

República Dominicana
Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña
Facultad de Ciencias de la Salud
Escuela de Medicina

**SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON TUMORES GLIALES DE ALTO
GRADO TRATADO EN EL CENTRO DIAGNOSTICO DOCENTE CDD
RADIOTERAPIA/CLINICA ABREU, EN EL PERIODO SEPTIEMBRE 2010-MAYO
2016.**



Tesis de pos grado para optar por el título de especialista en:
ONCOLOGIA RADIOTERAPICA

Sustentante:

Dra. Beatriz Bienvenida Ovalles Taveras

Asesores:

Dra. Claridania Rodríguez (metodológico)

Dr. Kita Sallabanda (clínico)

Los conceptos expuestos en la presente tesis, son de la entera responsabilidad del sustentante de la misma

Distrito Nacional: 2021

CONTENIDO

Agradecimientos

Resumen

Abstract

I. Introducción.....	1
I.1 Antecedentes.....	3
I.2. Justificación.....	6
II. Planteamiento del problema.....	8
III.3. Objetivos.....	10
III.3.1 General.....	10
III.3.2. Específicos.....	10
IV. Marco teórico.....	11
IV.1. Gliomas de alto grado.....	11
IV.1.1. Cirugía.....	11
IV.1.2. Radioterapia.....	12
IV.1.3. Glioblastoma.....	13
IV.1.4. Astrocitoma anaplásico.....	16
IV.1.5. Oligodendroglioma anaplásico.....	17
IV.1.6. Epidemiología.....	19
IV.1.7. Etiología.....	19
IV.1.8. Clínica.....	21
IV.1.8.1. Imagen.....	21
IV.1.9. Diagnóstico.....	22
IV.1.10. Clasificación.....	23
IV.1.11. Tratamiento.....	24
V. Operacionalización de las variables.....	26
VI. Material y métodos.....	28
VI.1. Tipo de estudio.....	28
VI.2. Área de estudio.....	28
VI.3. Universo.....	28
VI.4. Muestra.....	28

VI.5. Criterios de inclusión.....	29
VI.6. Criterios de exclusión.....	29
VI.7. Instrumento de recolección de datos.....	29
VI.8. Procedimiento.....	29
VI.9. Tabulación.....	30
VI.10. Análisis.....	30
VI.11. Aspectos éticos.....	30
VII. Resultados.....	31
VIII. Discusión.....	39
IX. Conclusiones.....	40
X. Recomendaciones.....	41
XI. Referencias.....	42
XII. Anexos.....	50
XII.1. Cronograma.....	50
XIII. Instrumento de recolección de los datos.....	51
XIV. Costos y recursos.....	52
XV. Evaluación.....	53

AGRADECIMIENTOS

A Jehová Dios:

Gracias por darme la sabiduría y las fuerzas para siempre seguir adelante y a pesar de los obstáculos, permitirme continuar sin desfallecer.

A mi Madre:

A ti por ser mi todo, por ti soy la persona que soy en el día de hoy, dedicada, responsable, humilde; sin ti no hubiera llegado a donde estoy, porque tú me has dado un apoyo incondicional y siempre dándome un empujo cuando quería desfallecer; no pude tener mejor madre y la mejor abuela para mi bebe, como siempre te digo este y todos mis logros son gracias a ti.

A mis abuelas Morena y Negra:

Ambas estuvieron orgullosas en la mujer que me he convertido en el día de hoy.

Mamá morena no sabes la falta que haces y lo feliz que fueras si hubieras conocido a mi bebé.

A mi esposo Melvin:

Gracias aunque no estuviste en este arduo camino como amigos de toda una vida me apoyaste y en el día de hoy te convertiste en la que menos esperaba mi esposo y mi apoyador en cada decisión que tomo en mi vida, confiar y me empujar a continuar siempre adelante.

Al Dr. Víctor Moreno:

Por todos los consejos que siempre nos daba y nos encaminaba a no desfallecer por su dedicación por enseñarnos paso a paso lo que implicaba esta carrera que por su amor elegimos. Gracias por todas sus enseñanzas con todo el amor del mundo que nos daba.

Al Dr. Luis Moreno:

Gracias por enseñarnos que con dedicación y esfuerzos nos aconsejaba a que podemos alcanzar el cielo si nos lo proponemos por ayudarnos a ser mejor profesional día a día y sobre todo a ser todos los días ser más humilde.

A mis hermanos:

Gracias por siempre apoyarme en todo momento y confiar en que podemos lograr todo lo que nos proponemos.

A mi compañera de batalla Key Sady:

Realmente fuerte y serás mi mejor compañera de vida, sin ti no hubiera superado este largo camino que aunque fueron 3 años, nos pareció una eternidad juntas superamos todos los obstáculos que encontramos, no hubo una prueba que lo lográramos superar juntas.

Estoy convencida que logramos superar estas pruebas porque nos apoyamos mutuamente y eso nos hizo más fuerte cada día. Gracias por ser mi compañera, amiga, paño de lágrimas y en todo lo que te convertiste para mí.

A mí bebé Mattheros:

Mi mayor bendición, el amor más puro, la sonrisa más bella, los abrazos más tiernos mi gran amor, no sé cómo expresar lo que siento por ti desde hoy en adelante todo lo que hago lo hago pensando en ti, no te imaginas cuanto agradezco a Jehová porque llegaste a mi vida, a llenarme de felicidad a brindarme paz, tener un motivo todos los días para seguir adelante y a llenarme de mucho amor. Le pido a Jehová que te proteja todos los días de tu vida. TE AMO!

RESUMEN

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y transversal con recolección de datos prospectivos, con el propósito de identificar la supervivencia en pacientes con tumores gliales de alto grado tratado en el Centro Diagnostico Docente CDD Radioterapia/Clínica Abreu, en el periodo septiembre 2010-mayo 2016. El 27.7 por ciento de los pacientes tenían una edad entre 40 a 49 años, el 51.1 por ciento de los pacientes eran del sexo masculino, el 80.9 por ciento de los pacientes tuvieron diagnostico GBM, el 44.7 por ciento de los pacientes tuvieron un Karnofsky entre 70 a 90%, el 83.0 por ciento de los pacientes tuvieron cirugía de resección subtotal, el 100 por ciento de los pacientes tuvieron una modalidad RT, el 89.4 por ciento de la técnica utilizada en los pacientes fue la 3D.

Palabras clave: supervivencia, pacientes, tumores, gliales de alto grado, tratado.

ABSTRACT.

An observational, descriptive and cross-sectional study was conducted with prospective data collection, in order to identify survival in patients with high-grade glial tumors treated at the Centro Diagnostico Docente CDD Radioterapia / Clínica Abreu, in the period September 2010-May 2016 . 27.7 percent of the patients were between 40 and 49 years old, 51.1 percent of the patients were male, 80.9 percent of the patients had GBM diagnosis, 44.7 percent of the patients had a Karnofsky between 70 to 90%, 83.0 percent of the patients had subtotal resection surgery, 100 percent of the patients had an RT modality, and 89.4 percent of the technique used in the patients was 3D.

Key words: survival, patients, tumors, high-grade glial, treated.

I. INTRODUCCIÓN

La incidencia de los tumores cerebrales a nivel mundial es de 3,5 casos por cada 100.000 habitantes con una mortalidad de 2,6 casos por cada 100.000 habitantes,¹ la incidencia de los tumores cerebrales oscila entre 10 y 17 casos por cada 100.000 habitantes/año según estadísticas de los Estados Unidos de América (EUA), además se relaciona el aumento de su prevalencia con la edad en forma constante hasta los 75-84 años,² y representa la tercera causa de mortalidad por cáncer.³ Según el Instituto Nacional de Cancerología de Bogotá, DC, Colombia, la incidencia de los tumores del sistema nervioso central (SNC) en Colombia está entre 2 y 19 casos por 100.000 habitantes/año, con tres periodos de edad de mayor incidencia: 0-4 años, 15-24 años y 65-79 años.⁴

Según el Instituto de Cancerología de Medellín, Antioquía, Colombia, la proporción de tumores cerebrales es similar en hombres y mujeres; el 42% de los pacientes tienen 40 años o menos y el 50% se encuentra en un grado de malignidad avanzada al diagnóstico.⁵ La Central Brain Tumor Registry of the United States (CBTRUS) determinó que la localización más frecuente de los tumores cerebrales primarios son las meninges 34%, seguido por los lóbulos cerebrales: frontal, parietal, temporal y occipital con un 22%. Cada grupo tumoral se presenta en un grupo demográfico específico, por ejemplo, los meningiomas y schwannomas aparecen comúnmente en mujeres, mientras que los astrocitomas son frecuentes en el sexo masculino; los tumores de células germinales y los astrocitomas se diagnostican más en niños y adolescentes, mientras que los meningiomas, adenomas y glioblastoma multiforme (GBM) se detectan más en los adultos.⁶

En cuanto al tipo histológico (variedad de tumor), los más frecuentes son los astrocitomas, que representan más del 50% de los tumores primarios del SNC.⁷ De acuerdo con la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), los tumores del SNC se clasifican en cuatro grados: el grado I, incluye tumores de bajo potencial proliferativo y posibilidad de curación con extirpación quirúrgica completa; el grado II, incluye tumores con capacidad infiltrativa a pesar del bajo nivel de actividad proliferativa, a menudo recurren, algunos tumores de tipo II

tienden a avanzar a grados más altos de cáncer; la designación OMS grado III, incluye tumores con evidencia histológica de malignidad, como atipia nuclear y alta actividad mitótica; el grado IV, incluye tumores citológicamente malignos, alta actividad mitótica, necrosis y neoplasia típica asociada con una evolución rápida de la enfermedad pre y posoperatoria y un resultado fatal, también presentan infiltración generalizada al tejido circundante y propensión a la difusión craneoespinal.⁸

Los estudios de imagen para diagnóstico inicial incluyen, una tomografía axial computarizada (TAC), seguida de Imagen por Resonancia Magnética Cerebral (IRM) con un protocolo de secuencia específico para caracterización tumoral, morfológica y volumétrica. Confirmada la sospecha de lesión tumoral, el tratamiento microquirúrgico de los tumores cerebrales intrínsecos consiste en alcanzar la máxima resección del tumor, minimizando la morbilidad postoperatoria.⁹ El diagnóstico histopatológico se requiere incluso cuando las lesiones están localizadas profundamente en el cerebro o inaccesibles mediante cirugía abierta.¹⁰

Respecto al tratamiento de los tumores de SNC además de la cirugía está dado por tratamiento complementario con radioterapia (RT) y quimioterapia (QMT).⁹ La RT puede ser curativa en algunos tumores benignos, especialmente si el tamaño y la localización del tumor permiten una radiación suficientemente alta al volumen tumoral. Además, la QMT en trabajos aleatorizados ha demostrado eficacia para prolongar la supervivencia en gliomas de alto grado, aunque la recurrencia es la normal.¹¹ En pacientes oncológicos es posible evaluar las repercusiones de la enfermedad en el desempeño de su actividad diaria, mediante la escala de Karnofsky (Karnofsky Performance Status, KPS) con valores de 0 a 100, siendo 0 la muerte,¹² en los tumores cerebrales la escala se correlaciona con un peor pronóstico en los GBM, siendo de peor pronóstico un KPS <70%, y tras la intervención quirúrgica no parece tener una importancia pronóstica como si lo es el estatus neurológico posterior.¹³

En Colombia la literatura existente acerca de tumores cerebrales es muy escasa, por esta razón surgió el interés de realizar un estudio descriptivo retrospectivo en

el Hospital Universitario San Jorge (HUSJ), Pereira, Risaralda, Colombia, con el propósito de determinar la proporción, características demográficas, mortalidad, supervivencia, métodos diagnósticos y tratamiento de pacientes con esta patología, para sentar precedentes estadísticos comparativos con otros estudios.¹³

I.1 Antecedentes

Adriana Milena Páez-Rodríguez, Nixon Martín Burbano Erazo, Catherine Liseth Merchancano Delgado, Nini Johana Erazo-Bravo, Anyela Briyeth Muñoz-Bolaños (2015) Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo, en el cual se tuvo en cuenta 78 historias clínicas de pacientes que ingresaron al Hospital Universitario San Jorge entre los años 2008-2011, con diagnóstico de tumor cerebral, de ellas se analizaron y compararon con estudios nacionales e internacionales datos demográficos, clasificación del tumor según la Organización Mundial de la Salud (OMS), método diagnóstico, hallazgos positivos en la Tomografía Axial Computarizada simple y contrastada, Imagen por Resonancia Magnética Cerebral y biopsia, localización del tumor, tratamiento recibido (cirugía, quimioterapia y radioterapia), sobrevida y funcionalidad del paciente mediante la escala de Karnofsky. Con la siguiente determinante: determinar las características demográficas, frecuencia, métodos diagnósticos, mortalidad, supervivencia, y tratamiento de pacientes con tumores cerebrales en el Hospital Universitario San Jorge de Pereira, Risaralda, Colombia. De los 78 pacientes el 62,8% eran hombres, la edad promedio fue 45,9 años, con una moda de 35, los tumores más frecuentes fueron el glioblastoma multiforme y el tumor metastásico (17,9% cada uno), el tratamiento de elección fue la cirugía (80,8%), seguido de la radioterapia (29,5%) y la quimioterapia (17,9%). La mortalidad fue del 45% con una sobrevida de 3,4 años (DE 1,2). El 51% de los pacientes que ingresaron con Karnofsky menor de 70 murieron. Discusión: La supervivencia de los tumores cerebrales en el Hospital Universitario San Jorge es mayor a la esperada por la OMS, la cirugía fue el tratamiento de elección junto a tratamiento complementario con radioterapia y quimioterapia, incrementando la sobrevida; la Tomografía Axial Computarizada se usó en todos los pacientes por su disponibilidad, precisión y costo-efectividad

para este medio, la biopsia es una herramienta necesaria para el diagnóstico definitivo del tipo de tumor y la escala funcional de Karnofsky se podría utilizar como factor pronóstico de mortalidad en tumores cerebrales.¹⁴

Dra. Reyna Janneth Jarquín Bermúdez (2016) Se llevó a cabo un estudio sobre la frecuencia de tumores del sistema nervioso central en el servicio de anatomía patológica del Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca. En el presente trabajo se refleja el predominio hacia el sexo femenino en un 69% de los tumores intracraneales, las edades más frecuentemente afectadas fueron de los 50 años a más de procedencia rural con un 64.3%, las amas de casa con un 51.2% seguida de los agricultores con un 14.3%. Dentro de los tipos histológicos de los tumores intracraneales diagnosticados predominan: astrocitomas difusos grados II de la OMS en un 19%, seguidos por el meningiomamicroquístico con un 16.7%, en tercer lugar, los glioblastomas con un 9.5%. Según la localización topográfica de los tumores intracraneales predominan los tumores malignos del lóbulo temporal con un 16.7%, seguidos por tumores malignos del lóbulo frontal con un 13.1%, seguido por los tumores benignos de las meninges cerebrales con un 11.9%. De acuerdo al tratamiento recibido, dichos pacientes recibieron tratamiento quirúrgico en un 100%, de los cuales 58.3% se les realizó cirugía sola, 26.2% cirugía más radioterapia, 2.6% cirugía más quimioterapia y un 11.9% recibieron cirugía, radioterapia y quimioterapia.¹⁵

Dr. Enrique Marcos Sierra Benítez, Dra. Mairianny Quianella León Pérez, Dra. Greisi Hernández Román (2019) el astrocitoma anaplásico y el glioblastoma multiforme son las formas más agresivas de glioma maligno. Existen avances en radioterapia, quimioterapia y tratamientos de resección quirúrgica agresiva. Esto último incluye métodos como los de tomografía de coherencia óptica, cirugía guiada por fluorescencia, craneotomía de vigilia, terapia térmica intersticial con láser para la ablación por glioblastoma multiforme, microscopía intraoperatoria con focal y espectrometría de masas intraoperatoria, pero a pesar de todo ello el pronóstico resulta sombrío. Con la siguiente determinante: determinar el comportamiento de los gliomas de alto grado en el Servicio de Neurocirugía de la provincia Matanzas. estudio observacional, descriptivo, transversal, con los

pacientes diagnosticados de gliomas de alto grado, en el Servicio Neurocirugía, de la provincia Matanzas, en el período de 1ero de enero del 2017 a 1ero de enero del 2019, para un total de 40 casos. Resultados: la edad media de las lesiones fue de 52 años, la cefalea fue el síntoma predominante, con el 72,2 %. La sintomatología se presentó con una evolución de menos de un mes. Conclusiones: en el 62 % predominaron los gliomas frontales y la variedad histológica glioblastoma multiforme. La exégesis subtotal se aplicó en la mayor cantidad de cirugías, la calidad de vida al egreso fue superior que al ingreso.¹⁶

María Piedad Ocampo Inga (2018) Los tumores del Sistema Nervioso Central son una de las causas más comunes de muerte neurológica constituyendo los de origen primario alrededor del 2% del total de las neoplasias en el adulto y el 20% en niños. Con la siguiente determinante: Determinar la prevalencia de tumores primarios de encéfalo en Resonancia Magnética, en pacientes del Hospital Universitario del Río, en el periodo de enero 2015 a diciembre 2016. Cuenca-Ecuador. el estudio realizado fue descriptivo retrospectivo con una población de 989 registros de exámenes médicos de pacientes que se realizaron resonancia magnética nuclear por clínica de cefalea, pérdida de peso, trombosis, vértigo; en el período de enero 2015 a diciembre 2016; en el Hospital Universitario del Río en la Ciudad de Cuenca, la recolección de datos se realizó mediante un formulario único para tal fin, tras validar la información mediante criterios de inclusión y exclusión. A continuación, se digitalizó en el programa SPSS versión 24 y el análisis se efectuó en base a las variables en estudio. de acuerdo a lo analizado, en base a los informes radiológicos, se observó que, de los 989 registros, 12,7% presentan lesiones tumorales encefálicas. En las lesiones benignas el 36,8% corresponden a Meningiomas de ellos el 64,5% son mujeres, en edades entre los 41-50 años y 71 en adelante. En las lesiones malignas el 42,2% corresponden a Glioma de bajo grado, se presentan con frecuencia en hombres con el 21,9%. Cuya edad promedio se encuentra entre los 61-70 años.¹⁷

Karen Magdaly Cortez Alvarado (2016) Se revisó un total de 150 casos de pacientes con diagnóstico preliminar de Glioblastoma Multiforme (GBM) atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, entre los años 2008 y 2013

y se seleccionaron 60 casos que cumplieran con los criterios de inclusión requeridos, información clínico patológica y seguimiento adecuado. Con la siguiente determinante: Determinar la influencia de los marcadores: antígeno Ki67 y del gen p53 como factores pronóstico independiente en la sobrevida de los pacientes con Glioblastoma Multiforme. La media de edad es de 51 años (8-73 años), conformado por 34 hombres (56.7%) y 26 mujeres (43.3%). La mediana de sobrevida global (SG) es menor en el grupo de pacientes que sobreexpresaron el antígeno Ki67 ($\geq 20\%$), frente a los pacientes que tuvieron niveles de expresión moderada del antígeno ($\geq 10\%$). (26.5 vs 40 meses). Asimismo, se evidencia que la SG es mayor en los pacientes que expresan positivamente el gen p53 ($>20\%$), frente a los pacientes que no llegaron a expresarlo. (40 vs 30 meses). Tanto la expresión del antígeno ki67 como la expresión del gen p53 se pueden determinar como factores pronósticos de la sobrevida de pacientes que hayan sido diagnosticados con GBM con el fin de mejorar la calidad de vida de estos pacientes dándoles la posibilidad de recibir un tratamiento más específico acorde a los valores de estos marcadores inmunohistoquímicos.¹⁸

I.2. Justificación

Un punto relevante que justifica el trabajo además de las cifras de prevalencia de los tumores encefálicos tanto a nivel internacional como nacional, es referente al diagnóstico; en la actualidad la neuroimagenología donde la tomografía computarizada y la resonancia magnética juegan un rol principal. Existen aspectos que hacen que la resonancia magnética supere a la tomografía computarizada en el diagnóstico de tumores encefálicos, se plantea que su sensibilidad para detectar neoplasias es inferior con relación a la resonancia magnética, además de que esta última es más segura, indolora y no utiliza radiaciones.¹⁹

Es bien conocido que la RM y en menor medida la TC son las modalidades de neuroimagen de las que depende el diagnóstico y control clínico de los tumores cerebrales en la práctica clínica. Sin embargo, en los últimos años las técnicas de Medicina Nuclear como la Tomografía computarizada por emisión de positrones (PET) y la Tomografía por emisión de fotón único (SPECT) y nuevas técnicas

avanzadas de RM (perfusión, difusión, tensor de difusión-tractografía, RMf) están aportando una información complementaria a las imágenes convencionales de gran importancia en la caracterización, planificación terapéutica y diagnóstico diferencial de la recidiva de los tumores cerebrales.²⁰ La TC ha sido durante años la técnica utilizada para la detección y caracterización de las lesiones expansivas intracraneales. Sin embargo, en la actualidad ha sido mayoritariamente sustituida por la RM.

La gran ventaja de la RM radica precisamente en su capacidad para contrastar los distintos tejidos y para obtener imágenes de parámetros muy variados que van mucho más allá de lo morfológico.²⁰ Aunque es una técnica en sí inocua, puede ser imposible realizarla por portar el paciente algún elemento exógeno no compatible con la RM, típicamente marcapasos y desfibriladores, pero también otros tipos de prótesis e implantes. En otras ocasiones es el movimiento del paciente o la claustrofobia lo que impide realizar el estudio, aunque esto se puede solucionar con sedación.²¹

En Ecuador la literatura existente acerca de tumores encefálicos es muy escasa por eso surgió la idea de realizar esta investigación, también la alta frecuencia que se presentan los tumores primarios en el Ecuador sobre todo en grupos de edades desde la infancia hasta la edad adulta, y utilizar la resonancia magnética como técnica de preferencia por sus ventajas con respecto al resto de las técnicas de neuroimagen.²¹

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los tumores del Sistema Nervioso Central son una de las causas más comunes de muerte neurológica constituyendo los de origen primario alrededor del 2% del total de las neoplasias en el adulto y el 20% en niños.²² En los últimos años se ha demostrado un incremento en el diagnóstico de los mismos, atribuible al desarrollo de nuevas técnicas en los campos de la Imagenología que a su vez han permitido precisar características tales como su tamaño y localización que influyen en el pronóstico, en la conducta neuroquirúrgica y tratamiento a seguir.²³

La incidencia de los tumores cerebrales a nivel mundial es de 3,5 casos por cada 100.000 habitantes con una mortalidad de 2,6 casos por cada 100.000 habitantes, la incidencia de los tumores cerebrales oscila entre 10 y 17 casos por cada 100.000 habitantes/año según estadísticas de los Estados Unidos de América (EUA), además se relaciona el aumento de su prevalencia con la edad en forma constante hasta los 75-84 años, y representa la tercera causa de mortalidad por cáncer.²⁴

En Ecuador, el único registro estadístico de neoplasias en general, se basa en el libro “Epidemiología del Cáncer en Quito y otras Regiones del Ecuador” del Registro Nacional de Tumores (RNT). En relación a encéfalo, se ha identificado una escalada en cuanto a su posición relativa dentro de los veinte y cinco tumores malignos más frecuentes en hombres, ocupando para el período 1986 – 1990 el puesto 17 con 43 casos reportados, alcanzando el puesto número 10, con 142 casos reportados en el período 2001- 2005, manteniendo la posición relativa en el décimo puesto, pero, con aumento de casos a 170, lo que representó una tasa estandarizada de 47 por 100.000 varones. En mujeres, en los mismos períodos de tiempo, los tumores el SNC, han avanzado del puesto 19 al 15, con 121 casos reportados en el período 2001- 2005, escalando al puesto número 13 en el período 2006 -2010, con 146 nuevos casos, y una tasa estandarizada de 3,7 por 100.000 mujeres.²³

Las proyecciones de GLOBOCAN, han sido similares a las descritas por el Registro Nacional de Tumores; para el año 2012, los tumores del sistema nervioso

central alcanzaron el octavo lugar entre las neoplasias más frecuentes en hombres, con una tasa de incidencia estandarizada para la edad de 4.7 por 100.000 habitantes y una mortalidad de 3.6 por 100.000 habitantes. En mujeres, la tasa de incidencia estandarizada fue de 4.2 por 100.000 habitantes, con una prevalencia en pacientes mayores de 55 años y una mortalidad de 3.1 por 100.000 habitantes.²⁵ Los estudios de imagen para diagnóstico inicial incluyen, una tomografía axial computarizada (TAC), seguida de Imagen por Resonancia Magnética Cerebral (IRM) con un protocolo de secuencia específico para caracterización tumoral, morfológica y volumétrica, siendo esta prueba clave en la confirmación de la sospecha de la lesión tumoral para definir el tratamiento.²⁶

De allí la importancia del presente estudio que permitirá evaluar conductas médicas para lograr un mejor diagnóstico y seguimiento de un paciente con tumor encefálico.²⁶ con esto nos hacemos la siguiente interrogante: ¿Cuál es la Supervivencia en Pacientes con tumores Gliales de alto grado tratado en el Centro Diagnostico Docente CDD Radioterapia/Clínica Abreu, en el periodo septiembre 2010-mayo 2016.?

III.3. OBJETIVOS

III.3.1 General

Supervivencia en pacientes con tumores gliales de alto grado tratado en el Centro Diagnostico Docente CDD Radioterapia/Clínica Abreu, en el periodo septiembre 2010-mayo 2016.

III.3.2. Específicos

1. 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.
2. Aportar datos epidemiológicos que originen un registro específico de los tumores gliales vistos en el Instituto Nacional de Cancerología.
3. Evaluar la toxicidad del tratamiento con radioterapia adyuvante.
4. Comparar los resultados obtenidos, con los publicados en la literatura mundial.

IV. MARCO TEÓRICO

IV.1. Gliomas de alto grado

IV.1.1. Cirugía

El papel sobre la extensión de la cirugía y su impacto en la supervivencia ha sido clásicamente una fuente de larga controversia en neuro oncología. Aunque el sentido común señalaría que una resección radical puede mejorar el control de los síntomas, la necesidad de corticoterapia y probablemente la tolerancia a los tratamientos complementarios, los argumentos en contra subrayarían que la naturaleza infiltrativa del tumor imposibilita su resección radical (incluso las hemisferectomías acaban recidivando), una cirugía radical incrementa los riesgos de secuelas y, en definitiva, no ha demostrado, con evidencia de clase I o II, un incremento en la supervivencia de estos pacientes.²⁷

Sin embargo, aunque es cierto que no existen estudios aleatorizados en los que se compare una biopsia respecto a una resección, dos estudios retrospectivos *post hoc* de distintos ensayos clínicos realizados por el RadiationTherapyOncologyGroup (RTOG) a inicios de la década de los noventa mostraron que el grado de cirugía tenía un impacto modesto, pero significativo, en la supervivencia global. El primero analizaba el impacto de la extensión de la cirugía en tres ensayos de radioterapia en gliomas de alto grado ($n = 645$), y el segundo fue el estudio clásico del RTOG donde, mediante la técnica estadística del recursivepartitioninganalysis, se establecían las clases de pronóstico de los gliomas de alto grado tras analizar un *pool* de pacientes provenientes de distintos ensayos en fase 2 ($n = 1.578$).²⁸

Posteriormente, múltiples estudios de naturaleza retrospectiva, utilizando bases de datos nacionales o de grupos cooperativos, identificaban la cirugía respecto a la biopsia como una variable independiente asociada a una mayor supervivencia en los análisis multivariados.²⁹ Dado que la evidencia actual es a favor de la cirugía, aunque a lo sumo sea de clase III, es poco probable e incluso no ético que se plantee en el futuro un ensayo aleatorizado para dilucidar de forma definitiva la

pregunta. Probablemente, la mejor aproximación a esta cuestión sea la de Stummer et al de 2016, quienes evaluaban en un ensayo en fase III la utilidad del marcador fluorescente ácido 5-aminolevulínico comparado con cirugía bajo luz blanca para facilitar la resección completa en los glioblastomas y su impacto en el tiempo libre de progresión de la enfermedad.³⁰

Este estudio demostró que los pacientes aleatorizados a la rama de ácido 5-aminolevulínico conseguían un mayor grado de resección y presentaban un mayor tiempo libre de progresión. Además, análisis exploratorios de los datos de este ensayo mostraron que los pacientes sin tumor residual en la resonancia postoperatoria (independientemente de la rama) presentaban una supervivencia global mayor de forma significativa, lo que se corroboró posteriormente mediante un análisis multivariado de los datos, ajustado por factores pronóstico. Por tanto, en la actualidad se acepta que el nivel de la cirugía en los tumores gliales de alto grado ha de ser el máximo posible, siempre y cuando se garantice la preservación de la funcionalidad neurológica, dada la naturaleza incurable de la enfermedad actualmente.³¹

IV.1.2.Radioterapia

A pesar de que desde finales de los setenta se tenía constatación, a partir de ensayos clínicos, algunos de ellos con deficiencias metodológicas, de que la radioterapia podía ofrecer una ventaja en sobrevida a los pacientes, los esquemas utilizados variaban entre dosis acumuladas de 45-60 Gy.³² No fue hasta principios de los noventa cuando se demostró una relación dependiente de la dosis entre la radioterapia y un incremento significativo en la supervivencia en un estudio aleatorizado con el adecuado diseño estadístico. Este estudio establecía que el esquema de 60 Gy totales en una fracción de 2 Gy/día era superior al de 45 Gy administrados en fracción de 2,25 Gy/día.³³

A pesar de que los pacientes sólo fueron estratificados en función del centro reclutador, y que se incluían tanto paciente con gliomas de grados 3 y 4, usando unos criterios histológicos diagnósticos ya superados, las dos ramas de tratamiento quedaron equilibradas en cuanto a los factores pronósticos clínicos

actualmente relevantes (grado de exéresis, estado funcional e histología del momento), y sólo la edad presentó un ligero sesgo a favor de la rama de 45 Gy. Obviamente desconocemos la distribución de factores pronósticos moleculares, como la metilación de la *O6-metilguanin-ADN metiltransferasa* (MGMT) o la mutación del isocitrato deshidrogenasa (IDH), desconocidos entonces, que podrían generar un sesgo entre las ramas de tratamiento evaluadas.

Este estudio estableció la dosis óptima que se utiliza en los pacientes con gliomas de alto grado (a excepción de los ancianos, como se verá más adelante), ya que ensayos posteriores en que se comparaban dosis totales de 70 Gy frente a 60 Gy no observaron diferencias y sí mayores probabilidades de toxicidad.³⁴ Dada la falta de estudios que exploren la eficacia de dosis de 50-54 Gy frente a 60 Gy, las dosis aceptables para el tratamiento mediante radioterapia en los gliomas de grado 3 y 4 estarían entre los 50-54 Gy y 60 Gy, en fracciones de 1,8-2 Gy/día.³² Sin embargo, los estudios mencionados adolecían del problema de la baja representatividad en sus muestras de pacientes añosos o con un estado funcional frágil; epidemiológicamente, es una proporción nada desdeñable de los pacientes con gliomas de alto grado y con evidentes problemas para soportar tratamientos prolongados.³⁵

Este inconveniente fue abordado por dos estudios en fase III publicados en 2012 y 2015, en los que se concluyó que esquemas hipofraccionados (25 Gy en una semana, 34 Gy en dos semanas o 40 Gy en tres semanas) no presentaban diferencias respecto a los esquemas establecidos, y las supervivencias alcanzadas entre los distintos esquemas eran similares.³⁶ Aunque el poder estadístico de estos estudios fuese subóptimo, las conclusiones han sido refrendadas por los resultados de un metaanálisis Cochrane reciente.³⁷

IV.1.3. Glioblastoma

La piedra angular que demostró, sin atisbo de duda, la utilidad del tratamiento con citostáticos en los tumores gliales de alto grado, concretamente en los glioblastomas, fue un estudio en fase III que usó radioterapia junto con temozolomida concomitante y adyuvante durante seis ciclos. En él, la rama de

tratamiento con el agente alquilante ofrecía un beneficio mediano de supervivencia de 2,5 meses y doblaba la *ratio* de supervivientes a los dos años (26,5% frente a 10,4%). Además, también incrementaba significativamente el tiempo libre de progresión y la proporción de largos supervivientes (supervivencia global a cinco años: 9,8% frente a 1,9%).³⁸

Sin embargo, este estudio fue diseñado antes de la identificación del efecto de la silenciamiento epigenético de la MGMT en la sensibilidad de los gliomas a los tratamientos alquilantes, por lo que los pacientes no estaban estratificados por este factor. Simultáneamente a esta publicación, aparecían los resultados del análisis del impacto de la metilación de la MGMT en un tercio de los pacientes provenientes del mismo ensayo de los que se disponía de tejido tumoral. Por fortuna, se observó que el tratamiento combinado en los pacientes metilados ofrecía un significativo mayor tiempo libre de progresión y de supervivencia global (una diferencia mediana de cuatro y seis meses, respectivamente) con respecto a la radioterapia aislada. No obstante, esta diferencia entre los tratamientos en los pacientes no metilados era marginal (media de un mes de supervivencia global; $p = 0,06$) según el análisis univariado y se perdía en el multivariado acotado por los factores pronósticos conocidos.³⁹

Obviamente, este estudio multivariado exploratorio no estaba planificado al inicio del ensayo, por lo que el poder estadístico de este análisis es indeterminado, además del potencial factor confusor que podía generar el rescate con temozolomida a la recidiva en la rama de pacientes de radioterapia (60% de éstos). Por otro lado, este segundo estudio identificó de forma relevante que el estado de metilación de la MGMT era tanto factor pronóstico como predictivo de respuesta en los pacientes con glioblastoma. Posteriores ensayos clínicos y estudios de series reprodujeron los resultados descritos, validando de forma independiente estos importantes hallazgos; en definitiva, el actual estándar de tratamiento complementario de los pacientes con glioblastoma.

A pesar de su importancia, este ensayo dejaba una cuestión no cubierta, ya que los criterios de inclusión establecían un límite de 70 años, por lo que se generaban dudas sobre la eficacia y la tolerabilidad en pacientes más añosos.

Este vacío de conocimiento, manejado de forma empírica en función de la experiencia de cada centro, quedó zanjado en 2017 con la publicación de los resultados del ensayo en fase III en el que se probaba la utilidad de un esquema hipofraccionado (40,05 Gy en 15 fracciones durante tres semanas) de radioterapia junto con la administración concomitante y adyuvante durante 12 ciclos de temozolomida en pacientes mayores de equilibrados en cuanto a factores pronósticos, incluyendo la metilación de la MGMT.⁴⁰

Los resultados mimetizaron los obtenidos por Stupp et al en 2015³⁸ en esta franja de edad. Los pacientes presentaban una mediana de 73 años y el rango superior llegaba hasta los 90, y aunque lógicamente el impacto absoluto del tratamiento combinado era menor que en los pacientes más jóvenes como los previamente descritos, ofrecía de forma significativa un incremento mediano de 1,4 y 1,7 meses en tiempo libre de progresión y supervivencia global, respectivamente. Estos hallazgos significativos se mantenían después de realizar un análisis multivariado ajustado por los distintos factores pronósticos.⁴¹

Para valorar en su conjunto el impacto que puedan tener estas diferencias medias, debería considerarse, por un lado, que la proporción de supervivientes a los dos años en el brazo de radioterapia es prácticamente nula (2,8%) respecto a una tasa algo superior al 10% en el tratamiento combinado, y por otro, el efecto marginal del tratamiento combinado en pacientes no metilados que, como en el estudio original de 2015, no alcanza la significación estadística ($p = 0,055$).⁴²

En otro sentido, un impacto desalentador no esperado fueron los resultados negativos de los dos ensayos multicéntricos aleatorizados donde se evaluaba el impacto de añadir el agente antiangiogénico bevacizumab al tratamiento combinado de radioterapia y temozolomida ya establecido. Las grandes expectativas venían generadas por estudios preliminares en fase II, sin rama de control, en glioblastomas en recaída, y también por la observación del beneficio clínico que ejercía el tratamiento al disminuir el edema peritumoral y la consecuente necesidad de corticoterapia, junto con unos criterios de evaluación radiológica no adaptados al efecto biológico de este anticuerpo monoclonal (magnificando erróneamente las posibles respuestas radiológicas).⁴³

Esto, junto con una rápida aprobación por parte de la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense como tratamiento en recaída, ayudó a generar esperanzas de resultados positivos en los ensayos en primera línea. Sin embargo, los dos ensayos en fase III en primera línea que se desarrollaron posteriormente mostraron únicamente diferencias significativas en el tiempo libre de progresión para las ramas que añadían bevacizumab a la temozolomida, las supervivencias globales eran superponibles entre las distintas ramas de tratamiento y se incrementaba la proporción de efectos adversos graves en la rama activa de los ensayos.⁴⁴

Estos resultados, junto con otro en fase III negativo, combinando bevacizumab con lomustina comparado con lomustina en monoterapia en glioblastomas en recaída⁴⁵, abren grandes dudas de la utilidad del bevacizumab más allá de mejorar el control de ciertos síntomas.⁴⁶

Finalmente, hay que comentar la falta de evidencia en la eficacia de las segundas líneas empleadas regularmente en el glioblastoma. En general, los tratamientos usados se basan en distintas clases de nitrosoureas y, en menor medida, en regímenes con platinos. La indicación de estos tratamientos toma como base el resultado de metaanálisis previos al uso de la temozolomida, donde se intentaba evaluar si la quimioterapia aportaba un beneficio a la radioterapia, es decir, básicamente en escenarios de primera línea y muchas veces analizando ensayos donde trataban tanto gliomas anaplásicos como glioblastomas, e incluso alguno con histologías de bajo grado.⁴⁷

IV.1.4. Astrocitoma anaplásico

Hasta 2017, el tratamiento estándar del glioma anaplásico de estirpe astrocitaria era principalmente la radioterapia con los esquemas ya comentados, aunque también se aceptaba el tratamiento mediante quimioterapia como primera línea, de forma concomitante o adyuvante, a pesar de su impacto incierto. La publicación del resultado del análisis *interim* preplanificado del ensayo CATNON de la European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) cambió los esquemas y estableció un nuevo nivel de evidencia en el tratamiento de lo que

actualmente denominamos astrocitoma anaplásico, es decir, gliomas anaplásicos de estirpe astrocitaria sin la codelección 1p19q.⁴⁸

Este estudio, diseñado teniendo en cuenta información molecular, estratificó a los pacientes en función del estado de metilación de la MGMT, la pérdida de 1p19q, el estado funcional y la edad, aunque desafortunadamente el papel de la mutación de la IDH aún no estaba bien establecido en el momento de la planificación. El resultado mostró que la rama de pacientes tratados con radioterapia (59,4 Gy a 1,8 Gy por fracción), seguida de 12 ciclos de terapia añadida con temozolomida (siguiendo las mismas dosis que en los glioblastomas), presentaba una ventaja significativa tanto en el tiempo libre de progresión como en la supervivencia global, y las curvas se separaban de forma clara al año del inicio del tratamiento con respecto a los pacientes tratados únicamente con radioterapia.

Actualmente, aún están por evaluar y describir los efectos de la rama experimental en la que se usaba la temozolomida tanto concurrentemente como en terapia añadida, dado que en el momento del *interim* no se había producido el suficiente número de eventos. A pesar de que la rama experimental generaba una mayor tasa de efectos adversos de grados 3-4, todos ellos recuperables, este esquema de tratamiento constituye hoy en día el estándar en astrocitomas anaplásicos sin la codelección 1p19q.⁴⁹

IV.1.5. Oligodendroglioma anaplásico

Los tumores con morfologías oligodendrogliales fueron los primeros tumores gliales de alto grado que se pensó que podían ser sensibles a la quimioterapia, concretamente a regímenes de procarbina, lomustina y vincristina (PCV), gracias a los resultados de ensayos no controlados publicados hace más de 25 años. Sobre la base de estos datos preliminares se diseñaron, a mediados de los años noventa, dos ensayos aleatorizados para contestar adecuadamente a la cuestión. Sin embargo, dada la incidencia relativamente baja respecto a otros gliomas de alto grado y a una historia natural más benigna que respecto a los gliomas de estirpe astrocitaria o a los de grado 4, tanto el período de selección

como el posterior seguimiento se demoraron casi dos décadas, y los resultados se conocieron en 2013.⁵⁰

Obviamente, en el momento del diseño no se tuvieron en cuenta factores moleculares pronósticos y predictivos, como la codeleción 1p19q y la mutación de la IDH en la estratificación, desconocidos entonces, aunque se intentó capturar la información molecular de los pacientes *a posteriori*, durante el desarrollo de los ensayos. Los dos estudios, realizados por la EORTC y el RTOG, mostraron un impacto positivo de PCV con matices entre ellos. El estudio estadounidense en el que se administraba un régimen de cuatro ciclos de PCV previo a la radioterapia (59,4 Gy a 1,8 Gy por fracción) sólo observó un beneficio significativo en los pacientes codelecionados o después de un análisis de Cox ajustado por parámetros clínicos, morfológicos y de codeleción, y este efecto no se observó en el análisis primario en las cohortes enteras aleatorizadas.⁵¹

Por otro lado, el estudio europeo en donde se administraba el régimen de PCV en terapia añadida, planificándose hasta seis ciclos, observó un beneficio significativo en la rama de radioterapia combinada con quimioterapia, independientemente del estado molecular, aunque en el subgrupo de pacientes en que se pudieron determinar los distintos factores pronósticos moleculares, la magnitud del beneficio era mayor en los pacientes con la codeleción. Con todo, dado que la nueva clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2016 requiere obligatoriamente la presencia de la codeleción 1p19q para definir un oligodendroglioma, el beneficio del tratamiento complementario con PCV queda bien establecido en el oligodendroglioma anaplásico. A pesar de que la evidencia de clase I está establecida usando el régimen de PCV, muchos centros, primordialmente estadounidenses, tienden a sustituirlo por la temozolomida.⁵²

Este cambio de base empírica no contrastada se justifica por la menor toxicidad que genera, la comodidad en su administración y el escepticismo que genera la utilidad de la vincristina al no cruzar adecuadamente la barrera hematoencefálica. Actualmente está en curso el ensayo aleatorizado en fase III CODEL, que dará respuesta firme en los próximos años a la eficacia de los regímenes de PCV respecto a la temozolomida.⁵²

IV.1.6.Epidemiología

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.⁵³

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. 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.⁵⁴

IV.1.7. Etiología

Los factores etiológicos para los gliomas de bajo grado son desconocidos. Los astrocitomas de bajo grado han sido asociados con Enfermedad VonRecklinghausen (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. 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.⁵⁵

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; estas 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.⁵⁵

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.⁵⁵

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. 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.⁵⁶

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 Células gliales y gliomas. Las células gliales incluyen varios tipos celulares, que originan distintos tipos de tumores, todos son clasificados como gliomas. de las células tumorales. La interferencia con proteasas por lo tanto podría inhibir el crecimiento tumoral.⁵⁷

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.⁵⁷

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 estas proteasas en el nivel molecular deben conducir al desarrollo de la meta selectiva de tratamientos para los pacientes con gliomas.⁵⁸

IV.1.8. Clínica

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 es más grave 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.

IV.1.8.1. 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.⁵⁹

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.⁶⁰ La tomografía por emisión de positrones que usa isótopos tales como 18F-fluorodesoxiglucosa, 18Ffluoro-I-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 a la terapia.⁶¹

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. 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 ayuda al clínico para discernir entre ellas.⁶²

IV.1.9. Diagnóstico

En la actualidad, el diagnóstico de esta enfermedad se obtiene por estudio de microscopía de luz e inmunohistoquímica del espécimen obtenido por biopsia o por resección total o subtotal. En cuanto al tratamiento del tumor, se basa en la neurocirugía, cuyos objetivos son reducir el efecto de masa de la tumoración que ocasiona obstrucción, mejorar la circulación del líquido cefalorraquídeo y lograr la mayor resección tumoral posible, lo cual tiene significado pronóstico, (Cohen et al, 1995; Nejat et al, 2008) seguido de quimioterapia prerradioterapia con diferentes esquemas para lograr mayor reducción tumoral y la radio sensibilización del tumor. Por último, se utiliza radioterapia al tumor residual con 54 a 56 Gy, excepto en pacientes menores de tres años.⁶³

En general, los estudios recientes nos han ayudado a llegar a varias conclusiones sobre el tratamiento de este tumor. Principalmente, se ha demostrado que el uso de la monoterapia con algunos de los medicamentos utilizados no lleva a resultados significativos, debido a que las células tumorales poseen diferentes vías de señalización. Esto puede explicar la respuesta insatisfactoria ante la monoterapia, ya que la actividad de vías alternas, aparte de las intervenidas por los medicamentos, van a llevar a la proliferación y a la supervivencia celular; además, pueden generar procesos angiogénicos, lo cual, en el caso del glioblastoma multiforme, es de suma importancia, ya que son masas con tasas mitóticas muy elevadas y requieren ser muy vascularizadas.⁶³

IV.1.10. Clasificación

La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica los tumores primarios del sistema nervioso central en adultos por criterios histopatológicos en (I–IV grados) como se detalla a continuación:⁶⁴

- El grado I de la OMS incluye lesiones de bajo potencial proliferativo, con frecuencia su naturaleza es de perfil bajo y es posible la cura después de la resección quirúrgica sola. (Astrocitoma Pilocítico).
- El grado II de la OMS incluye lesiones que por lo general son infiltrantes y de actividad mitótica baja, pero recidivan con mayor frecuencia que los tumores malignos de grado I después de la administración de tratamiento local. Algunos tipos de tumores tienden a avanzar a grados más altos de malignidad. (Astrocitoma difuso).
- El grado III de la OMS incluye lesiones con hallazgos histológicos de neoplasia maligna, incluso atipia nuclear y aumento de la actividad mitótica. Estas lesiones tienen características histológicas de anaplasia y capacidad de infiltración. Habitualmente, se tratan con terapia adyuvante intensiva. (Astrocitoma Anaplásico).
- El grado IV de la OMS incluye lesiones con actividad mitótica, propensas a necrosis y, en general, se relacionan con evolución pre y posoperatoria rápida y con desenlaces mortales. Las lesiones habitualmente se tratan con terapia adyuvante intensiva. En este grado se encuentra el denominado Glioblastoma Multiforme (GBM).

IV.1.11. Tratamiento

El tratamiento quirúrgico es el tratamiento de elección en la mayoría de los tumores cerebrales. En los gliomas, la indicación del tratamiento quirúrgico ha sido motivo de controversia debido a que se ha visto que aumenta en escasa medida la supervivencia a medio plazo además del riesgo de ocasionar morbilidad quirúrgica.⁶⁵ A lo largo de los años, se han incorporado nuevos avances técnicos a la cirugía que han permitido precisar al máximo la localización y la extensión tumoral con el fin de extirpar el máximo tejido tumoral posible preservando la mayor funcionalidad neurológica del paciente. Entre estas técnicas se incluyen los sistemas de neuronavegación y ultrasonidos, resonancia magnética intraoperatoria y técnicas de mapeo cerebral.⁶⁶

Por lo que a día de hoy la morbilidad quirúrgica es menor y la mortalidad prácticamente nula. Los objetivos principales de la cirugía son obtener muestras de tejido tumoral con el fin de establecer un diagnóstico de certeza, realizar la máxima resección posible causando el menor déficit neurológico y descomprimir el tejido sano para mejorar la sintomatología producida por el efecto masa.⁶⁵ La finalidad citorreductora de la cirugía proporciona claros beneficios sintomatológicos y terapéuticos. Conduce a un alivio sustancial de los síntomas generales como la cefalea, náuseas, vómitos y malestar general, y ocasiona una mejora de la acción de los tratamientos posteriores.⁶⁵

En cuanto a la extensión de la exéresis, numerosos estudios han mostrado la importancia de una resección total y su asociación con una mejora en la supervivencia global,⁶⁷ siendo uno de los factores pronósticos más importantes junto con la edad y el grado tumoral. Cuando no se plantea la resección quirúrgica, la única opción de obtener tejido para establecer un diagnóstico es mediante biopsia estereotáxica, cuyas indicaciones son: tumores de localización profunda, lesiones en áreas elocuentes, lesiones múltiples o muy extensas no tributarias a tratamiento quirúrgico.⁶⁸

En los casos de recidiva, el manejo de los pacientes no está bien definido, las decisiones clínicas se basan fundamentalmente en el tratamiento previo, edad del paciente, índice de Karnofsky y el patrón de recaída. En el caso de glioblastomas recurrentes, solo un 20-30% de los pacientes son candidatos a cirugía, indicada especialmente en los tumores de gran tamaño y bien delimitados que causan déficits neurológicos y cuando el tiempo transcurrido entre las cirugías es de más de 6 meses. Sin embargo, se puede considerar la cirugía antes de este intervalo de tiempo en los pacientes sintomáticos con citorreducción primaria subóptima.⁶⁹

V. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

VARIABLES	DEFINICIÓN	INDICADOR	ESCALA
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento	Años cumplidos	Numérica
Sexo	Clasificación de los humanos en grupos según características anatómicas y cromosómicas	Femenino Masculino	Nominal
Escolaridad	Nivel máximo de escolaridad alcanzado por una persona	Primaria Secundaria Superior	Nominal
Estado civil	Condición de una persona según el registro civil en función de si tiene o no pareja y su situación legal respecto a esto	Soltero Unión libre Casado Divorciado Viudo	Nominal
Procedencia	Es el origen de algo o el principio de donde nace o deriva	Rural Urbana	Nominal
Localización	Ubicación del tumor en la cavidad craneana	Hemisférico Línea media Fosa posterior	Nominal

Síntomas	Índices subjetivos de una enfermedad como lo percibe el paciente	Nombre del síntoma	Nominal
Condición de egreso	Resultado final del tratamiento y del curso de las enfermedades con que cursa paciente	Asintomático Limitaciones neurológicas Limitaciones ajenas al tumor Fallecido	Nominal
Tratamiento quirúrgico	Procedimiento efectuado en quirófano para resolver un padecimiento	Si No	Ordinal
Hallazgos radiológicos por IMR	Hallazgos radiológicos encontrados en el SNC en pacientes sometidos a la prueba por IMR	Bordes Interfase Edema	Nominal
Tamaño de la lesión	Medida que abarca la lesión diagnosticada	< de 9mm 10mm a 49mm >50 mm	Numérica
Fases de captación de contraste intravenoso	Proceso que facilita la caracterización del tumor en el diagnostico	Homogénea Heterogénea Temprana Tardía	Nominal

VI. MATERIAL Y MÉTODOS

VI.1. Tipo de estudio

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y transversal con recolección de datos prospectivos, con el propósito de identificar la supervivencia en pacientes con tumores gliales de alto grado tratado en el Centro Diagnostico Docente CDD Radioterapia/Clínica Abreu, en el periodo septiembre 2010-mayo 2016.

VI.2. Área de estudio

El estudio se realizó en el Centro Diagnostico Docente CDD Radioterapia/Clínica Abreu, en el periodo septiembre 2010-mayo 2016. Ubicado en la Calle Arzobispo Portes, Santo Domingo 10208.



Mapa cartográfico



Vista aérea

VI.3. Universo

Universo Estuvo constituido por todos los pacientes atendidos en el Centro Diagnostico Docente CDD Radioterapia/Clínica Abreu, en el periodo septiembre 2010-mayo 2016.

VI.4. Muestra

Estuvo constituida por 47 pacientes atendidos en el Centro Diagnostico Docente CDD Radioterapia/Clínica Abreu, en el periodo septiembre 2010-mayo 2016.

VI.5. Criterios de inclusión

- Pacientes que asistan Centro Diagnostico Docente CDD Radioterapia/Clínica Abreu.
- Pacientes diagnosticados con tumores gliales de alto grado.
- Pacientes que su madre, padre o tutor haya firmado el consentimiento informado.

VI.6. Criterios de exclusión

- Pacientes que no al Centro Diagnostico Docente CDD Radioterapia/Clínica Abreu.
- Pacientes sin diagnóstico con tumores gliales de alto grado.
- Pacientes que su madre, padre o tutor no firme el consentimiento.

VI.7. Instrumento de recolección de datos

Luego de la aprobación del anteproyecto por parte de la unidad de investigación de la facultad de ciencias de la salud de la Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña (UNPHU), se procedió a depositar en el comité de investigación, para su revisión y posterior aprobación. Los participantes fueron seleccionados, en los días laborables, de lunes a viernes en las tardes durante el período enero-febrero 2020, residentes que se encontraron en el área. Una vez seleccionados los pacientes, se inició el proceso del consentimiento informado, y una vez obtenido este, se procedió a tomar las muestras para valorar la función renal en los pacientes de dicho estudio.

VI.8. Procedimiento

Para la recolección de los datos se construyó un instrumento por los sustentantes que contuvo 12 preguntas de las cuales 5 eran abiertas y 7 cerradas. Contiene datos sociodemográficos tales como Edad, Sexo, Escolaridad, Estado civil, Procedencia, Localización, Síntomas, Condición de egreso, Tratamiento quirúrgico, Hallazgos radiológicos por IMR, Tamaño de la lesión, Fases de captación de contraste intravenosa Etc.).

VI.9. Tabulación

Luego de que la información se procedió mediante los programas de Microsoft Excel, a tabular y computarizar los resultados en tablas y gráficos para mejor interpretación y análisis de la muestra utilizando medidas estadísticas apropiadas tales como porcentajes.

VI.10. Análisis

Los datos obtenidos en el estudio se presentarán mediante tablas y gráficos de frecuencia simple.

VI.11. Aspectos éticos

El estudio se realizó de acuerdo a las normativas-éticas internacionales tales como los aspectos relevantes de la Declaración de Helsinki y las Pautas del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud. La información de los pacientes se manejó de manera discreta y fueron introducidos en la base de datos creada con estas informaciones y asegurando la identidad del paciente por códigos asignados manejados solamente por los investigadores. Los padres, madres y tutores que firmaron el consentimiento informado participaron en el estudio de manera voluntaria y sin compromiso, considerando como referencia que la información proporcionada por los mismos se manejó bajo estricta confidencialidad, así como los documentos, análisis, exámenes de laboratorio o el expediente clínico se manejaron los datos que puedan identificar a cada paciente de manera desligada del resto de la información proporcionada contenida en el instrumento.

VII. RESULTADOS

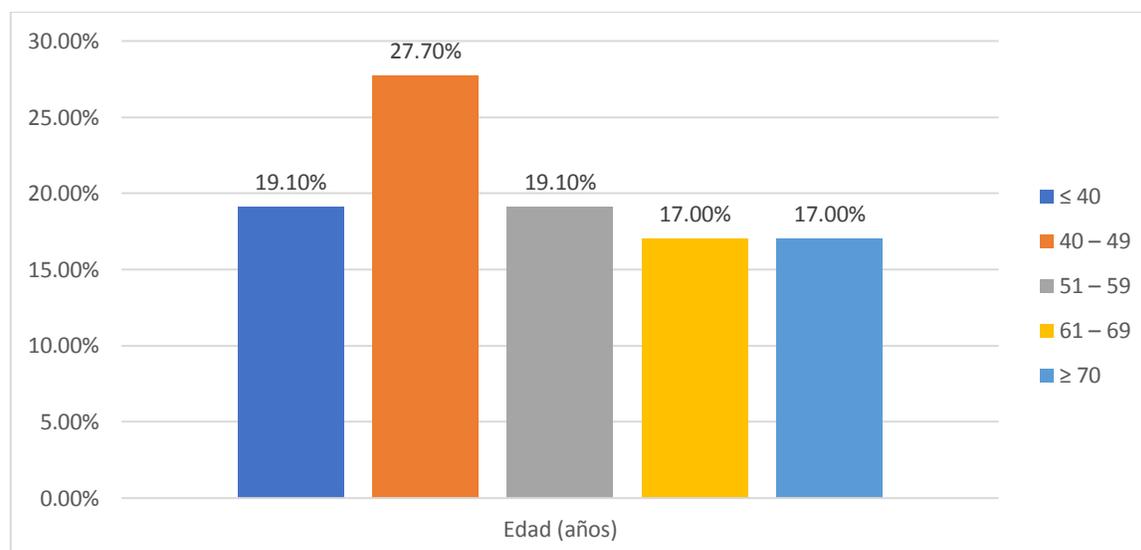
Cuadro 1. Supervivencia en pacientes con tumores gliales de alto grado tratado en el Centro Diagnostico Docente CDD Radioterapia/Clínica Abreu, en el periodo septiembre 2010-mayo 2016. Según edad.

Edad (años)	Frecuencia	%
≤ 40	9	19.1
40 – 49	13	27.7
51 – 59	9	19.1
61 – 69	8	17.0
≥ 70	8	17.0
Total	47	100.0

Fuente directa.

El 27.7 por ciento de los pacientes tenían una edad entre 40 a 49 años, el 19.1 por ciento menor de 40 años y entre 40 a 49 años y el 17.0 por ciento entre 61 a 59 y mayor e igual a 70 años.

Gráfico 1. Supervivencia en pacientes con tumores gliales de alto grado tratado en el Centro Diagnostico Docente CDD Radioterapia/Clínica Abreu, en el periodo septiembre 2010-mayo 2016. Según edad.



Fuente cuadro 1.

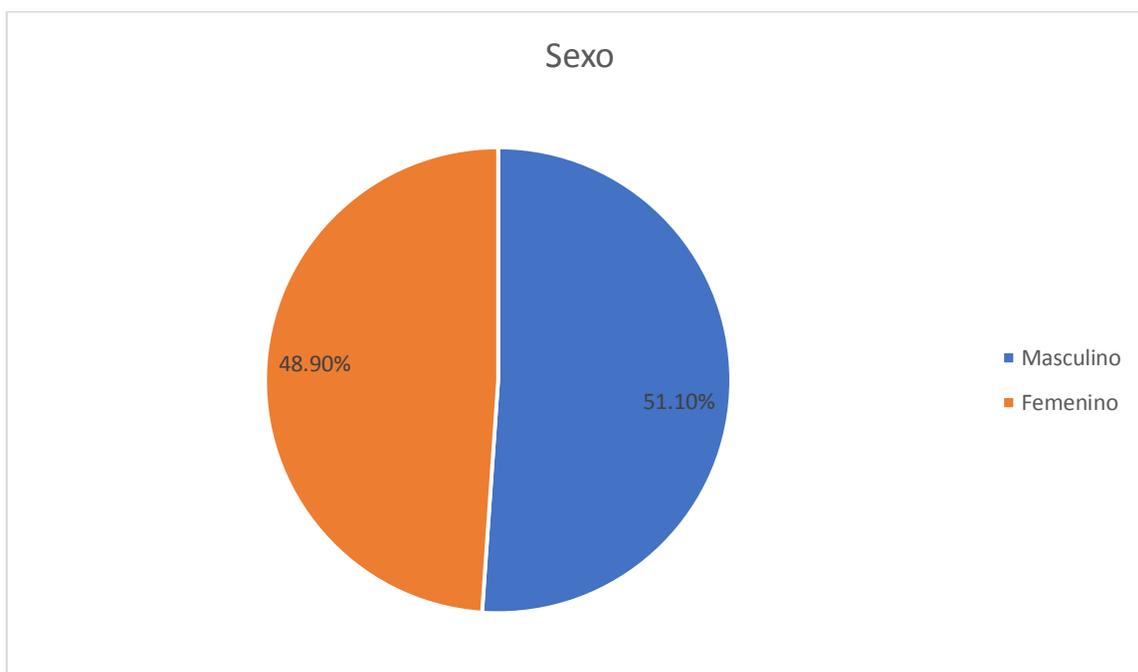
Cuadro 2. Supervivencia en pacientes con tumores gliales de alto grado tratado en el Centro Diagnostico Docente CDD Radioterapia/Clínica Abreu, en el periodo septiembre 2010-mayo 2016. Según sexo.

Sexo	Frecuencia	%
Masculino	24	51.1
Femenino	23	48.9
Total	47	100.0

Fuente directa.

El 51.1 por ciento de los pacientes eran del sexo masculino y el 48.9 por ciento femenino.

Gráfico 2. Supervivencia en pacientes con tumores gliales de alto grado tratado en el Centro Diagnostico Docente CDD Radioterapia/Clínica Abreu, en el periodo septiembre 2010-mayo 2016. Según sexo.



Fuente cuadro 2.

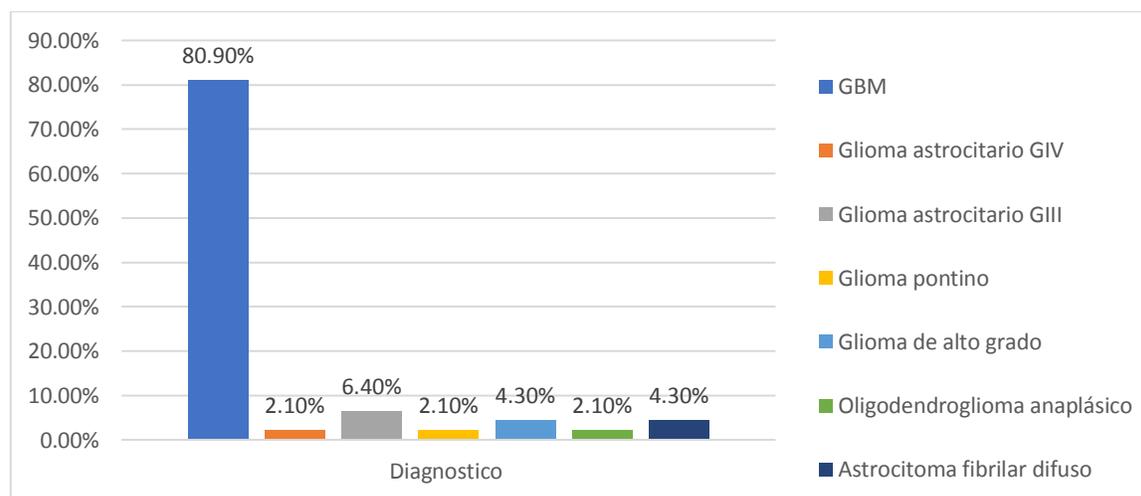
Cuadro 3. Supervivencia en pacientes con tumores gliales de alto grado tratado en el Centro Diagnostico Docente CDD Radioterapia/Clínica Abreu, en el periodo septiembre 2010-mayo 2016. Según diagnóstico.

Diagnostico	Frecuencia	%
GBM	38	80.9
Glioma astrocitario GIV	1	2.1
Glioma astrocitario GIII	3	6.4
Glioma pontino	1	2.1
Glioma de alto grado	2	4.3
Oligodendroglioma anaplásico	1	2.1
Astrocitoma fibrilar difuso	2	4.3

Fuente directa.

El 80.9 por ciento de los pacientes tuvieron diagnostico GBM, el 6.4 por ciento gliomas astrocitarios GIII, el 4.3 por ciento gliomas de alto grado y astrocitoma fibrilar difuso y el 2.1 por ciento gliomas astrocitarios GIV, glioma pontino y oligondroglioma anaplásico

Gráfico 3. Supervivencia en pacientes con tumores gliales de alto grado tratado en el Centro Diagnostico Docente CDD Radioterapia/Clínica Abreu, en el periodo septiembre 2010-mayo 2016. Según diagnóstico.



Fuente cuadro 3.

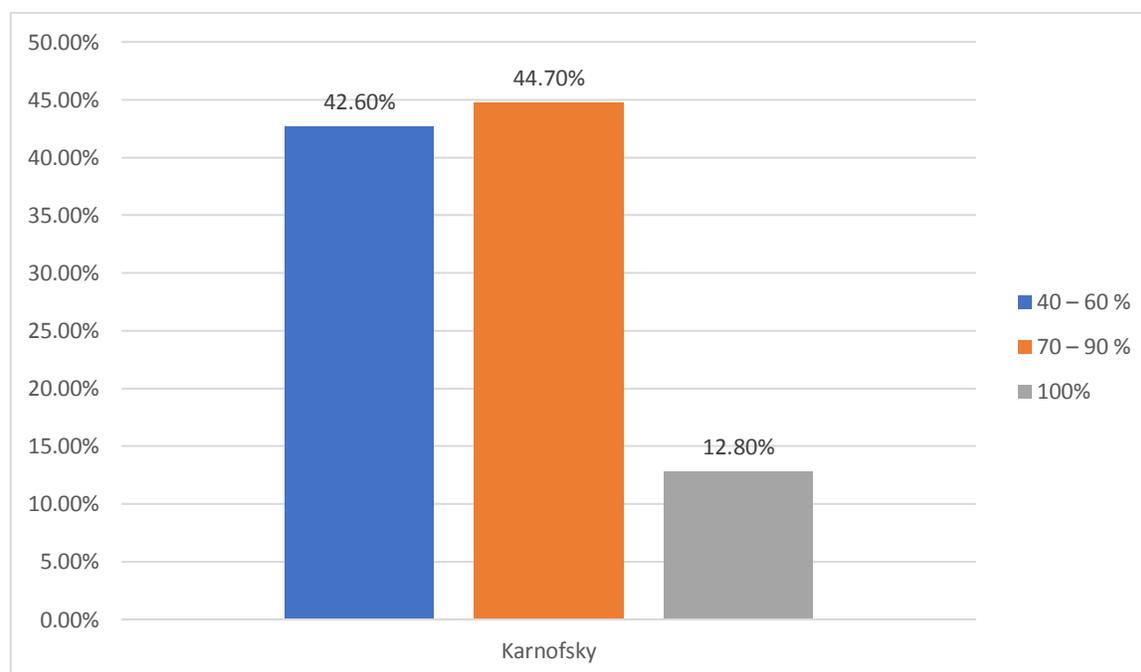
Cuadro 4. Supervivencia en pacientes con tumores gliales de alto grado tratado en el Centro Diagnostico Docente CDD Radioterapia/Clínica Abreu, en el periodo septiembre 2010-mayo 2016. Según Karnofsky.

Karnofsky	Frecuencia	%
40 – 60 %	20	42.6
70 – 90 %	21	44.7
100 %	6	12.8
Total	47	100.0

Fuente directa.

El 44.7 por ciento de los pacientes tuvieron un Karnofsky entre 70 a 90%, el 42.6 por ciento entre 40 a 60% y el 12.8 por ciento 100%.

Gráfico 4. Supervivencia en pacientes con tumores gliales de alto grado tratado en el Centro Diagnostico Docente CDD Radioterapia/Clínica Abreu, en el periodo septiembre 2010-mayo 2016. Según Karnofsky.



Fuente cuadro 4.

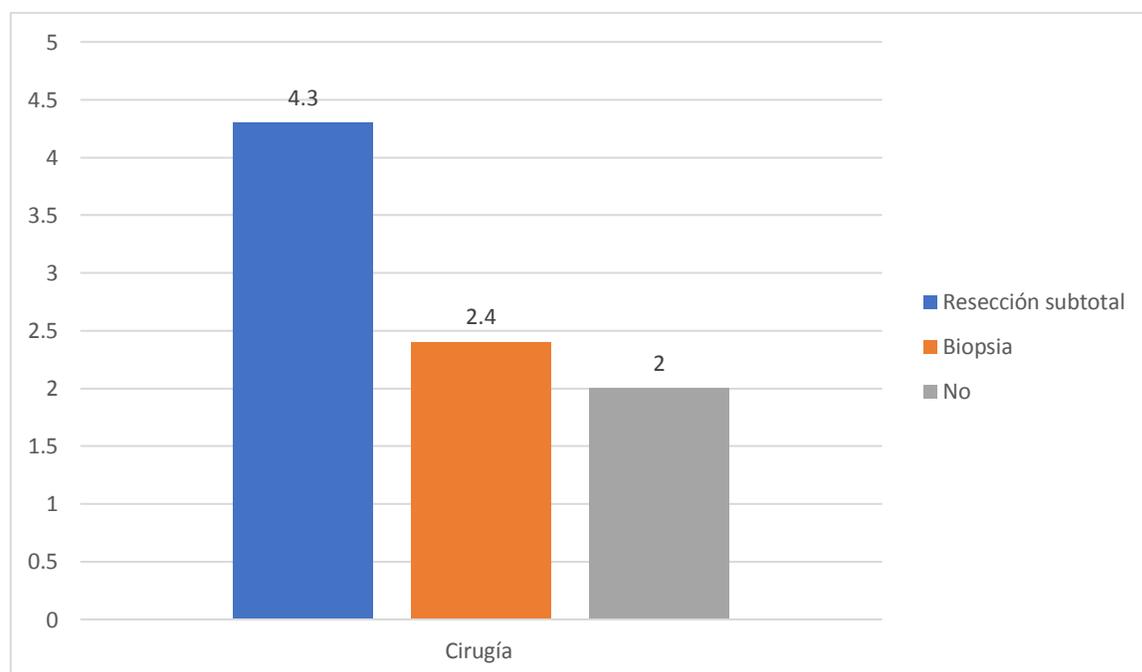
Cuadro 5. Supervivencia en pacientes con tumores gliales de alto grado tratado en el Centro Diagnostico Docente CDD Radioterapia/Clínica Abreu, en el periodo septiembre 2010-mayo 2016. Según cirugía.

Cirugía	Frecuencia	%
Resección subtotal	39	83.0
Biopsia	6	12.8
No	2	4.3
Total	47	100.0

Fuente directa.

El 83.0 por ciento de los pacientes tuvieron cirugía de resección subtotal, el 12.8 por ciento biopsias y el 4.3 por ciento no.

Gráfico 5. Supervivencia en pacientes con tumores gliales de alto grado tratado en el Centro Diagnostico Docente CDD Radioterapia/Clínica Abreu, en el periodo septiembre 2010-mayo 2016. Según cirugía.



Fuente cuadro 5.

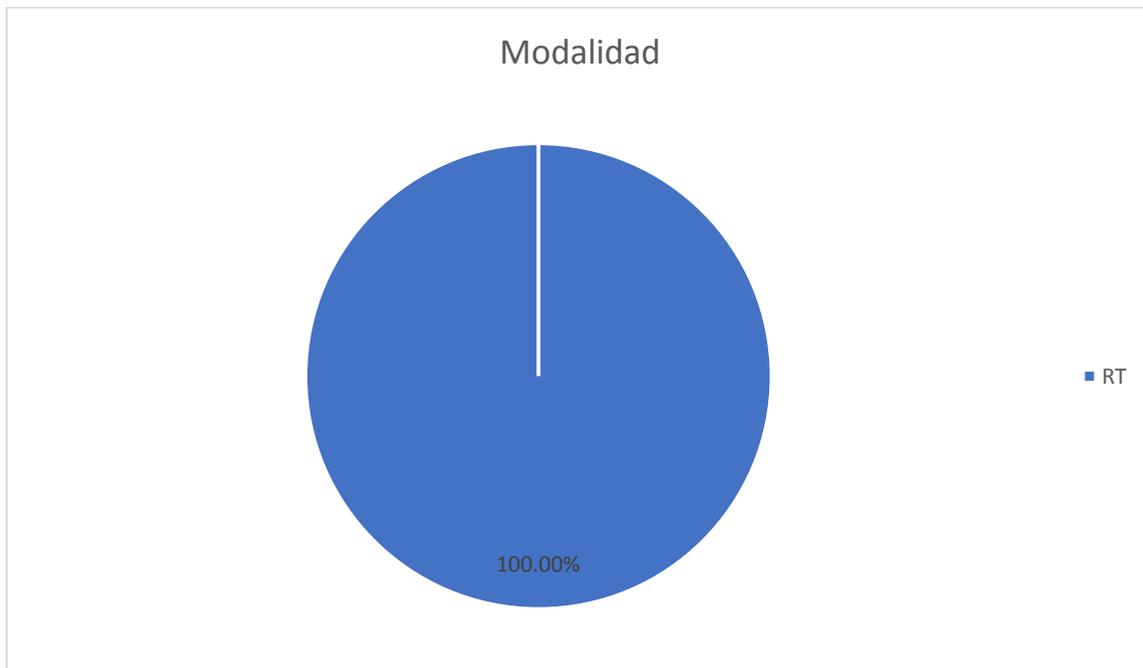
Cuadro 6. Supervivencia en pacientes con tumores gliales de alto grado tratado en el Centro Diagnostico Docente CDD Radioterapia/Clínica Abreu, en el periodo septiembre 2010-mayo 2016. Según modalidad.

Modalidad	Frecuencia	%
RT	47	100.0
Total	47	100.0

Fuente directa.

El 100 por ciento de los pacientes tuvieron una modalidad RT.

Gráfico 6. Supervivencia en pacientes con tumores gliales de alto grado tratado en el Centro Diagnostico Docente CDD Radioterapia/Clínica Abreu, en el periodo septiembre 2010-mayo 2016. Según modalidad.



Fuente cuadro 6.

Cuadro 7. Supervivencia en pacientes con tumores gliales de alto grado tratado en el Centro Diagnostico Docente CDD Radioterapia/Clínica Abreu, en el periodo septiembre 2010-mayo 2016. Según promedio dosis, fracción y sesiones.

Promedio	
Dosis	6,015%
Fracción	201%
Sesiones	30%

Fuente directa.

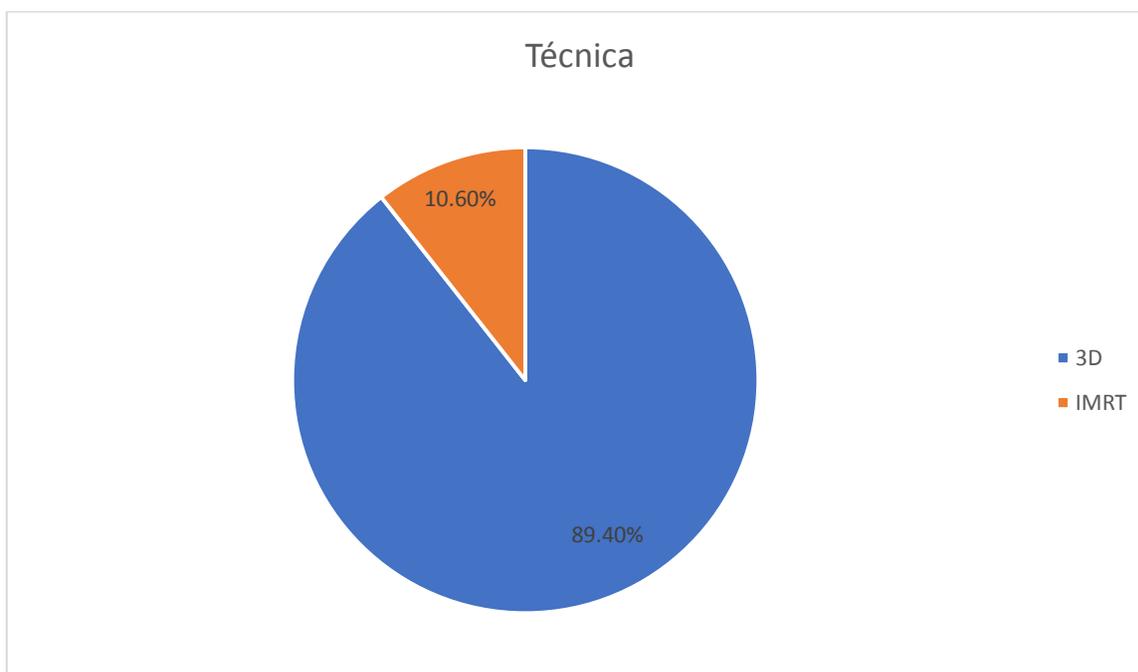
Cuadro 8. Supervivencia en pacientes con tumores gliales de alto grado tratado en el Centro Diagnostico Docente CDD Radioterapia/Clínica Abreu, en el periodo septiembre 2010-mayo 2016. Según técnica.

Técnica	Frecuencia	%
3D	42	89.4
IMRT	5	10.6
Total	47	100.0

Fuente directa.

El 89.4 por ciento de la técnica utilizada en los pacientes fue la 3D y el 10.6 por ciento IMRT.

Gráfico 8. Supervivencia en pacientes con tumores gliales de alto grado tratado en el Centro Diagnostico Docente CDD Radioterapia/Clínica Abreu, en el periodo septiembre 2010-mayo 2016. Según técnica.



Fuente cuadro 8.

VIII. DISCUSIÓN

El 27.7 por ciento de los pacientes tenían una edad entre 40 a 49 años. Coincidiendo con el estudio realizado por Ana Azahara García Ortega en la Universidad de Murcia en el año 2018, donde el 33 por ciento de los pacientes tenían una edad comprendida entre 40 a 49 años.

El 51.1 por ciento de los pacientes eran del sexo masculino. Coincidiendo con el estudio realizado por Victoria Becerra Castro en la Universidad de Navarra en el año 2019, donde el 65 por ciento de los pacientes eran del sexo masculino.

El 80.9 por ciento de los pacientes tuvieron diagnóstico GBM. Coincidiendo con el estudio realizado por Miguel Ángel Esquivel Miranda en la Universitat Autònoma de Barcelona en el año 2017, donde el 75 por ciento de los pacientes tuvieron un diagnóstico de GBM.

El 44.7 por ciento de los pacientes tuvieron un Karnofsky entre 70 a 90%. Relacionándose con el estudio realizado por Juan Héctor Martínez Ávila en el Instituto Nacional de Cancerología de México en el año 2016, donde el 55 por ciento de los pacientes tuvieron un Karnofsky de un 80%.

El 83.0 por ciento de los pacientes tuvieron cirugía de resección subtotal. Coincidiendo con el estudio realizado por Eugenia Olivares Crespo y Juan Antonio Barcia Albarca en la Universidad Complutense de Madrid en el año 2016, donde el 70 por ciento de los pacientes tuvieron cirugía de resección subtotal.

El 100 por ciento de los pacientes tuvieron una modalidad RT. Coincidiendo Javier Esteban Calderón Hernández en la Universidad de Costa Rica en el año 2018, donde el 85 por ciento de los pacientes tuvieron una modalidad RT.

El 89.4 por ciento de la técnica utilizada en los pacientes fue la 3D. coincidiendo con el estudio realizado por Silvia Comas Antón en la Universitat Autònoma de Barcelona en el año 2018, donde el 90 por ciento de la técnica utilizada en los pacientes fue la 3D.

IX. CONCLUSIONES

1. El 27.7 por ciento de los pacientes tenían una edad entre 40 a 49 años.
2. El 51.1 por ciento de los pacientes eran del sexo masculino.
3. El 80.9 por ciento de los pacientes tuvieron diagnóstico GBM.
4. El 44.7 por ciento de los pacientes tuvieron un Karnofsky entre 70 a 90%.
5. El 83.0 por ciento de los pacientes tuvieron cirugía de resección subtotal.
6. El 100 por ciento de los pacientes tuvieron una modalidad RT.
7. El 89.4 por ciento de la técnica utilizada en los pacientes fue la 3D.

X. RECOMENDACIONES.

- Mejorar el registro de información referente al tratamiento con radioterapia como las dosis, los campos de tratamiento y la técnica de irradiación, además de consignar los efectos adversos con su respectiva escala de severidad.
- Optimizar las técnicas de respaldo de información física y digital del expediente clínico y las cartillas de tratamiento con radioterapia.
- Incentivar la investigación de nuevas técnicas quirúrgicas, esquemas de quimioterapia y radioterapia con el fin de mejorar la supervivencia global y libre de enfermedad, así como para disminuir los efectos adversos en estos pacientes

XI. REFERENCIAS

1. International Agency for Research of Cancer, World Health Organization, GLOBOCAN; Estimated cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Disability-adjusted life years (DALYs) Worldwide in 2018.
2. American Brain Tumor Association, Facts & Statistics; 2011. Disponible en: <http://www.abta.org/sitefiles/pdflibrary/ABTAFactsandStatistics2011-FINAL.pdf>. Fecha de Acceso: 6 Feb 2012.
3. Meneses CA, Penagos P, Zubieta C, De los Reyes CA, Martí A, López J. Neurocirugía Radioguiada en tumores cerebrales de alto grado. Experiencia en el Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá (Tesis Doctoral). Colombia: Universidad del Rosario; 2011.
4. Anuario Estadístico 2008, Instituto Nacional de Cancerología; 2009. ISSN: 1909-8995. Disponible en: <http://www.cancer.gov.co/documentos/Anuario%20Estaditico/2008/Anuario2008.pdf>. Fecha de Acceso: 6 Feb 2012.
5. Alvarán L, Gómez LA, Aguirre DC, Ortiz LD. Caracterización neuropsicológica de pacientes con glioma tratados en el instituto de cancerología de Medellín. Acta Neurol Colomb 2018;24(1):13- 23.
6. Central Brain Tumor Registry of the United States (CBTRUS). Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2004-2007. Disponible en: <http://www.cbtrus.org/2011-NPCR-SEER/WEB-0407-Report-3-3-2011.pdf>. Fecha de Acceso: 16 Feb 2012.
7. Chater CG, Aristizabal G, Aristizabal J, Roa CL, Alvarado H. Características demográficas y patológicas de los tumores del sistema nervioso central estudiados en la clínica El Bosque; Acta Neurol Colomb 2015;27(2):106-113.
8. Louis D, Ohgaki H, Wiestler O, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, Scheithauer BW, Kleihues P. The 2017 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System. Acta Neuropathol 2017;114(2):97-109.
9. González JM, González López P, Talamantes Escribá F, García March G, Roldán-Badía P, Quilis-Quesada V, et al. Tratamiento de los tumores

cerebrales intrínsecos de áreas motoras elocuentes. Resultados de un protocolo basado en la navegación, tractografía y monitorización neurofisiológica de estructuras corticales y subcorticales. *Rev Neurocirugía Esp* 2016; 22:23-35.

10. Teixeira MJ, Fonoff E, Mandel M, Leite H, Rosemberg S. Stereotactic biopsies of brain lesions. *Arq Neuropsiquiatr* 2019;67(1):74-77.
11. Arbizu J, Domínguez PD, Díez R, Vigil C, García R, Zubieta JL, et al. Neuroimagen de los tumores cerebrales. *Rev Esp Med Nucl* 2016;30(1):47-65.
12. Martín Ortiz JD, Sánchez Pérez MJ, Sierra JC. Evaluación de calidad de vida en pacientes con cáncer: una revisión. *Rev Col Psicol* 2015; 14:34-45.
13. Molina F, Prujá E, Vera R, Marcos M, Tejedor M, Albistur JJ. Factores pronósticos en los tumores cerebrales. *Anales Sis San Navarra* 2017;24 Suppl 1.
14. Adriana Milena Páez-Rodríguez, Nixon Martín Burbano Erazo, Catherine Liseth Merchancano Delgado, Nini Johana Erazo-Bravo, Anyela Briyeth Muñoz-Bolaños Caracterización de los tumores cerebrales en un Hospital Universitario de Pereira, Colombia: un estudio retrospectivo *Rev. Méd. Risaralda* 2015; 19 (2):120-125.
15. Dra. Reyna Janneth Jarquín Bermúdez Características histopatológicas, manejo y evolución de pacientes con tumores intracraneales diagnosticados en el departamento de patología del Hospital Antonio Lenin Fonseca en el periodo Managua, febrero 2016.
16. Dr. Enrique Marcos Sierra Benítez, Dra. Mairianny Quianella León Pérez, Dra. Greisi Hernández Román Comportamiento de los gliomas de alto grado en el servicio Neurocirugía de Matanzas. 2017-2019.
17. María Piedad Ocampo Inga Prevalencia de Tumores Primarios de Encéfalo 3n Resonancia Magnética Pacientes del Hospital Universitario del Río. Cuenca–Ecuador, 2018.

18. Karen Magdaly Cortez Alvarado determinación del antígeno ki67 y del gen p53 como factores pronósticos de sobrevida en pacientes con glioblastoma multiforme Lima, Perú 2016.
19. Halfon M, Baez A, Casas I, Baez M. Protocolo de estudio por neuroimágenes de los tumores del sistema nervioso central. *Neurológica Argentina*. [Online].; 2016. Availablefrom: <http://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-argentina-301-articulo-protocolo-estudiopor-neuroimagenes-los-S1853002812001139>.
20. Arbizua J, Domínguez PD, Diez-Vallec R. Neuroimagen de los tumores cerebrales. *Revista de Especialidades médicas nuclear* 30(1):47–65. 2011 [Online]; 2017. Availablefrom: file:///C:/Users/Usuario/Downloads/X2253654X11908518_S300_es.pdf
21. RamirezSaverio M, Santos Ditto, Garcia Cornejo C. Neuroimágenes en el diagnóstico de los tumores del Sistema Nervioso Central. [Online].; 2015 [cited 2016 octubre 30. Availablefrom: <https://prezi.com/j4dpzfeng1qy/untitled-prezi/>.
22. American CancerSociety. <http://www.cancer.org>. [Online].; 2014 [cited 2016 octubre 30. Availablefrom: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/002283-pdf.pdf>.
23. Ortiz Galarza D, Quispe Defaz M. Reclasificacionhistologica de los tumores del sistema nervioso central tratados en el Hospital Eugenio Espejo de Quito, en el periodo 2003-2007. [Online]. Quito; 2015. Availablefrom: <http://www.dspace.uce.edu.ec/bitstream/25000/4656/1/T-UCE-0006-114.pdf>.
24. Meneses CA, Penagos P, C Z, De los Reyes C, Marti A, Lopez J. Neurocirugía Radioguiada en tumores cerebrales de alto grado. Experiencia en el Instituto Nacional de Cancerología. Universidad del Rosario. Bogota. Colombia. [Online].; 2017. Availablefrom: <epository.urosario.edu.co/bitstream/handle/10336/2543/79670871-2011.pdf;sequence=1>.

25. GLOBOCAN. Cancer en cifras. Globocan 2012. [Online].; 2014. Available from: <http://www.infocancer.org.mx/globocan-2012-con776i0.html>.
26. González JM, GonzalezLopez P, Talamantes F, Garcia M. Tratamiento de los tumores cerebrales intrínsecos de áreas motoras elocuentes. Resultados de un protocolo basado en la navegación, tractografía y monitorización neurofisiológica de estructuras corticales y subcorticales. Revista Neurocirugía. [Online].; 2011. Available from: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1130-14732011001100002.
27. Simpson JR, Horton J, Scott C, Curran WJ, Rubin P, Fischbach J, et al. Influence of location and extent of surgical resection on survival of patients with glioblastoma multiforme: results of three consecutive Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 26: 239-44.
28. Curran WJ Jr, Scott CB, Horton J, Nelson JS, Weinstein AS, Fischbach AJ, et al. Recursive partitioning analysis of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group malignant glioma trials. *J Natl Cancer Inst* 2017; 85: 704-10.
29. Laws ER, Parney IF, Huang W, Anderson F, Morris AM, Asher A, et al. Survival following surgery and prognostic factors for recently diagnosed malignant glioma: data from the Glioma Outcomes Project. *J Neurosurg* 2013; 99: 467-73.
30. Marko NF, Weil RJ, Schroeder JL, Lang FF, Suki D, Sawaya RE. Extent of resection of glioblastoma revisited: personalized survival modeling facilitates more accurate survival prediction and supports a maximum-safe-resection approach to surgery. *J Clin Oncol* 2014; 32: 774-82.
31. Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, Zanella F, Reulen HJ; ALA-Glioma Study Group. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a

- randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol* 2016; 7: 392-401.
32. Laperriere N, Zuraw L, Cairncross G. Radiotherapy for newly diagnosed malignant glioma in adults: a systematic review. *Radiother Oncol* 2020; 64: 259-73.
 33. Bleehen NM, Stenning SP. A Medical Research Council trial of two radiotherapy doses in the treatment of grades 3 and 4 astrocytoma. The Medical Research Council Brain Tumour Working Party. *Br J Cancer* 2019; 64: 769-74.
 34. Nelson DF, Diener-West M, Horton J, Chang CH, Schoenfeld D, Nelson JS. Combined modality approach to treatment of malignant gliomas – re-evaluation of RTOG 7401/ECOG 1374 with long-term follow-up: a joint study of the Radiation Therapy Oncology Group and the Eastern Cooperative Oncology Group. *NCI Monogr* 2018; 6: 279-84.
 35. Roa W, Kepka L, Kumar N, Sinaika V, Matiello J, Lomidze D, et al. Randomized phase III study of radiation therapy in elderly and/or frail patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 2015; 33: 4145-50.
 36. Malmström A, Grønberg BH, Marosi C, Stupp R, Frappaz D, Schultz H, et al. Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 13: 916-26.
 37. Khan L, Soliman H, Sahgal A, Perry J, Xu W, Tsao MN. External beam radiation dose escalation for high grade glioma. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 8: CD011475.
 38. Stupp R, Mason WP, Van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2015; 352: 987-96.
 39. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, Van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Janzer RC, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide

- versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol* 2019; 10: 459-66.
40. Esteller M, García-Foncillas J, Andion E, Goodman SN, Hidalgo OF, Vanaclocha V, et al. Inactivation of the DNA-repair gene MGMT and the clinical response of gliomas to alkylating agents. *N Engl J Med* 2016; 343: 1350-4.
 41. Perry JR, Laperriere N, O'Callaghan CJ, Brandes AA, Menten J, Phillips C, et al. Short-course radiation plus temozolomide in elderly patients with glioblastoma. *N Engl J Med* 2017; 376: 1027-37.
 42. Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE 2nd, Marcello J, Reardon DA, Quinn JA, et al. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 2017; 25: 4722-9.
 43. Friedman HS, Prados MD, Wen PY, Mikkelsen T, Schiff D, Abrey LE, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2019; 27: 4733-40.
 44. Chinot OL, Wick W, Mason W, Henriksson R, Saran F, Nishikawa R, et al. Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med* 2014; 370: 709-22.
 45. Wick W, Gorlia T, Bendszus M, Taphoorn M, Sahm F, Harting I, et al. Lomustine and bevacizumab in progressive glioblastoma. *N Engl J Med* 2017; 377: 1954-63.
 46. Stewart LA. Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. *Lancet* 2020; 359: 1011-8.
 47. Huncharek M, Muscat J. Treatment of recurrent high-grade astrocytoma; results of a systematic review of 1,415 patients. *Anticancer Res* 2018; 18: 1303-11.
 48. Wick W, Hartmann C, Engel C, Stoffels M, Felsberg J, Stockhammer F, et al. NOA-04 randomized phase III

- trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with procarbazine, lomustine, and vincristine or temozolomide. *J Clin Oncol* 2019; 27: 5874-80.
49. Van den Bent MJ, Baumert B, Erridge SC, Vogelbaum MA, Nowak AK, Sanson M, et al. Interim results from the CATNON trial (EORTC study 26053-22054) of treatment with concurrent and adjuvant temozolomide for 1p/19q non-co-deleted anaplastic glioma: a phase 3, randomized, open-label intergroup study. *Lancet* 2017; 390: 1645-53.
 50. Cairncross G, Macdonald D, Ludwin S, Lee D, Cascino T, Buckner J, et al. Chemotherapy for anaplastic oligodendroglioma. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2010; 12: 2017-21.
 51. Cairncross G, Wang M, Shaw E, Jenkins R, Brachman D, Buckner J, et al. Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term results of RTOG 9402. *J Clin Oncol* 2013; 31: 337-43.
 52. Van den Bent MJ, Brandes AA, Taphoorn MJ, Kros JM, Kouwenhoven MC, Delattre JY, et al. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma: long-term follow-up of EORTC Brain Tumor Group Study 26951. *J Clin Oncol* 2013; 31: 344-50.
 53. 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 (2017): 203- 287.
 54. Rebecca Siegel, Deepa Naishadham, Ahmedin Jemal, et al. Cancer Statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013; 63:11–30.
 55. 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, 2018, Lippincott Williams & Wilkins.
 56. Avgeropoulos, N. G., Batchelor, T. T. New treatment strategies for malignant gliomas. *Oncologist* 2016; 4, 209–224.
 57. Barker, F. G. et al. Age and radiation response in glioblastoma multiforme. *Neurosurgery* 2018; 49, 1288–1298.

58. 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.* 2019; 113, 227–235.
59. Cha S. Update on brain tumor imaging: from anatomy to physiology. *AJNR Am J Neuroradiol* 2016; 27:475-87.
60. Young GS. Advanced MRI of adult brain tumors. *Neurol Clin* 2017; 25:947-73.
61. Chen W. Clinical applications of PET in brain tumors. *J Nucl Med* 2017; 48:1468-81.
62. Brandsma D, Stalpers L, Taal W, Sminia P, van den Bent MJ. Clinical features, mechanisms, and management of pseudoprogression in malignant gliomas. *Lancet Oncol* 2018; 9:453-61.
63. López-Aguilar E, Cerecedo-Díaz F, Sepúlveda-Vildósola A, Rivera Márquez H, Castellano-Toledo A, Arias-Gómez J, et al. Astrocitomas en pediatría. Factores pronósticos. *Gac Med Mex* 2017; 133:231-235.
64. Preston Martin S. Epidemiology. In: Berger M, Wilson CB, eds. *The gliomas*. Philadelphia: WB Saunders, 2019. p.2-11.
65. Pang, B.C., et al., The role of surgery in high-grade glioma--is surgical resection justified? A review of the current knowledge. *Ann Acad Med Singapore*, 2017. 36(5): p. 358-63.
66. Almeida, J.P., et al., The value of extent of resection of glioblastomas: clinical evidence and current approach. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2015. 15(2): p. 517.
67. McGirt, M.J., et al., Independent association of extent of resection with survival in patients with malignant brain astrocytoma. *J Neurosurg*, 2019. 110(1): p. 156-62.
68. Jackson, R.J., et al., Limitations of stereotactic biopsy in the initial management of gliomas. *Neuro Oncol*, 2016. 3(3): p. 193-200.

69. Weller, M., et al., EANO guideline for the diagnosis and treatment of anaplastic gliomas and glioblastoma. *Lancet Oncol*, 2014. 15(9): p. e395-403.

XII. ANEXOS

XII.1. Cronograma

Variables	Tiempo: 2010/2016
Selección del tema	Septiembre
Búsqueda de referencias	Octubre
	Noviembre
	Diciembre
Elaboración del anteproyecto	Enero
	Febrero
	Marzo
Sometimiento y aprobación del anteproyecto	Abril- mayo
	2020
Tabulación y análisis de la información	Junio
Redacción del informe	Julio
Revisión del informe	
Encuadernación	
Presentación	Mayo

XIII. Instrumento de recolección de los datos

Supervivencia en pacientes con tumores gliales de alto grado tratado en el Centro Diagnostico Docente CDD Radioterapia/Clínica Abreu, en el periodo septiembre 2010-mayo 2016.

Formulario No. (ID): _____ Expediente: _____

Fecha de recolección: _____ Teléfono: _____

Domicilio: _____

1. Edad: Años cumplidos _____
2. Sexo: Femenino _____ Masculino _____
3. Escolaridad: Primaria _____ Secundaria _____ Superior _____
4. Estado civil: Soltero _____ Unión libre _____ Casado _____ Divorciado _____
Viudo _____
5. Procedencia: Rural _____ Urbana _____
6. Localización: Hemisférico _____ Línea media _____ Fosa posterior _____
7. Síntomas: Nombre del síntoma _____
8. Condición de egreso: Asintomático _____ Limitaciones neurológicas _____
Limitaciones ajenas al tumor _____ Fallecido _____
9. Tratamiento quirúrgico: Si _____ No _____
10. Hallazgos radiológicos por IMR: Bordes _____ Interfase _____ Edema _____
11. Tamaño de la lesión: < de 9mm _____ 10mm a 49mm _____ >50 mm _____
12. Fases de captación de contraste intravenosa: Homogénea _____
Heterogénea _____ Temprana _____ Tardía _____

XIV. Costos y recursos

VII.2.3.1. Humanos			
Sustentante: uno Asesores: dos digitadores			
VII.2.3.2. Equipos y materiales	Cantidad	Precio (RD)	Total
Papel bond 20 (8 ½ X 11)	3 resmas	200.00	600.00
Lápices	6 unidades	10.00	60.00
Borras	3 unidades	10.00	30.00
Bolígrafos	6 unidades	30.00	180.00
Sacapuntas	2 unidades	40.00	80.00
Computadora: Hardware: Intel® Core™ i5-2100 3.10 GHz. 4.00 GB RAM. Impresora HP all in one. Software: Microsoft Windows 8. Microsoft Word 2013. IBM SPSS 9. Presentación: Proyector SVGA/HDMI LG. Cartuchos HP 122	2 unidades	1,500.00	3,000.00
VII.2.3.3. Información			
Libros, Revistas, Artículos online Otros documentos			
VII.2.3.4. Económicos			
Inscripción de anteproyecto tesis UASD			10,000.00
Papelería (copias)			3,400.00
Encuadernación	4		13,000.00
Alimentación y Transporte	informes		5,200.00
Imprevistos			7,000.00
Total			42,750.00

*Los costos totales de la investigación serán cubiertos por la sustentante

XV. Evaluación

Sustentante

Dra. Beatriz Bienvenida Ovalles Taveras

Asesores

Dra. Claridania Rodríguez
(Metodológico)

Dr. Kita Sallabanda
(Clínico)

Jurado:

Autoridades:

Dr. Victor Moreno
Coordinador Residencia

Dr. Ivo Rodriguez
Jefe del Departamento

Dr. Victor Moreno
Jefe de enseñanza

Dra. Claridania Rodríguez
Director de la Escuela de Medicina

Dr. William Duke
Decano de la Facultad

Fecha presentación _____

Calificación: _____