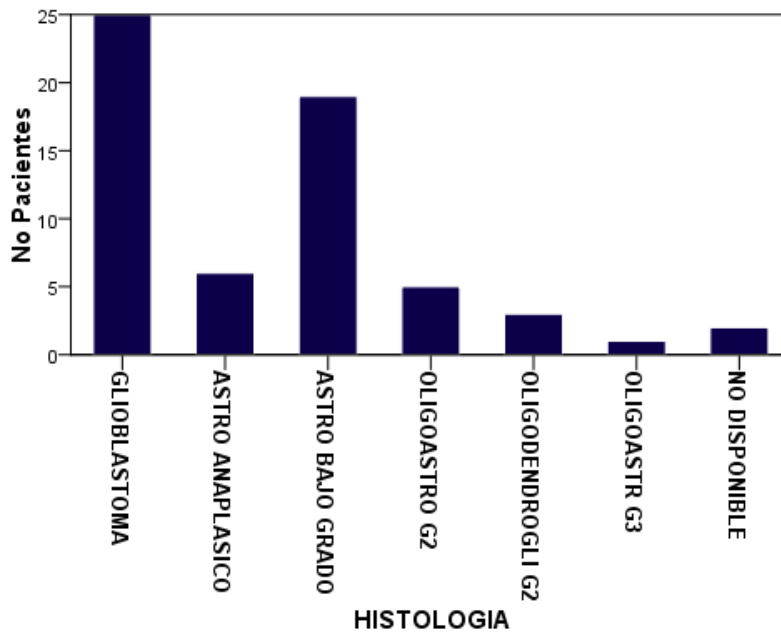


Figura 3. Histologías analizadas. Reporte histopatológico de los pacientes operados en nuestra institución, y de la revisión de laminillas y bloques de parafina.

En cuanto a la localización anatómica, ésta fue valorada en base al sitio reportado en el estudio de imagen (Imagen por resonancia magnética de cráneo o médula espinal), ya sea pre o postquirúrgica, realizada en nuestra institución o del centro que provenía el paciente. Cuando el tumor involucraba más de un lóbulo del sistema nervioso central, se determinó la localización en base al sitio de mayor carga tumoral. Se encontraron las siguientes frecuencias: Temporal en 19 pacientes (30%), Frontal en 17 pacientes (27%), Parietal en 15 pacientes (24%), Occipital en 2 pacientes (3%), cerebelo en 1 paciente (1.6%), Tálamo-tallo en 1 paciente (1.6%), médula espinal

cervical en 4 pacientes (6.5%) y médula espinal torácica 2 pacientes (3%). En la figura 4 se muestra la frecuencia según el tipo de localización tanto supra como infratentorial.

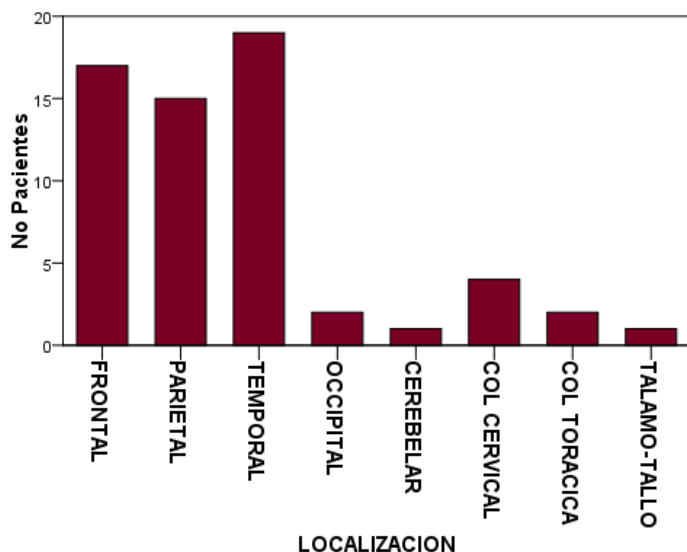


Figura 4. Distribución por sitio anatómico (localización) supra o infratentorial.

En cuanto al tamaño de la lesión, se determinó en base a la imagen prequirúrgica tomando en cuenta el diámetro máximo de la lesión medido en corte axial, en la resonancia magnética, en sentido sagital, coronal y transversal. Se encontró 23 pacientes (38%) con lesiones de 5.1 a 7cm, 17 pacientes (28%) con lesiones de más de 7 cm, 8 pacientes (13%) con lesiones de 3 a 5cm, 5 pacientes (8%) con lesiones multicéntricas, y 3 pacientes (5%) con lesiones menores a 3cm. En la figura 5 se muestra la frecuencia por tamaño de la lesión.

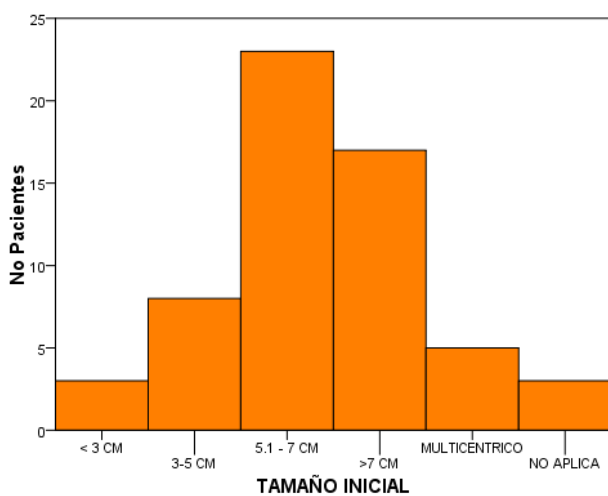


Figura 5. Tamaño de la lesión inicial (previo a la cirugía), en la cual se observa mayor número de casos con tumores de 5 a 7cm.

Como mencionado previamente, el tratamiento inicial de los 61 pacientes fue con cirugía, tomando en cuenta desde sólo biopsia o resección subtotal o total. 58 pacientes (95%) se realizó 1 cirugía, y en 3 pacientes (5%) se realizaron 2 cirugías. Se registró como una segunda cirugía a aquellos pacientes que se trataron de manera inicial con cirugía más tratamiento con radioterapia adyuvante con o sin quimioterapia, y que por recurrencia fueron llevados a un segundo evento quirúrgico. En la tabla 2 se muestran las características del tratamiento de los 61 pacientes analizados.

TIPO DE CIRUGIA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Solo biopsia	10	(16%)
Resección completa	5	(9%)
Resección subtotal	46	(75%)
NUMERO CIRUGIAS	FRECUENCIA	PORCENTAJE
1	58	95%
2	3	5%
TRATAMIENTO DE RADIOTERAPIA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
DOSIS		
Mayor a 60Gy	4	7%
60Gy	30	49%
54-56Gy	22	36%
Menor a 54Gy	5	8%
FRACCIONAMIENTO	FRECUENCIA	FRECUENCIA
Convencional	57	94%
Hipofraccionado (Paliativo)	4	6%
INTERRUPCION RADIOTERAPIA		
Fallas técnicas	36	60%
Toxicidad	4	6%
Sin interrupción	19	32%
QUIMIOTERAPIA CONCOMITANTE	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Sí (Esquema completo)	22	36%
Sí (Menos de 4 semanas)	2	3%
No	37	61%
QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Sí	25	41%
No	36	59%

Tabla 2. Características del tratamiento de los 61 pacientes analizados.

Tratamiento quirúrgico: De los 61 pacientes tratados inicialmente con cirugía, 51 pacientes fueron operados en diversas instituciones del país, siendo el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía el que con mayor frecuencia refirió a nuestro instituto pacientes para tratamiento con radioterapia adyuvante. 10 pacientes fueron operados en nuestro instituto. Los resultados en cuanto al tipo de cirugía realizada a los 61 pacientes fueron: Se definió como resección completa cuando en la descripción de la técnica quirúrgica reportaron 100% de resección de la lesión, resección subtotal cuando se dejó residual macroscópico y sólo biopsia en base a como descrito en la técnica quirúrgica. 5 pacientes (9%) se reportaron como resección completa, 46 pacientes (75%) como resección subtotal y 10 pacientes (16%) fueron llevados sólo a biopsia.

Se determinó también el volumen tumoral postquirúrgico, el cual se realizó mediante el cálculo del área en centímetros cúbicos (cc) del GTV o CTV contorneado en el sistema de planeación Eclipse, el cual incluyó el residual macroscópico más el lecho quirúrgico. Resultados: 36 pacientes (59%) tenían un volumen de >60cc, 8 pacientes (13%) tenían volumen de 51-60cc, 4 pacientes (7%) de

41-50cc, 3 pacientes (5%) de 31-40cc, 2 pacientes (3%) de 21-30cc y 2 pacientes (3%) de 10-20cc.

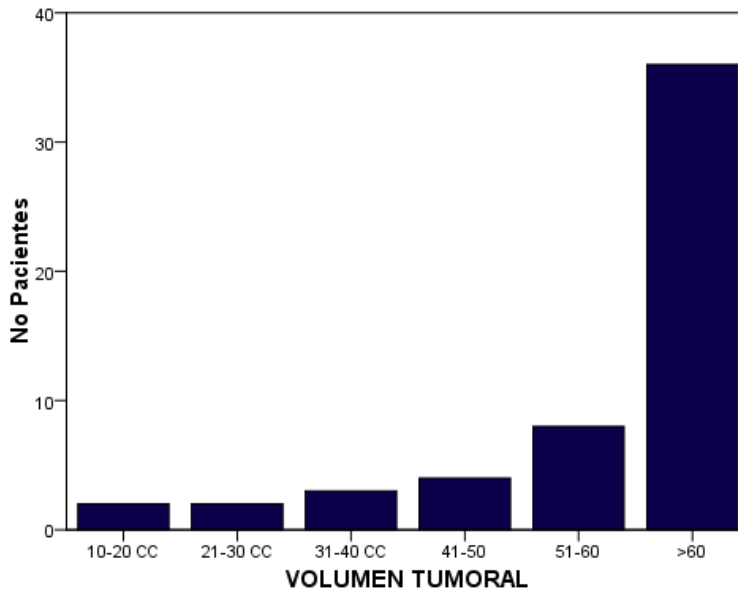


Figura 5. Frecuencia en cuanto a volumen tumoral posterior a cirugía. Se incluyó el residual y la cavidad quirúrgica.

Tratamiento con Radioterapia: La dosis de radioterapia se administró entre un rango de 30Gy a 66Gy, en fraccionamiento convencional a 2Gy por fracción o hipofraccionado a 3Gy por fracción. Para los pacientes con tumores gliales de bajo grado o alto grado con recurrencia o con karnofsky menor a 70 se utilizó en 2 pacientes esquema paliativo hipofraccionado, en 2 pacientes 30Gy en 10 fracciones y en los otros 2 pacientes 36Gy en 12 fracciones. Para los tumores de bajo grado se administraron dosis de 54 a 56Gy y para los tumores de alto grado de 56 a 60 Gy o incluso en 4 pacientes dosis mayor a 60Gy (Máxima 66Gy) en fraccionamiento convencional (2Gy por fracción). En la Figura 6 se muestra las dosis totales de radioterapia externa utilizadas. La técnica de radioterapia fue en 3 dimensiones (3D) conformal a la lesión, realizando una tomografía simple de simulación, la cual se realizó fusión de imagen con la resonancia magnética pre-quirúrgica para delineación de los volúmenes objetivo de tratamiento. Se determinaron los volúmenes objetivo en base a las guías de contorno de la RTOG considerando los siguientes volúmenes: GTV (Volumen tumoral macroscópico) el residual macroscópico más la cavidad quirúrgica, CTV (Volumen tumoral de extensión microscópica) El GTV + 2 cm de margen para inclusión del edema y PTV (Volumen tumoral de planeación) El CTV + 3-5mm de margen. Los campos de tratamiento fueron: 2 campos en 25 pacientes (41%), 3 campos en 26 pacientes (42%), 4 campos en 9 pacientes (15%) y 5 campos en 1 pacientes. Se trataron 55 pacientes (90%) en acelerador lineal con energías de 6 y 15 Megavoltios (MV) y 6 pacientes (10%) se trataron en equipo de cobalto 60. En cuanto al tiempo de prostración, los pacientes que no recibieron el tratamiento con radioterapia por un lapso mayor a 6 días, para el tiempo de prostración esperado según la dosis y fraccionamiento indicados, fueron consignados como interrupción del tratamiento y fue debida a fallas técnicas (falta de energía eléctrica, descompostura del equipo, mantenimiento del equipo) en 36 pacientes (59%), 2 pacientes (3%) dejaron de acudir un lapso mayor a 6 días por motivos económicos, 4 pacientes

(6%) interrumpieron por toxicidad y en 19 pacientes (31%) se logró un tiempo de prostración esperado para la dosis total indicada.

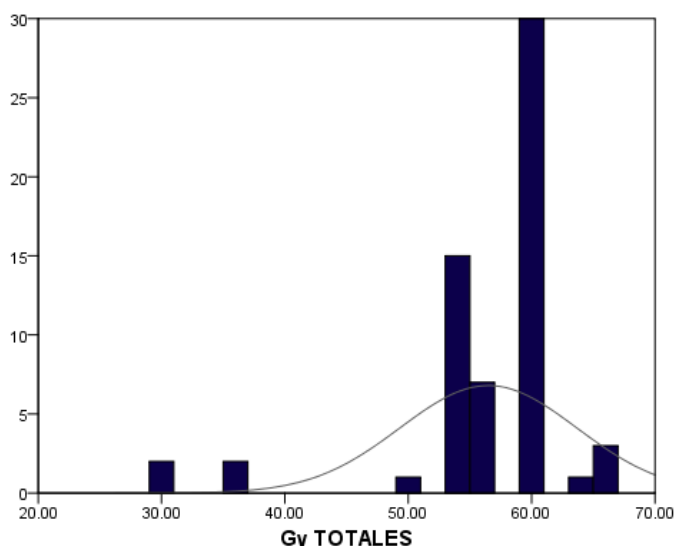


Figura 6. Dosis de Radioterapia utilizada en los 61 pacientes con tumores gliales.

TOXICIDAD ASOCIADA A TRATAMIENTO CON RADIOTERAPIA				
	G1	G2	G3	G4
NAUSEA Y VOMITO				
CEFALEA				
FATIGA				
TOTAL				

Tabla 3. Toxicidad asociada a radioterapia.

Tratamiento con Quimioterapia: 24 pacientes (39%) recibieron Quimioterapia concomitante, y 37 pacientes (61%) no recibieron quimioterapia. 25 pacientes (41%) recibieron quimioterapia adyuvante y 36 pacientes (59%) no la recibieron. Los agentes de quimioterapia más frecuentemente utilizados fué con temozolamida, procarbazona y vincristina entre otros. El agente utilizado para los tumores de alto grado (grado III y glioblastoma multiforme) fue a base de temozolamida. En la figura 6 y 7 se muestran las frecuencia para quimioterapia concomitante y para quimioterapia adyuvante.

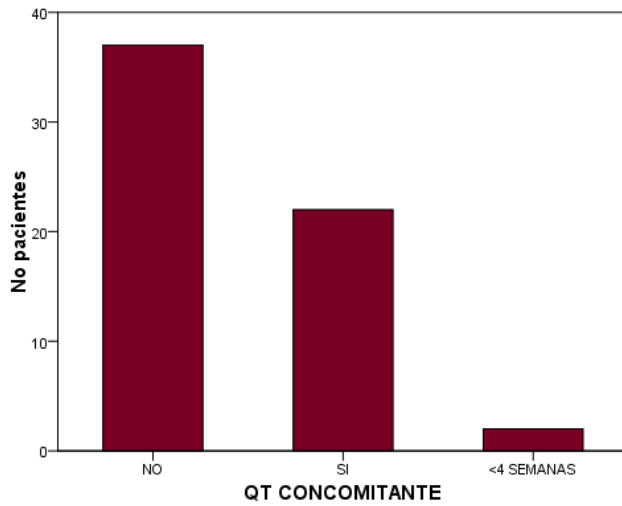


Figura 6. Frecuencia de utilización de quimioterapia concomitante en los 61 pacientes tratados. QT: Quimioterapia.

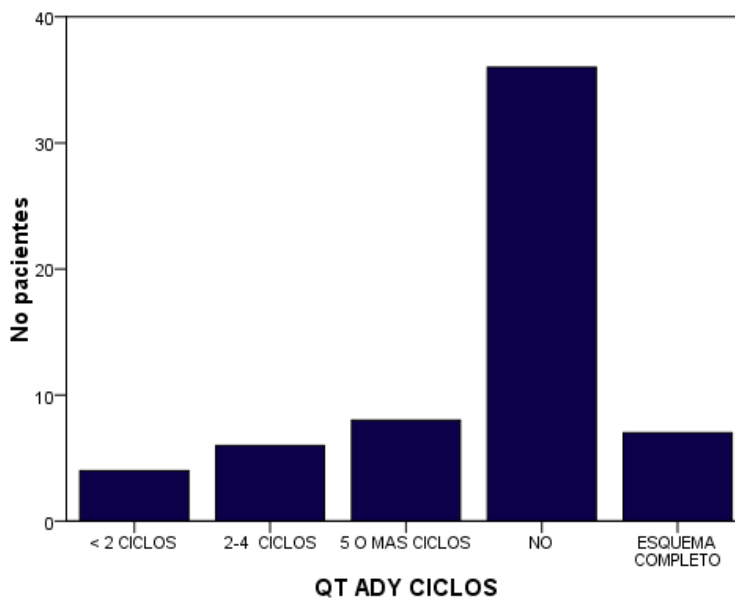


Figura 7. Frecuencia de utilización de quimioterapia adyuvante en los 61 pacientes analizados. QT: Quimioterapia. ADY: Adyuvante.

Posterior a un seguimiento promedio de ++++++ rango de 1 a 75.5 meses, 25 pacientes se encontraban vivos, y 36 muertos. En la tabla 3 se muestra el número de eventos (muertes) en los 61 pacientes al término del seguimiento.

Número de Eventos en los 61 pacientes				
TUMORES GLIALES	Nº total	Nº de eventos	Censurado	
			Nº	Porcentaje
ALTO GRADO	32	24	8	.3
BAJO GRADO	23	9	14	.6
COLUMNA	6	3	3	.5
Global	61	36	25	.4

Tabla 4. Numero de eventos al término del seguimiento de los 61 pacientes y estratificados por tumor glial de alto grado, bajo grado o en columna.

De acuerdo al grado histológico: La mediana de supervivencia para los tumores de alto grado fue de 10.7 meses, de 35 meses para los de bajo grado, y la mediana de supervivencia agrupando los tres tipos de tumor glial (alto grado, columna, bajo grado) fue de 17 meses. En la figura 8 se muestra el tiempo de seguimiento por tipo de tumor glial.

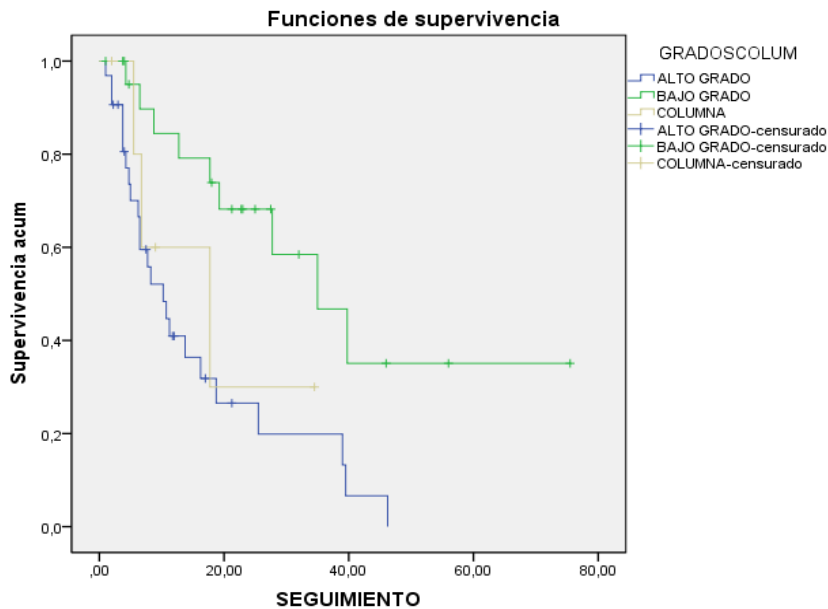


Figura 8. Meses de seguimiento a partir del término de la radioterapia hasta la defunción o último seguimiento registrado. Dividido por grupo: alto grado, bajo grado y columna. El mayor seguimiento registrado fue para pacientes de bajo grado.

La mediana de Supervivencia global de los 61 pacientes posterior a tratamiento adyuvante con radioterapia fue de 8.25 meses.

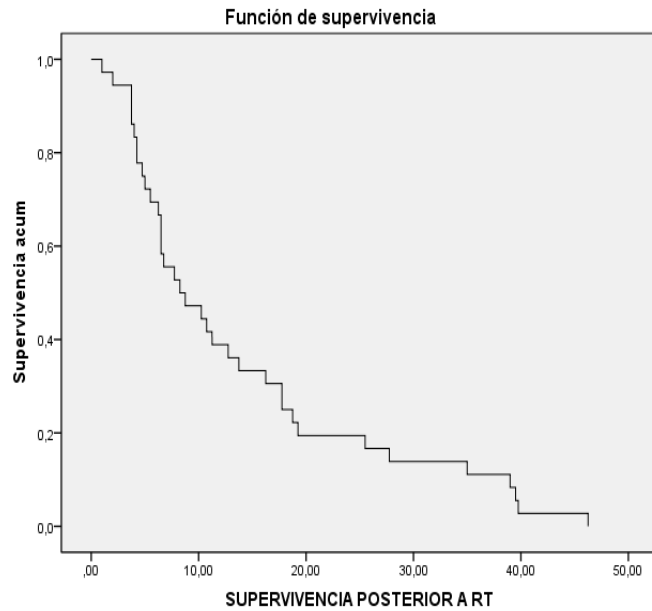


Figura 9. Mediana de supervivencia posterior a radioterapia para los 61 pacientes, fue de 8.25 meses. Este grupo de pacientes no recibió quimioterapia ni concomitante ni adyuvante. RT: radioterapia.

La mediana de supervivencia para los tumores gliales (incluyendo los 3 grupos: bajo grado, alto grado y columna) fue de 17.75 meses. Ver figura 10.

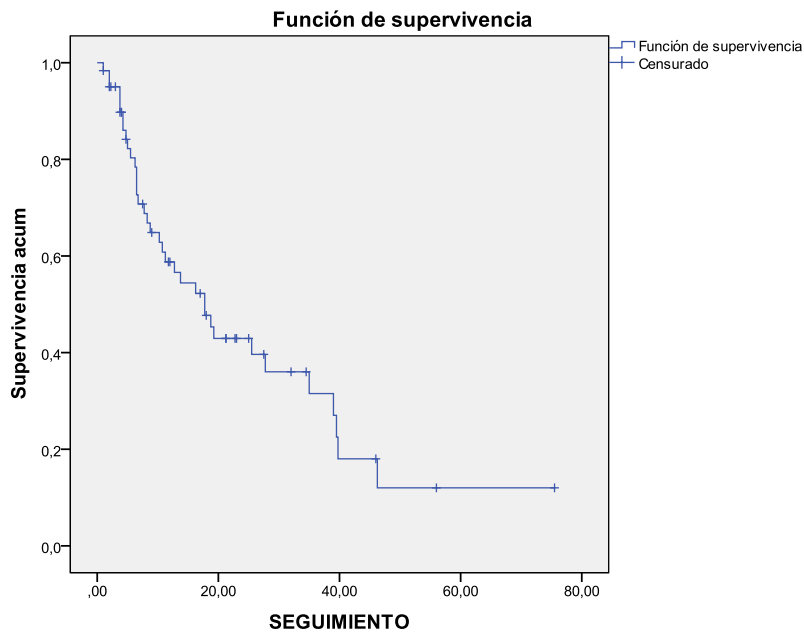


Figura 10. Supervivencia global para los 3 grupos. (Alto grado, bajo grado, columna).

La mediana del tiempo a la progresión para la totalidad del grupo fue a los 5 meses de seguimiento.

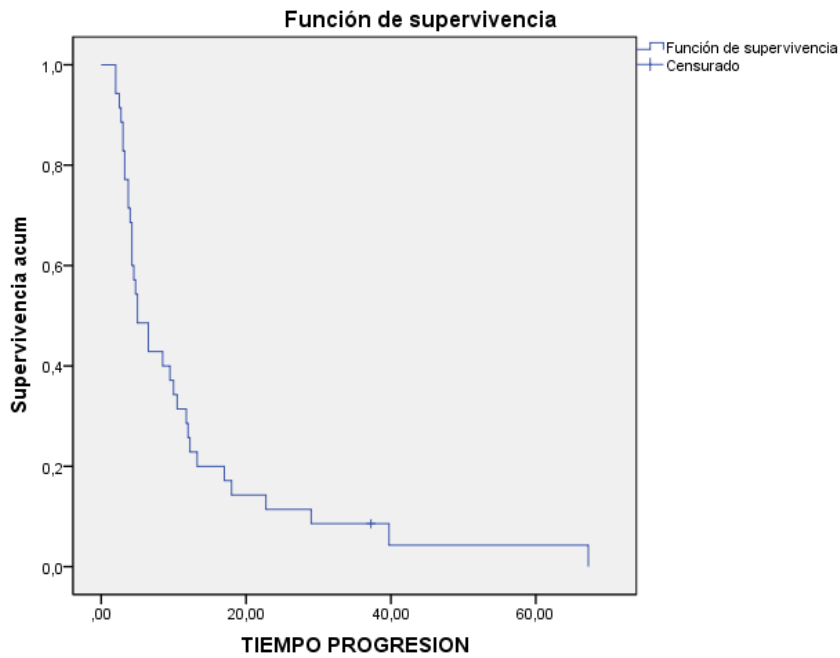


Figura 11. Tiempo a la progresión a partir del término de la radioterapia a la confirmación por imagen o por clínica de progresión de la enfermedad.

La progresión se presentó en promedio a los 4.750 meses para los de alto grado y 18 meses para los de bajo grado, como representado en la siguiente figura:

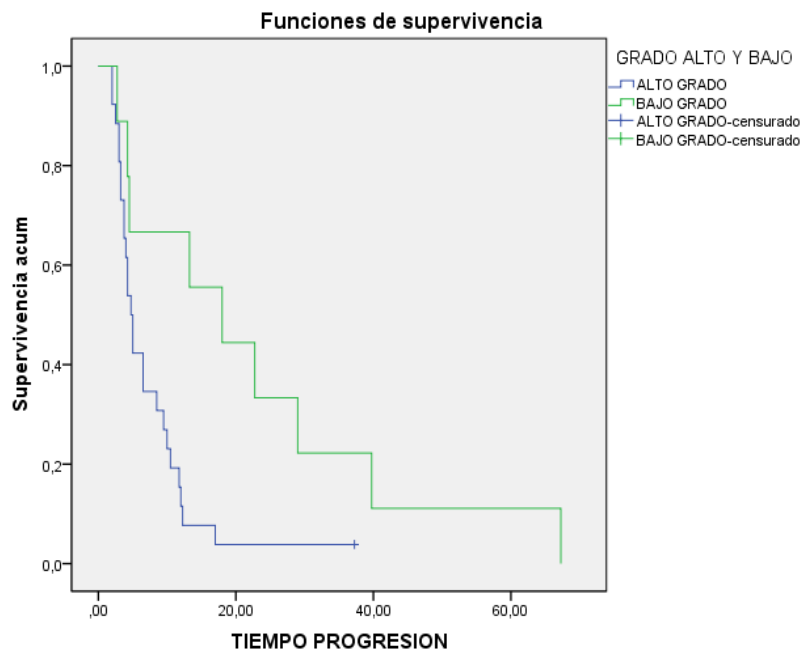


Figura 12. Tiempo a la progresión para alto grado (Grado III y grado IV de la OMS) y para bajo grado (Grado II de la OMS).

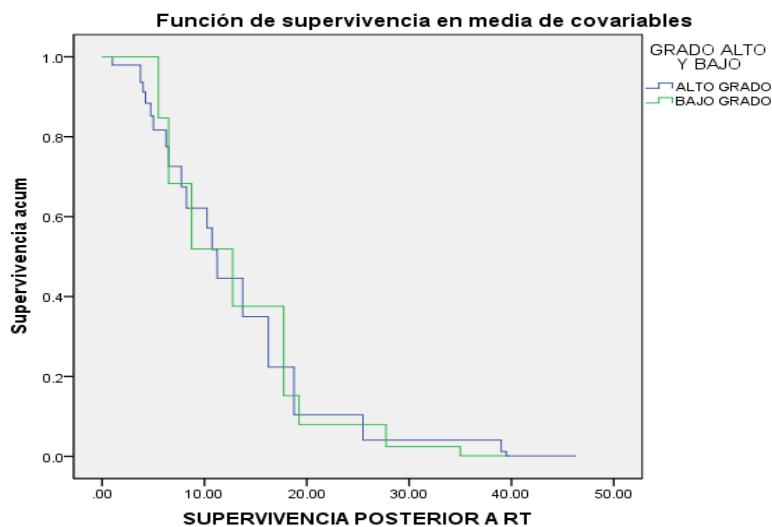
Resultados: En el análisis univariado se encontró como predictor de beneficio en la supervivencia global la respuesta clínica y por imagen obtenida a los 6 meses de evaluación: En este análisis sólo se incluyeron los pacientes de tumores de gliales de alto grado y bajo grado (No se incluyeron los de columna)

En la asociación lineal (chi-cuadrado) se encontró significancia estadística ($p: 0.022$) para la supervivencia global de los 61 pacientes, si obtenían respuesta clínica y por imagen parcial a los 6 meses de evaluación.

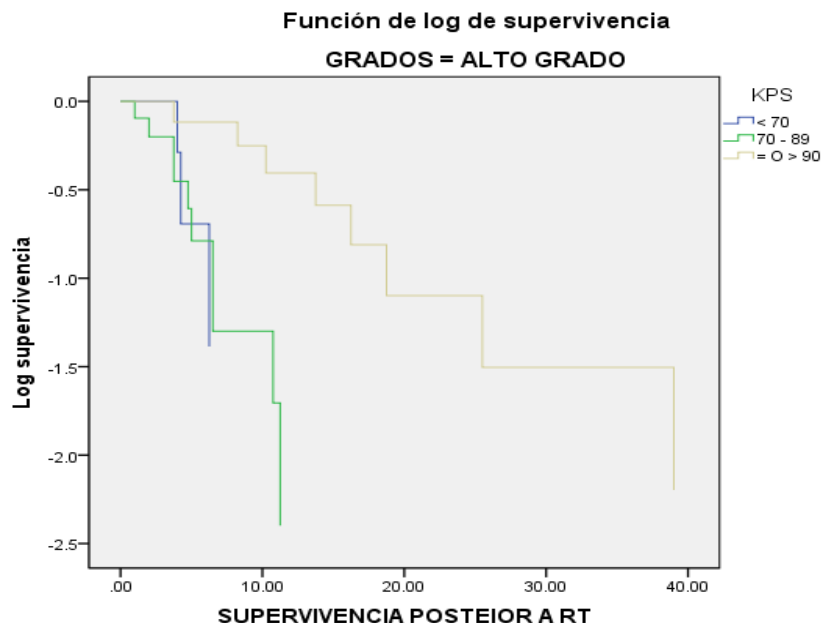
El estatus funcional (Karnofsky) también resulto como predictor de supervivencia si era igual o mayor a 90 ($p:0.031$).

La supervivencia posterior a radioterapia fue dependiente de la respuesta clínica y por imagen obtenida, siendo más beneficiada la supervivencia en pacientes con respuesta clínica parcial a los 3 meses ($p:0.006$), respuesta clínica parcial a los 6 meses y la respuesta clínica parcial a los 12 meses.

En cuanto a la supervivencia posterior a radioterapia dependiendo del grado histológico (alto vs bajo grado), no se encontró diferencia estadísticamente significativa, lo cual puede deberse a la pérdida en el seguimiento de algunos pacientes de bajo grado, lo que igualó la gráfica en los resultados. Al realizarlo mediante subtipos histológicos (ej: astrocitoma grado II, oligoastrocitoma grado II, astrocitoma anaplásico, etcétera), se reducía considerablemente el número de pacientes para cada subtipo debido al tamaño de la muestra, y siendo menos representativos para un análisis estadístico de significancia.

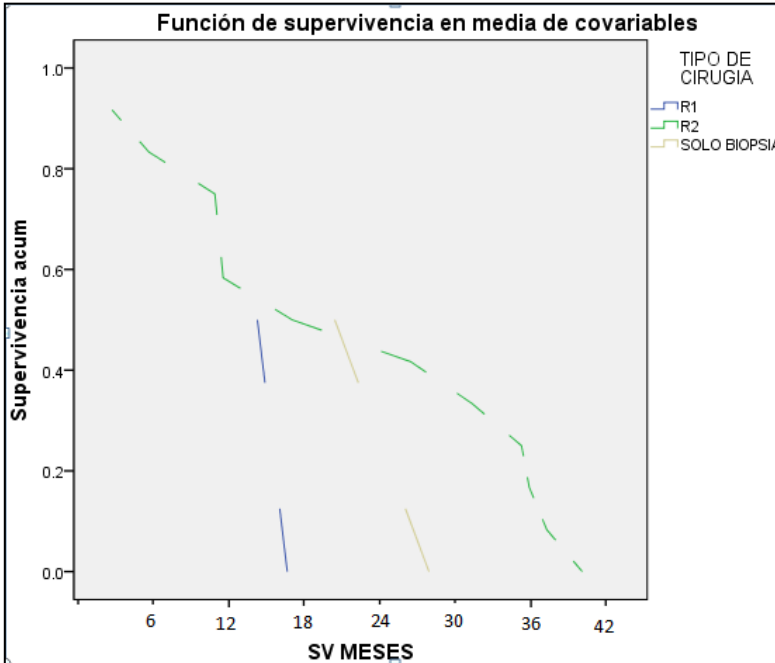


La supervivencia posterior a Radioterapia mejoró significativamente asociado a karnofsky igual o mayor a 90, para los pacientes con tumores de alto grado, no así demostrado en los pacientes con tumores de bajo grado.

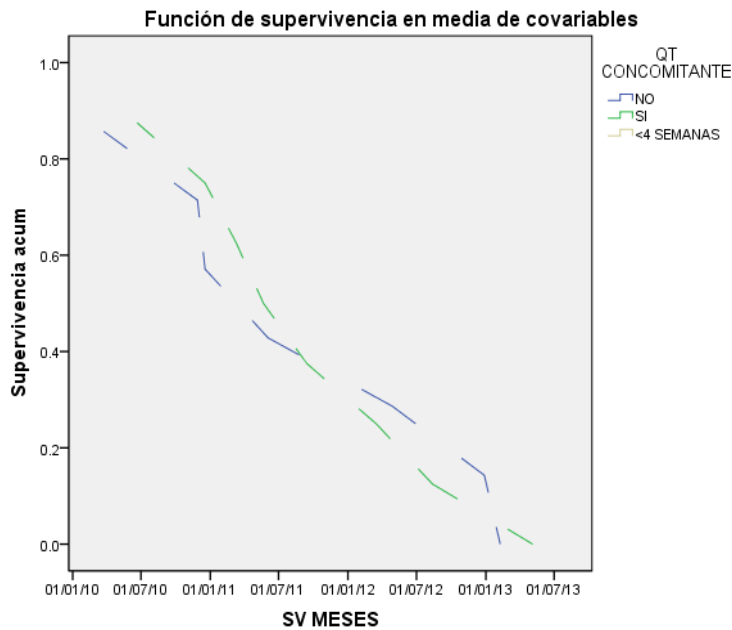


Medias y medianas del tiempo de supervivencia									
KPS	GRADO ALTO Y BAJO	Mediaa				Mediana			
		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
				Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
< 70	ALTO GRADO	5.563	.886	3.826	7.299	4.250	1.125	2.045	6.455
	BAJO GRADO	11.400	4.340	2.894	19.906	6.750	1.369	4.066	9.434
	Global	8.806	2.533	3.841	13.770	6.250	1.118	4.059	8.441
70 - 89	ALTO GRADO	8.614	3.235	2.272	14.955	5.000	1.135	2.775	7.225
	BAJO GRADO	18.250	.500	17.270	19.230	17.750	.	.	.
	Global	10.679	2.745	5.298	16.060	6.500	1.389	3.778	9.222
= O > 90	ALTO GRADO	20.194	4.761	10.863	29.525	16.250	3.727	8.946	23.554
	BAJO GRADO	22.500	8.655	5.537	39.463	8.750	14.250	.000	36.680
	Global	20.904	4.039	12.987	28.821	16.250	5.093	6.268	26.232
Global	Global	13.903	2.069	9.847	17.959	8.250	2.625	3.105	13.395

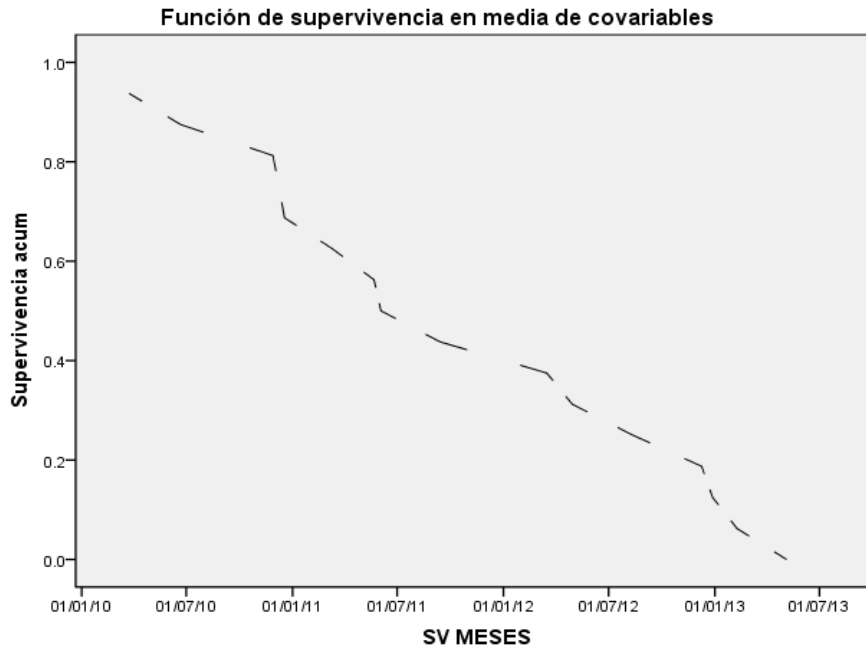
De acuerdo al tipo de cirugía realizada, la tendencia en disminución en la supervivencia para los que fueron llevados a sólo biopsia, era esperada. No encontramos beneficio en supervivencia estadísticamente significativo de acuerdo al tipo de cirugía, ya que al estratificarlos en solo biopsia o R1, el número de pacientes era menor del 10% de la muestra total.



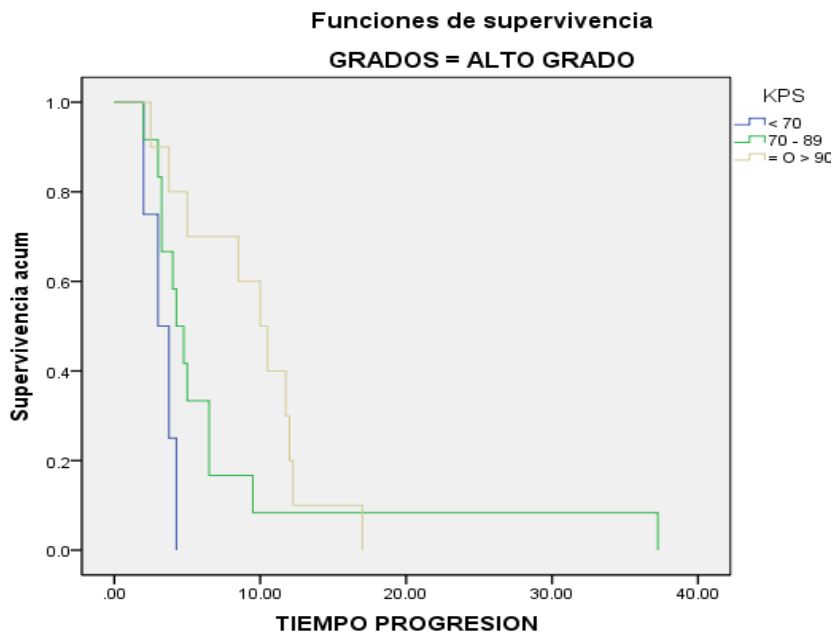
En cuanto al tratamiento con quimioterapia concomitante no se logró significancia estadística como benéfico para supervivencia, y lo asociamos a que prácticamente 67% de los pacientes no recibieron dicho tratamiento, pero encontramos un discreto beneficio a favor de recibir quimioterapia concomitante observados en los primeros 18 meses de seguimiento.



Lo mismo se encontró para los pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante sin beneficio en administrar el tratamiento y lo asociamos a que además del número bajo de pacientes, algunos de ellos recibieron incluso menos de 2 ciclos de quimioterapia adyuvante. La supervivencia global a 2 años, para la totalidad del grupo fue del 40%.



El tiempo de progresión de acuerdo al estatus funcional de los pacientes, favoreció al grupo con karnofsky igual o mayor a 90, en los pacientes con tumores gliales de alto grado, alcanzando una mediana de supervivencia libre de progresión de 10 meses.



En los pacientes de bajo grado, no hubo diferencia en el tiempo de progresión según su karnofsky.

9. DISCUSION

Los gliomas son los tumores primarios del Sistema Nervioso Central más frecuentes. El término de glioma de bajo grado, engloba a los gliomas grado I y grado II de la OMS. Los gliomas grado I son benignos, y son tumores indolentes, los cuales a menudo pueden ser curados con cirugía sola. De otra manera, los gliomas grado II son lentamente progresivos, pobremente circunscritos que infiltran la corteza cerebral adyacente, haciendo imposible la resección quirúrgica completa, aunque la detumorización cuando es posible es benéfica. Son más frecuentes en hombres jóvenes, raza blanca y los factores de riesgo para recurrencia son edad más de 40 años al momento del diagnóstico, la presencia de déficit neurológicos, histología astrocitoma, tumores que cruzan la línea media, y el diámetro del tumor mayor de 6 cm. La supervivencia a 5 años para oligodendroglioma es del 70%, oligoastrocitoma 56% y astrocitoma 37%. La radioterapia, ha tenido un papel importante en el manejo integral de éstos pacientes, con el objetivo de disminuir las recurrencias principalmente en pacientes de alto riesgo, y las dosis recomendadas se han estandarizado de 45 a 54Gy en fracciones de 1.8 a 2Gy por fracción, con lo cual se ha logrado un beneficio en supervivencia libre de progresión, más no en supervivencia global. (1)

Los gliomas de alto grado (Astrocitoma Anaplásico grado III y el Glioblastoma grado IV) son los tumores primarios del sistema nervioso central mas comunes en los adultos, representando el 7% y 54% respectivamente. Son más comunes en hombres que en mujeres y la mediana de edad al diagnóstico es de 64 años para Glioblastoma y 45 años para los Gliomas Anaplásicos.

Los principales factores pronósticos son el grado histológico, la edad y el estatus funcional. La supervivencia a 5 años es del 27% para astrocitoma anaplásico y menor del 5% a 5 años en glioblastoma. Para el tratamiento se utiliza terapia multimodal, que incluye resección segura máxima seguido de radioterapia más temozolamida concomitante y adyuvante. (2)

La mayor incidencia es en países industrializados, por lo que la información existente, y los resultados del tratamiento con cirugía, radioterapia y quimioterapia pertenecen a centros oncológicos de primer mundo.

En México no se cuenta con una estadística fidedigna sobre la incidencia, y resultado del tratamiento en los tumores gliales, ya que suelen englobarse en tumores primarios del encéfalo, incluyendo otras histologías. (6,9)

Una serie de 151 pacientes, reportada por Jaime E Guevara, et al (69) del Hospital del IMSS del estado de Veracruz, publicado en el 2004, evaluó la incidencia y otros factores epidemiológicos sobre los tumores gliales de bajo y alto grado en el estado de Veracruz, y población derechohabiente del IMSS, en un período de 10 años, encontrando resultados que no son similares a los reportados en la literatura mundial, siendo en su serie los gliomas de bajo grado más frecuentes. Otra serie publicada por Sergio Moreno et al, (68) del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, reportó el comportamiento biológico de Oligodendroglioma grado II y grado III, en un período de 39 años, abarcando 99 pacientes con dicho diagnóstico, y recibiendo tratamiento quirúrgico en todos los pacientes, 20 recibieron radioterapia adyuvante y 6 recibieron quimioterapia, no evaluó resultados del tratamiento y reportó el sitio más frecuente a nivel frontal y la epilepsia como el síntoma más frecuente.

En nuestro estudio realizado en pacientes tratados en el Instituto nacional de Cancerología se incluyeron para el análisis 61 pacientes, con diagnóstico de glioma de bajo, grado y alto grado, además se incluyeron pacientes con glioma 5 de bajo grado y 1 de alto grado de localización en médula espinal. Nuestros resultados, en cuanto a factores epidemiológicos son similares a los reportados en la literatura, siendo más frecuentes en hombres, el grupo de edad más afectado en la quinta década de la vida, la localización frontal fue la más frecuente, el estatus funcional de los pacientes incluidos en el estudio el 45% de ellos con karnofsky igual o mayor a 90, la histología más frecuente fue el glioblastoma seguido de los astrocitomas de bajo grado, y a diferencia de otros estudios reportados en la literatura, nuestro estudio incluye tumores grandes, con importante porcentaje con tumores mayores a 7cm de diámetro. Cabe destacar que en nuestro instituto el 85% de los tumores gliales, ya sea de alto o bajo grado no llegan para tratamiento inicial, sino que son tratados de manera inicial en otros centros donde se ofrece el tratamiento quirúrgico, y posteriormente son referidos a nuestro instituto para tratamiento adyuvante. En cuanto a los factores pronósticos para supervivencia en nuestro estudio se encontró significancia estadística para aquellos pacientes que lograron respuesta clínica parcial a los 6 meses como factor benéfico para mayor supervivencia, en cuanto al tipo de cirugía no se encontró diferencia y probablemente sea debido a que al realizar la estratificación en subgrupos el número de paciente para cada uno se redujo considerablemente, lo mismo cuando evaluamos resultado del tratamiento para quimioterapia ya sea concomitante o adyuvante, y también posterior a radioterapia, sin embargo también se vio favorecida la supervivencia en aquellos pacientes que lograron respuesta clínica y por imagen parcial a los 6 meses de seguimiento posterior al tratamiento con radioterapia. También se encontró que los pacientes con karnofsky igual o mayor a 90 tienen mayor supervivencia. En cuanto a la supervivencia libre de progresión Stupp et al reportó como mediana para progresión 6.9 meses incluyendo sólo gliomas malignos, en nuestro estudio la mediana de progresión para la totalidad del grupo (gliomas de alto y bajo grado) fue de 5 meses, y para los de alto grado fue de 4.7 meses. Hay que tomar en cuenta que en el estudio de Stupp, sólo el 27% de los pacientes presentaron interrupción en cuanto al tratamiento con radioterapia, en nuestra investigación 42 pacientes de los 61, interrumpieron el tratamiento más de 6 días, esto atribuido a fallas técnicas ocurridas en nuestra institución, lo cual consideramos como problema importante y que pudiera contribuir al menor tiempo de progresión incluso al de supervivencia. La Mediana de supervivencia reportada por Stupp para los glioblastoma fue de 14.6 meses, en nuestro estudio el grupo más favorecido en supervivencia fue el de karnofsky igual o mayor a 90 alcanzando una mediana de supervivencia de 16 meses. En base a nuestro estudio es posible conocer la incidencia de tumores gliales de alto y bajo grado en nuestro instituto en un período de 5 años, sin embargo el escaso número de pacientes lo hace prácticamente imposible la comparación con otras series de primer mudo, y se requerirán estudios multicéntricos para incluir mayor número de pacientes, y estratificarlos por grados para poder hacer posibles comparaciones con la literatura mundial.

10. CONCLUSIONES

Los tumores gliales de alto y bajo grado son los tumores primarios del sistema nervioso central más frecuentes. De ellos el glioblastoma es el más frecuente. La mediana de progresión para los tumores de alto grado es de 4.7 meses, para este grupo de pacientes y la mediana de supervivencia es de 10.7 meses, el grupo más favorecido en supervivencia es el de Karnofsky igual o mayor a 90. En los tumores de bajo grado el astrocitoma grado 2 es el más frecuente, la mediana de progresión es de 18 meses y la mediana de supervivencia de 35 meses. En nuestro estudio el Karnofsky y la respuesta clínica y por imagen obtenida a los 6 meses de haber finalizado el tratamiento con radioterapia se encontró como significativo para mejor supervivencia.

11. BIBLIOGRAFIA

- (1) Vikram C. Prabhu, Ahmad Khaldi, et.al. Management of Diffuse Low-Grade Cerebral Gliomas. *Neurol Clin* 28 (2010) 1037–1059
- (2) Patrick Y. Wen, and Santosh Kesari, et.al. Malignant Gliomas in Adults. *N Engl J Med* 2008;359:492-507.
- (3) Rimas V. Lukas, Martin Kelly Nicholas, et.al. Update in the Treatment of High-grade Gliomas. *Neurol Clin* - (2013) —
- (4) Laperriere N, Zuraw L, Cairncross G, et al: Radiotherapy for newly diagnosed malignant glioma in adults: A systematic review. *Radiother Oncol* 64:259-273, 2002
- (5) Pedro Rizo Ríos, María Isabel Sierra Colindres, Gabriela Vázquez Piñon, et al. Registro Hospitalario de Cáncer: Compendio de Cáncer 2000-2004, Rizo et al, *Cancerología* 2 (2007): 203-287
- (6) INEGI (2012) Estadísticas de Mortalidad. Cubos dinámicos y CONAPO 2012. Proyecciones de la Población de México 2010-2050.
- (7) Rebecca Siegel, Deepa Naishadham, Ahmedin Jemal, et al. Cancer Statistics, 2013. *CA CANCER J CLIN* 2013;63:11–30
- (8) Dolecek TA, Propp JM, Stroup NE, et al. Central Brain Tumor Registry of the United States. CBTRUS statistical report: Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2005-2009. *Neuro-Oncol* (2012) 14 (suppl 5): v1-v49.
- (9) International Agency for Research on Cancer GLOBOCAN 2008.
- (10) Mehta MP, Buckner JC, Sawaya R, Cannon G, et al. Neoplasms of the central nervous system. In DeVita V, Lawrence TS, Rosenberg S, editors: *Cancer: Principles and practice of oncology*, ed 8, Philadelphia, 2008, Lippincott Williams & Wilkins.
- (11) Avgeropoulos, N. G., Batchelor, T. T. New treatment strategies for malignant gliomas. *Oncologist* 4, 209–224 (1999).
- (12) Sheline, G. E. *Tumors of the Brain* (ed. Blehen, N. M.) 83–99 (Springer–Verlag, Berlin, 1986).
- (13) Barker, F. G. et al. Age and radiation response in glioblastoma multiforme. *Neurosurgery* 49, 1288–1298 (2001).
- (14) Chintala, S. K., Sawaya, R., Gokaslan, Z. L. & Rao, J. S. Modulation of matrix metalloprotease-2 and invasion in human glioma cells by $\alpha 3\beta 1$ integrin. *Cancer Lett.* 103, 201–208 (1996).
- (15) Demchik, L. L., Sameni, M., Nelson, K., Mikkelsen, T. & Sloane, B. F. Cathepsin B and glioma invasion. *Int. J. Dev. Neurosci.* 17, 483–494 (1999).
- (16) Johansson, N. et al. Expression of collagenase-3 (MMP-13) and collagenase-1 (MMP-1) by transformed keratinocytes is dependent on the activity of p38 mitogen-activated protein kinase. *J. Cell Sci.* 113, 227–235 (2000).

- (17) Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. The 2007 WHO classification of tumors of the central nervous system. *Acta Neuropathol.* 2007;114(2):97-109.
- (18) Davies FG, Preston-Martin S. Russell & Rubenstein's Pathology of Tumors in the Nervous System. In: Bigner DD, McLendon RE, Bruner JM, eds. Arnold. London: 1998.
- (19) Central Brain Tumor Registry of the United States. CBTRUS statistical report: Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2004-2006. 2010
- (20) Martin J. van den Bent, Hendrikus J. Dubbink, Yannick Marie, et al. IDH1 and IDH2 Mutations Are Prognostic but not Predictive for Outcome in Anaplastic Oligodendroglial Tumors: A Report of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Group. *Clin Cancer Res* 2010;16:1597-1604
- (21) Michael Jansen, Stephen Yip, David N Louis, et al. Molecular pathology in adult gliomas: diagnostic prognostic, and predictive markers. *Lancet Neurol* 2010; 9: 717–26
- (22) Jason T. Huse, and Eric C. Holland, et al. Targeting brain cancer: advances in the molecular pathology of malignant glioma and medulloblastoma. *Nature Reviews Cancer*, Volume 10; MAY 2010:319-331
- (23) K. Masui, T.F. Cloughesy and P.S. Mischel. Review: Molecular pathology in adult high-grade gliomas: from molecular diagnostics to target therapies. *Neuropathology and Applied Neurobiology* (2012), 38, 271–291
- (24) Schmidt MH, Berger MS, Lamborn KR, et al. Repeated operations for infiltrative low-grade gliomas without intervening therapy. *J Neurosurg* 2003;98(6):1165–9.
- (25) Gilbert MR, Lang FF. Management of patients with low-grade gliomas. *Neurol Clin* 2007;25(4):1073–88, ix.
- (26) Behin A, Hoang-Xuan K, Carpentier AF, et al. Primary brain tumours in adults. *Lancet* 2003;361(9354):323–31.
- (27) Grier JT, Batchelor T. Low-grade gliomas in adults. *Oncologist* 2006;11(6):681–93.
- (28) Chaichana KL, McGirt MJ, Lattera J, et al. Recurrence and malignant degeneration after resection of adult hemispheric low-grade gliomas. *J Neurosurg* 2010;112(1):10–7.
- (29) Cavaliere R, Lopes MB, Schiff D. Low-grade gliomas: an update on pathology and therapy. *Lancet Neurol* 2005;4(11):760–70.
- (30) Wessels PH, Weber WE, Raven G, et al. Supratentorial grade II astrocytoma: biological features and clinical course. *Lancet Neurol* 2003;2(7):395–403.
- (31) Piepmeier JM. Current concepts in the evaluation and management of WHO grade II gliomas. *J Neurooncol* 2009;92(3):253–9.
- (32) Kaloshi G, Psimaras D, Mokhtari K, et al. Supratentorial low-grade gliomas in older patients. *Neurology* 2009;73(24):2093–8.
- (33) Cha S. Update on brain tumor imaging: from anatomy to physiology. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:475-87.

- (34) Young GS. Advanced MRI of adult brain tumors. *Neurol Clin* 2007;25:947-73.
- (35) Chen W. Clinical applications of PET in brain tumors. *J Nucl Med* 2007;48:1468-81.
- (36) 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.
- (37) Pignatti F, van den Bent M, Curran D, et al. Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma. *J Clin Oncol* 2002;20(8):2076-84.
- (38) Houillier C, Mokhtari K, Carpentier C, et al. Chromosome 9p and 10q losses predict unfavorable outcome in low-grade gliomas. *Neuro Oncol* 2010;12(1):2-6.
- (39) Keles GE, Lamborn KR, Berger MS. Low-grade hemispheric gliomas in adults: a critical review of extent of resection as a factor influencing outcome. *J Neurosurg* 2001;95(5):735-45.
- (40) Piepmeier J, Baehring JM. Surgical resection for patients with benign primary brain tumors and low grade gliomas. *J Neurooncol* 2004;69(1-3):55-65.
- (41) Latif AZB, Signorini D, Gregor A, et al: Application of the MRC brain tumour prognostic index to patients with malignant glioma not managed in randomized control trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 64:747-750, 1998
- (42) Curran WJ Jr, Scott JB, Horton J, et al: Recursive partitioning analysis of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group malignant glioma trials. *J Natl Cancer Inst* 85:690-691, 1993
- (43) Scott CB, Scarantino C, Urtasun R, et al: Validation and predictive power of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) recursive partitioning analysis classes for malignant glioma patients: A report using RTOG 90-60. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 40:51-55, 1998
- (44) Behin A, Hoang-Zuan K, Carpentier AF, et al: Primary brain tumours in adults. *Lancet* 361:323-331, 2003
- (45) René-Olivier Mirimanoff, Thierry Gorlia, Warren Mason, et al. Radiotherapy and Temozolomide for Newly Diagnosed Glioblastoma: Recursive Partitioning Analysis of the EORTC 26981/22981-NCIC CE3 Phase III Randomized Trial. *J Clin Oncol* 24:2563-2569. 2006
- (46) Whittle IR. What is the place of conservative management for adult supratentorial low-grade glioma? *Adv Tech Stand Neurosurg* 2010;35:65-79.
- (47) Ruiz J, Lesser G. Low-grade gliomas. *Curr Treat Options Oncol* 2009;10(3-4): 231-42.
- (48) Van Veelen ML, Avezaat CJ, Kros JM, et al. Supratentorial low grade astrocytoma: prognostic factors, dedifferentiation, and the issue of early versus late surgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64(5):581-7.
- (49) Hess KR. Extent of resection as a prognostic variable in the treatment of gliomas. *J Neurooncol* 1999;42(3):227-31.
- (50) Baumert BG, Stupp R. Is there a place for radiotherapy in low-grade gliomas? *Adv Tech Stand Neurosurg* 2010;35:159-82.

- (51) Philippon JH, Clemenceau SH, Fauchon FH, et al. Supratentorial low-grade astrocytomas in adults. *Neurosurgery* 1993;32:554-559
- (52) Soffietti R, Chio A, Giordana MT, et al. Prognostic factors in well differentiated cerebral astrocytomas in the adult. *Neurosurgery* 1989;24:686-692
- (53) Smith JS, Chang EF, Lamborn KR, et al. Role of Extent of resection in the Long Term outcome of Low Grade Hemispheric Gliomas. *J Clin Oncol* 2008;26:1338-1345
- (54) Chang EF, Smith JS, Chang SM, et al. Preoperative prognostic classification system for hemispheric low-grade gliomas in adults. *J Neurosurg* 2008; 109(5):817-24.
- (55) Gil-Robles S, Duffau H. Surgical management of World Health Organization grade II gliomas in eloquent areas: the necessity of preserving a margin around functional structures. *Neurosurg Focus* 2010;28(2):E8.
- (56) Kim SS, McCutcheon IE, Suki D, et al. Awake craniotomy for brain tumors near eloquent cortex: correlation of intraoperative cortical mapping with neurological outcomes in 309 consecutive patients. *Neurosurgery* 2009;64(5):836-45
- (57) Meyer FB, Bates LM, Goerss SJ, et al. Awake craniotomy for aggressive resection of primary gliomas located in eloquent brain. *Mayo Clin Proc* 2001;76(7):677-87.
- (58) Nikas DC, Bello L, Zamani AA, et al. Neurosurgical considerations in supratentorial low-grade gliomas: experience with 175 patients. *Neurosurg Focus* 1998;4(4):E4.
- (59) Bello L, Galucci M, Fava M, et al. Intraoperative subcortical language tract mapping guides surgical removal of gliomas involving speech areas. *Neurosurgery* 2007;60(1):67-80 [discussion: 80-2].
- (60) Shaw E, Arusell R, Scheithauer B, et al. Prospective randomized trial of low versus high-dose radiation therapy in adults with supratentorial low-grade glioma: initial report of a North Central Cancer Treatment Group/Radiation Therapy Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2002;20(9):2267-76.
- (61) Karim AB, Afra D, Cornu P, et al. Randomized trial on the efficacy of radiotherapy for cerebral low-grade glioma in the adult: European Organization for Research and Treatment of Cancer Study 22845 with the Medical Research Council study BRO4: an interim analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52(2):316-24.
- (62) Karim AB, Maat B, Hatlevoll R, et al. A randomized trial on dose-response in radiation therapy of low-grade cerebral glioma: European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Study 22844. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;36(3):549-56.
- (63) Kiebert GM, Curran D, Aaronson NK, et al. Quality of life after radiation therapy of cerebral low-grade gliomas of the adult: results of a randomised phase III trial on dose response (EORTC trial 22844). EORTC Radiotherapy Co-operative Group. *Eur J Cancer* 1998;34(12):1902-9.
- (64) Hadjipanayis CG, Kondziolka D, Flickinger JC, et al. The role of stereotactic radiosurgery for low-grade astrocytomas. *Neurosurg Focus* 2003;14(5):E15.

(65) Kouwenhoven MC, Kros JM, French PJ, et al. 1p/19q loss within oligodendroglioma is predictive for response to first line temozolomide but not to salvage treatment. *Eur J Cancer* 2006;42(15):2499–503.

(66) Kesari S, Schiff D, Drappatz J, et al. Phase II study of protracted daily temozolomide for low-grade gliomas in adults. *Clin Cancer Res* 2009;15(1):330–7.

(67) Shaw EG, Berkey B, Coons SW, et al. Recurrence following neurosurgeon-determined gross-total resection of adult supratentorial low-grade glioma: results of a prospective clinical trial. *J Neurosurg* 2008;109(5):835–41.

(68) Sergio Moreno-Jiménez, Mario Alonso-Vanegas, Antonio Bramasco Aviléz, et al. Oligodendrogliomas en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía: comportamiento biológico en una población definida. *Arch Neurocién (Mex)* Vol. 10 No. 3: 140-145, 2005

(69) JAIME E. GUEVARA. Incidencia de gliomas malignos en derechohabientes del IMSS residentes en el estado de Veracruz, México. *Arch Neurocién* 2004; Vol. 9(2):80-84