

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA  
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**“RADIOTERAPIA HIPOFRACCIONADA EN  
PACIENTES CON GLIOMAS DE ALTO GRADO,  
TRATADOS EN EL SERVICIO DE RADIOTERAPIA  
DEL HOSPITAL MÉXICO, DURANTE EL PERIODO  
DE ENERO 2013 A ENERO 2018”**

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del  
Programa de Estudios de Posgrado en Radioterapia  
para optar al grado y título de Doctorado Académico  
en Radioterapia

**STEPHANIE JOHANNING MURILLO**

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2019

## **Agradecimientos**

Agradezco a mi familia, en especial a mi madre por estar incondicionalmente y apoyarme durante este proceso.

A mis amigos, por la paciencia, ayuda y los recuerdos.

A mis profesores y al servicio de Radioterapia por ayudarme a llegar a este momento y todo el conocimiento transmitido.

A mis compañeros de residencia por compartir conmigo este viaje y enseñarme a ser mejor cada día.

Y a cada persona que formó parte de mi vida durante estos últimos 4 años.

Nada hubiera sido igual sin cada uno de ustedes.

“Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Radioterapia de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Doctorado Académico en Radioterapia.”

---

Decano o Representante del Decano Sistema de Estudios de Posgrado

---

Director(a) de Tesis

---

Asesor o Asesora

---

Director o Directora Programa de Posgrado en

---

Candidato o Candidata

## Contenido

Agradecimientos.....	ii
Resumen:.....	vii
Lista de gráficos .....	viii
Introducción:.....	1
<b>CAPÍTULO I: ASPECTOS GENERALES DEL ESTUDIO.....</b>	<b>3</b>
<i>1. Antecedentes.....</i>	<i>3</i>
1.1 Antecedentes internacionales: .....	3
1.2 Antecedentes nacionales: .....	4
<i>2. Justificación: .....</i>	<i>4</i>
<i>3. Formulación del problema:.....</i>	<i>5</i>
<i>4. Objetivos.....</i>	<i>5</i>
4.1 Objetivo general: .....	5
4.2 Objetivos específicos: .....	5
<b>CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO:.....</b>	<b>6</b>
<i>2.1 Generalidades:.....</i>	<i>6</i>
2.1.1 Epidemiología:.....	6
2.1.2 Etiología .....	7
2.1.2.1 Factores Ambientales:.....	7
2.1.2.2 Predisposición Genética:.....	7

2.2 Patología y Características Biológicas:.....	7
2.3 Presentación Clínica:.....	12
2.4 Evaluación Diagnóstica:.....	13
2.5 Estratificación y Factores Pronósticos: .....	15
2.6 Tratamiento:.....	17
2.6.1 Cirugía:.....	18
2.6.2 Quimioterapia: .....	20
2.6.3 Radioterapia: .....	21
2.6.4 Calidad de vida:.....	25
 CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO.....	 27
3.1 Tipo de estudio: .....	27
3.2 Área de estudio:.....	27
3.3 Población de estudio:.....	27
3.4 Criterios de Inclusión y Exclusión .....	27
3.4.1 Criterios de inclusión: .....	27
3.4.2 Criterios de exclusión: .....	28
3.5 Fuentes de información: .....	28
3.6 Identificación y relación de variables:.....	29
3.7 Problema de investigación:.....	33
3.8 Procedimientos para el análisis de la información: .....	33

3.9 Limitaciones:.....	33
CAPÍTULO IV: ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS DATOS.....	34
4.1 Resultados de la investigación:.....	34
4.2 Discusión: .....	46
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....	51
5.1 Conclusiones: .....	51
5.2 Recomendaciones: .....	52
BIBLIOGRAFÍA .....	53

## **Resumen:**

Los gliomas de alto grado corresponden al 80% de los tumores malignos de SNC, siendo el glioblastoma el de mayor incidencia, con pobre pronóstico a pesar de las terapias actuales, por lo que en pacientes adultos mayores y aquellos con deterioro del estado funcional se han implementado esquemas de radioterapia hipofraccionados. El objetivo de este estudio es conocer la supervivencia global y libre de progresión de los pacientes con gliomas de alto grado tratados con esquemas hipofraccionados en el Servicio de Radioterapia del Hospital México, así como conocer las características clínico-epidemiológicas. Se realizó un análisis retrospectivo de 28 pacientes tratados en un periodo de 5 años, con un rango de edad entre 34 y 85 años, siendo más frecuente en pacientes mayores a 60 años y de sexo masculino, la histología más reportada fue Glioblastoma, NOS, ECOG 3 fue el más predominante en pacientes menores de 60 años. La resección quirúrgica fue realizada como primer escalón de tratamiento, el 46.2% de los pacientes fueron sometidos a resección macroscópica completa, 46.2% a resección subtotal y 7.14% a biopsia. Se utilizaron 2 esquemas de radioterapia, 42 Gy en 15 fracciones y 40.05 Gy en 15 fracciones. El 75% de la muestra recibió quimioterapia a base de Temozolomida. La supervivencia media fue 9.96 meses, con una supervivencia global a 6, 12, 24, 60 meses de 66.67%, 40%, 10%, 6.67% respectivamente. En un 67.86% (n=19) de los pacientes no se realizaron estudios donde evaluar la supervivencia libre de progresión, para el 32.14% (n=9) documentado se observó una SLP a los 6, 12 y 60 meses de 25%, 3.57%, 3.57% respectivamente. Se concluye que nuestros resultados son similares a los reportados en otros centros a nivel internacional. Por tanto, en una población seleccionada de pacientes se puede optar por un esquema de radioterapia hipofraccionado, como alternativa al tratamiento convencional, con resultados clínicos comparables.

## Lista de gráficos

Gráfico 1.....	34
Gráfico 2.....	35
Gráfico 3.....	36
Gráfico 4.....	37
Gráfico 5.....	38
Gráfico 6.....	39
Gráfico 7.....	40
Gráfico 8.....	41
Gráfico 9.....	42
Gráfico 10.....	43
Gráfico 11.....	44
Gráfico 12.....	45



**Lista de tablas:**

Tabla 1	29
Tabla 2	44

**Lista de abreviaturas:**

RT: Radioterapia.

QT: Quimioterapia.

SNC: Sistema Nervioso Central.

IMRT: Radioterapia de Intensidad Modulada.

RT-3DC: Radioterapia técnica 3D Conformacional.

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (Estado funcional según el Eastern Cooperative Oncology Group).

RPA: Recursive Partitioning Analysis (Análisis de Particionamiento Recursivo).

IDH: Enzima Isocitrato Deshidrogenasa.

MGMT: Metil guanina metil transferasa.

GTV: Gross Tumor Volume (Volumen de tumor macroscópico).

CTV: Clinical Tumor Volume (Volumen de tumor subclínico).

PTV: Planning Tumor Volume (Volumen de planificación).

OMS: Organización Mundial de la Salud.

NCDB: National Cancer Database.

TP53: Proteína supresora tumoral.

PTEN: Proteína supresora tumoral.

CDKN2A: Inhibidor de quinasa dependiente de ciclina 2A.

EGFR: Receptor del factor de crecimiento epidérmico.

SLP: Supervivencia libre de progresión.

BED: Dosis Biológica Equivalente

$\alpha/\beta$ : Razón alfa-beta, modelo lineal cuadrático.

EQD2: Dosis Equivalente a 2 Gy.



**Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.**

Yo, Stephanie Johanning Murillo con cédula de identidad 114360547, en mi condición de autor del TFG titulado "Radioterapia hipofraccionada en el Servicio de Radioterapia del Hospital México, durante el periodo de enero 2013 a enero 2018."

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI  NO

\*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: \_\_\_\_\_ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

**INFORMACIÓN DEL ESTUDIANTE:**

Nombre Completo: Stephanie Johanning Murillo

Número de Carné: B69094 Número de cédula: 114360547

Correo Electrónico: s johanning@hotmail.com

Fecha: 05 enero 2020 Número de teléfono: 60508840

Nombre del Director (a) de Tesis o Tutor (a): Dra. Juliana Ramirez Zamora

**FIRMA ESTUDIANTE**

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

**Introducción:**

Los tumores primarios de sistema nervioso central (SNC) son un grupo heterogéneo de malignidades, tienen una incidencia relativamente baja en comparación con otras neoplasias (20). De los tumores que se pueden presentar en SNC aproximadamente un 40% corresponden a tumores malignos (1). Cada año en Estados Unidos se diagnostica un aproximado 68 000 casos nuevos de tumores cerebrales. De ellos, 80% son gliomas malignos, siendo el Glioblastoma el tumor maligno más común (2).

El termino glioma de alto grado se utiliza para describir tumores grado III y IV según clasificación de la OMS (16).

Los tumores grado III (según clasificación de la OMS) tienen mejor pronóstico que aquellos grado IV, los cuales tienen un pronóstico pobre que ronda entre 1-19% a 5 años (2,17).

Los gliomas pueden originarse de cualquier parte de la anatomía del cerebro, los de alto grado pueden llegar a crecer rápido dentro del parénquima cerebral, pero raramente tienen metástasis extracraneales. Además, suelen ser altamente infiltrativos en el parénquima adyacente (3).

En cambio, los gliomas de bajo grado suelen tener un curso más indolente a través de los años, sin embargo, tienen riesgo de sufrir una transformación a un glioma de mayor grado de malignidad a lo largo de la evolución de la enfermedad, esto posiblemente debido a la acumulación de eventos y mutaciones genéticas (3).

Al abordar estos tumores es indispensable tener un conocimiento y comprensión adecuada de la anatomía intracraneal, teniendo certeza de la localización de los gliomas y su relación con estructuras críticas para determinar la extensión y tipo de

intervención quirúrgica y tomarlo en cuenta a la hora de planificar el tratamiento con radioterapia (3).

Para los pacientes con diagnóstico de primera vez de glioblastoma, la resección máxima segura seguido de radioterapia a dosis de 60 Gy en 30 fracciones, con temozolomida concomitante y adyuvante es el estándar actual de tratamiento, aun así la media de supervivencia global sigue siendo pobre llegando en promedio a 14.6 meses (26).

Los esquemas hipofraccionados de radioterapia, los cuales consisten en dar más de 1.8 – 2 Gy en cada fracción, reduciendo el número de fracciones totales, han permitido el acortamiento del tiempo total del tratamiento sin comprometer efectividad, con resultados en supervivencia global similares (4). Esto siendo más importante tomando en cuenta subgrupos de pacientes con peor pronóstico como son aquellos tumores IDH negativo o “wild type” en los cuales la supervivencia media ronda entre 11-13 meses, por lo que los esquemas hipofraccionados tienen un impacto en la calidad de vida de estos pacientes, reduciendo el tiempo total bajo máquina (27).

## **CAPÍTULO I: ASPECTOS GENERALES DEL ESTUDIO**

### **1. Antecedentes**

#### **1.1 Antecedentes internacionales:**

Desde los años 1970s se demostró que la radioterapia mejora el control local y la supervivencia en pacientes con diagnóstico nuevo de gliomas de alto grado. Se recomienda la irradiación local con técnica de 3D conformacional o IMRT. Se necesita suficiente dosis de radiación para lograr este beneficio, sin embargo, se ha visto que escalación de dosis por encima de los 60 Gy no aportan ningún beneficio adicional, por tanto, la dosis de radiación estándar recomendada para gliomas de alto grado es 60 Gy en fracciones de 2.0 Gy (17).

Especial atención se debe prestar a la población adulta mayor, dado a su peor pronóstico y estado funcional muchas veces limitado. En general el abordaje de estos pacientes se ha orientado a reducir el tiempo de tratamiento tratando de maximizar efectividad (17).

El estudio de Stupp et al. no incluye a la población adulta mayor de 70 años, por lo que no existían guías estandarizadas para el tratamiento de esta población con diagnóstico de glioblastoma. El uso de RT ha demostrado mejorar la supervivencia global en el adulto mayor vs solamente soporte de cuidado, sin afectar significativamente la calidad de vida (10).

Dado al peor pronóstico que conlleva el diagnóstico de glioblastoma en el adulto mayor se han realizado múltiples estudios asesorando el rol de esquemas de radioterapia más corto donde se ha demostrado que pueden ser equivalentes al fraccionamiento estándar en esta población (10).

## **1.2 Antecedentes nacionales:**

Existe un estudio retrospectivo, observacional, unicéntrico, presentado como trabajo final de graduación realizado por la Dra. Juliana Ramírez en el 2014, cuyo objetivo principal era analizar la supervivencia global en pacientes con glioblastoma tratados con radioterapia en el Servicio de Radioterapia del Hospital México. Además, se describieron las características epidemiológicas y estado funcional de los pacientes dentro del estudio.

Se analizaron un total de 18 pacientes en un periodo de 37 meses, de los cuales hubo un predominio de hombres en edad adulta mayor, lo cual coincide con lo descrito en la literatura internacional. La supervivencia media fue de 5.8 meses, esta fue más favorable para aquellos con RPA IV, mayores de 60 años y que fueron sometidos a resección quirúrgica completa. En conclusión, este estudio sugiere que la RT hipofraccionada es una alternativa al esquema estándar para pacientes con deterioro de su estado funcional, edad avanzada o tengan dificultad para asistir al centro de salud a recibir el tratamiento, sea por limitaciones geográficas o deficiente red de apoyo para el paciente. Además, de las ventajas institucionales que un esquema hipofraccionado ofrece, acortando listas de espera al estar el paciente menos tiempo bajo máquina (25).

## **2. Justificación:**

La importancia de este estudio radica en escasa información que se posee en torno al perfil clínico y epidemiológico de los pacientes con el diagnóstico oncológico de gliomas de alto grado que reciben radioterapia con esquemas hipofraccionados en nuestro país como parte del abordaje terapéutico.

Se propone recopilar información de las características clínico-epidemiológicas, así como de las diferentes modalidades terapéuticas (cirugía, quimioterapia, radioterapia) utilizadas en estos pacientes.

Además de conocer nuestros datos estadísticos en cuanto a supervivencia global y libre de recurrencia y poder contrastarlo con lo descrito en la literatura internacional.

### **3. Formulación del problema:**

¿Cuáles son los resultados clínicos de los pacientes con diagnóstico de Gliomas de Alto Grado tratado con esquemas hipofraccionados en el Servicio de Radioterapia del Hospital México, durante el periodo de enero 2013 a enero 2018?

### **4. Objetivos**

#### **4.1 Objetivo general:**

Conocer los resultados clínicos en cuanto a supervivencia global y libre de progresión de los pacientes tratado con esquemas hipofraccionados en el Servicio de Radioterapia del Hospital México, durante el periodo de enero 2013 a enero 2018.

#### **4.2 Objetivos específicos:**

1. Determinar las características clínico-epidemiológicas de los pacientes en estudio.
2. Describir las modalidades terapéuticas empleadas en estos pacientes (cirugía, quimioterapia, radioterapia).
3. Determinar supervivencia global.
4. Determinar supervivencia libre de recurrencia o progresión



## **CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO:**

### **2.1 Generalidades:**

A continuación, se expone las bases teóricas de los gliomas de alto grado, así como detallar conceptos y características de esta enfermedad.

#### **2.1.1 Epidemiología:**

De los tumores malignos de SNC, la gran mayoría son gliomas de alto grado, y de estos la mayoría corresponden a glioblastoma (grado IV según clasificación de la OMS), el resto corresponden a astrocitomas y oligodendrogliomas anaplásicos, que se clasifican como tumores grado III según la OMS (1).

Se sabe que con la edad se incrementa el riesgo de desarrollar tumores cerebrales, llegando a alcanzar 50 por cada 100,000 habitantes luego de los 75 años (5).

Ha habido un incremento reciente en la incidencia de gliomas de alto grado en el hemisferio oeste, sobre todo en la población adulta mayor, esto en posible relación con la mayor disponibilidad de estudios de imagen disponibles. Se dice que en promedio la edad de presentación de un glioma grado III es a los 45 años y 60 años para tumores grado IV (16).

La incidencia alcanza un pico máximo entre los 65-75 años, afectando más frecuentemente a hombres que a mujeres hasta en un 40% más (2, 16). Se ha visto que el género también es importante para supervivencia, además la tasa de muertes por cáncer cerebral es menor en mujeres que en hombres (20).

Los tumores cerebrales se presentan con mayor frecuencia en caucásicos más que en descendientes africanos o asiáticos, con afección del doble en personas blancas vs raza negra, así mismo la incidencia es menor para hispanos (20).

## **2.1.2 Etiología**

### **2.1.2.1 Factores Ambientales:**

La radiación ionizante es el único carcinogénico que se ha clasificado como un factor de riesgo certero para tumores de SNC (20).

Se ha estudiado la relación entre la exposición a campos electromagnéticos, como aquellos emitidos por teléfonos celulares, y el desarrollo de tumores intracraneales, sin embargo, la evidencia es escasa y no se ha establecido su importancia como factor de riesgo (2).

### **2.1.2.2 Predisposición Genética:**

La gran mayoría de los gliomas ocurren de manera espontánea, sin embargo, la existencia de un familiar afectado por un glioma puede representar un factor de riesgo para otros miembros. Existe evidencia fuerte que ciertos genes hereditarios influyen en el riesgo de la génesis de los gliomas. Existen varios síndromes familiares asociados, por ejemplo, el síndrome de Li Fraumeni, en el cual hasta 70% tienen mutaciones en el p53, dando como consecuencia una agregación familiar de tumores, incluso hasta 14% presentan tumores cerebrales (2,20).

Otro síndrome asociado es Neurofibromatosis, desorden autosómico dominante, en el cual hay un aumento en la incidencia de astrocitomas difusos, glioblastomas y gliomas del nervio óptico (20).

## **2.2 Patología y Características Biológicas:**

Se utiliza la clasificación propuesta por la Organización Mundial de la Salud (OMS) con su última revisión realizada en el 2016. En esta edición hubo un cambio con respecto a las clasificaciones anteriores, dado a que se realiza un diagnóstico

“integrado”, es decir toma en cuenta características tanto histológicas como moleculares. También se agrega la clasificación NOS (“Not Otherwise Specified”) para aquellos centros en los que no se pueda realizar los estudios moleculares o aquellos casos que no muestren alteraciones genéticas (7).

Los tumores se pueden clasificar por grado histológico como una “escala de malignidad”, en este caso se designan del I al IV, esta se basa en la historia natural de la enfermedad más que en el resultado clínico esperado luego de la terapia. Las lesiones grado I suelen ser bien circunscritas, con bajo índice de proliferación y con posibilidad de curación luego de una resección quirúrgica. Los tumores grado II típicamente suelen ser infiltrativos y con mayor probabilidad de recurrencia más temprana, algunas con potencial de progresión hacia una lesión maligna de mayor grado. Los tumores grado III, tienen evidencia histológica de malignidad y suelen tener un curso más agresivo. Finalmente, las lesiones grado IV son histológicamente malignas y tienen un curso agresivo, incluyendo la posibilidad de invadir tejido cerebral circundante e incluso el espacio craneoespinal en algunos casos (7).

El entendimiento de la biología molecular y genética de los gliomas ha mejorado en las últimas décadas, Se han descubierto varias vías de señalización y alteraciones genéticas que podrían ser posibles blancos para nuevas terapias (8).

Existen varios genes que se encuentran alterados en los gliomas, incluidos TP53, PTEN, CDKN2A y EGFR. Estas alteraciones parecen suceder en un orden definido durante la progresión hacia un tumor de alto grado. La mutación del gen TP53 parece suceder temprano en el desarrollo de los astrocitomas, mientras que las mutaciones en PTEN y la amplificación de EGFR son características de tumores de alto grado (18).

Las mutaciones en la enzima isocitrato deshidrogenasa 1 (IDH1) fueron inicialmente identificadas en un análisis de 20 661 genes codificadores de proteínas en glioblastoma. Posteriormente, se vio que son frecuentes las mutaciones de IDH1 en astrocitomas de bajo grado, astrocitomas anaplásicos, glioblastomas secundarios, oligodendrogliomas anaplásicos y oligoastrocitomas anaplásicos (>80%), y suelen ser raros (<5%) en glioblastomas primarios (8).

La IDH1 e IDH2 son enzimas metabólicas, mutaciones específicas en los genes que codifican estas proteínas desencadenan una producción aberrante de D-2-hidroxi-glutarato, un oncometabolito que causa cambios epigenéticos en las células afectadas. La mutación más frecuente R132H, se da cuando hay un intercambio de guanina a adenina en el codón 132. Esta mutación puede ser detectada por medio de inmunohistoquímica específica para la proteína mutada, lo cual se recomienda hacer para todos los pacientes con diagnóstico de glioma. En caso de que la inmunohistoquímica de negativo para la mutación se puede realizar estudio por medio de la secuenciación en adultos jóvenes o para detectar mutaciones menos frecuentes (7,17).

Ahora conocemos que las mutaciones en IDH ocurren temprano en la patogénesis de los gliomas, también se sabe que a 5 años hasta la mitad de los astrocitomas grado II se pueden transformar en anaplásicos. La mutación IDH nos ayuda a diferenciar de glioblastomas secundarios de aquellos primarios, los cuales suelen carecer de la mutación, "IDH Wild Type" (17,18).

En el estudio de Yan, 2009, llevado a cabo en Duke Medical center en Carolina del Norte y Baylor College of Medicine en Texas, sobre mutaciones IDH1/IDH2 en gliomas, se tomaron 123 glioblastoma primarios, 13 glioblastomas secundarios, 52 astrocitomas anaplásicos y 36 oligodendrogliomas anaplásicos, a las muestras histológicas se les realizaron diferentes métodos en busca de mutación en las enzimas IDH1/IDH2, dentro de los hallazgos del estudio se vio que los gliomas con

mutaciones de enzima IDH se comportan clínicamente diferente de aquellos wild-type, con mejor resultado clínico en aquellos que tienen la mutación en comparación con el grupo no mutado. Se encontró que la supervivencia global media fue de 31 meses para pacientes con glioblastoma IDH1/IDH2 mutado vs 15 meses de glioblastomas wild-type ( $p=0.002$ ), así mismo, en astrocitomas anaplásicos IDH mutados vs no mutados, 65 vs 20 meses, respectivamente (18).

Típicamente la mayoría de los oligodendrogliomas muestran la mutación en la IDH1 más la codeleción cromosómica 1p19q, en más de un 60%, esto se ha asociado a aumento en la quimiosensibilidad y un resultado clínico más favorable (8).

La codeleción de los cromosomas 1p19q, ocurre por una traslocación no balanceada, en la cual solo una copia del brazo corto del cromosoma 1 y una copia del brazo largo del cromosoma 19 se mantienen intactas. Sirve como marcador diagnóstico, pronóstico y predictivo entre los gliomas, la combinación IDH y codeleción 1p19q es considerado una forma molecular de oligodendroglioma, Esta codeleción está asociada con mejor respuesta a quimio-radioterapia y supervivencia más prolongada comparado con otros gliomas sin esta alteración (7).

El gen MGMT se encuentra localizado en cromosoma 10q26, codifica para una proteína de reparación del ADN, que remueve los grupos alquilo de la posición O<sup>6</sup> de la guanina, un sitio importante de alquilación. El proceso de reparación del ADN consume la proteína de MGMT, la cual la célula debe reponer, al no poder ser reemplazada los daños inducidos por quimioterapia desencadenan un proceso de citotoxicidad y apoptosis. Altos niveles de actividad de en células neoplásicas crean un fenotipo resistente, bloqueando el efecto terapéutico de los agentes alquilantes y puede incluso ser un determinante en la falla al tratamiento. El silenciamiento epigenético por metilación del promotor se asocia con disminución en la expresión de MGMT, por consiguiente, se disminuye la capacidad de reparación de ADN celular (16). Esta metilación ha surgido como un factor predictivo y pronóstico en

los glioblastomas de nuevo diagnóstico, Se relaciona con supervivencias más prolongadas, el mayor beneficio de la quimioterapia con temozolomida es en pacientes con glioblastoma (2, 16).

En el estudio de Heigi del 2005, publicado por NEJM, se tomaron pacientes con diagnóstico de glioblastoma que estaban inscritos en el estudio EORTC trial 26981/22981 y NCIC trial CE.3, en el cual se aleatorizaron pacientes a quimio-radioterapia vs RT sola. Los pacientes en el brazo experimental recibieron terapia con agente alquilante temozolomida concomitante con RT y posteriormente adyuvante. Se llevó a cabo el estudio por medio una reacción de cadena polimerasa (PCR) específica para metilación. Se realizó la prueba PCR a 307 de los 573 pacientes dentro del estudio, pero la metilación solo pudo ser determinada en 206 de los 307 pacientes. Para esta población se vio que había una diferencia significativa en supervivencia global en los pacientes que tenían metilación de promotor y aquellos que no ( $p < 0.001$ ), independientemente del brazo de tratamiento, viendo un 55% de disminución en el riesgo de muerte en este subgrupo. La media de supervivencia global fue 18.2 meses en pacientes con la metilación vs 12.2 meses en aquellos sin la metilación. La sobrevida más larga documentada fue de 21.7 meses en el brazo de pacientes que recibían tanto RT como temozolomida, incluso con tasas de supervivencia a 2 años de 46% vs 22.7% en pacientes con la metilación que solo recibieron RT. En contraste, en los pacientes que no tenían la metilación del promotor la diferencia en supervivencia global fue mínima, 12.7 meses en el brazo de temozolomida + RT vs 11.8 meses RT sola, con una sobrevida a 2 años de solo 13.8% y 2%, respectivamente ( $p = 0.29$ ). Por tanto, este estudio sugiere que el estado del promotor de MGMT puede tener valor pronóstico y adicionalmente puede servir como predictor del beneficio del tratamiento con temozolomida (16).

### **2.3 Presentación Clínica:**

La ubicación anatómica de los gliomas afecta las opciones de tratamiento y el pronóstico. Existen pocos estudios que detallen la localización anatómica de los gliomas, dentro de los cuales se encuentra el estudio del 2005 realizado por Larjavaara, Universidad de Tampere en Finlandia, en donde se analizó por medio de imágenes radiológicas (TAC/RMN) la localización anatómica de los gliomas en 331 que fueron diagnosticados durante el estudio. La mayoría fueron glioblastomas (47%), los astrocitomas anaplásicos representaron un 9.4% y los tumores oligodendrogiales un 11%. El 86% se localizaron en los lóbulos cerebrales, 40% en el lóbulo frontal, 29% en lóbulo temporal, 14% en el parietal y 3% en el occipital. Además 6.4% se originaron de estructuras profundas cerebrales, 2.2% en los ventrículos, 1.5% en el cerebelo y 4.1% en el tallo cerebral. La ubicación en hemisferio derecho fue más frecuente (51%) que el hemisferio izquierdo (40%) (26).

No existe un grupo de síntomas que sea patognomónico de los gliomas de alto grado (2), sin embargo, podemos dividirlos en síntomas focal o generalizados (5). Síntomas van a depender de la localización y tamaño del tumor, pero típicamente se pueden presentar con una combinación de cefalea, náusea, vómito y déficit neurológico (2).

La cefalea es más frecuente en tumores de alto grado de rápido crecimiento, y está asociada a la presencia de hipertensión intracraneana y la presión que ejerce sobre estructuras sensibles como duramadre y vasos, pudiendo asociar también cambios conductuales y papiledema. Así mismo, la presentación con déficit neurológico focal, tales como debilidad, alteración del lenguaje o pérdida sensitiva está más frecuentemente asociado a tumores de alto grado. Mientras que en los gliomas de bajo grado es más frecuente la presentación con convulsiones (5).

Los astrocitomas de alto grado suelen ser difusamente infiltrativos del tejido circundante, frecuentemente cruzan la línea media con compromiso del hemisferio contralateral, por lo que estos pacientes suelen presentarse con datos y síntomas de hipertensión endocraneana, convulsiones y focalización neurológica, no solo asociado al tamaño y localización del tumor si no también al edema vasogénico que lo acompaña (17).

Los oligodendrogliomas anaplásicos son tumores relativamente raros, se caracterizan por una alta celularidad y pleomorfismo nuclear, proliferación endotelial y necrosis. Estos tumores pueden parecerse histológicamente a los glioblastomas, pero tiene una firma molecular distintiva dada por la codelección 1p19q. Este subtipo específico con lleva mejor pronóstico en comparación con otros gliomas de alto grado (astrocitomas anaplásicos y glioblastoma) (17).

#### **2.4 Evaluación Diagnóstica:**

Aunque los gliomas son tumores invasivos con propensión a las células gliales a la migración de manera difusa, la diseminación se mantiene limitada al SNC y las metástasis a distancia son prácticamente no existentes, por lo tanto, el estadiaje se enfoca en imágenes del cerebro, por lo que a nivel de médula espinal o toma de líquido cefalorraquídeo no se realizan rutinariamente (21).

La resonancia magnética nuclear (RMN) contrastada con gadolinio es la modalidad de imagen preferida para la mayoría de los tumores de SNC (5). La imagen típica de glioblastoma en RMN es una lesión con realce heterogéneo o en anillo con el medio de contraste (2).

En la secuencia T1 es donde mejor se demuestra la anatomía y las áreas que realzan con contraste (5), casi todos los glioblastomas presentan captación y realce con el medio de contraste (2), a diferencia de los tumores de bajo grado que no realzan (5). Sin embargo, existe hasta un 10% de gliomas anaplásicos que pueden



no manifestarse de esta manera (2). Las secuencias FLAIR y T2 son más sensibles en mostrar la infiltración tumoral y el edema (5).

La RMN con espectroscopía nos puede ayudar, ya que logra detectar diferentes metabolitos dentro del tumor y el tejido sano circundante, principalmente existe un aumento de Colina, con disminución de glutamato y la presencia de lípidos que traducen necrosis y daño neuronal. En la perfusión se puede ver un aumento de flujo cerebral en los tumores de alto grado (6).

Idealmente se debe realizar una RMN luego de resección quirúrgica para evaluar el volumen de enfermedad remanente, esta evaluación se debe llevar a cabo dentro de las primeras 24-48 horas luego de la cirugía para lograr distinguir entre captación de contraste postquirúrgico de tumor residual (21).

La tomografía computarizada (CT) con contraste es el segundo estudio de elección, cuando no se pueda realizar una RMN, aunque se sabe que su resolución es inferior a la RMN (6).

Debido a que el cerebro es un órgano con ávida captación de glucosa esto limita significativamente el uso de la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) con glucosa como estudio diagnóstico en estos tumores (2). Sin embargo, existen otros aminoácidos radiotrazadores tales como la C-metionina, F-fluoro-etil-tirosina (F-FET) y F-fluorodihidroxifenilalanina (F-DOPA) que nos ayudan a valorar al diagnóstico, respuesta al tratamiento e incluso a la hora de diferenciar cambios inducidos por radiación de las recurrencias tumorales (27).

La obtención de tejido para diagnóstico patológico es mandatorio y se puede obtener de varias maneras, vía biopsia estereotáctica, biopsia abierta o resección macroscópica en el contexto de una craneotomía (2).

Los marcadores moleculares también son una herramienta útil para el diagnóstico y ayudar a guiar la conducta terapéutica, por tanto, la recolección y preservación del tejido (suficiente cantidad, tejido fresco, tejido congelado) se debe tomar en cuenta y planear adecuadamente (21).

El propósito de la cirugía es obtener material para el diagnóstico adecuado, aliviar síntomas relacionados al aumento de presión intracraneal, mejorar supervivencia y disminuir el uso de corticoesteroides (17).

Entre más completa sea la resección mejor es la precisión diagnóstica, permite realizar estudios moleculares al tejido y aumenta supervivencia global (2), sin embargo, dado a la naturaleza infiltrante de los astrocitomas casi nunca se logra una resección macroscópica completa. En contraste, los oligodendrogliomas frecuentemente se localizan en los lóbulos frontales y suelen ser bien delimitados facilitando así la resección macroscópica completa (17).

Desafortunadamente, todos los gliomas recurren, una reintervención puede mejorar los resultados clínicos en ciertos pacientes seleccionados. El compromiso de áreas críticas específicas del cerebro, pobre estado funcional y gran volumen tumoral se han asociado a un resultado desfavorable luego de una nueva resección (17).

## **2.5 Estratificación y Factores Pronósticos:**

El pronóstico de los pacientes con glioblastoma sigue siendo pobre, con una supervivencia media de 14 meses, en pacientes seleccionados que hayan recibido tratamiento contemporáneo (5).

Curran et al. utilizó una herramienta estadística conocida como RPA por sus siglas en inglés (Análisis de Particionamiento Recursivo) que permitió la identificación de factores pronósticos para luego agrupar los pacientes en categorías con resultados clínicos similares. Se encontró que la edad es el factor predictivo de supervivencia

más importante, siendo mejor en aquellos pacientes menores de 50 años. El estado funcional,  $KPS \geq 70$  (escala funcional de Karnofsky) fue el siguiente factor pronóstico más significativo (5).

Los elementos que toma en cuenta la escala RPA para gliomas malignos son (5):

1. Histología: Astrocitoma anaplásico o glioblastoma.
2. Edad:  $<50$  o  $>50$  años.
3. Estado mental: Normal o anormal.
4. Estado funcional: Según escala de Karnofsky,  $>70$  o  $<70$ .
5. Extensión de la resección: Biopsia, Resección parcial o total.

Inicialmente, se dividía en clases que iban de la III a la VI, posteriormente, se hizo una revisión que simplificó esta escala a solamente 3 clases (III, IV y se unieron las clases V+VI), según las características antes mencionadas, dando una supervivencia media en meses según cada clase (14):

Clase III: 17.1 meses supervivencia media.

Supervivencia global a 1, 3 y 5 años: 70%, 20% y 14% respectivamente.

- Edad  $<50$  años y  $KPS \geq 90$ .

Clase IV: 11.2 meses supervivencia media.

Supervivencia global a 1, 3 y 5 años: 46%, 7% y 4% respectivamente.

- Edad  $<50$  años y  $KPS <90$ .
- Edad  $\geq 50$  años,  $KPS \geq 70$ , extensión de la resección y funcional.

Clase V+VI: 7.5 meses supervivencia media.

Supervivencia global a 1, 3 y 5 años: 28%, 1% y 0% respectivamente.

- Edad  $\geq 50$  años,  $KPS \geq 70$ , resección y no funcional.
- Edad  $\geq 50$  años,  $KPS \geq 70$ , toma de biopsia solamente.
- Edad  $\geq 50$  años,  $KPS <70$ .

## **2.6 Tratamiento:**

Los pacientes se deben evaluar y determinar el plan de tratamiento en contexto de un grupo interdisciplinario, que incluya neurocirujanos, oncólogos médicos y radioterápicos, pero también un experto en neuropatología y neurorradiología, y otras disciplinas como psiquiatría, psicología, medicina paliativa (21).

Los corticoesteroides permiten una rápida reducción del edema cerebral asociado al tumor y mejoran los síntomas, sin embargo, solamente son necesarios si el paciente presenta aumento de la presión intracraneal o datos de déficit neurológico asociado al edema perilesional. No es necesario continuar la terapia con esteroides posterior a la resección quirúrgica o como profilaxis durante la RT en pacientes asintomáticos, tratando de evitar exposición prolongada a esteroides y sus efectos secundarios (miopatía, linfopenia con aumento del riesgo de infección, osteoporosis, síndrome de Cushing, entre otros) (21).

La terapia antiepiléptica está indicada en pacientes que se presentan con convulsiones, no existe indicación de profilaxis anticonvulsivante tanto antes como después de resección quirúrgica. Se prefiere evitar el uso de anticonvulsivantes de primera generación como fenitoína, carbamazepina, fenobarbital y sus derivados, ya que son inductores del metabolismo hepático y pueden tener interacción con otros fármacos, en vez se prefiere agentes como lamotrigina, levetiracetam, pregabalina o ácido valpróico (21).

El tratamiento estándar ha consistido en una resección máxima segura seguido de radioterapia con temozolomida concomitante y posteriormente adyuvante (5).

### **2.6.1 Cirugía:**

La cirugía es generalmente el primer escalón terapéutico para la citorreducción de estos tumores, además, nos provee de tejido para diagnóstico patológico. La extensión de la resección es de valor pronóstico y se asocia a la calidad de vida, es beneficioso intentar la resección máxima segura, tomando en cuenta que no se comprometa la función neurológica por la extensión de la resección (21).

Se ha observado que la resección tumoral tiene beneficio en mejorar no solo el flujo sanguíneo, sino el metabolismo del tejido cerebral, incluso en sitios distantes del tumor primario. 30-60 g de masa tumoral son suficientes para crear síntomas neurológicos en el paciente, mientras que 100 g de tumor son letales. Por tanto, si logramos una citorreducción del 90% de una lesión de 50 g, teóricamente se reduciría la masa tumoral a solo 5 g, haciendo que las otras terapias citorreductoras (radioterapia, quimioterapia) puedan actuar de mejor manera (22).

Aunque la resección quirúrgica sea vital, se sabe que la existencia de células neoplásicas viables más allá de los bordes macroscópicos del tumor que realzan con contraste en la RMN, esto explica porque la cirugía es parte de un manejo multimodal en estos pacientes. La naturaleza infiltrante de estos tumores hace imposible lograr una resección curativa, por tanto, una resección amplia aunado a terapia adyuvante logran retrasar la recurrencia y prolongan la supervivencia (22).

Existen múltiples estudios que intentan correlacionar la extensión de la resección quirúrgica con resultados en supervivencia, uno de los más completos es el estudio de Lacroix, publicado en el 2001, llevado a cabo en M.D Anderson Cancer Center, Texas, en donde se tomaron 416 pacientes con diagnóstico de glioblastoma que fueron sometidos a cirugía en un periodo de 6 años. El volumen tumoral pre y postoperatorio se evaluó utilizando análisis de imágenes asistidos por computación, encontrando que cuando el porcentaje de resección tumoral es 98% o mayor se tiene una ventaja en supervivencia en comparación con aquellos que tienen menos

de 98% (13 meses vs 8.8 meses respectivamente,  $p=0.02$ ). Además, en el análisis multivariable se encontró 5 factores predictivos independientes de supervivencia: edad, estado funcional (según escala funcional de Karnofsky), extensión de la resección, grado de necrosis y realce de contraste en la RMN preoperatoria (22).

Otro estudio más reciente por Saleh A. Almenawer, publicado en el 2015 en la revista *Neuro-Oncology*, hace una revisión sistemática y meta-análisis sobre el manejo quirúrgico de gliomas de alto grado (glioblastomas, astrocitoma y oligodendrogliomas grado III y IV) en población adulta mayor, tomando como objetivos supervivencia global, libre de progresión, morbi-mortalidad, así como estado funcional postoperatorio, luego de biopsia, resección subtotal o resección macroscópica completa (23). En este se analizaron 34 estudios en total, representado una población de 12,607 pacientes. Luego de comparar los grupos que fueron sometidos a resección quirúrgica (de cualquier extensión) vs biopsia, los resultados confirman un beneficio significativo en el grupo que se llevó a resección, con una diferencia total en supervivencia global de 3.88 meses ( $p<.001$ ), supervivencia libre de progresión de 2.44 meses ( $p<.001$ ). En cuanto, a una resección macroscópica total vs subtotal, se vio una diferencia en supervivencia global de 3.77 meses ( $p<.001$ ), supervivencia libre de progresión de 2.21 meses ( $p<.001$ ) a favor de la resección completa. En conclusión, este estudio demuestra que incluso en esta población la resección máxima posible se asocia con tiempos de supervivencia más prolongados, retraso en tiempo de progresión y tiene impacto positivo en la recuperación funcional del paciente, siendo mejor en aquellos pacientes con resección completa en comparación con una resección parcial o biopsia. No se encontraron mayores tasas de mortalidad o morbilidad en este análisis (23).

### **2.6.2 Quimioterapia:**

La temozolomida es un agente alquilante oral aprobado por la FDA como tratamiento de primera línea en glioblastoma y astrocitoma anaplásico recurrente. Esta molécula fue desarrollada en los años 1980s, se absorbe rápidamente luego de la administración oral, tiene buena penetración de la barrera hemato-encefálica dado a su pequeño tamaño (194 Da), posteriormente sufre una conversión intracelular vía hidrólisis, cuando es convertida en un potente agente metilante, produciendo metilación de las bases nitrogenadas, sobre todo guanina, llevando a apoptosis, dado a que los mecanismos de reparación son incapaces de ajustarse a las bases metiladas (24).

La temozolomida se administra diariamente (7 días de la semana) durante la radioterapia y luego por 5 días cada 4 semanas por 6 ciclos como mantenimiento luego del fin de la radiación (23). La vida media es de 1.8 horas, excretándose con sus metabolitos por vía renal. Sus efectos secundarios más frecuentes son náuseas, vómito, linfopenia y plaquetopenia. (24).

El rol de la Temozolomida como parte del tratamiento de glioblastomas de novo fue establecido por Stupp et al., con base al estudio EORTC 26981/22981 y NCIC CE.3 (2).

En este estudio fase III, 573 pacientes menores de 70 años, con confirmación histológica de glioblastoma, fueron aleatorizados a recibir RT sola (60 Gy, 2 Gy por fracción, 5 fracciones por semana) vs RT con temozolomida concomitante seguido de 6 ciclos de adyuvancia. La supervivencia media fue de 12.1 meses para RT sola vs 14.6 meses para RT con temozolomida, beneficio en supervivencia media de 2.5 meses, la supervivencia a 2 años fue de 10.4% vs 26.5% respectivamente, demostrándose así que la adición de quimioterapia al esquema de radioterapia tiene impacto en los resultados clínicos, con supervivencia global y libre de progresión más prolongadas con adicionar mayor toxicidad (9).

### **2.6.3 Radioterapia:**

Desde los años 1970s se demostró que la radioterapia mejora el control local y la supervivencia en pacientes con diagnóstico nuevo de gliomas de alto grado. Se recomienda la irradiación local con técnica de 3D conformacional o IMRT. Se necesita suficiente dosis de radiación para lograr este beneficio, sin embargo, se ha visto que escalación de dosis por encima de los 60 Gy no aportan ningún beneficio adicional, por tanto, la dosis de radiación estándar recomendada para gliomas de alto grado es 60 Gy en fracciones de 2.0 Gy (17).

Se ha visto que aproximadamente el 90% de los pacientes tiene un patrón de recaída dentro de los primeros 2 cm del GTV (4).

La segmentación de volúmenes se realiza a partir del GTV, el cual incluye todo tumor residual macroscópico, así como la cavidad tumoral observada en estudios postoperatorios. Posteriormente se hace una expansión al GTV como CTV, para cubrir focos de enfermedad subclínica, seguidamente se determina el PTV para contemplar por errores o incertidumbres de posicionamiento (17).

Al diseñar el plan de radioterapia (RT) se debe incluir todo el tumor macroscópico en el GTV guiándonos con la RMN preoperatoria, más toda la cavidad quirúrgica, más todo tumor residual, a esto se le da un margen (CTV) de 1-2 cm y otros 3-5 mm para hacer el PTV, siempre tomando en cuenta el dispositivo de inmovilización a utilizar, llevándolo a una dosis total de 60 Gy a 2 Gy por fracción (10).

Especial atención se debe prestar a la población adulta mayor, dado a su peor pronóstico y estado funcional muchas veces limitado. En general el abordaje de estos pacientes se ha orientado a reducir el tiempo de tratamiento tratando de maximizar efectividad (17).

El primer estudio Fase III en valorar la eficacia de un esquema abreviado de RT fue el estudio canadiense de Roa et al, en el 2004 (10). En este estudio se tomaron 100



pacientes con diagnóstico de glioblastoma, de 60 años o más, aleatorizados posterior a la cirugía a recibir un esquema de RT estándar (60 Gy en 30 fracciones a lo largo de 6 semanas) vs un esquema hipofraccionado (40 Gy en 15 fracciones a lo largo de 3 semanas). La supervivencia global fue similar en ambos brazos, 5.1 meses en el grupo de RT estándar vs 5.6 meses en grupo hipofraccionado, concluyendo así que no hubo diferencias en supervivencia entre ambos grupos, con disminución del tiempo total de tratamiento, por lo que un esquema hipofraccionado parece una opción razonable para los pacientes mayores con glioblastoma (11). Es importante destacar que en ambos planes de tratamiento los volúmenes blancos fueron contorneados de la misma manera, el PTV fue delimitado por medio de estudios de imagen TAC y RMN preoperatorias tomando el tumor que realza con el medio de contraste más el edema peritumoral con un margen de 2.0 cm o 2.5 cm si no hay edema peritumoral. En caso del tratamiento con fraccionamiento estándar este volumen correspondería al volumen de dosis inicial de 46 Gy en 23 fracciones para posteriormente hacer un volumen de dosis mayor, o sobreimpresión delimitado por tumor que realce contraste más un margen de 2.5 cm (11).

Otro estudio relevante es un estudio fase III, internacional, multicéntrico, prospectivo, de no inferioridad, realizado por la Agencia Internacional de Energía Atómica en el cual se tomaron 98 pacientes añosos o frágiles (basados en edad y KPS) con diagnóstico de Glioblastoma, estos fueron aleatorizados a 2 brazos hipofraccionados a razón 1:1, el primer brazo a un curso corto de RT (25.0 Gy en 5 fracciones) y el otro brazo a un esquema de 40 Gy en 15 fracciones (12). Este estudio demostró que un curso hipofraccionado más corto de 25 Gy en 5 fracciones no es inferior a un curso de 3 semanas de RT, con una supervivencia global media de 7 meses y supervivencia libre de progresión de 4 meses en ambos brazos. Tratar a esta población de pacientes en un lapso más corto de tiempo tiene sus ventajas, mejora la relación supervivencia a tiempo de tratamiento, además resulta ser más costo-efectivo y permite una mejor utilización de recursos (12).

Existen otros estudios que evidencian el beneficio y seguridad de adicionar temozolomida a los esquemas de RT incluso en adulto mayores, tales como el estudio fase II de Minniti en el 2011, en donde se tomaron 71 adultos mayores de 70 años, con diagnóstico nuevo de Glioblastoma, KPS  $\geq 60$  y se trataron con un curso corto de RT (40 Gy en 15 fracciones en 3 semanas) más temozolomida concomitante seguido de 12 ciclos de adyuvancia (13). En cuanto a efectos adversos se vio que la combinación de RT hipofraccionada con temozolomida es bien tolerada por lo gran mayoría de pacientes, siendo la fatiga el efecto adverso grado 3 no hematológico más frecuente (13). Este estudio encontró que puede existir un beneficio en supervivencia en pacientes adultos mayores con el uso de concomitancia como lo reportado luego de tratamiento estándar con quimiorradiación. La supervivencia global fue de 12.4 meses y la media de supervivencia libre de progresión fueron 6 meses (13).

Dentro de los estudios recientes se encuentra el estudio de Perry, publicado en el 2017, donde se quería valorar el posible beneficio de adicionar temozolomida en pacientes mayores de 65 años con diagnóstico de glioblastoma, que recibieran un curso corto de RT. Este es un estudio fase 3, aleatorizado, se tomaron 562 paciente con diagnóstico nuevo de glioblastoma, se aleatorizó en 2 brazos, 1:1, 281 paciente en cada brazo, el primer brazo tratado con RT sola y el segundo RT con temozolomida. La dosis de RT fue 40.05 Gy en 15 fracciones diarias, en un periodo de 3 semanas. La temozolomida fue administrada a una dosis de 75 mg por m<sup>2</sup> de área corporal por día por 21 días iniciando el día 1 de RT, seguido de temozolomida adyuvante, 150-200 mg por m<sup>2</sup> de área corporal por 5 días consecutivos, cada 28 días, hasta completar 12 ciclos o progresión de la enfermedad (15). La segmentación de volúmenes se hizo con base en RMN de planificación, el GTV, se definió a partir del volumen que realza con el medio de contraste en la RMN, incluyendo el lecho tumoral, a este volumen se le suma un margen de 1.5 cm para definir el CTV y posteriormente se adiciona otro margen de 0.5 cm para hacer el PTV (15). El objetivo primario del estudio fue supervivencia global y supervivencia

libre de progresión. Se realizó una revisión central de las piezas de patología a 503 pacientes, confirmando 480 pacientes (95.4%) con glioblastoma y 15 pacientes (3%) con gliomas de alto grado, 5 (1%) pacientes con gliomas difusos sin características de alto grado y 3 pacientes (0.6%) con oligodendroglioma anaplásico (15). La media de supervivencia global fue 9.3 meses para el brazo de RT con temozolomida y 7.6 meses para RT sola, el riesgo de muerte fue 33% menor en el brazo que incluía el uso de temozolomida que en la RT sola, con una  $p < 0.001$ . La media de supervivencia libre de progresión fue de 5.3 meses en el grupo de RT con temozolomida vs 3.9 meses en el grupo de RT sola,  $p < 0.001$  (15). Además, se analizó el estado del promotor del gen MGMT para saber si este tenía impacto como predictor de supervivencia. Se analizaron 462 muestras y se obtuvieron resultados de 354 (181 del brazo de RT + temozolomida y 173 del brazo de RT sola). En el brazo de RT sola se demostró que el estado del MGMT no fue un factor pronóstico (7.9 meses no metilado vs 7.7 en estado metilado,  $p = 0.64$ ). Como era de anticipar el estado del MGMT si fue predictor de supervivencia más larga en el grupo que recibió la temozolomida conjunto a la RT vs la RT sola (13.5 meses RT + temozolomida vs 7.7 meses RT sola), siendo el mayor beneficio en aquellos que tengan metilación del MGMT, incluso manteniéndose este beneficio de supervivencia a los 12, 18 y 24 meses. En conclusión, se encuentra que el adicionar temozolomida a pacientes añosos quienes reciben un esquema corto de RT tienen beneficio en cuanto a periodos de supervivencia más largos en comparación a aquellos que reciben un esquema corto de RT sólo (15).

Existe un análisis retrospectivo, publicado en 2018, llevado a cabo en el departamento de Oncología Radioterápica de la Universidad de Pensilvania, en el cual se incluyeron entre el 2005 y 2014, 14.931 pacientes, por medio del “National Cancer Database” (NCDB), mayores de 65 años, con diagnóstico de glioblastoma que fueron llevados a sala de operaciones para biopsia o resección seguido de QT + RT. Se comparó mortalidad a 90 días entre el brazo de RT tradicional ( $\leq 200$  cGy por fracción) vs RT hipofraccionada ( $\geq 200$  cGy por fracción). De estos solamente

1.524 (10%) recibieron un esquema hipofraccionado. La media de dosis diaria del brazo tradicional fue 2.0 Gy por fracción y en el brazo hipofraccionado de 2.7 Gy, sólo 70 individuos recibieron fracciones >3.4 Gy, con una media de seguimiento de 8.7 meses para ambos grupos (rango 4.4-16.3 meses). Se encontró que la mortalidad a 90 días desde el inicio de la RT llega alrededor de 25% en el esquema tradicional, sugiriendo que los esquemas hipofraccionados pueden mejorar la razón supervivencia-tiempo de tratamiento, impactando en la calidad de vida de los pacientes (19).

Si bien, no existe una dosis de hipofraccionamiento estándar se sabe, por medio del estudio de Roa, que 25 Gy en fracciones de 5 Gy por día es no inferior a 40.05 Gy en fracciones de 2.67 Gy a lo largo de 3 semanas, aunque en ninguno de los 2 brazos se haya utilizado temozolomida. Los esquemas más cortos de radiación permiten mejorar la conveniencia del paciente, utilización de recursos y reducir costos. Este estudio de Roa concluye diciendo que la mayoría de los adultos mayores con glioblastoma no reciben un esquema de RT hipofraccionada a pesar de la evidencia categoría 1 que respalda su uso, y que se debe discutir con el paciente esta opción en intención de mejorar el valor y la calidad del cuidado en cáncer (19).

#### **2.6.4 Calidad de vida:**

Otro aspecto muy importante para tomar en cuenta es la calidad de vida de un paciente con diagnóstico de glioblastoma luego de recibir los tratamientos pertinentes, es el tema de tesis doctoral del Dr. Esquivel, neurocirujano del Hospital México. Sabemos que la calidad de vida después del tratamiento es fundamental para garantizar el bienestar del paciente y de su red de apoyo. Dentro de los hallazgos cabe resalta que la ubicación anatómica del tumor tiene relevancia, por ejemplo, para este estudio, un tumor ubicado en ganglios basales y diencéfalo tuvo mayor deterioro de la calidad de vida que cualquier otra localización. También se vio que una resección tumoral superior al 90% o volumen residual de tumor menor a 2cc tuvo un impacto positivo en el índice de calidad de vida de estos pacientes.

Existen múltiples parámetros por los cuales se puede medir la calidad de vida, dentro de los cuales se vio que la categoría física fue la más conservada, a diferencia de las funciones cognitivas que fueron las más afectadas, estas funciones son de las más importantes por las repercusiones que traen en el ambiente familiar laboral y social del individuo. Por tanto, el aspecto de impacto en la calidad de vida de un paciente debería ser tomando en cuenta a la hora de tomar una decisión clínica sobre manejo terapéutico a seguir (28).

## **CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO**

### **3.1 Tipo de estudio:**

Estudio observacional, analítico, descriptivo, retrospectivo, no intervencional, mediante revisión de expedientes.

### **3.2 Área de estudio:**

La investigación se realizó en el Servicio de Radioterapia del Hospital México.

### **3.3 Población de estudio:**

Todos los pacientes mayores de edad con diagnóstico de gliomas de alto grado, que recibieron tratamiento con Radioterapia hipofraccionada en el Servicio de Radioterapia del Hospital México como parte de su tratamiento que cumplieron con los criterios de inclusión, en el intervalo de tiempo comprendido entre enero 2013 a enero 2018.

### **3.4 Criterios de Inclusión y Exclusión**

#### **3.4.1 Criterios de inclusión:**

- Rango de edad: mayores o igual a 18 años.
- Género: masculino, femenino, indeterminado.
- Etnia: todas.
- Inclusión de clases especiales o participantes vulnerables: El trabajo utiliza datos recopilados de expedientes de pacientes con el diagnóstico de glioblastoma de los cuales algunos podrían tener alguna discapacidad física o mental.

- Pruebas de laboratorio y Gabinete: Confirmación histológica de glioma de alto grado (grado III, IV según clasificación OMS).
- Otros: ninguno.

#### **3.4.2 Criterios de exclusión:**

- Pacientes cuyos expedientes clínicos no contribuyan con al menos el 50% de la información necesaria de las hojas de recolección de datos de acuerdo con las variables que se quieren estudiar, y que por ello pueda interferir con un análisis adecuado de la información.
- Paciente con diagnóstico de glioma de alto grado recurrente.
- Gliomas de bajo grado (grado I, II según clasificación OMS).

#### **3.5 Fuentes de información:**

Las fuentes de información primaria son los expedientes clínicos (digital y físico) y así como la Red ARIA de radioterapia.

Las fuentes de información secundaria proceden de artículos científicos, libros y páginas de internet relacionados con el tema.

Se revisó un total de 78 expedientes de paciente con diagnóstico de gliomas del alto grado que recibieron tratamiento hipofraccionado en el Servicio de Radioterapia del Hospital México. La información se obtuvo de bases de datos personales de los médicos tratantes y del servicio de Radioterapia, también de bitácoras llevadas por dosimetristas de los aceleradores lineales.

De estos expedientes no se logró acceder a la información del plan de radioterapia en la Red ARIA ni cartilla física en 19 de ellos por lo que fueron excluidos del estudio. 11 pacientes fueron excluidos debido a que a pesar de que se un planificó tratamiento con radioterapia el mismo nunca se recibió. 18 pacientes tenían algún criterio de exclusión (1 re-irradiación, 4 tumores reportados por biopsia como grado II, 11 salen del rango de fechas del estudio, 2 pacientes sin confirmación

histológica). Además, hubo 2 pacientes de los cuales no se pudo obtener ninguna información del expediente digital ni se encontró el expediente físico. Por lo anterior, el total de pacientes que se incluyó en el estudio fue de 28 pacientes.

### 3.6 Identificación y relación de variables:

Se utilizó una hoja de recolección de datos que incluyó las siguientes variables que se detallan a continuación

**Tabla 1**

**Tabla de variables**

<b>Nombre de variable</b>	<b>Significado</b>	<b>Descripción</b>	<b>Clasificación</b>
<b>Sexo</b>	Sexo	1. Masculino 2. Femenino	Cualitativa nominal
<b>Edad</b>	Edad del paciente al momento del tratamiento	Edad en años Edad media Edad mayor 60 años Edad menor a 60 años	Cuantitativa continua
<b>Provincia de residencia</b>	Distribución según las 7 provincias del territorio nacional	1. San José 2. Alajuela 3. Cartago 4. Heredia 5. Guanacaste 6. Puntarenas 7. Limón	Cualitativa nominal
<b>Tipo histológico</b>	Histología del tumor según	Histología del tumor: Glioblastoma Oligodendroglioma anaplásico	Cualitativa nominal



	reporte de biopsia por patología	Astrocitoma anaplásico	
<b>Subtipo molecular</b>	Clasificación de subtipo molecular, mutaciones.	<p>1. Glioblastoma:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- IDH mutado</li> <li>- IDH no mutado</li> <li>- NOS</li> </ul> <p>2. Astrocitoma:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- IDH mutado</li> <li>- IDH no mutado</li> <li>- NOS</li> </ul> <p>3. Oligodendroglioma</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Codeleción 1p/19q presente</li> <li>- Codeleción 1p/19q no presente</li> <li>- NOS</li> </ul>	Cualitativa nominal
<b>Estado funcional del paciente</b>	Escala ECOG al momento del tratamiento.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. ECOG 0</li> <li>2. ECOG 1</li> <li>3. ECOG 2</li> <li>4. ECOG 3</li> <li>5. ECOG 4</li> </ol>	Cualitativa nominal
<b>Tratamiento recibido</b>	Tratamiento recibido como parte del manejo terapéutico	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Quimioterapia</li> <li>2. Radioterapia</li> <li>3. Cirugía.</li> <li>4. Otro: _____</li> </ol>	Cualitativa nominal
<b>Escala pronóstica</b>	Escala actualizada RPA	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Clase III</li> <li>2. Clase IV</li> <li>3. Clase V+VI</li> </ol>	Cualitativa nominal

	para gliomas malignos		
<b>Esquema de quimioterapia</b>	Medicamento o conjunto de medicamentos como parte de un protocolo empleados para tratar el tumor	1. Temozolomida - Concomitante - Adyuvante 2. Otro: _____	Cualitativa nominal
<b>Tipo de cirugía</b>	Procedimiento quirúrgico realizado para tratar el tumor	1. Resección subtotal 2. Resección completa 3. Biopsia 4. Otra: _____	Cualitativa nominal
<b>Dosis Radioterapia</b>	Dosis total de radioterapia aplicada en Grays	_____ Gy	Cuantitativa continua
<b>Fracciones de radioterapia</b>	Número de fracciones de radioterapia recibidas.	Número de sesiones de radioterapia recibidas: _____	Cuantitativa discreta
<b>Supervivencia libre de recurrencia o progresión</b>	Tiempo que se mide desde el final tratamiento hasta la detección por imágenes de recurrencia o	1. Pacientes con seguimiento menor a 5 años: - Menor a 6 meses - Mayor o igual a 6 meses menor a 1 año	Cuantitativa continua

	progresión de la enfermedad.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mayor o igual a 1 año menor a 3 años</li> <li>- Mayor o igual a 3 años menor a 5 años</li> <li>- No documentada</li> </ul> <p>2. Pacientes con seguimiento mayor o igual a 5 años:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mayor o igual a 5 años</li> <li>- No documentada</li> </ul>	
<b>Supervivencia global</b>	Cantidad de tiempo transcurrido desde tiempo de confirmación histológica hasta muerte por cualquier causa.	<p>1. Pacientes con seguimiento menor a 5 años:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Menor a 6 meses</li> <li>- Mayor o igual a 6 meses menor a 1 año</li> <li>- Mayor o igual a 1 año menor a 3 años</li> <li>- Mayor o igual a 3 años menor a 5 años</li> <li>- No documentada</li> </ul> <p>2. Pacientes con seguimiento mayor o igual a 5 años:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mayor o igual a 5 años</li> <li>- No documentada</li> </ul>	Cuantitativa continua

		2. Supervivencia media en meses	
--	--	---------------------------------	--

### **3.7 Problema de investigación:**

¿Cuáles son los resultados clínicos de los pacientes con diagnóstico de gliomas de alto grado tratado con esquemas hipofraccionados en el Servicio de Radioterapia del Hospital México, durante el periodo de enero 2013 a enero 2018?

### **3.8 Procedimientos para el análisis de la información:**

Los datos fueron tabulados utilizando el programa Microsoft Excel, incluyendo sus tablas y herramientas de estadística; además, se obtienen las gráficas, los cuadros de frecuencia y de resultados en este mismo programa.

### **3.9 Limitaciones:**

Se encontraron múltiples limitaciones en la recolección de datos, esto debido a la imposibilidad de acceder a la información clínica y de tratamiento de los pacientes, pérdida de información de esquema de radioterapia recibido en la red ARIA, subregistro de datos en el expediente físico y como principal limitante al ser un estudio retrospectivo el sesgo que se puede generar debido a falta de información.

## CAPÍTULO IV: ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS DATOS

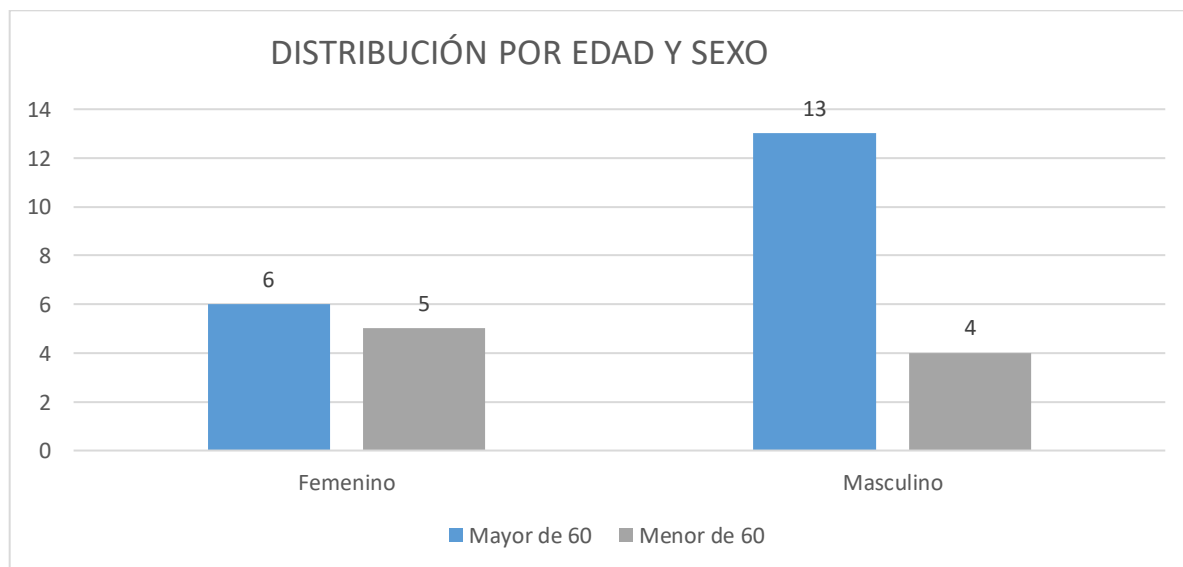
### 4.1 Resultados de la investigación:

Al realizar una evaluación por edad de la población en estudio, el rango obtenido fue de 34 hasta los 85 años, con una edad promedio de 62.8 años. Al dividir el grupo de pacientes entre mayores y menores de 60 años se obtuvo que hubo 9 (32%) pacientes menores de 60 y 19 (68%) mayores de 60 años. Al analizar la distribución por sexo documentamos 17 pacientes (60.7%) eran de sexo masculino y 11 (39.28%) femenino. (Gráfico No.1).

**Gráfico 1**

#### Distribución de pacientes por edad y sexo

(n=28)



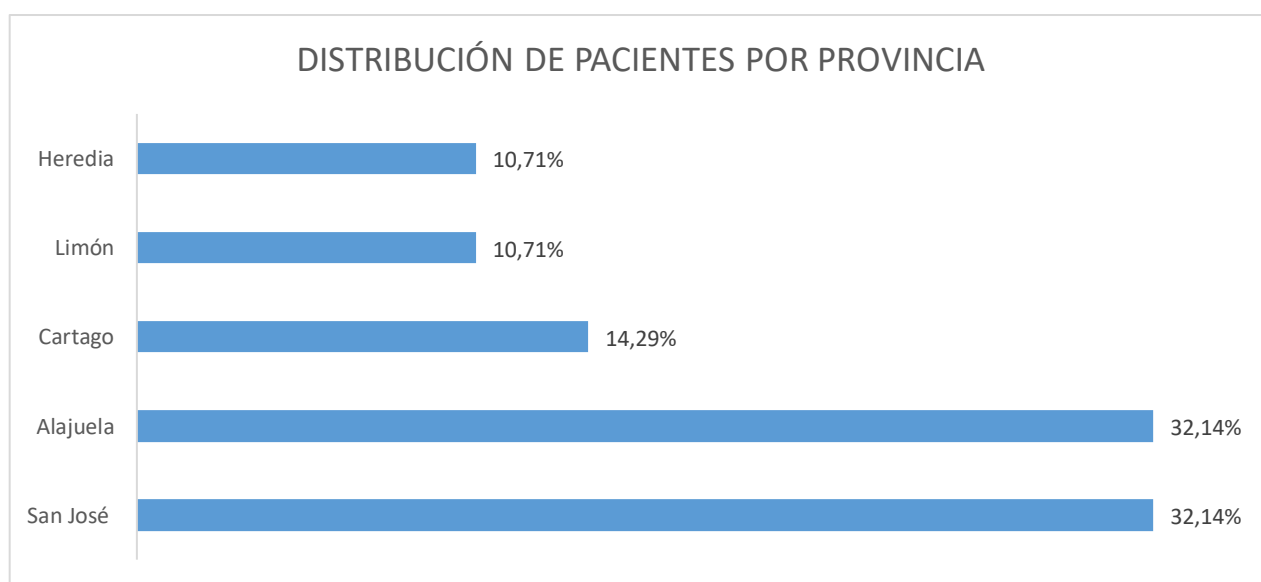
Fuente: Expedientes de pacientes, Hospital México.

La distribución por provincia de procedencia fue la siguiente: San José y Alajuela fueron las provincias con mayor procedencia de pacientes con 32.14% cada una, seguido de Cartago con un 14.29%, Limón y Heredia con 10.71% cada una. En el caso de las provincias de Guanacaste y Puntarenas no se presentó ningún caso. (Gráfico No.2)

### **Gráfico 2**

#### **Distribución de pacientes por provincia**

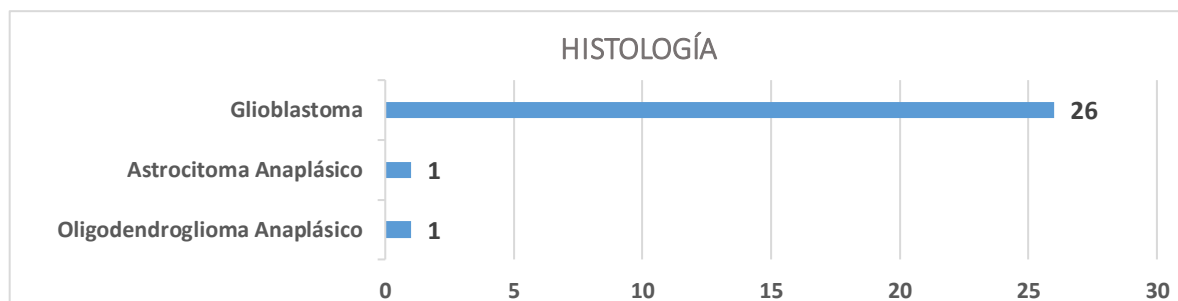
**(n=28)**



**Fuente:** Expedientes de pacientes, Hospital México.

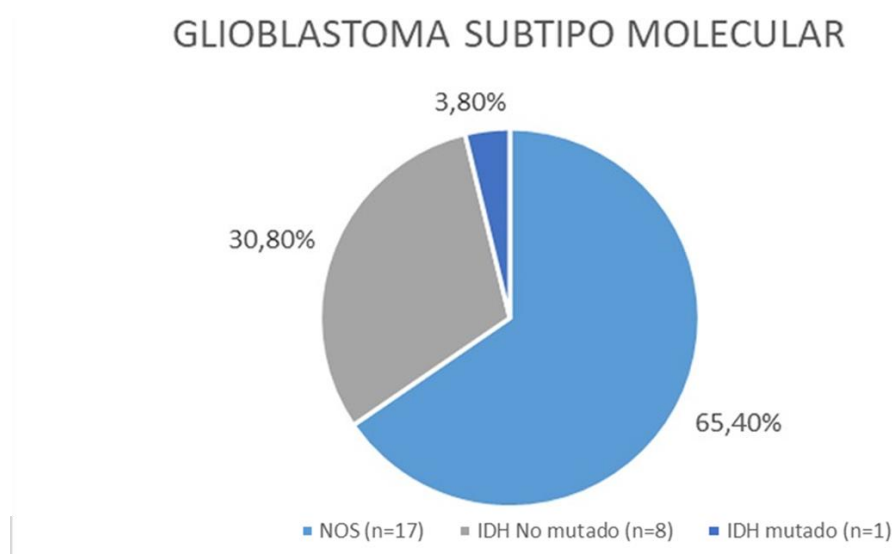
Las histologías reportadas en reportes de patología fueron: 26 Glioblastomas (93%), 1 Oligodendroglioma Anaplásico (3.5%) y 1 un Astrocitoma Anaplásico (3.5%). (Gráfico No.3).

**Gráfico 3**  
**Distribución de pacientes por histología**  
**(n=28)**



Fuente: Expedientes de pacientes, Hospital México.

Al valorar solamente los 26 pacientes con diagnóstico de glioblastomas por subtipo molecular se obtuvo que 17 (65.40%) pacientes fueron reportados como NOS, 8 (30.80%) pacientes fueron reportados como IDH no mutada y solamente 1 (3.80%) IDH mutada (Gráfico No.4). Al analizar la biología molecular del astrocitoma anaplásico este fue reportado por patología como IDH negativo, y el oligodendroglioma anaplásico clasificado como NOS.

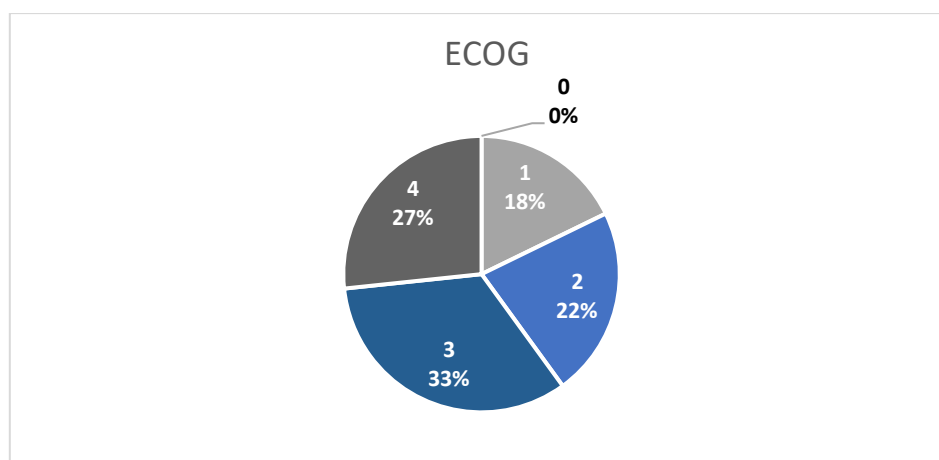
**Gráfico 4****Distribución de pacientes con diagnóstico de glioblastoma por subtipo molecular  
(n=26)**

Fuente: Expedientes de pacientes, Hospital México.

Al examinar el estado funcional según la escala ECOG, se encontró que correspondió al 1, 2, 3, 4 el 18%, 22%, 33% y 27% respectivamente. En este estudio ningún paciente se presentó con ECOG de 0 antes del tratamiento con radioterapia. (Gráfico No.5) Al dividir los pacientes por grupo de edad se observó que la moda para pacientes menores de 60 años fue un ECOG 3.



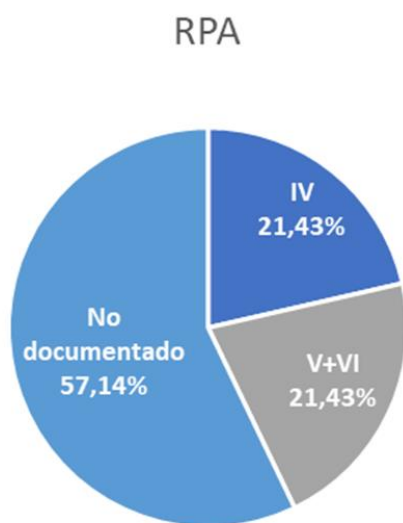
**Gráfico 5**  
**Distribución de pacientes por ECOG**  
**(n=28)**



Fuente: Expedientes de pacientes, Hospital México.

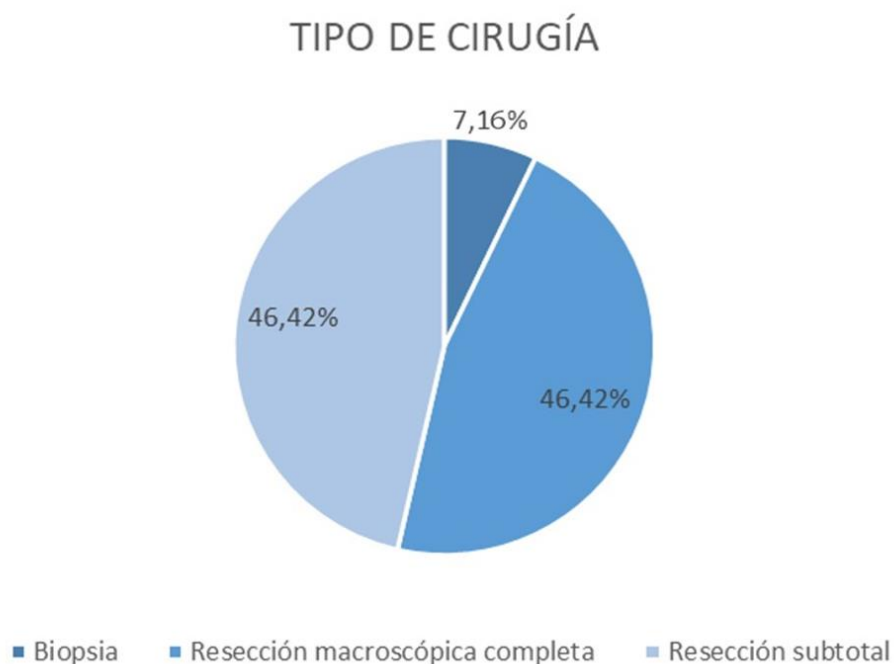
La distribución de pacientes según RPA fue: 21.43% RPA IV, 21.43% V + VI, sin embargo, en el 57.14% no se documentó la escala RPA en el expediente en la consulta previa al tratamiento o no se contaba con la información clínica suficiente para extrapolar la puntuación. (Gráfico No.6).

**Gráfico 6**  
**Distribución de pacientes por RPA**  
**(n=28)**



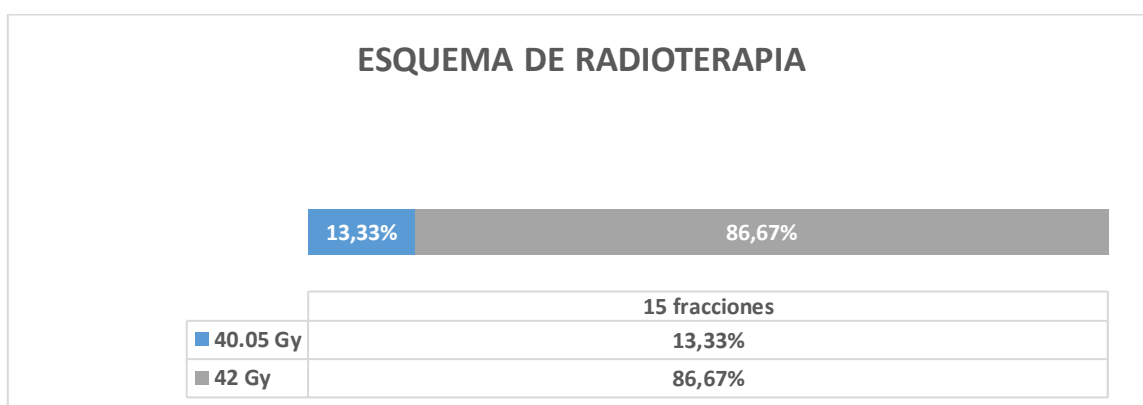
Fuente: Expedientes de pacientes, Hospital México.

En cuanto al tipo de cirugía realizada al hacer el análisis se obtiene que 13 pacientes (46.42%) se les realizó una resección macroscópica completa, a 13 pacientes (46.42%) se les realizó resección subtotal de la lesión y a 2 pacientes (7.16%) solamente se les tomó biopsia. (Gráfico No.7)

**Gráfico 7****Distribución de pacientes por tipo de cirugía realizado  
(n=28)**

Fuente: Expedientes de pacientes, Hospital México.

En el análisis de las dosis y fraccionamiento de radioterapia se documentó que 22 de los 28 pacientes (86.67%) recibieron una dosis de 42 Gy en 15 fracciones, a 2.8 Gy por fracción y 6 pacientes (13.33%) recibió una dosis de 40.05 Gy en 15 fracciones, a 2.67 Gy por fracción. Cabe destacar que 2 de los 28 pacientes recibieron un esquema de RT incompleto uno recibiendo solo 2 y otro 6 de 15 fracciones. (Gráfico No.8)

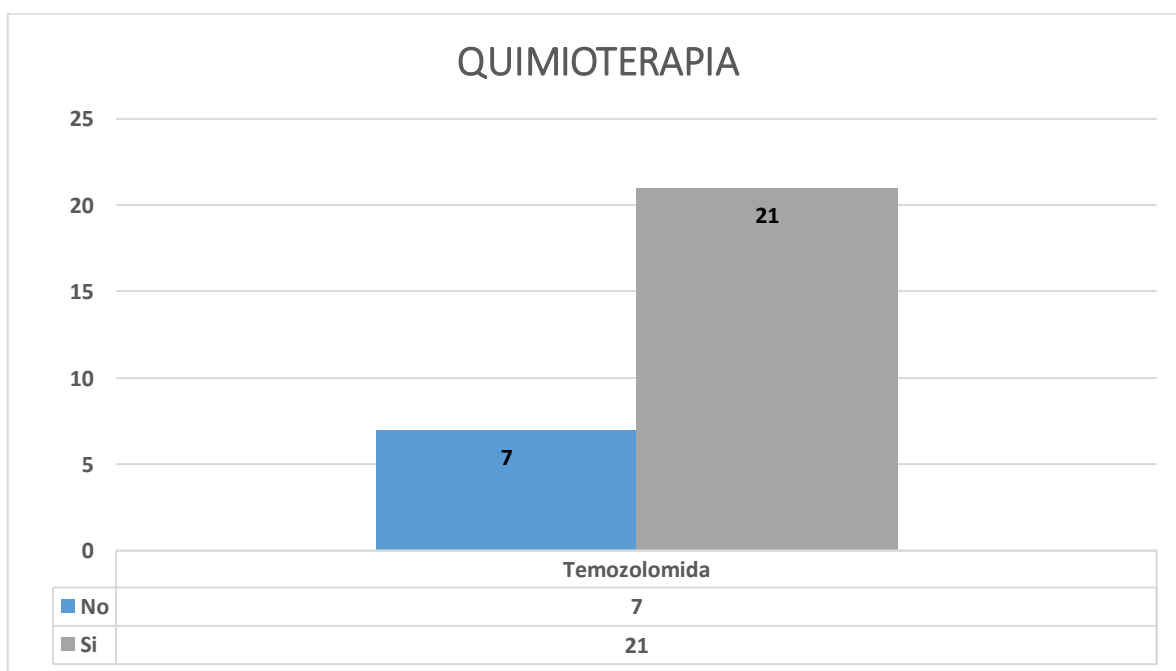
**Gráfico 8****Distribución de pacientes por dosis de radioterapia  
(n=28)**

Fuente: Expedientes de pacientes, Hospital México.

Al ver los pacientes por el tratamiento de quimioterapia recibido, se encontró que de los 28 pacientes 21 (75%) recibieron quimioterapia la cual fue temozolomida y 7 (25%) no (Gráfico No.9). De esos 21 pacientes todos recibieron quimioterapia concomitante, pero solamente un 62% recibió adyuvancia. (Gráfico No.10)

Gráfico 9

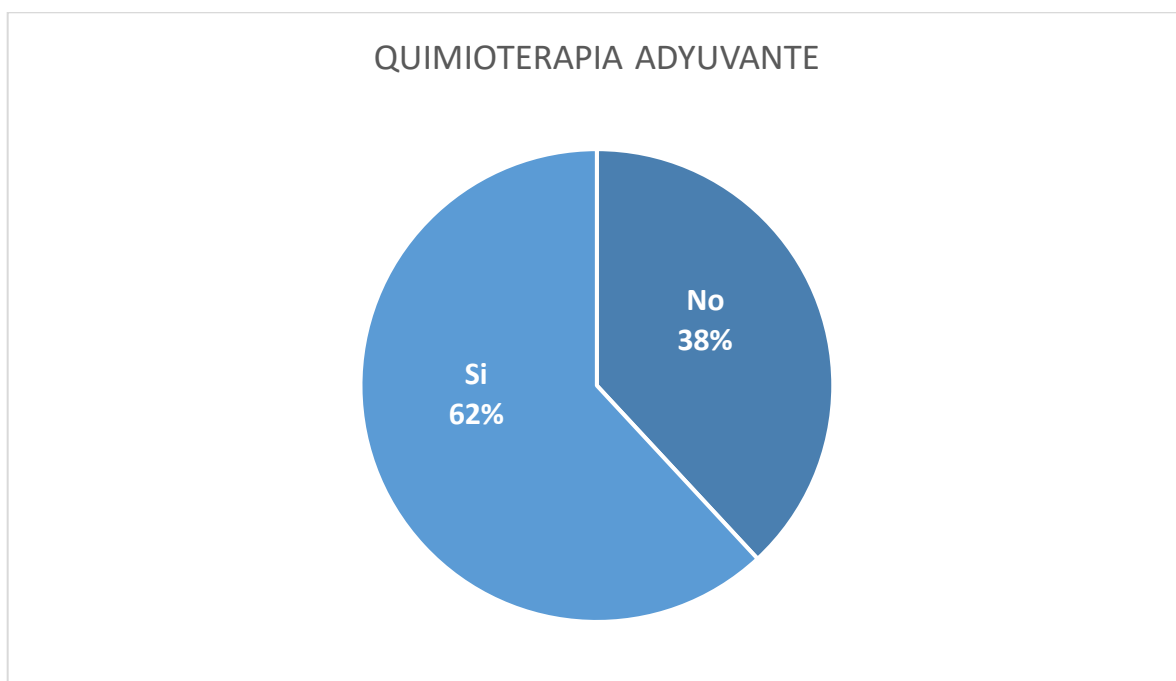
**Distribución de pacientes por tratamiento con quimioterapia  
(n=28)**



Fuente: Expedientes de pacientes, Hospital México.

**Gráfico 10**

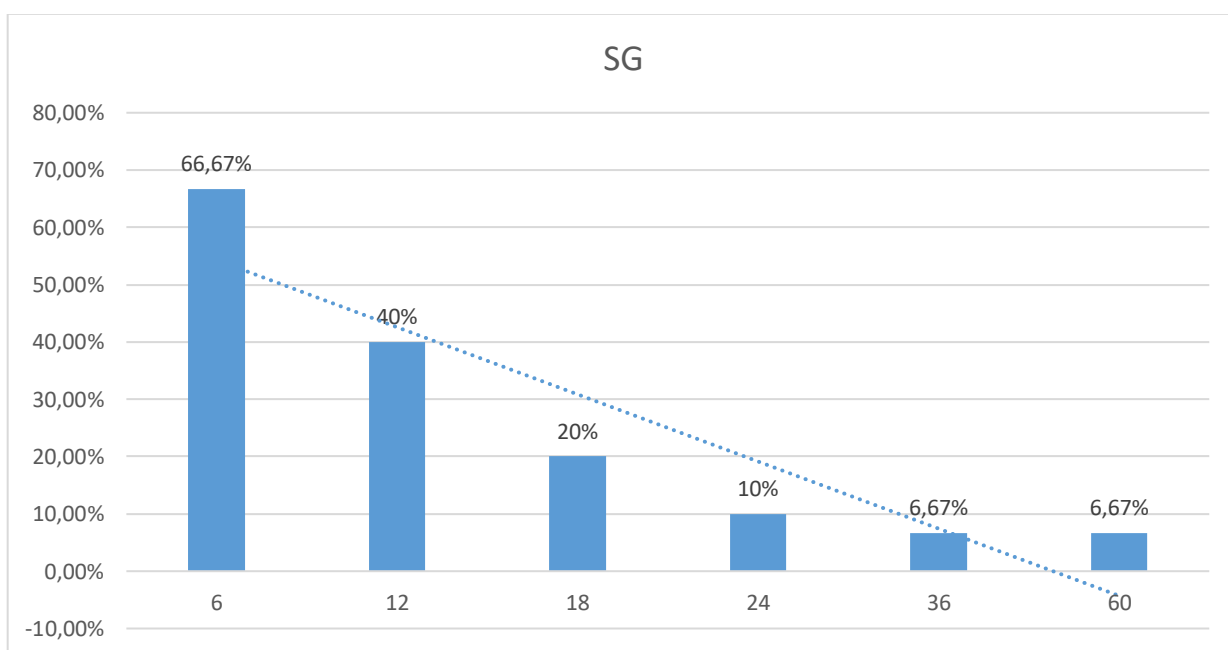
**Distribución de pacientes por esquema de quimioterapia recibido  
(n=21)**



Fuente: Expedientes de pacientes, Hospital México.

Al analizar los resultados clínicos en términos de supervivencia global fue de 66.67% 6 meses, 40% a los 12, 20% a los 18, 10% a los 24 y 6.67% a los 36 y 60 meses, respectivamente, con una media de supervivencia global de 9.96 meses. Al momento de finalizado el estudio había 1 paciente aún vivo. (Gráfico No.11) (Tabla No.1)

**Gráfico 11**  
**Supervivencia global**  
**(n=28)**



Fuente: Expedientes de pacientes, Hospital México.

**Tabla 2**  
**Supervivencia global**

Meses	%	n
6	66,67%	18
12	40%	10
18	20%	5
24	10%	4

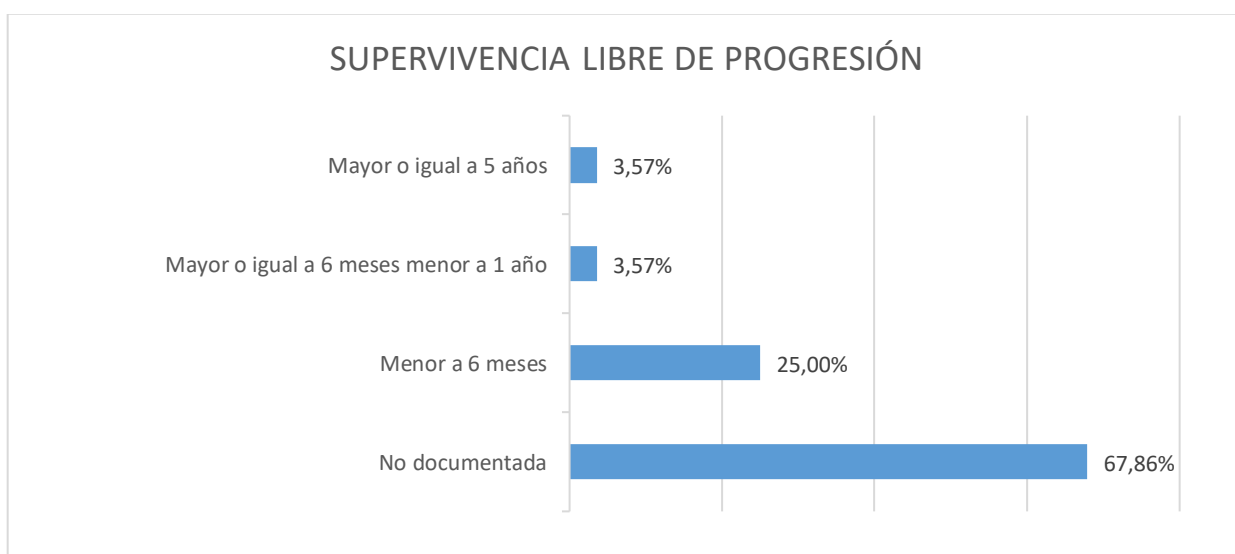
36	6,67%	1
60	6,67%	1

Fuente: Expedientes de pacientes, Hospital México.

En cuanto a la supervivencia libre de progresión, la cual se definió como cantidad de tiempo transcurrido desde el final del tratamiento hasta la detección por imágenes de recurrencia o progresión de la enfermedad, se obtuvo que en el 67.86% de los casos (n=19), no se documenta el evento. Un 25% (n=7) se documentó una progresión tumoral en un tiempo menor a 6 meses, un 3.57% (n=1) entre 6 meses y 1 año y 3.57% (n=1) un lapso  $\geq 5$  años. (Gráfico No.12).

### Gráfico 12

#### Supervivencia libre de progresión (n=28)



Fuente: Expedientes de pacientes, Hospital México.



## 4.2 Discusión:

Al analizar los datos de este estudio de investigación y compararlos con lo descrito en los artículos y literatura internacional vemos que en cuanto a edad de presentación más de la mitad de la muestra (68%) son adultos mayores de 60 años, lo cual concuerda con lo descrito internacionalmente con un pico de incidencia entre 65-75 años. Debido a que el protocolo de tratamiento del servicio de radioterapia propone considerar un tratamiento hipofraccionado para todos los pacientes mayores de 60 años, se analizó la edad tomando este punto de corte.

Al analizar la variable de género, la población masculina presentó al igual que en los datos publicados el mayor porcentaje (60.7%).

En cuanto a las histologías reportadas, el 93% de los casos corresponden a un glioblastoma, como discutido previamente sabemos que este es el tumor maligno primario de SNC más frecuente. De estos glioblastomas, 65.40% (n=17) fueron reportados por patología como NOS, esto con relación a que una gran parte de los casos se dio antes de la actualización de la clasificación de la OMS para gliomas del 2016. Referente a los casos que si fueron clasificados según subtipo molecular se obtuvo que 30.8% (n=8) fueron reportados como IDH negativa o "wild type" y

3.8% (n=1) como IDH mutada, lo cual sigue la misma tendencia descrita en la literatura.

Con respecto al estado funcional ECOG los pacientes menores de 60 años presentaron una moda ECOG 3, lo cual indica que hay deterioro en el estado funcional basal del paciente, pasando más de la mitad del día encamado debido a la existencia de síntomas y requiriendo asistencia para actividades básicas de la vida diaria, por lo cual en algunos pacientes menores de 60 años se prefiere un tratamiento hipofraccionado a un tratamiento convencional mejorando así la relación supervivencia-tiempo de tratamiento. Además, se presentó un porcentaje considerable de pacientes (27%) con ECOG de 4 indicando un paciente que permanece en cama todo el día, con necesidad de asistencia para todas las actividades de la vida cotidiana. Se opina que este grupo de pacientes pudieron tener más indicación de recibir manejo con mejor soporte de cuidado, a pesar de que el esquema era más corto, por su estado funcional se debe tener en cuenta el beneficio en cuanto al tratamiento versus la implicación del tratamiento en cuanto a su calidad de vida tomando en cuenta la dificultad de traslado al centro médico para recibir el tratamiento y el pronóstico limitado.

Al estudiar la variable de la escala RPA, desafortunadamente en el 57.14% de los casos no se constató en el expediente o no existía suficiente información clínica

para hacer un cálculo extrapolado adecuado de la puntuación RPA, el resto de la población tuvo una distribución de 22% RPA IV y 21% RPA V+VI.

Cuando se describe el tipo de cirugía realizado se vio una distribución igualitaria en cuanto los pacientes que fueron sometidos a una resección macroscópica completa y aquellos que se le realizó resección subtotal en un 46.42% (n=13) para cada uno, al 7.14% de los pacientes (n=2) se les tomó solamente muestra para biopsia ya que no eran candidatos una cirugía de resección.

Al examinar los esquemas de radioterapia se obtuvo que el esquema más utilizado fue 42 Gy en 15 fracciones (86.67%), el único otro esquema prescrito en este estudio fue 40.05 Gy en las mismas 15 fracciones (13.33%). En este estudio en particular ninguno de los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión recibió un esquema de radioterapia hipofraccionada de 25 Gy en 5 fracciones, esquema también descrito en la literatura. Cuando comparamos estos resultados con los descritos en el trabajo final de graduación de la Dra. Ramírez (2014) vemos que se mantuvo la tendencia en cuanto a fraccionamiento utilizado, siendo que en el estudio de ella 88% de los pacientes recibió 42 Gy en 15 fracciones, en ese trabajo tampoco fue prescrito el esquema más corto de 25 Gy en 5 fracciones. Al comparar la Dosis Biológica Equivalente (BED) entre diferentes esquemas, vemos que, para el fraccionamiento convencional de 60 Gy en 30 fracciones, tomando un  $\alpha/\beta$  de 3.0 para tejido cerebral de respuesta tardía y 10.0 para células tumorales

(29), obtenemos un BED de 100 Gy y 72 Gy respectivamente. Al hacer el cálculo para los esquemas hipofraccionados utilizados en este estudio encontramos que tenemos un  $\alpha/\beta$  de 81.20 Gy para tejido de respuesta tardía y 53.76 Gy para células tumorales en el esquema de 42 Gy en 15 fracciones, con una Dosis Equivalente a 2 Gy (EQD2) de 44.80 Gy para tumor. Para el esquema de 40.05 Gy en 15 fracciones vimos que el BED para el  $\alpha/\beta$  de 3.0 fue de 72.80 Gy y de 49.14 Gy para  $\alpha/\beta$  de 10.0, con una EQD2 de 40.90 Gy para tejido tumoral, muy similar entre ambos esquemas, pero inferior al del esquema convencional.

De los 28 pacientes del estudio 21 recibieron quimioterapia a base de temozolomida y 7 pacientes no recibieron quimioterapia como parte de su tratamiento oncológico, Los 21 pacientes recibieron quimioterapia concomitante con la radioterapia, sin embargo, solo 13 pacientes (62%) recibió adyuvancia luego de terminado el tratamiento radiante.

Cuando analizamos los resultados clínicos en términos de supervivencia global obtuvimos una media de 9.96 meses, si vemos los resultados descritos por Minniti (2011) y Perry (2017) con supervivencias medias de 12.4 y 9.3 meses no se alejan de lo obtenido en nuestra población. Al comparar la media de supervivencia con el estudio de la Dra. Ramírez (2014) vemos que si hubo diferencia en la misma de 5.8 meses reportado en su estudio a 9.9 meses en el actual, siendo esta mayor en los

primeros 6 meses para ambos estudios. Al momento de finalizado este estudio obtuvimos que 1 paciente aún estaba vivo con una supervivencia  $\geq 60$  meses.

En cuanto a la supervivencia libre de progresión en 19 de los 28 casos (67.86%) no se encontró estudios de imagen posterior a finalizado el tratamiento, esto de posible causa multifactorial, muchos pacientes tienen como hospital base un centro diferente al Hospital México por lo que los estudios de imágenes fueron realizados y reportados a otra institución, otros pacientes con deterioro progresivo que les imposibilitó la realización de dichos estudios. Sin embargo, vemos la tendencia a una progresión temprana, la mayoría presentándose dentro de los primeros 6 meses (25%, n=7), siendo congruente con lo reportado en el estudio realizado por la Agencia Internacional de Energía Atómica (2015) y Minniti (2011) con una media de 4 y 6 meses de supervivencia libre de progresión respectivamente.

## CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

### 5.1 Conclusiones:

1. El hipofraccionamiento se ofreció con mayor frecuencia a los gliomas de alto grado en población mayor a 60 años, un rango de edad de 34-85 años (62.4 años promedio).
2. El género más afectado fue masculino.
3. San José y Alajuela fueron las provincias con más casos.
4. La histología más frecuentemente reportada fue Glioblastoma con 26 pacientes.
5. La mayoría de los glioblastomas fueron reportados como NOS, 8 IDH no mutada y 1 IDH mutada.
6. La mayoría de los pacientes tenían un importante deterioro funcional al inicio de tratamiento con radioterapia.
7. El reporte de la escala RPA en el expediente se hace en la minoría de los casos, en donde fue igual la RPA IV y V+VI.
8. Se realizó en misma proporción resección macroscópica completa que resección subtotal.
9. El esquema de radioterapia que se utilizó en la mayoría de los casos fue 42 Gy en 15 fracciones.
10. La quimioterapia fue indicada en la mayoría de los pacientes, siendo más frecuente en concomitancia.
11. La supervivencia global fue de 66.67% a los 6 meses, 40% a los 12, 10% a los 24 y 6.67% de los 36 meses en adelante.
12. En los pocos casos en donde se documenta progresión, la mayoría de los pacientes tuvo progresión de la enfermedad en un lapso menor a 6 meses.

## 5.2 Recomendaciones:

1. Implementación de herramientas que faciliten a un mejor registro de información del paciente tanto en expedientes clínicos, cartillas de tratamiento, así como el sistema informático del Servicio de Radioterapia.
2. Agilizar procesos de logística en la planificación de tratamiento para iniciar tratamiento lo más pronto posible dado al curso agresivo de los gliomas del alto grado.
3. Considerar el uso de esquemas de radioterapia hipofraccionada en pacientes que cumplan criterios para disminuir tiempo total de tratamiento en estos pacientes.
4. Animar a que los departamentos de registros médicos y bioestadística y el Servicio de Radioterapia creen bases de datos completas que permitan facilitar el proceso de búsqueda y recolección de datos de pacientes para futuras investigaciones.
5. Como médicos consignar en el expediente la adecuada clasificación de estado funcional, así como escalas pronósticas pertinentes.
6. Mejorar técnicas de respaldo de información de cartillas/planes de radioterapia física y digital para facilitar acceso a información.
7. Instar a los servicios de patología la caracterización no solo histológica de los gliomas de alto grado, sino también el análisis molecular, para así contar con información pronóstica/predictiva para cada paciente.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Hansen, E. K. (2018). Handbook of Evidence-Based Radiation Oncology (Tercera edición ed.). Estados Unidos: Springer International Publishing.
2. Gunderson, L. &. (2015). High-Grade Gliomas. En Clinical Radiation Oncology (469). ELSEVIER.
3. Lee, N. Y. (2015). Target Volume Delineation for Conformal and Intensity-Modulated Radioation Therapy. Springer.
4. M.D, V. P.-R. (2009). Accelerated Hypofractionated Intensity-Modulated Radiotherapy with Concurrent and adjuvant Temozolomide for Patients with Glioblastoma Multiforme: A Safety and Efficacy Analisis. Int J. Radiation Oncology, Biology and Physics, 73, 473-478.
5. Halperin, E. C. (2018). Perez and Brady´s Principles and Practice of Radiation Oncology. Lippincott Williams & Wilkinns.
6. (SEOR), S. E. (2013). Manual Práctico de Oncología Radioterápica. Abbvie.
7. Cancer, A. J. (s.f.). AJCC Canner Staging Manual (Eighth Edition ed.). Springer.
8. Ohgaki, H. (2009). Genentic Alterations and Signaling Pathways in the Evolution of Gliomas. Cancer Science, 100(12), 2235-2241.
9. Roger Stupp, M. (2005). Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma. The New England Journal of Medicine.
10. Mann, J. (2018). Advances in Radiotherapy for Glioblastoma. Frontiers in Neurology, 8.
11. Roa, W. (2004). Abbreviated Course of Radiation Therapy in Older Pantients With Glioblastoma Multiforme: A Prospective Randomized Clinical Trial. Journal of Clinical Oncology, 22(9).
12. Roa, W. (2015). International Atomic Energy Agency Radomized Phase III Study of Radiation Terapy in Elderly and/or Frail Patients With Newly



- Diagnosed Glioblastoma Multiforme. *Journal Of Clinical Oncology*, 33(35), 4145-4150.
13. Minniti, G. (2011). Phase II Study of Short-Course Radiotherapy Plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide in Elderly Patients With Glioblastoma. *International Journal of Radiation Oncology, Biology and Physics*, 83(1), 93-99.
  14. Li, J. (2011). Validation and Simplification of the Radiation Therapy Oncology Group Recursive Partitioning Analysis Classification for Glioblastoma. *International Journal of Radiation Oncology, Biology and Physics*, 81(3), 623-630.
  15. James R. Perry, M. (2017). Short-Course Radiation plus Temozolomide in Elderly Patient with Glioblastoma. *The New England Journal of Medicine*.
  16. Monika E. Hegi, P. (2005). MGMT Gene Silencing and Benefit from Temozolomide in Glioblastoma. *The New England Journal of Medicine*.
  17. National Comprehensive Cancer Network. (2019). *Central Nervous System Cancers NCCN Guidelines Version 2.2019*. Obtenido de National Comprehensive Cancer Network.
  18. Hai Yan, M. (2009). IDH1 and IDH2 Mutations in Gliomas. *The New England Journal of Medicine*.
  19. Nead, K. T. (2019). Utilization of hypofractionated radiation in older glioblastoma patients. *Journal of Geriatric Oncology*.
  20. Florian, I. (2013). Risk factors for gliomas. An extensive review. *Romanian Neurosurgery*.
  21. Stupp, R. (2014). High-grade glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*.
  22. Baritchii, A. (2015). The impact of surgery in high grade gliomas - a literature review. *Romanian Neurosurgery*.
  23. Almenawer, S. A. (2015). Biopsy versus partial versus gross total resection in older patients with high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis. *Neuro-Oncology*.

24. Wesolowski, J. (2010). Temozolomide (Temodar). *Pharmacology Vignette*.
25. Ramírez, J. (2014). *Sobrevida global en pacientes con Glioblastoma tratados con Radioterapia Hipofraccionada en el Hospital México de Costa Rica durante el periodo de enero del 2010 a febrero 2013*. Trabajo Final de Graduación. San José, Costa Rica.
26. Larjavaara, S. (2007). Incidence of gliomas by anatomic location. *Neuro-Oncology*.
27. Moreau, A. (2019). Contribution of Different Positron Emission Tomography Tracers in Glioma Management: Focus in Glioblastoma. *Frontiers in Oncology*.
28. Esquivel, M. (2017). *Impacto del grado de resección quirúrgica en la calidad de vida y la supervivencia en pacientes con gliomas*. Tesis Doctoral.
29. Azoulay, M. (2015). Comparison of radiation regimens in the treatment of Glioblastoma multiforme: results from a single institution. *Radiation Oncology*.