



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

ESCUELA DE POST-GRADO

Impacto de la cirugía y la radioterapia en el pronóstico funcional y sobrevida de pacientes con astrocitomas

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Para optar el Título de Especialista en Neurocirugía

AUTOR

Jerson Mitchell Flores Castillo

LIMA – PERÚ
2014

DEDICATORIA:

“A todas aquellas personas que con su trabajo diario contribuyen de algún modo a mejorar la calidad de vida de los pacientes afectadas por esta terrible enfermedad”

INDICE

	Pág.
I. INTRODUCCIÓN.....	05
II. PLANEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN	
a. FORMULACION DEL PROBLEMA.....	06
b. MARCO TEORICO.....	06
c. HIPOTESIS.....	10
d. OBJETIVOS	10
III. MATERIAL Y METODOS.....	11
IV. RESULTADOS	16
V. DISCUSION.....	28
VI. CONCLUSIONES	35
VII. RECOMENDACIONES	37
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	38
IX. ANEXOS.....	42

IMPACTO DE LA CIRUGIA Y LA RADIOTERAPIA EN EL PRONOSTICO FUNCIONAL Y SOBREVIDA DE PACIENTES CON ASTROCITOMAS RESUMEN

INTRODUCCION: Los astrocitomas son los tumores más frecuentes del SNC y constituyen el 40 a 50% de todos los tumores cerebrales. La sobrevida depende de varios factores clínicos y de tratamiento, y varía en diferentes estudios internacionales, sin embargo no se conoce la sobrevida real de los pacientes operados de astrocitoma en nuestro medio. El presente estudio tiene como objetivo determinar el impacto de la cirugía y la radioterapia complementaria en la sobrevida y el resultado funcional de pacientes con astrocitomas operados en el Hospital Nacional Guillermo Almenara entre los años 2003 y 2009.

MATERIALES Y METODOS: Se realizó un estudio retrospectivo, observacional y longitudinal de 124 pacientes operados de astrocitoma en el Hospital Guillermo Almenara entre 2003 y el 2009. Los datos fueron recolectados de historias clínicas, reportes operatorios y entrevistas telefónicas. Se clasificó a los pacientes según el tipo histológico de astrocitoma y se analizaron las variables: Grupo de riesgo pronóstico, tipo de tratamiento y extensión de la cirugía, utilizando para el análisis el programa SPSS 15.0

RESULTADOS: De los 124 pacientes, la mayoría 36.3% (45/124) tuvieron el diagnóstico de astrocitoma grado IV, seguido por el de grado II 30.6% (38/124), el grado III 28.2% (35/124) y sólo el 4.8% (6/124) grado I. La mayor sobrevida se presentó en el grado I (68 meses), seguido por el grado II (56.7 meses), el grado III (34.8 meses) y el grado IV con 11.3 meses. El resultado funcional fue ligeramente mejor en el grupo de resección total radical (90% con karnofsky >70) según tipo de tratamiento, y en el grupo de astrocitomas grado II (85% con karnofsky >70) según tipo histológico.

Según grupo pronóstico, la sobrevida en los grupos de bajo, mediano y alto riesgo fue 74.8, 46.0 y 31 meses respect. para el astrocitoma grado II, de 46.7, 28.1 y 8.5 meses para los astrocitomas grado III; y de 12.3, 12.3 y 6.1 meses para el grado IV.

Respecto al tipo de tratamiento, la mayor sobrevida se obtuvo en el grupo de cirugía + radioterapia en todos los grados histológicos, siendo para los grados II, III y IV de 66.2, 39.5, y 12.9 meses respectivamente, seguido por el de cirugía sola (44.8 m) en el grado II, y por el de cirugía + radioterapia + quimioterapia en los astrocitomas grado III y IV. (29.3 y 12.2 m respectivamente)

Según extensión de la cirugía, la mayor sobrevida se obtuvo en el grupo de resección total en todos los grados histológicos, siendo de 68.7, 46.2, y 13.5 meses en los grados II, III y IV respectivamente.

CONCLUSIONES: La sobrevida de los pacientes operados de astrocitomas en nuestro medio fue de 68, 56.7, 34.8 y 11.2 meses para los grados I, II, III y IV respectivamente, siendo la cirugía + radioterapia combinada y la resección total los factores que tuvieron mayor impacto positivo en la sobrevida. Su clasificación en grupos de riesgo pronóstico nos ayuda a predecir la sobrevida promedio luego de la cirugía.

PALABRAS CLAVE: Astrocitomas, sobrevida, cirugía.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Astrocytomas are the most common tumors of the CNS and constitute 40-50 % of all brain tumors. Survival depends on several clinical factors and treatment , and prognostic is known in different international studies, however, it does not know the actual survival of astrocytoma patients operated in our area. The present study aims to determine the impact of surgery and adjuvant radiotherapy on survival and functional outcome of patients with astrocytomas operated in the Guillermo Almenara Hospital between 2003 and 2009.

MATERIALS AND METHODS: A retrospective, observational, longitudinal study of 124 patients operated astrocytoma in the Guillermo Almenara Hospital between 2003 and 2009 was performed . Data were collected from medical records, operative reports, and telephone interviews. Patients were classified according to the histological type of astrocytoma and variables were analyzed: prognostic risk group, treatment type and extent of surgery , using SPSS 15.0

RESULTS. Of the 124 patients, the majority 36.3 % (45 /124) were diagnosed with astrocytoma grade IV , followed by astrocytoma grade II 30.6 % (38 /124) , grade III 28.2 % (35 /124) and only 4.8 % (6 /124) was grade I. the greatest survival occurred in the grade (68 months) , followed by grade II (56.7 months) , grade III (34.8 months) and 11.3 months with grade IV . Functional outcome was slightly better in the group of patients with total radical resection (90 % with karnosfky >70) according to type of treatment, and in the group of grade II astrocytomas (85 % with karnosfky >70) according to histological type .

According prognostic group , survival in the groups of low, medium and high risk was 74.8 , 46.0 and 31 months respectively. for astrocytoma grade II , 46.7 , 28.1 and 8.5 months for grade III astrocytomas ; and 12.3 , 12.3 and 6.1 months for grade IV.

Regarding the type of treatment, longer survival was obtained in the group of surgery plus radiotherapy in all histologic grade levels, being of 66.2 , 39.5 , and 12.9 months, for grades II , III and IV respectively , followed by surgery alone (44.8 m) in grade II , and the surgery + radiotherapy + chemotherapy in astrocytomas grade III and IV. (29.3 and 12.2 m respectively)

According extent of surgery , longer survival was obtained in the group total resection in all histologic grade levels of 68.7 , 46.2 , and 13.5 months in grades II , III and IV respectively.

CONCLUSIONS: The survival of patients operated on in our astrocytomas was 68, 56.7, 34.8 and 11.2 months for grades I, II , III and IV respectively. The surgery + radiotherapy combined and the total resection the factors that had the greatest positive impact on survival. Their classification into risk groups helps us predict the median survival after surgery .

KEYWORDS: astrocytomas , survival , surgery.

IMPACTO DE LA CIRUGIA Y LA RADIOTERAPIA EN EL PRONOSTICO FUNCIONAL Y SOBREVIDA DE PACIENTES CON ASTROCITOMAS

I. INTRODUCCION

Los astrocitomas son los tumores más frecuentes del SNC y constituyen el 40 a 50% de todos los tumores cerebrales, siendo los astrocitomas malignos los más predominantes (70%). La cirugía y la Radioterapia son las principales opciones de tratamiento pero un régimen óptimo de tratamiento aun no ha sido establecido.

El pronóstico varía dependiendo de varios factores como el grado histológico, el estado clínico y el tipo de tratamiento realizado. La mortalidad sigue siendo alta debido a que son tumores de carácter infiltrante por lo cual es muy difícil hacer su extirpación total.

Numerosos estudios internacionales han investigado la sobrevida de pacientes sometidos a cirugía y radioterapia, y han determinado los factores pronósticos involucrados. Así, se ha reportado que en Glioblastomas los factores de mejor pronóstico son, edad del paciente menor de 60 años, estado de Karnofsky mayor de 70, así como cirugía en lugar de solo biopsia, mientras que en astrocitomas anaplásicos los factores de mejor pronóstico son la localización frontal o parietal, edad del paciente menor de 50 años, estado de Karnofsky mayor de 70, así como la extensión de la cirugía y la dosis total de radiación mayor de 60 Gy.

En astrocitomas de bajo grado se ha encontrado que los factores de mejor pronóstico son la edad menor de 40 años, ausencia de déficit neurológico focal (epilepsia como único síntoma) y tumor menor de 6 cm o que no cruza la línea media.

Sin embargo, a pesar de ser uno de los tumores cerebrales más frecuentes en la población cuyo tratamiento quirúrgico y complementario es parte de la práctica neuroquirúrgica diaria en nuestro país, no existen estudios grandes que evalúen el impacto real de la cirugía en la sobrevida y pronóstico funcional de los pacientes con astrocitomas, teniendo en cuenta factores pronósticos como grado histológico, tipo de tratamiento y extensión de cirugía.

Conocer la sobrevida de los pacientes operados en nuestro medio, es necesario para poder ofrecer una expectativa de vida más real, de acuerdo al estado clínico del paciente al momento del tratamiento. Además, es necesario contar con un estudio que sirva de base en la evaluación del tratamiento actual de los astrocitomas, para poder comparar con estudios posteriores y así valorar el

progreso en el tratamiento en base a la implementación de nuevas técnicas quirúrgicas o protocolos de manejo multidisciplinario.

El presente estudio tiene como objetivo conocer cual es el efecto de la cirugía y la radioterapia complementaria en la sobrevida y el pronóstico funcional de los pacientes con astrocitomas de grados I, II, III y IV, según factores pronósticos como estado prequirúrgico, tipo de tratamiento y extensión de cirugía, que fueron operados en el Hospital Guillermo Almenara entre el 2003 y el 2009

II. PLANEAMIENTO DE LA INVESTIGACION

FORMULACION DEL PROBLEMA

¿Cuál es la sobrevida y el pronostico funcional de los pacientes con astrocitomas de grados I-II, III y IV, agrupados según factores pronósticos clínicos, que fueron operados en el Hospital Guillermo Almenara entre el 2003 y el 2009, y que recibieron radioterapia complementaria?

MARCO TEORICO

EPIDEMIOLOGIA: Los Astrocitomas son tumores primarios cerebrales derivados de los astrocitos y junto a los oligodendrogliomas, oligoastrocitomas y ependimomas constituyen parte de un gran grupo de tumores derivados de células de la glía conocidos gliomas. Las neoplasias gliales representan aproximadamente 6.5 casos por 100 000 personas por año, y los hombres tienen mayor rango de mortalidad que las mujeres. Los astrocitomas representan el 40-45% de los tumores cerebrales y hasta 70% de los tumores gliales, siendo su frecuencia aproximada la siguiente: Grado I-10%, Grado II-16%, Grado III-20 a 25% y Grado IV-45 a 55%.

En el Perú no se dispone de cifras reales de incidencia ni prevalencia en tumores cerebrales en general, ni en astrocitomas en particular. Solo se tienen incidencias relativas Institucionales de estos tumores en un centros de referencia como el INEN. Existen pocas publicaciones nacionales acerca de prevalencia y sobrevida, algunas de éstas son la de Rocca y col en una serie de 103 gliomas en el HNGAI en 1966, Landa y col. publica otra serie de 100 gliomas cerebrales entre los años 1952-1962 y el más reciente publicado por Orrego Puelles en una serie de 120 casos de astrocitomas operados en el INEN entre 1984-1994 el cual además mostró una sobrevida promedio para astrocitomas de grados I-II, III y IV de 43, 16 y 7 meses respectivamente.

FISIOPATOLOGÍA. Se habla de factores genéticos, moleculares, estructurales y específicos en el interior de las células (genes oncopresores, protooncogenes y oncogenes). En los GM los factores de crecimiento y sus receptores juegan un papel fundamental en el proceso de carcinogénesis. Otros oncogenes están implicados en el proceso de carcinogénesis de los GM (gen PAX 5, las quinasas dependientes de ciclinas 4 (CDK4), y el gen MDM2 (Murine Double Minute).

CLASIFICACIÓN Existen diversas clasificaciones, la mas aceptada es la clasificación de la OMS en base a los criterios de Kernohan:

Grado I Astrocitoma pilocítico, subependimario, xantoastrocitoma pleomórfico.

Grado II Astrocitoma fibrillar, gemistocítico, protoplásmico.

Grado III Astrocitoma anaplásico.(AA)

Grado IV Glioblastoma multiforme.(GBM)

CUADRO CLÍNICO: Cefalalgia en un 80-95%, déficit motor o sensorial, crisis convulsivas, alteraciones mentales y ocasionalmente déficit visual, somnolencia y edema papilar que indica aumento de la presión intracraneal.

DIAGNOSTICO: El diagnóstico se establece por el estudio anatomopatológico de la pieza operatoria o de la biopsia y según los criterios de la OMS. La sospecha diagnóstica se realiza con estudios de imágenes como la tomografía computarizada y generalmente se complementa con Resonancia Magnética con gadolinio que permite precisar la infiltración del tumor, así como la valoración post-operatoria de lesión residual y control de aquellos pacientes que son sometidos a cirugía, radioterapia o quimioterapia.

TRATAMIENTO El tratamiento de los astrocitomas varía según el grado histológico. En los astrocitomas de bajo grado la cirugía es el tratamiento de elección aunque la radioterapia complementaria aun es controversial. En los Gliomas de Alto Grado se acepta que la cirugía + la radioterapia constituyen el tratamiento estándar aunque la quimioterapia concurrente también ha demostrado mejorar la sobrevida hasta en el 50% de los casos, principalmente en los casos con ausencia de la enzima MGMT (metilguanina metil transferasa). Se realiza biopsia por estereotaxia en aquellos pacientes en los que el tumor se encuentra en sitios no accesibles mediante cirugía abierta o en sitios como el tallo cerebral, y a continuación se envían a radioterapia. Otras opciones terapéuticas son la radiocirugía asociada a quimioterapia o implantación de semillas radioactivas en el lecho tumoral así como la colocación de quimioterapia en lesiones neoplásicas quísticas.

PRONÓSTICO. Dependiendo del grado de malignidad de estos tumores así como de su localización. En general la sobrevida para astrocitomas Grado I es de 8 años, para los Grado II es de 5 años, Grado III es de 2 años y Grado IV

menos de 1 año. La mortalidad sigue siendo alta debido a que son tumores de carácter infiltrante por lo cual es muy difícil hacer su extirpación total.

FACTORES PRONÓSTICOS RELACIONADOS CON EL PACIENTE

Manifestaciones clínicas: Se han encontrado dos variables clínicas con significación pronóstica: la duración de los síntomas previa al diagnóstico, y la presencia de convulsiones. Así, una duración prolongada de los síntomas (de 4 a 6 meses) se relaciona con un mejor pronóstico. Paralelamente, la presencia de convulsiones se asocia a un mejor pronóstico, tanto en gliomas de bajo como de alto grado; no está claro el papel independiente de esta última variable, pues la presencia de convulsiones se relaciona con el grado histológico del tumor; así, están presentes en el 50% de los pacientes con astrocitoma de bajo grado, por tan sólo el 25% de los astrocitomas de alto grado.

Edad: La edad es un factor pronóstico independiente en los GM tal como se ha demostrado en diversos análisis multivariantes. En general, el pronóstico es mejor en pacientes de menos de 40 años, y empeora a partir de los 60. La edad es una variable con impacto negativo en la supervivencia en todos los tipos de glioma maligno, con independencia del grado histológico y del estado funcional del paciente.

"Performance status": El estado funcional del paciente (performance status) tal como se define en la clasificación de Karnofsky (de 100% a 0%) o en la de Zubrod de la ECOG (de 0 a 5), se correlaciona con un peor pronóstico en los GM, al igual que sucede en otras neoplasias sólidas. En particular, el pronóstico es peor en pacientes con un índice de Karnofsky < 70%. En los GM el estado neurológico del paciente tras la intervención quirúrgica parece tener una importancia pronóstica independiente del performance status; así, los pacientes con secuelas neurológicas tras la cirugía tienen peor pronóstico que aquéllos que no las tienen.

FACTORES PRONÓSTICOS RELACIONADOS CON EL TRATAMIENTO

Cirugía: Ante la naturaleza infiltrativa de los GBM y los AA, no debe extrañar que la exéresis quirúrgica de la lesión tumoral (necesariamente limitada por la localización anatómica) no resulte en la erradicación de la enfermedad. Así, la supervivencia mediana de los pacientes tratados con cirugía exclusiva es de tan solo 6 a 8 meses. Inexorablemente se presenta la recidiva local del tumor, con posterior progresión (tanto clínica como en grado de malignidad histológica) y al final la muerte del paciente.

La cirugía realizada en los GM puede ser de 3 tipos fundamentalmente: exéresis macroscópicamente completa (cirugía radical), exéresis macroscópicamente incompleta (exéresis parcial), o sólo biopsia. Este factor parece tener importancia pronóstica independiente (mejor supervivencia cuando más amplia

sea la exéresis), tal como lo sugieren los trabajos de la RTOG/ECOG (Radiation Therapy Oncology Group / Eastern Cooperative Oncology Group). Así, la supervivencia media de los pacientes con GM con exéresis completa ("radical") es de 12 meses frente a 9,8 meses si la exéresis es parcial, y tan sólo 6,8 meses si se ha practicado sólo biopsia.

Estudios posteriores de la RTOG, en este caso limitado a los AA, no pudieron confirmar el valor pronóstico independiente del tipo de cirugía practicada, al encontrar que esta variable era dependiente de la edad. Por contra, sí encontraron que el tamaño de la enfermedad residual post-resección, y la localización frontal de la lesión, son variables pronósticas independientes.

Radioterapia: La radioterapia postoperatoria se considera un tratamiento estándar en los GM tras cirugía (con independencia del tipo de resección). Asimismo, se considera el tratamiento de primera elección en el caso de los tumores inoperables. El tratamiento con radioterapia complementaria (>55Gy), es una variable pronóstica con valor independiente en estos pacientes.

Diversos estudios no aleatorizados han indicado un aumento de la supervivencia en los pacientes con GM tratados con Radioterapia (RT) postoperatoria. Estos hallazgos han sido confirmados posteriormente por dos estudios aleatorizados del Brain Tumor Study Group (BTCG). Paralelamente, se ha objetivado una relación dosis-respuesta, con un aumento de la supervivencia según se aumenta la dosis de RT hasta los 60 Gy; a partir de esta dosis, el potencial beneficio de la mayor respuesta tumoral se pierde por la aparición de toxicidad por el tratamiento. Si el papel de la RT complementaria en los GM parece claramente establecido, no sucede lo mismo en los gliomas de bajo grado. No obstante, se recomienda RT complementaria con dosis de 54 Gy en 30 fracciones sobre volumen diana definido por la lesión delimitada en la RMN (T2) especialmente en casos de exéresis incompleta o de recidiva tras cirugía.

Quimioterapia: La quimioterapia adyuvante tras tratamiento local (cirugía + RT, o RT exclusiva en tumores irreseccables), se considera un tratamiento estándar en los GM. Sin embargo, a diferencia de la RT, que ha demostrado de forma consistente una mejoría en la supervivencia de estos pacientes en ensayos aleatorizados, la eficacia de la QT adyuvante en los GM está aún por establecer.

Las causas que justifican los pobres resultados de la QT podrían resumirse así: 1) la presencia de la barrera hematoencefálica, que disminuye la concentración del citostático en el tejido tumoral, limitando de esta forma su actividad; 2) la lenta fracción de crecimiento de algunos tumores cerebrales, que hace que los citostáticos cicloespecíficos sean poco activos y 3) la naturaleza infiltrativa difusa que caracteriza a los astrocitomas malignos, de tal forma que los citostáticos no alcanzan concentraciones significativas en el tejido cerebral sano (protegido por la barrera hematoencefálica) que como norma está infiltrado por células tumorales.

HIPOTESIS

HIPOTESIS GENERAL

La cirugía será el factor más importante en la mejoría de la sobrevida de pacientes con astrocitomas de bajo grado, mientras que la cirugía + la Radioterapia en los astrocitomas de alto grado, siendo su efecto mas evidente en pacientes con factores pronósticos clínicos favorables, sin embargo su efecto en la calidad de vida será nulo o mínimo en los astrocitomas de alto grado con factores pronósticos clínicos no favorables.

HIPOTESIS ESPECIFICAS

La Resección total amplia tiene mayor efecto que la resección parcial o biopsia en la sobrevida de pacientes con astrocitomas de alto grado.

El Cirugía tiene mayor efecto en la calidad de vida (estado funcional) en los astrocitomas de bajo grado que en los astrocitomas de alto grado

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Conocer cual es el efecto de la cirugía y la radioterapia en la sobrevida y el pronóstico funcional de los pacientes con astrocitomas de grados I, II, III y IV, agrupados según factores pronósticos clínicos, que fueron atendidos en el Hospital Guillermo Almenara entre el 2003 y el 2009.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Conocer la sobrevida de pacientes operados de astrocitomas según grado histológico de la OMS I, II, III y IV, en grupos randomizados según factores pronósticos clínicos de alto, mediano y bajo riesgo.
2. Determinar la sobrevida de pacientes con astrocitomas de grados I, II, III y IV según tipo de tratamiento cirugía, cirugía + radioterapia y radioterapia?
3. Evaluar la sobrevida de pacientes operados de astrocitomas de grados I- II, III y IV según extensión de la cirugía en grupos de resección total amplia, parcial y biopsia.
4. Conocer el resultado funcional (calidad de vida) de los pacientes operados de astrocitomas de grados I, II, III y IV según extensión de la cirugía en grupos randomizados de resección total amplia, parcial y biopsia ?

III. PACIENTES Y METODOS

Se realizó un estudio **Retrospectivo**, puesto que la información de los factores pronósticos fue recogida a partir de historias clínicas y reportes operatorios realizados previamente. **Observacional** analítico, pues no se intervino manipulando el fenómeno estudiado, sólo se observó y analizó; y **longitudinal** pues la medición de las variables involucradas ocurren en diferentes momentos en el pasado y el presente.

POBLACION DE ESTUDIO

La población de estudio estuvo constituida por todos los pacientes que fueron intervenidos quirúrgicamente en el Hospital Nacional Guillermo Almenara entre 2003 y el 2009 y cuyo diagnóstico anatomopatológico fue astrocitoma.

Criterios de Inclusión y Exclusión: Los criterios de inclusión fueron: Edad mayor de 18 años, diagnóstico anatomopatológico de astrocitoma de grados I,II, III, IV; y astrocitomas supratentoriales. Los criterios de exclusión fueron: Edad menor de 18 años, diagnóstico de astrocitoma no confirmado por Anatomía patológica; y diagnóstico patológico de oligodendrogliomas u oligoastrocitomas

Ubicación en tiempo y espacio: El estudio incluyó a todos los pacientes operados de astrocitomas en el Hospital Guillermo Almenara procedentes de cualquier parte del país, y que cumplieron los criterios de inclusión.

El estudio se llevó a cabo entre setiembre y diciembre del 2012, e incluyó a todos los pacientes operados por astrocitomas entre enero del 2003 y diciembre del 2009.

Muestra necesaria: Se encontró inicialmente a 150 pacientes operados con diagnóstico anatomopatológico de glioma cerebral. De éstos y en base a los criterios de inclusión y exclusión ingresaron al estudio 124 pacientes, que fueron distribuidos de la siguiente forma:

- 06 pacientes con astrocitomas de bajo grado (I)
- 38 pacientes con astrocitomas de bajo grado (II)
- 35 pacientes con astrocitomas anaplásicos (III)
- 45 pacientes con glioblastomas (IV)

La unidad de análisis fue cada paciente operado por astrocitoma, de cualquier grado histológico, entre enero 2003 y diciembre 2009. La unidad de muestreo en éste estudio fue igual a la unidad de análisis. El marco muestral fue también el total de pacientes operados de astrocitomas entre el 2003 y 2009 confirmado por diagnóstico anatomopatológico. El Tamaño muestral fue similar a la población total.

DESCRIPCION DE VARIABLES

Las variables fueron agrupadas en 3 grandes grupos:

- Variables dependientes: Sobrevida y estado funcional postquirúrgico
- Variables Independientes: Tipo histológico, tipo de tratamiento y; extensión de la cirugía.
- Variables de comparación: Edad, localización, estado funcional prequirúrgico, déficit neurológico focal, grupo pronóstico y mortalidad postoperatoria.

Para su procesamiento éstas variables fueron definidas de la siguiente forma:

Sobrevida: Tiempo transcurrido en meses desde la 1ra intervención quirúrgica hasta el fallecimiento del paciente por causas relacionadas al tumor. El periodo de seguimiento culminará en noviembre del 2012.

Estado funcional post quirúrgico: Puntaje en la Escala de Karnofsky que presenta el paciente al momento del alta: 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 0. Para el análisis también se agrupó en 4 grupos:

Capaz de Trabajar (80-100), con ningún o leve déficit neurológico (leve cefalea, epilepsia controlada, mínima afasia, leve hemianopsia y hemiparesia grado 4)

Capaz de estar en casa (50-70), con menor déficit neurológico (moderada cefalea, epilepsia, leve apatía, leve afasia, hemianopsia y hemiparesia grado 4)

Requiere Hospitalización (30-40), con mayor déficit neurológico (incluye síndrome orgánico cerebral, severa cefalea, afasia, hemiparesia grado 2-3 alteración esfinteriana, silla de ruedas dependiente)

Requiere Hospitalización (0-20), en grave estado neurológico y físico (conciencia disminuída o coma, severa afasia, hemiparesia severa o hemiplejía, ataxia, postrado encama más de 50% del tiempo.

Grado histológico: Clasificación del astrocitoma según la OMS y de acuerdo a los criterios de Kernohan, realizada por un patólogo en una muestra de biopsia o pieza operatoria. Los grados son I, II, III, IV.

Tipo de tratamiento: Tratamiento realizado al paciente durante todo el proceso de seguimiento, pudiendo ser:

Cirugía: Resección total amplia, parcial y biopsia (excepto en astrocitomas grado II, en que la biopsia no se consideró como cirugía)

Radioterapia: Posterior de biopsia diagnóstica. Administrada mediante fraccionamiento convencional.

Cirugía + Radioterapia: Cirugía al inicio y luego Radioterapia adjuvante.

Cirugía + Radioterapia + Quimioterapia: Cirugía inicial, luego Radioterapia adjuvante y quimioterapia (en pacientes tratados a partir del 2007)

Extensión de la cirugía: Porcentaje de tumor resecado durante el acto quirúrgico definido en base a imágenes de RMN/TAC pre y postoperatoria (cuando estuvo disponible) o en base al juicio quirúrgico tanto como fue posible.

Resección Total amplia: Resección sin tumor residual macroscópico (o más de 75% de tumor inicial)

Resección Parcial: Resección de menos de 75% de tumor inicial.

Biopsia (Abierta o con aguja): Realizada solo para diagnóstico y definida como resección de menos de 10%

Edad: De cada paciente mayor de 18 años, expresada en años.

Localización de lesión: Según imagen tomográfica y RMN cerebral o descripción de acto operatorio.

Estado funcional prequirúrgico: Puntaje en la Escala de Karnofsky que presenta el paciente al momento de ingreso y previo a la cirugía (o biopsia)

Déficit neurológico focal: Definido por 2 valores: 1) Con déficit: Signos clínico y sin síntomas asociados o no a epilepsia; y (2) Sin déficit: Epilepsia como única manifestación clínica.

Grupo pronóstico: Variable compuesta que se definió por la combinación de variables conocidas de significancia pronóstica en la sobrevida de astrocitomas obtenidas a partir de estudios previos (como el EORTC o el EOG) y que varían según el grado histológico, así se definieron 3 grupos:

En ASTROCITOMAS GRADO I y II

Bajo riesgo : Edad menor de 40 y ausencia de déficit neurológico focal

Mediano Riesgo: Edad menor de 40 y presencia de déficit neurológico o Edad mayor/igual de 40 y ausencia de déficit neurológico focal.

Alto Riesgo : Edad mayor/igual a 40 y presencia de déficit neurológico focal

En ASTROCITOMAS DE GRADO III

Bajo riesgo : Edad menor de 50 y karnofsky mayor o igual a 70.

Mediano Riesgo: Edad menor de 50 y karnofsky menor de 70 o Edad mayor/igual de 50 y karnofsky mayor/igual a 70.

Alto Riesgo : Edad mayor/igual a 50 y karnofsky menor de 70.

En ASTROCITOMAS DE GRADO IV

Bajo riesgo : Edad menor de 60 y karnofsky mayor o igual a 70.

Mediano Riesgo: Edad menor de 60 y karnofsky menor de 70 o Edad mayor/igual de 60 y karnofsky mayor/igual a 70.

Alto Riesgo : Edad mayor/igual a 60 y karnofsky menor de 70.

Mortalidad operatoria: Número de pacientes fallecidos entre el día de la cirugía hasta el 30vo día posterior a la cirugía.

RECOLECCION DE DATOS

La recolección de datos se realizó utilizando 3 métodos: Mediante el Método Retrolectivo (retrospectivo) a partir de las historias clínicas se obtuvieron datos sobre el estado clínico de los pacientes previo a la cirugía, la hospitalización y el seguimiento postoperatorio en consultorio externo. Apartir de los reportes operatorios se obtuvieron datos acerca de extensión de cirugía y posibles complicaciones.

Para determinar la sobrevida y el estado actual del paciente se empleó el Método entrevista telefónica, al paciente o familiar más cercano; así como mediante el Método de observación directa se evaluó al paciente en el Hospital en el caso en que no se logró ubicarlo por vía telefónica.

El instrumento utilizado para la recolección de datos fue un FORMULARIO AD-HOC estructurado, en relación a: Datos demográficos y clínicos previos para conseguir comparabilidad entre grupos de tratamiento, Datos de la Variable Dependiente, Datos de la Variable Independiente. Se empleó además la Escala de Karnofsky para determinar el estado funcional post quirúrgico o al momento de la última evaluación. (en los casos en que fue posible).

PROCESAMIENTO DE DATOS

Estas variables fueron codificadas y transformadas en códigos numéricos, clasificadas en variables categóricas y numéricas, y luego fueron ingresadas al programa SPSS 15.0 para su procesamiento en forma electrónica, donde se registrarón las siguientes columnas: Nro de la variable, nombre, descripción, etiqueta de valor, valores perdidos, medida según escala, dígitos que ocupa y columna inicial y final. El Recuento de datos, y Plan de tabulación se realizó también en forma electrónica mediante el cruce de variables, esto es, sobrevida según grado histológico, sobrevida según tipo de tratamiento y grado histológico, sobrevida según extensión de cirugía y grado histológico, resultado funcional según grado histológico, resultado funcional según grado histológico y extensión de cirugía.

ANALISIS ESTADISTICO

Se realizó un análisis descriptivo e inferencial bivariante, comparando la variable dependiente sobrevida con las diferentes variables independientes. Para determinar la probabilidad de supervivencia en el tiempo se utilizó el Método de Kaplan y Meier. Para la comparación de curvas de supervivencia se utilizó el

Test de Logaritmo de Rango (Log Rank). Se utilizó como instrumento el programa estadístico SPSS 15.0. Se realizaron las siguientes comparaciones:

- Se determinó el Tiempo promedio de sobrevida de los pacientes operados de astrocitoma según el grado histológico.
- Se comparó el Tiempo promedio de sobrevida de los pacientes operados de astrocitoma por grado histológico según grupo pronóstico.
- Se comparó el Tiempo promedio de sobrevida de los pacientes con astrocitomas por grado histológico según tipo de tratamiento realizado.
- Se comparó el Tiempo promedio de sobrevida de los pacientes operados de astrocitomas por grado histológico según extensión de la cirugía realizada.
- Se comparó el Estado funcional de los pacientes operados de astrocitoma por grado histológico según extensión de la cirugía realizada.

IV. RESULTADOS

RESULTADOS DE ASTROCITOMAS EN GENERAL

Entre enero del 2003 y diciembre del 2009, se operaron 150 pacientes con astrocitoma cerebral, cuyo diagnóstico fue confirmado por anatomía patológica, de los cuales fueron seleccionados 124 pacientes que cumplían los criterios de inclusión y exclusión.

De los 124 pacientes, la mayoría 36.3% (45/124) tuvieron el diagnóstico de astrocitoma grado IV (Glioblastoma multiforme), seguido por el astrocitoma grado II 30.6% (38/124), el astrocitoma grado III 28.2% (35/124) y sólo el 4.8% (6/124) tuvieron un astrocitoma grado I. (**Tabla Nro 1** y **Fig Nro 1**)

TABLA Nro 1: Distribución de pacientes operados de Astrocitomas según grado histológico. Hospital Guillermo Almenara, Lima- Perú. 2003-2009.

Grado Histológico	Nº total	Nº de eventos	Censurado	
			Nº	Porcentaje
Grado I	6	1	5	83.3%
Grado II	38	14	24	63.2%
Grado III	35	16	19	54.3%
Grado IV	45	35	10	22.2%
Global	124	66	58	46.8%

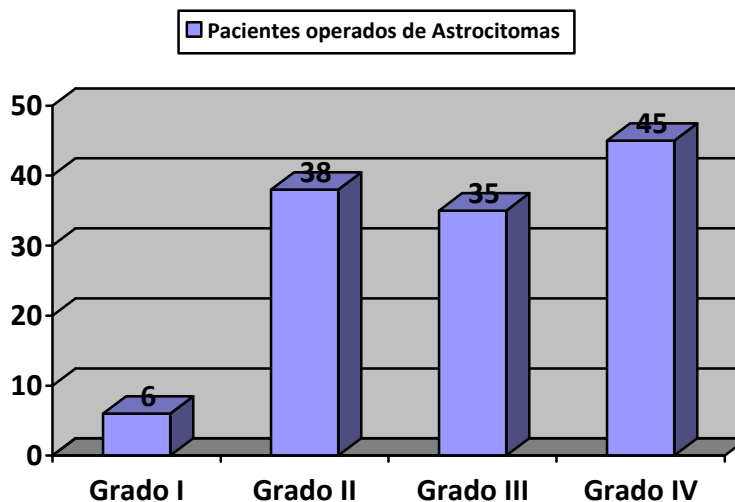


FIG Nro 1: Gráfico de barras que muestra la distribución de pacientes operados de Astrocitomas en general según grado histológico. Se aprecia que el Astrocitoma grado IV es el más frecuente (cerca al 40%), seguido por el Astrocitoma grado II. Hospital Guillermo Almenara, Lima-Perú. 2003-2009

En la **Tabla Nro 2**, se muestra la sobrevida global de los pacientes operados de astrocitoma según el grado histológico de la OMS, en ella se aprecia que la mayor sobrevida se presenta en el grado I (68 meses), seguido por el grado II (56.7 meses), el grado III (34.8 meses) y el grado IV con 11.3 meses. Esta misma tendencia se muestran en la **Fig Nro 2**, en la cual se aprecia además su variación en el tiempo.

TABLA Nro 2: Promedio de sobrevida de pacientes operados de Astrocitomas según grado histológico. Hospital Guillermo Almenara, Lima - Perú. 2003-2009

GRADO HISTOLOGICO (según OMS)	Media(a)				Mediana			
	Promedio Sobrevida (meses)	Error típico	Intervalo de confianza al 95% Límite inferior	Límite superior	Estimación n	Error típico	Intervalo de confianza al 95% Límite inferior	Límite superior
Grado I	68.000	13.064	42.395	93.605
Grado II	56.753	6.611	43.796	69.710	48.000	.	.	.
Grado III	34.837	5.352	24.346	45.327	24.000	12.633	.000	48.760
Grado IV	11.250	1.184	8.929	13.570	10.000	1.778	6.516	13.484
Global	38.436	3.869	30.852	46.019	22.000	4.507	13.167	30.833

a La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado. Log Rank: $\chi^2:44.200$, Gl: 3, Sig: 0.00

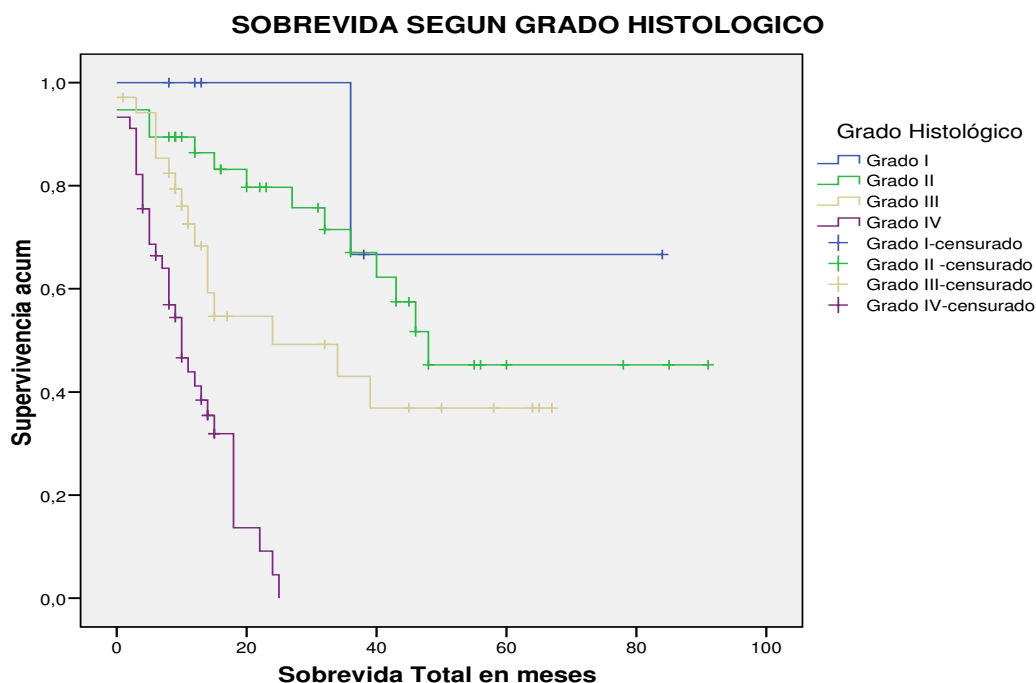


FIG Nro 2: Curva de supervivencia de Kaplan- Meier de pacientes operados de astrocitomas según grado histológico. Se aprecia la mejor sobrevida a menor grado histológico.(en el grado I la curva se interrumpe debido a la censura de los casos). (Qx: Cirugía, Rx: Radioterapia, Qt: Quimioterapia). Hospital Guillermo Almenara, Lima-Perú. 2003-2009

La **tabla 2A**, nos muestra los resultados en la escala funcional de Karnofsky de los pacientes al momento del alta. Según el grado de resección observamos que los pacientes con mejor estado funcional al momento del alta (Karnofsky >70) fueron los pacientes con resección total radical (aprox 90% del total) seguido por el grupo de resección parcial (aprox 65% del total) y el de biopsia (56% del total)

Se aprecia además que dentro del grupo de resección total, el grupo histológico con mejor resultado funcional fue el de astrocitoma de grado II 85% (17/20 casos), seguido por el de astrocitoma grado III 78% (19/25 casos) y el de astrocitoma grado IV 60% (17/28 casos).

TABLA Nro 2A : Escala de Karnofsky al alta de pacientes operados de Astrocitomas según grado histológico y extensión de resección quirúrgica. Hospital Guillermo Almenara, Lima-Perú. 2003-2009.

EXTENSION DE CIRUGIA			Grado Histológico				Total
			Grado I	Grado II	Grado III	Grado IV	
Resec total radical (>75%)	Función al Alta	(0)Muerto	0	0	0	1	1
		(50)Capaz satisf neces, asistencia frecuente	0	0	0	1	1
		(60)Capaz satisf neces, atención ocasional	1	1	4	1	7
		(70)Capaz de satisfacer necesidades	0	2	2	8	12
		(80)Capaz de trabajar, síntomas moder	1	1	8	10	20
		(90)Capaz de trabajar, síntomas leves	1	16	11	7	35
		Total	3	20	25	28	76
Resec parcial (<75%)	Función al Alta	(0)Muerto	0	1	2	2	5
		(50)Capaz satisf neces, asistencia frecuente	0	0	0	2	2
		(60)Capaz satisf neces, atención ocasional	0	1	1	2	4
		(70)Capaz de satisfacer necesidades	1	0	0	2	3
		(80)Capaz de trabajar, síntomas moder	0	1	4	2	7
		(90)Capaz de trabajar, síntomas leves	2	2	3	4	11
		Total	3	5	10	14	32
Biopsia (<10%)	Función al Alta	(0)Muerto		1		1	2
		(50)Capaz satisf neces, asistencia frecuente		2		0	2
		(60)Capaz satisf neces, atención ocasional		2		1	3
		(70)Capaz de satisfacer necesidades		0		1	1
		(80)Capaz de trabajar, síntomas moder		1		0	1
		(90)Capaz de trabajar, síntomas leves		7		0	7
		Total		13		3	16

RESULTADOS EN ASTROCITOMAS GRADO II

La **tabla Nro 3**, nos muestra la sobrevida de pacientes operados de astrocitoma grado II según su grupo de pronóstico clínico (de acuerdo a la definición previa), así se aprecia que la sobrevida en el grupo de bajo riesgo fue de 74.8 meses, seguido por el de mediano riesgo con 46.1 meses y el de alto riesgo con tan sólo 31.0 meses. El grado de significación estadística fue de 0.021. El **gráfico Nro 3**, nos muestra las curvas de sobrevida de los 3 grupos clínicos en las cuales se aprecia también una mejor sobrevida del grupo de bajo riesgo con una clara diferencia con respecto al de mediano y alto riesgo.

TABLA Nro 3: Promedio de sobrevida de pacientes operados de Astrocitomas grado II según grupo pronóstico. Hospital Guillermo Almenara, Lima – Perú. 2003-2009.

GRUPO PRONOSTICO	Media(a)				Mediana			
	Promedio Sobrevida	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Mediana Sobrevida	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Bajo Riesgo	74.822	7.741	59.649	89.995
Mediano Riesgo	46.067	11.282	23.955	68.180	27.000	7.970	11.378	42.622
Alto Riesgo	31.000	6.633	17.999	44.001	40.000	4.320	31.532	48.468
Global	56.753	6.611	43.796	69.710	48.000	.	.	.

a La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado. Log Rank: $\chi^2:7.697$, G1:2, Sig:0.021

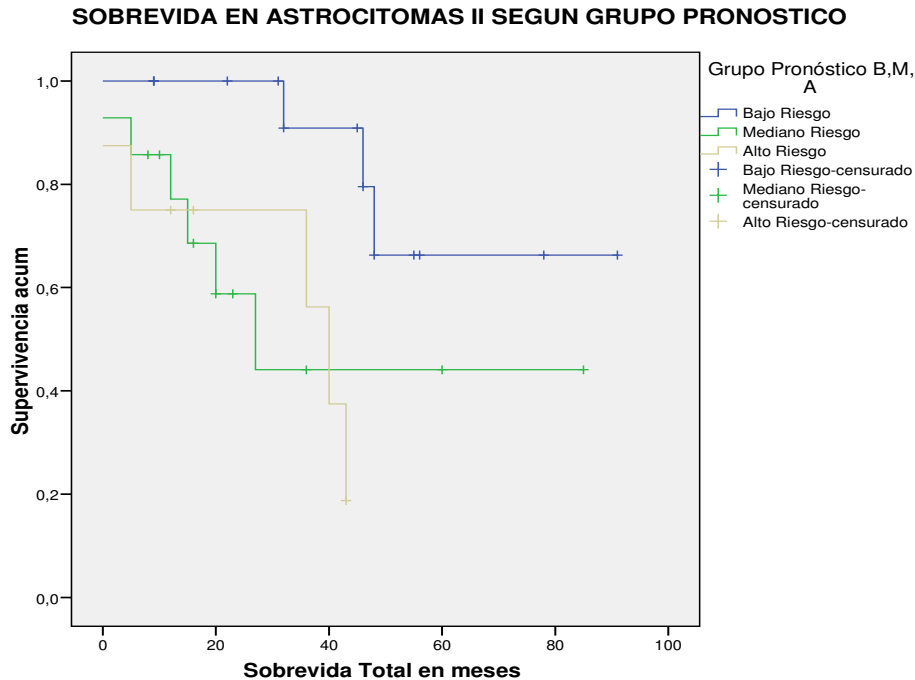


FIG Nro 3: Curva de supervivencia de Kaplan- Meier de pacientes operados de astrocitomas grado II según grupo pronóstico de bajo mediano y alto riesgo. Se observa una diferencia clara entre el grupo de alto y bajo riesgo. Hospital Guillermo Almenara, Lima-Perú. 2003-2009

Al evaluar la sobrevida de pacientes con astrocitomas grado II según tipo de tratamiento se encontró que el grupo con mejor sobrevida fue el de Cirugía + Radioterapia (66.3 meses), seguido por el de Cirugía sola (44.8), Radioterapia (37.7 meses) y el de Cirugía+Radioterapia+Quimioterapia (36.0 meses) tal como se observa en la **tabla Nro 4**. Esta misma tendencia puede apreciarse en las curvas de sobrevida de los diferentes grupos en la **fig Nro 4**. Si bien el grupo de Cirugía+ Radioterapia+Quimioterapia tiene inicialmente una mejor sobrevida esta cae bruscamente a partir de los 36 meses. (fin del período de seguimiento)

TABLA Nro 4: Promedio de sobrevida de pacientes operados de Astrocitomas grado II según tipo de Tratamiento. Hospital Guillermo Almenara, Lima – Perú. 2003-2009.

TIPO DE TRATAMIENTO	Media(a)				Mediana			
	Promedio Sobrevida	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Mediana Sobrevida	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Qx	44.800	12.710	19.888	69.712	40.000	15.071	10.460	69.540
Rt	37.690	7.575	22.843	52.538	46.000	31.768	.000	108.265
Qx+Rt	66.290	8.672	49.293	83.288
Qx + Rt + Qt	36.000	.000	36.000	36.000	36.000	.	.	.
Global	56.753	6.611	43.796	69.710	48.000	.	.	.

a La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado. Log Rank: $\chi^2:2.25$, Gl: 3, Sig: 0.52
 Qx: Cirugía, Rx: Radioterapia, Qt: Quimioterapia)

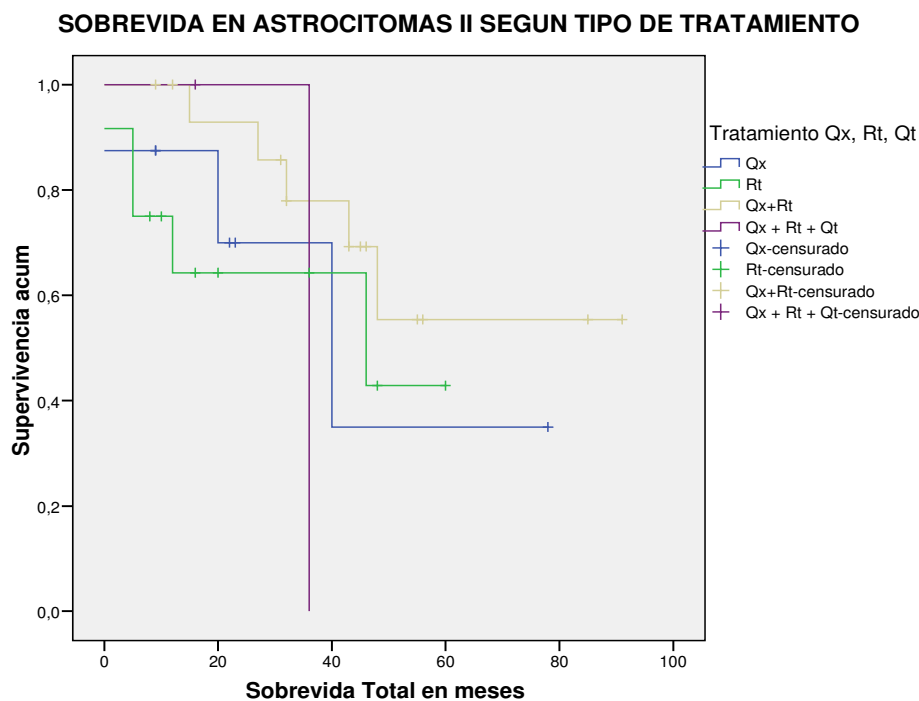


FIG Nro 4: Curva de supervivencia de Kaplan- Meier de pacientes operados de astrocitomas grado II según Tipo de Tratamiento. (Qx: Cirugía, Rx: Radioterapia, Qt: Quimioterapia). Hospital Guillermo Almenara, Lima-Perú. 2003-2009.

La **tabla Nro 5** muestra la sobrevida de los pacientes con astrocitoma grado II según la extensión de la cirugía. Se encontró la mejor sobrevida se obtuvo en el grupo de resección total radical (68.7 meses), seguido por el de biopsia sola (39.2 meses) y finalmente el de resección parcial (21.0 meses). En la **fig Nro 5**, se aprecian las curvas de sobrevida correspondiente a éstos 3 grupos, evidenciando claramente una mejor sobrevida del grupo de resección total radical con respecto a los otros 2 grupos.

TABLA Nro 5: Promedio de sobrevida de pacientes operados de Astrocitomas grado II según extensión de la cirugía. Hospital Guillermo Almenara, Lima – Perú. 2003-2009

EXTENSION DE CIRUGIA	Media(a)				Mediana			
	Promedio Sobrevida	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Mediana Sobrevida	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Resec total radical (>75%)	68.727	7.621	53.790	83.665
Resec parcial (<75%)	21.000	6.318	8.616	33.384	20.000	5.477	9.265	30.735
Biopsia (<10%)	39.167	7.176	25.101	53.232	46.000	30.983	.000	106.727
Global	56.753	6.611	43.796	69.710	48.000	.	.	.

a La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado. Log Rank: $\chi^2:8.45$, G1: 2, Sig:0.015

SOBREVIDA EN ASTROCITOMAS II SEGUN EXTENSION DE CIRUGIA

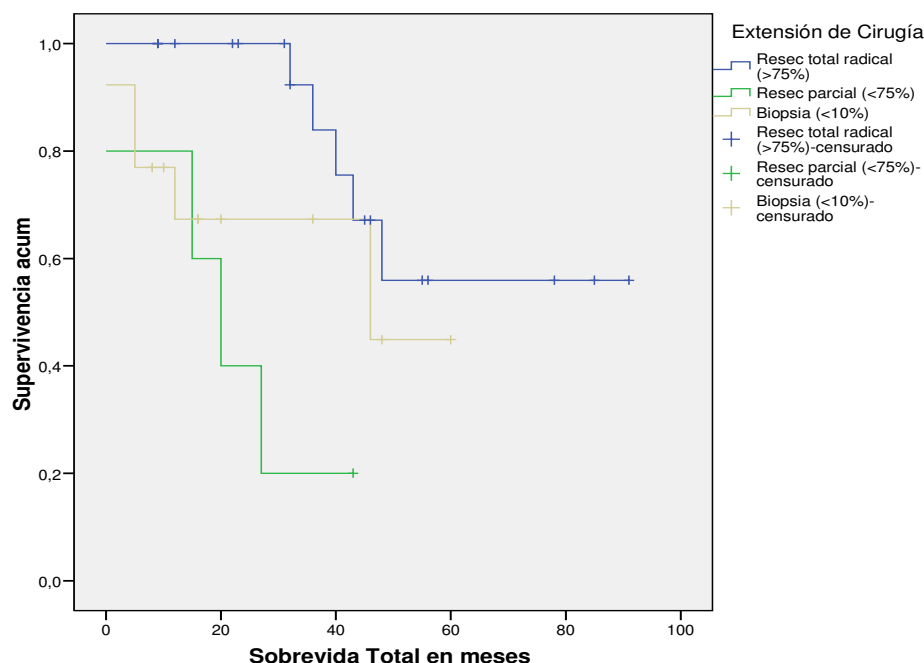


FIG Nro 5: Curva de supervivencia de Kaplan- Meier de pacientes operados de astrocitomas grado II según grupo extensión de la cirugía. Se aprecia una clara diferencia entre el grupo de resección total radical y de resección parcial. Hospital Guillermo Almenara, Lima-Perú. 2003-2009.

RESULTADOS EN ASTROCITOMAS GRADO III

Al evaluar la sobrevida de los astrocitomas grado III según su grupo pronóstico, se encontró que el grupo de bajo riesgo tuvo la mejor sobrevida (46.7 meses), seguido por el de mediano riesgo (28.1 meses) y muy por debajo el de alto riesgo en el que la sobrevida fue de tan solo (8.5 meses), como se muestra en la **tabla Nro 6**. Así mismo el gráfico de sus curvas de sobrevida muestran claramente esta misma tendencia decreciente la cual es inversamente proporcional al grupo de riesgo. (**fig Nro 6**)

TABLA Nro 6: Promedio de sobrevida de pacientes operados de Astrocitomas grado III según grupo pronóstico. Hospital Guillermo Almenara, Lima – Perú. 2003-2009

GRUPO PRONOSTICO	Media(a)				Mediana			
	Promedio Sobrevida	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Mediana Sobrevida	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Bajo Riesgo	46.711	7.741	31.539	61.883
Mediano Riesgo	28.125	7.272	13.872	42.377	15.000	3.741	7.667	22.333
Alto Riesgo	8.500	3.132	2.360	14.640	6.000	5.500	.000	16.780
Global	34.837	5.352	24.346	45.327	24.000	12.633	.000	48.760

a La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado. Log Rank: $\chi^2:7.438$, Gl: 2, Sig: 0.024

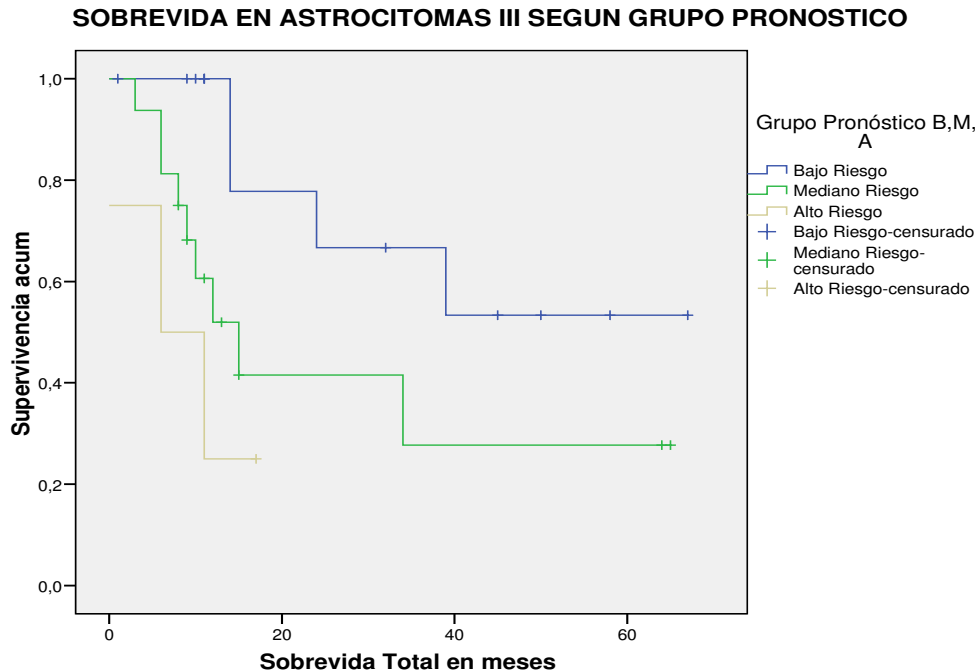


FIG Nro 6: Curva de supervivencia de Kaplan- Meier de pacientes operados de astrocitomas grado III según grupo pronóstico, que muestra una diferencia significativa entre los 3 grupos. Hospital Guillermo Almenara, Lima-Perú. 2003-2009.

La **tabla Nro 7** muestra la sobrevida de los astrocitomas grado III según el tipo de tratamiento. Así se encontró que el grupo de pacientes sometidos a Cirugía + Radioterapia tuvieron mejor sobrevida (39.6 meses), seguido por el de Cirugía + Radioterapia + Quimioterapia (29.3 meses) y muy por debajo por el de cirugía sola (6.6 meses). Estas diferencias se aprecian claramente en las curvas de sobrevida especialmente entre el grupo de Cirugía + Radioterapia con respecto al grupo de solo Cirugía.(**fig Nro 7**)

TABLA Nro 7: Promedio de sobrevida de pacientes operados de Astrocitomas grado III según tipo de Tratamiento. Hospital Guillermo Almenara, Lima – Perú. 2003-2009

TIPO DE TRATAMIENTO	Media(a)				Mediana			
	Promedio Sobrevida	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Mediana Sobrevida	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Qx	6.563	1.627	3.375	9.750	6.000	1.185	3.677	8.323
Qx+Rt	39.571	6.269	27.284	51.858	34.000	13.665	7.216	60.784
Qx + Rt + Qt	29.333	2.514	24.406	34.261
Global	34.837	5.352	24.346	45.327	24.000	12.633	.000	48.760

a La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado. Log Rank: $\chi^2:21.80$ Gl: 2, Sig: 0.00
 Qx: Cirugía, Rx: Radioterapia, Qt: Quimioterapia)

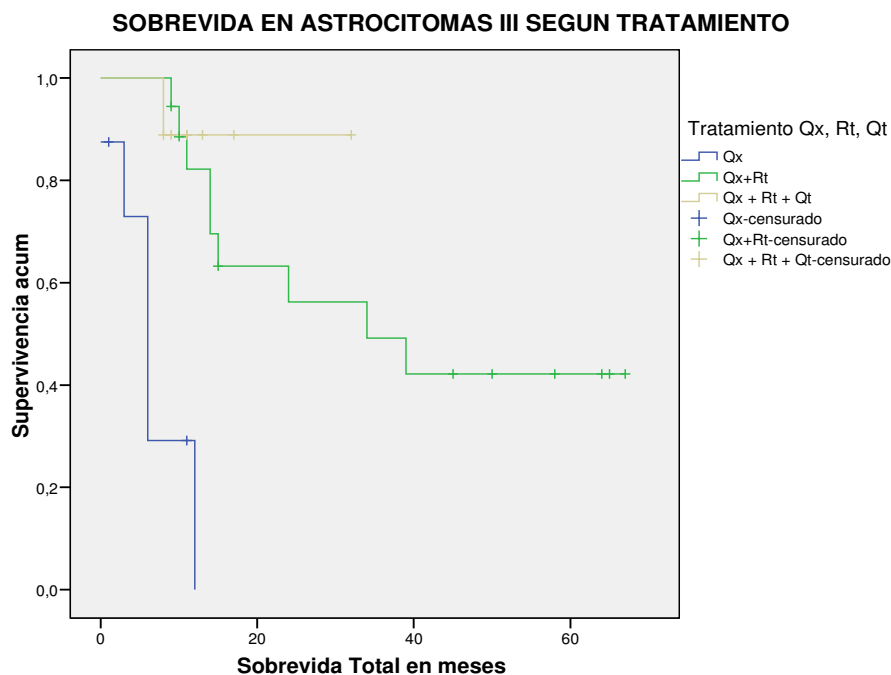


FIG Nro 7: Curva de supervivencia de Kaplan- Meier de pacientes operados de astrocitomas grado III según tipo de tratamiento, que muestra una diferencia significativa entre los 3 grupos. (Qx: Cirugía, Rx: Radioterapia, Qt: Quimioterapia). Hospital Guillermo Almenara, Lima-Perú. 2003-2009.

Al comparar la sobrevida de los astrocitomas grado III según la extensión de la cirugía, se encontró que el grupo con mejor sobrevida fue el de resección total con 46.3 meses, con respecto al de resección parcial que fue de sólo 13.9 meses. No se tuvieron casos de biopsia en éste grupo histológico. (**tabla Nro 8**). La curvas de sobrevida (**fig Nro 8**) también muestran ésta diferencia clara entre estos 2 grupos.

TABLA Nro 8: Promedio de sobrevida de pacientes operados de Astrocitomas grado III según Extensión de cirugía. Hospital Guillermo Almenara, Lima – Perú. 2003-2009

EXTENSION DE CIRUGIA	Media(a)				Mediana			
	Promedio Sobrevida	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Mediana Sobrevida	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Resec total radical (>75%)	46.287	6.362	33.818	58.756
Resec parcial (<75%)	13.900	4.112	5.840	21.960	9.000	5.622	.000	20.019
Global	34.837	5.352	24.346	45.327	24.000	12.633	.000	48.760

a La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado. Log Rank: χ^2 : 11.12, Gl:1, Sig: 0.01

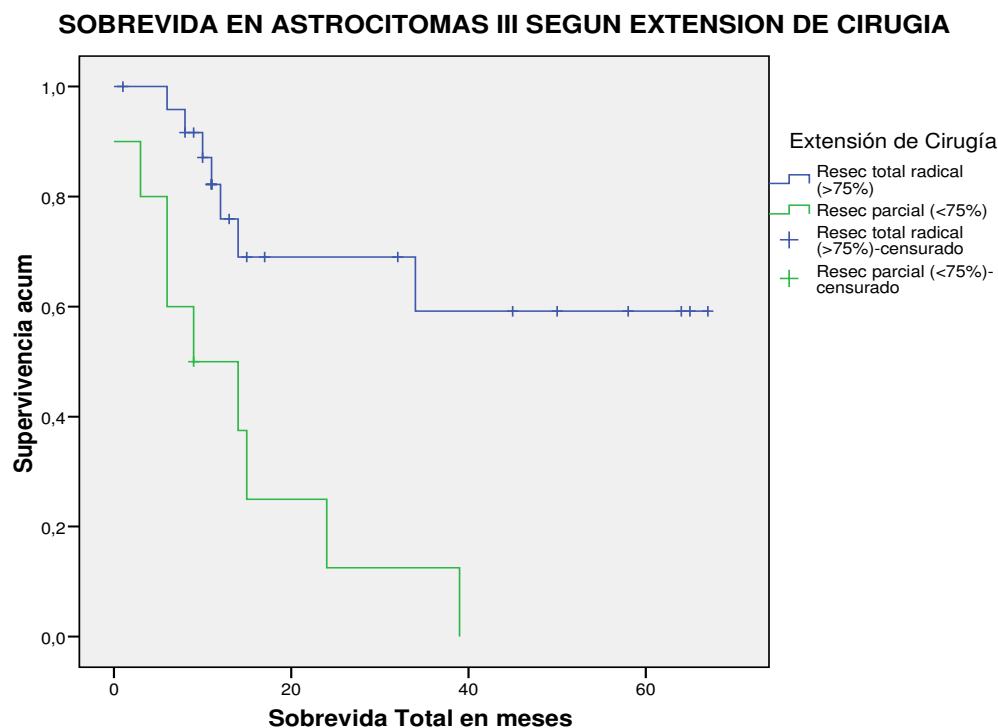


FIG Nro 8: Curva de supervivencia de Kaplan- Meier de pacientes operados de astrocitomas grado III según extensión de cirugía, que muestra una diferencia significativa entre el grupo de resección radical y el grupo de resección parcial. Hospital Guillermo Almenara, Lima-Perú. 2003-2009.

RESULTADOS EN ASTROCITOMAS GRADO IV

La **tabla Nro 9** muestra la sobrevida de los astrocitomas grado IV en relación a su grupo pronóstico clínico. Así se aprecia que la sobrevida fue mejor en los grupos de bajo y mediano riesgo (12.3 y 12.4 meses respect.) mientras que en el grupo de alto riesgo fue de tan sólo 6.1 meses. Esta diferencias también se observan en sus respectivas curvas de sobrevida (**fig Nro 9**).

TABLA Nro 9: Promedio de sobrevida de pacientes operados de Astrocitomas grado IV según grupo pronóstico. Hospital Guillermo Almenara, Lima – Perú. 2003-2009

GRUPO PRONOSTICO	Media(a)				Mediana			
	Promedio Sobrevida	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Mediana Sobrevida	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Bajo Riesgo	12.319	1.523	9.335	15.303	10.000	2.571	4.960	15.040
Mediano Riesgo	12.357	2.675	7.114	17.600	11.000	3.742	3.666	18.334
Alto Riesgo	6.143	1.945	2.331	9.955	4.000	1.309	1.434	6.566
Global	11.250	1.184	8.929	13.570	10.000	1.778	6.516	13.484

a La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado. Log Rank: $\chi^2:6.1$, Gl: 2, Sig: 0.047

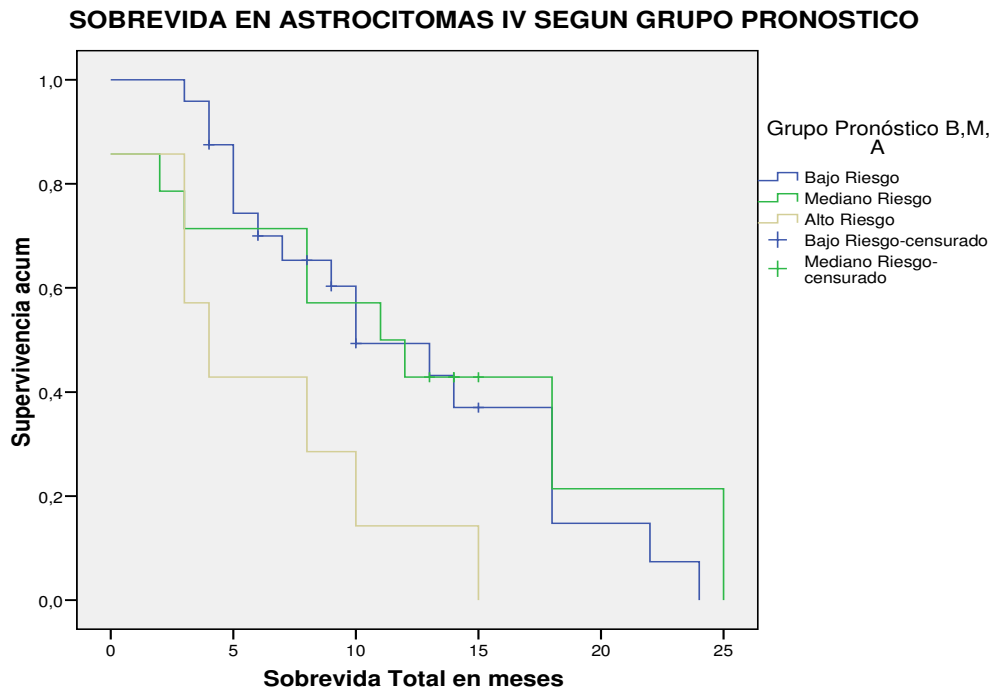


FIG Nro 9: Curva de supervivencia de Kaplan- Meier de pacientes operados de astrocitomas grado IV según grupo pronóstico, que muestra una diferencia entre el grupo de bajo riesgo (y mediano) respecto al grupo de alto riesgo. Hospital Guillermo Almenara, Lima-Perú. 2003-2009

Si comparamos la sobrevida según el tipo de tratamiento en éste grupo histológico, encontramos que el grupo con mejor sobrevida fue el de Cirugía + Radioterapia (12.9 meses), seguido por el de Cirugía + Radioterapia + Quimioterapia (12.2 meses), y el de Cirugía sola (6.1 meses), como se observa en la **tabla Nro 10**. Las curvas de sobrevida también muestra es clara diferencia de los grupos con terapia combinada con respecto al de cirugía sola. (**fig Nro 10**)

TABLA Nro 10: Promedio de sobrevida de pacientes operados de Astrocitomas grado IV según tipo de Tratamiento. Hospital Guillermo Almenara, Lima – Perú. 2003-2009

TIPO DE TRATAMIENTO	Media(a)				Mediana			
	Promedio Sobrevida	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Mediana Sobrevida	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Qx	6.161	2.211	1.829	10.494	4.000	1.317	1.418	6.582
Qx+ Rt	12.947	1.465	10.076	15.818	13.000	2.902	7.312	18.688
Qx + Rt + Qt	12.268	1.104	10.104	14.432
Global	11.250	1.184	8.929	13.570	10.000	1.778	6.516	13.484

a La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado. Log Rank: $\text{Chi}^2: 9.829$ Gl: 2, Sig: 0.007
 Qx: Cirugía, Rx: Radioterapia, Qt: Quimioterapia)

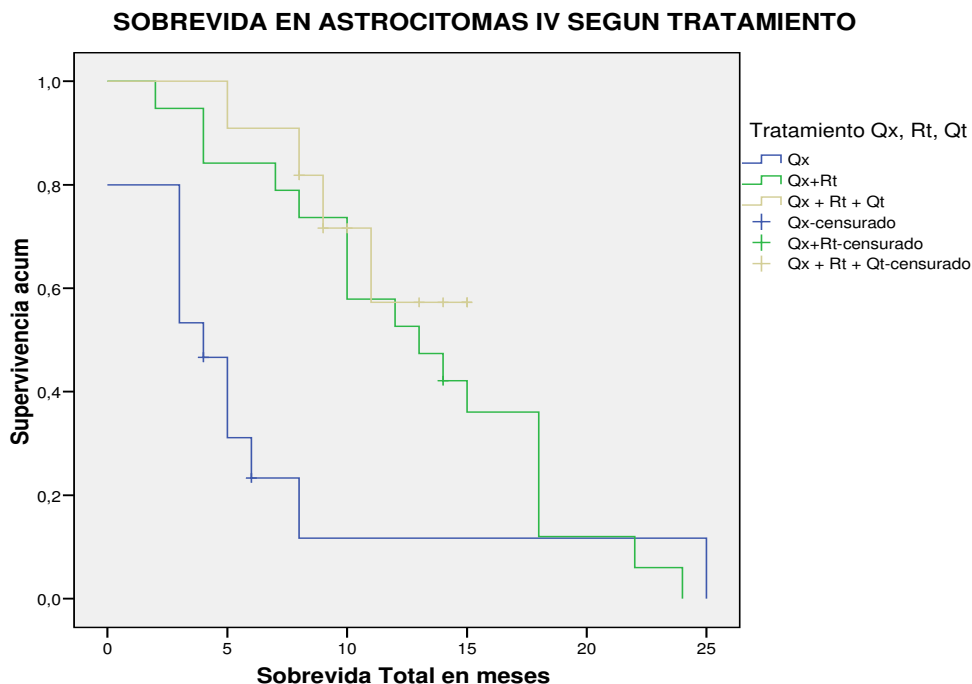


FIG Nro 10: Curva de supervivencia de Kaplan- Meier de pacientes operados de astrocitomas grado II según Tipo de Tratamiento. (Qx: Cirugía, Rx: Radioterapia, Qt: Quimioterapia). Hospital Guillermo Almenara, Lima-Perú. 2003-2009.

Finalmente, al comparar la sobrevida de los astrocitomas grado IV según la extensión de la cirugía (**tabla Nro 11**), encontramos que la mejor sobrevida se obtuvo en el grupo sometido a resección total radical (13.5 meses) con una clara diferencia con respecto a los grupos de resección parcial y biopsia (7.9 y 5.3 meses respect.). La **fig Nro 11** muestra las curvas de sobrevida entre éstos grupos en los que se aprecia estas diferencias.

TABLA Nro 11: Promedio de sobrevida de pacientes operados de Astrocitomas grado IV según Extensión de cirugía. Hospital Guillermo Almenara, Lima – Perú. 2003-2009

EXTENSION DE CIRUGIA	Media(a)				Mediana			
	Promedio Sobrevida	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Mediana Sobrevida	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Resec total radical (>75%)	13.538	1.483	10.632	16.444	12.000	3.581	4.980	19.020
Resec parcial (<75%)	7.939	1.811	4.388	11.489	5.000	.832	3.370	6.630
Biopsia (<10%)	5.333	2.404	.622	10.045	4.000	1.633	.799	7.201
Global	11.250	1.184	8.929	13.570	10.000	1.778	6.516	13.484

a La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado. Log Rank: $\chi^2: 9.144$, Gl:2, Sig: 0.010

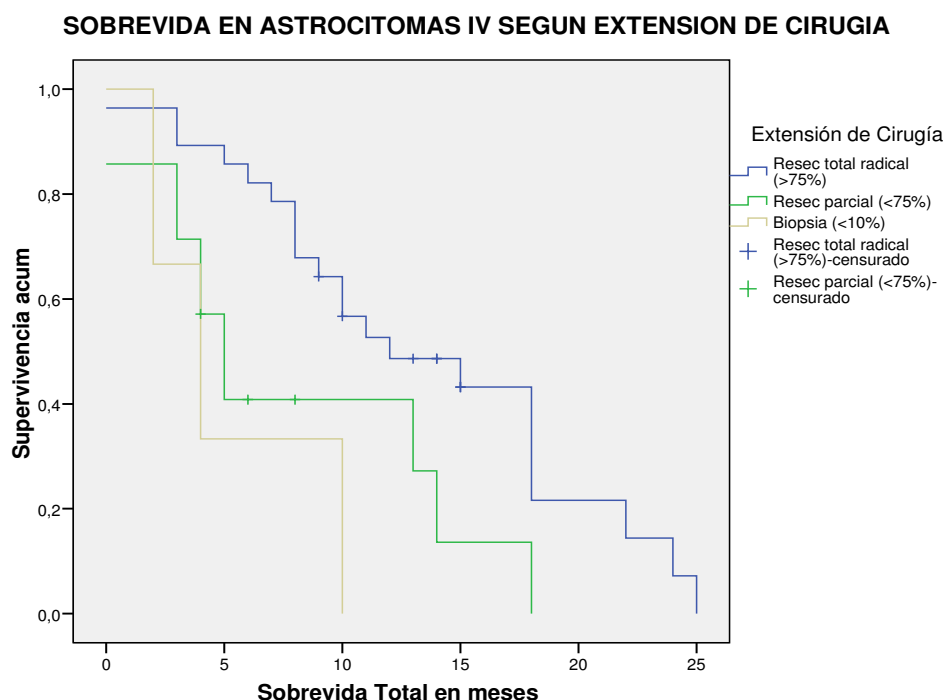


FIG Nro 11: Curva de supervivencia de Kaplan- Meier de pacientes operados de astrocitomas grado IV según extensión de cirugía, que muestra una diferencia significativa entre el grupo de resección radical y el grupo de resección parcial y biosia. Hospital Guillermo Almenara, Lima-Perú. 2003-2009.

V. DISCUSION

Los gliomas son los tumores cerebrales primarios más frecuentes y representan aproximadamente el 50% de todos los tumores cerebrales con una incidencia de 12,500 nuevos casos por año en Estados Unidos. Los Astrocitomas, junto a los oligodendrogliomas, oligoastrocitomas y ependimomas constituyen parte de éste gran grupo de tumores derivados de células de la glía conocidos como gliomas. Los astrocitomas constituyen aproximadamente el 60% de los tumores gliales, y su frecuencia varía según el grado histológico: Grado I-10%, Grado II-16%, Grado III-20 a 25% y Grado IV-45 a 55%.¹

La sobrevida de los astrocitomas depende de varios factores como la edad del paciente, el índice de Karnosky en el prequirúrgico, el tipo histológico, el extensión de la resección quirúrgica, el índice de actividad tumoral (Ki), el tamaño tumoral y el tratamiento con radioterapia ². Los resultados de sobrevida global varían en diferentes estudios internacionales, pero en general se acepta que el promedio de sobrevida de los astrocitomas es de: Grado I: 8 años (96 meses), Grado II: 5 años (60 meses), Grado III: 2.5 años (30 meses), y Grado IV: 1 año (12 meses).^{3,4,5,6} Esta sobrevida global varía dependiendo de si el paciente presenta factores pronósticos favorables o desfavorables, así por ejemplo en el caso de astrocitoma grado IV puede variar entre 5 y 14 meses.

En el Perú, no se dispone de cifras reales de incidencia ni prevalencia en tumores cerebrales en general, ni en astrocitomas en particular. Solo se tienen incidencias relativas institucionales de estos tumores en centros de referencia como el INEN. Existen pocas publicaciones nacionales acerca de prevalencia y sobrevida, algunas de éstas son la de *Roca y col* quienes publicaron una serie de 103 gliomas en el Hospital Guillermo Almenara en 1966, *Landa y col.* publicaron otra serie de 100 gliomas cerebrales entre los años 1952-1962 y el más reciente publicado por *Orrego Puelles* en una serie de 120 casos de astrocitomas operados en el INEN entre 1984-1994. En esta última serie se encontró una sobrevida promedio para astrocitomas de grados I-II de 43 meses, astrocitomas grado III de 16 meses, y para astrocitomas grado IV de 7 meses.⁷

En el presente estudio, se encontró que el tipo histológico más común fue también el Astrocitoma grado IV (Glioblastoma multiforme), aunque con una frecuencia menor (36.3%), y una frecuencia mayor que la usual de astrocitomas grado II (30.6%); estas diferencias podrían estar en relación a dificultades en la clasificación histológica en el área de patología, donde inicialmente no se informaba el grado histológico de acuerdo a parámetros estandarizados de clasificación según la OMS, sino según otros criterios de clasificación en el que se dividía a los astrocitomas en alto grado (III y IV grado) y bajo grado de

malignidad.(grado II), los mismos que tuvieron que ser reevaluados durante el estudio para ser reclasificados.

Respecto a la sobrevida global, en este estudio, se encontró que el promedio de sobrevida también fue diferente según el grado histológico, así en los astrocitomas grado I fue de 68 meses, en el grado II: 56.8 meses, en el grado III: 34.8, y en el grado IV: 11.2 meses. Estos resultados en sobrevida global por grado histológico son ligeramente diferentes a los que se reportan en publicaciones internacionales. Así, en el grado I, el promedio de sobrevida fue significativamente menor (68 vs 96 meses) lo cual podría estar en relación a un número reducido de casos o a un período de seguimiento corto pues en éste grupo la sobrevida promedio sobrepasa nuestro período de seguimiento (mayor a 4 años). En el grado II y IV, la sobrevida promedio fue ligeramente menor a las reportadas (56.8 vs. 60 meses en el grado II, y 11.2 vs 12 meses en el grado IV) aunque las diferencias fueron no significativas. En el Grado III, la sobrevida fue ligeramente mayor nuestro estudio (34.8 vs. 30 meses), lo cual podría deberse a múltiples factores como sesgos en la selección de pacientes, dificultades en la clasificación histológica o a una optimización del tratamiento, en los últimos años, con el empleo de la terapia combinada.(cirugía, radioterapia y quimioterapia) ^{8,9}

Por otro lado, el promedio de sobrevida en todos los grupos histológicos fue mayor que el reportado en el estudio nacional de Orrego Puelles en pacientes operados en el INEN entre 1984 y 1994, siendo para el grado II (56.8 vs 46m), en el grado III (34.8 vs 16m) y en el grado IV (11.2 vs 7m). Estos resultados podrían estar en relación a una mejoría global de la sobrevida de pacientes con astrocitomas en las últimas décadas, tal como se demuestra en el estudio de Sundeep Deorah y col.¹⁰ sobre tendencia de la prevalencia y sobrevida de cáncer cerebral en Estados Unidos; a una mejor selección de pacientes o a una mejoría en el tratamiento a nivel institucional.

El resultado funcional luego de una cirugía de resección de un tumor cerebral también es un tema discutido, pues si bien la mayor parte de estudios evalúan el tratamiento en función de la sobrevida no se toma en cuenta el impacto de la cirugía sobre la función neurológica y la calidad de vida de los pacientes luego de la cirugía. En el presente estudio se evaluó, aunque en forma limitada, el resultado funcional, mediante la valoración de la escala de Karnofsky al momento del alta, encontrándose que los pacientes con mejor estado funcional al momento del alta (Karnofsky >70) fueron los pacientes con resección total radical (aprox 90% del total), lo cual sugiere que una resección más extensa no afectó significativamente la función, pero sí tuvo un efecto positivo sobre la sobrevida. Se encontró además, que el grupo histológico con mejor resultado funcional fue el de astrocitoma de grado II (85%) y el de peor resultado funcional fue el de astrocitoma grado IV. Cabe destacar sin embargo, que se requiere

estudios adicionales con muestras de mayor tamaño que permitan realizar comparaciones entre subgrupos de pacientes, y el uso de otros indicadores de calidad de vida para poder llegar a resultados más concluyentes respecto al pronóstico funcional de los pacientes operados por astrocitomas cerebrales.

ASTROCITOMAS GRADO II

La sobrevida de los pacientes con astrocitomas grado II depende de varios factores pronósticos, como la edad, la condición neurológica previa, la epilepsia como único síntoma y el grado de resección quirúrgica, lo cual ha sido demostrado en diversos estudios clínicos^{12,13,14,15,18,19}. La edad y la epilepsia como único síntoma han sido 2 de los factores más fuertemente asociados con un buen pronóstico.

En el presente estudio se ha establecido 3 **grupos pronósticos**, en base a la unión de varios factores clínicos con la finalidad poder predecir que subgrupo tiene la mejor o peor sobrevida luego de la cirugía. Así el grupo de bajo riesgo incluye a los pacientes con los mejores factores (edad menor de 40 y epilepsia como único síntoma), mientras que el de alto riesgo tienen los 2 factores negativos (edad mayor de 40 y déficit neurológico focal además de epilepsia), siendo el de mediano riesgo una combinación de ambos, tal como se describió previamente.

Es así como se demuestra que el grupo de *bajo riesgo* tuvo una sobrevida de 74.8 meses mayor a la del promedio para éste grupo histológico (56.7 meses) y mayor a la sobrevida de los grupos de mediano y bajo riesgo que fue de 46 y 31 meses respectivamente, siendo ésta diferencia estadísticamente significativa (sig 0.021).

Según el **tipo de tratamiento** recibido, el grupo de Cirugía + Radioterapia tuvo la mejor sobrevida (66 meses) con respecto a los grupos de Cirugía (44.8 meses) y Radioterapia sola (37.6 meses) aunque la diferencias no fueron estadísticamente significativas (Sig 0.52). Estos resultados están de acuerdo a lo que se reporta en la literatura, pues si bien algunos estudios reportaban un efecto favorable de la radioterapia, otros como el llevado a cabo por el EORTC no encontró una relación dosis respuesta de la radioterapia en éste grupo histológico.²⁰ La menor sobrevida del grupo de Cirugía + Radioterapia + Quimioterapia con respecto al de Cirugía + Radioterapia, se debe probablemente a un número reducido de pacientes así como a un periodo de seguimiento corto puesto que en la curva de sobrevida se aprecia una mayor sobrevida inicial con respecto a los demás grupos (que luego cae bruscamente), lo cual puede estar en relación al efecto beneficioso de la quimioterapia en un subgrupo de astrocitomas grado II, según lo muestran algunos estudios.^{15,21}

Al evaluar la sobrevida, según **extensión de la cirugía** se evidencia que la mayor sobrevida se obtiene en el grupo de resección total, cuya sobrevida (66 meses) es mayor a la del promedio (56 meses) y a la de los grupos de resección parcial (21 meses) y sólo biopsia (39 meses) siendo la diferencia estadísticamente significativa (Sig 0.015), lo cual coincide con lo reportado en la literatura de una mejor sobrevida cuando la resección es total radical lo cual fue posible sin afectar considerablemente la función neurológica.

ASTROCITOMAS GRADO III

Diversos factores pronósticos afectan la sobrevida de los pacientes con Astrocitomas grado III, éstos incluyen la edad, el estado neurológico previo, el volumen tumoral, así como algunas variables relacionadas al tratamiento como el momento de la cirugía, la extensión de la resección, el volumen postoperatorio del tumor, el uso de la radioterapia y la administración de quimioterapia.^{9,22,23,24}

De todas estas variables solo la edad, el estado neurológico previo y el volumen tumoral son variables que se pueden conocer antes de una intervención quirúrgica y por lo tanto nos permiten predecir la sobrevida del paciente antes de la cirugía. Por éste motivo, y en base a su importancia reportada en estudios clínicos y a su facilidad de medición por ser variables clínicas se ha tomado a la edad y el estado neurológico previo (escala de Karnofsky) como base para clasificar a los pacientes con astrocitomas grado III en 3 **grupos de riesgo**: Alto, mediano y bajo riesgo. (como se detalló previamente)

Así, en el presente estudio, se encontró que el grupo de bajo riesgo tuvo la mejor sobrevida (46.7 meses), siendo mayor a la sobrevida promedio que fue de 34.8 meses, y mucho mayor que la sobrevida de los grupos de mediano (28.1 meses) y bajo riesgo (8.5 meses). Lo cual demuestra una relación inversa entre grupo pronóstico y sobrevida, así como la gran importancia que tienen la edad y el estado neurológico previo en el pronóstico del paciente independientemente de otros factores.

Diversos estudios han demostrado que la **extensión de la cirugía** es el factor pronóstico más poderoso y la dosis total de radioterapia es el segundo factor pronóstico más importante.^{9,24,25} Los gliomas malignos a menudo se extienden microscópicamente más allá de los márgenes macroscópicos tal como se aprecia en imágenes de RMN o TAC.²⁷ Por lo tanto es difícil de reseccionar células malignas microscópicas que invaden tejido periférico alrededor del tumor. Por otro lado, es difícil eliminar tumor macroscópico usando radioterapia sola. Parece ser por lo tanto, que el rol de la cirugía es remover la masa tumoral, y que el rol de la radioterapia es eliminar las células malignas microscópicas residuales. Por lo tanto la cirugía y la radioterapia parecen tener roles distintos,

siendo ambas modalidades esenciales para el tratamiento de los astrocitomas grado III.^{9,26}

El presente estudio coincide con los hallazgos reportados en la literatura, pues al comparar grupos de pacientes operados de astrocitomas grado III según **tipo de tratamiento**, se encontró que el grupo con mejor sobrevida fue el de cirugía + radioterapia (39.5 meses) con respecto al de cirugía sola (6.5 meses) con una clara diferencia significativa. Llama la atención sin embargo, que el grupo de cirugía + radioterapia + quimioterapia tenga menor sobrevida (29.3 meses), aunque la diferencia no fue significativa y podría deberse a una muestra demasiado pequeña o a un sesgo en la selección de pacientes.

Asimismo, al evaluar extensión de la cirugía, se demuestra también una clara diferencia entre los grupos de resección total radical (46.2 meses) y resección parcial (13.9 meses), en concordancia con los hallazgos encontrados en otros estudios, y que muestra el gran impacto de la resección total radical en la sobrevida de los pacientes con astrocitomas grado III.^{9,28}

ASTROCITOMAS GRADO IV

El astrocitoma grado IV (Glioblastoma Multiforme) es una de las neoplasias malignas más devastadoras que existen, destruyen la función cognitiva de las personas, la personalidad y conduce finalmente a la muerte. A pesar de que se ha hecho grandes esfuerzos por optimizar el tratamiento, el pronóstico después de terapia estándar sigue siendo sombrío. Tal como se demostró en un análisis particional del estudio del RTOG (Radioterapy Oncology Group), donde los principales factores pronósticos fueron la edad y el estado funcional representado por la escala de Karnofsky²⁹, mientras que otros factores tuvieron menor importancia^{30,31,32}. En base a ello se estableció en el presente estudio 3 grupos pronósticos: Bajo, mediano y alto riesgo; así el de bajo riesgo incluía los factores más favorables (edad < de 60 y Karnofsky > 70), y el de alto riesgo los factores más desfavorables (edad > de 60 y Karnofsky < 70), mientras que el de mediano riesgo tenía una combinación de ambos, tal como se detalló previamente.

En el estudio se encontró que la sobrevida global de los grupos de bajo y mediano riesgo fue similar (12.3 meses) con una clara diferencia (sig: 0.04) con respecto al grupo de alto riesgo (6.1 meses) el cual podría ser tributario sólo de tratamiento conservador (no quirúrgico) dada su alta morbimortalidad y pronóstico sombrío en el corto plazo.

Los Glioblastomas multiformes son tumores biológicamente agresivos que presentan desafíos únicos en su tratamiento debido a las siguientes características: Su localización cerebral, su resistencia intrínseca a la terapia

convencional, la limitada capacidad de reparación del tejido cerebral, la extensión de las células malignas en el parénquima cerebral, la barrera hematoencefálica que hace difícil la penetración de medicamentos antineoplásicos, la extravasación de líquido por los capilares tumorales con el edema peritumoral resultante e hipertensión endocraneal y la neurotoxicidad de los tratamientos dirigidos a los gliomas.³³

Basado en los estudios iniciales de la BTSG (Brain Tumour Study Group) y la RTOG (Radioterapy Oncology Group)^{34,35} el tratamiento de los Glioblastomas multiformes de diagnóstico reciente ha evolucionado hasta comprender la **máxima extensión de resección** segura, **radioterapia externa** fraccionada (según la RTOG), y la administración de **quimioterapia** alquilante (temozolamida o nitrosureas). El valor de la resección completa o casi total continua en debate, principalmente debido a que no existen ensayos prospectivos que evalúen la extensión de la resección como una medida de pronóstico primario. Un único metaanálisis, múltiples estudios retrospectivos de instituciones únicas, y datos del BTSG, apoyan el valor de la resección de un volumen tumoral extenso.^{36,37,38,39,40} En el presente estudio también se demostró una mejor sobrevida (estadísticamente significativa sig 0.01) de los pacientes con resección total radical respecto a los grupos de resección parcial y sólo biopsia (13.5 comparada con 7.9 y 5.3 meses respectivamente), sin diferencia entre éstos últimos 2 grupos. (**Tabla 11 y Fig 11**)

Al comparar los pacientes operados de glioblastoma multiforme según tipo de tratamiento, se encontró que el grupo con mejor sobrevida fue el de cirugía + radioterapia (12.9 meses) comparado con el de sólo cirugía (6.1 meses) con una diferencia estadísticamente significativa (sig 0.007) (**Tabla Nro 10**). La sobrevida en el grupo de cirugía + radioterapia + quimioterapia fue casi similar al de cirugía + radioterapia (12.2 meses) aunque al analizar la curva de sobrevida se aprecia una tendencia inicial de mejor sobrevida con respecto a los demás grupos (**Fig Nro 10**), que luego cae llegando a ser similar a la del grupo de cirugía + radioterapia probablemente por la poca cantidad de pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante debido a que inicialmente, según protocolo de institucional del servicio de Oncología, sólo se consideraban tributarios de temozolamida los pacientes con Glioblastoma recidivado.

El valor de la quimioterapia adyuvante fue inicialmente controversial a pesar de que algunos metaanálisis demostraron una mejoría en la sobrevida aunque con un beneficio modesto (6 y 5% de mejoría en las tasas de sobrevida a 1 y 2 años respectivamente)^{41,42}. Sin embargo en el 2006, y a partir de datos del Glioma Outcomes Project (un proyecto que incluyó a 560 pacientes con GBM nuevos, con 58 hospitales involucrados)^{36,38}, Stupp et al publicaron reportes que sustancialmente cambiaron el tratamiento de los GBM. Estos estudios demostraron un claro beneficio de la quimioterapia (con temozolamida) como tratamiento inicial en los GBM, mostraron una mejoría de la sobrevida global

(14.6 comparada con 12 meses), y en la supervivencia a los 2 años (27% comparada con 10%)^{43,44} entre quienes recibieron o no temozolamida respectivamente. En consecuencia, éste régimen de tratamiento (temozolamida conjuntamente con radioterapia seguido de 6 ciclos mensuales de temozolamida) ha llegado a ser el nuevo estándar de tratamiento en pacientes con glioblastoma multiforme de diagnóstico reciente.

VI. CONCLUSIONES

La **sobrevida global** de los pacientes operados de astrocitomas estuvo en relación inversa al *tipo histológico*, siendo para el astrocitoma grado I de 68.0 meses, para el astrocitoma grado II de 56.7 meses, para el astrocitoma grado III de 34.8 meses y para el astrocitoma grado IV de 11.2 meses.

El resultado funcional de los pacientes operados de astrocitomas, evaluada según la escala de Karnofsky al momento del alta, fue ligeramente mejor en el grupo de pacientes con resección total radical (90% con Karnofsky >70) según tipo de tratamiento, y en el grupo de astrocitomas grado II (85% con Karnofsky >70) según tipo histológico.

En pacientes operados de **Astrocitomas grado II**, es posible predecir la sobrevida promedio antes de la cirugía según su grupo de pronóstico clínico, siendo el de mayor sobrevida el grupo pronóstico de bajo riesgo (74.8 meses), seguido por el de mediano riesgo (46.0 meses), y el de menor sobrevida el grupo de alto riesgo (31 meses).

En pacientes operados de Astrocitomas grado II, el tipo de tratamiento tuvo un impacto significativo en la sobrevida, siendo el de mayor sobrevida el grupo de cirugía + radioterapia (66.2 meses), seguido por el de cirugía sola (44.8 meses) y el de menor sobrevida el de radioterapia sola (37.6 meses).

En pacientes operados de Astrocitomas grado II, la extensión de la cirugía tuvo un notable impacto en la sobrevida, siendo el de mayor sobrevida el grupo de resección total (68.7 meses), seguido por el de biopsia sola (39.1 meses) y el de menor sobrevida el grupo de resección parcial (21.0 meses).

La sobrevida de los pacientes operados de **Astrocitomas anaplásicos (grado III)**, varía según su grupo de pronóstico clínico siendo posible predecirla antes de la cirugía. En el estudio, el grupo con mayor sobrevida fue el grupo de bajo riesgo (46.7 meses), seguido por el de mediano riesgo (28.1 meses), y el de menor sobrevida fue el de alto riesgo (8.5 meses).

La sobrevida de los pacientes operados de Astrocitomas anaplásicos (grado III), depende en gran medida del tipo de tratamiento complementario con radioterapia (o quimioterapia), así, el grupo con mayor sobrevida fue el de cirugía + radioterapia (39.5 meses), seguido por el de cirugía + radioterapia + quimioterapia (29.3 meses) y el de menor sobrevida el de cirugía sola (6.5 meses).

La sobrevida de los pacientes operados de Astrocitomas anaplásicos (grado III), varió significativamente según la extensión de la cirugía, siendo el grupo de resección total el de mayor sobrevida (46.2 meses), y el grupo de resección parcial el de menor sobrevida (13.9 meses)

Los pacientes operados de **Astrocitomas grado IV**, tienen diferente sobrevida según su grupo de pronóstico clínico, siendo el de mayor sobrevida el grupo de bajo riesgo (12.3 meses), seguido por el de mediano riesgo (12.3 meses), y el de menor sobrevida el grupo de alto riesgo (6.1 meses).

En pacientes operados de Astrocitomas grado IV, el tipo de tratamiento tuvo un notable impacto en la sobrevida, siendo el de mayor sobrevida el grupo que recibió cirugía + radioterapia (12.9 meses), seguido por el de cirugía + radioterapia + quimioterapia (12.2 meses) y el de menor sobrevida el grupo de cirugía sola (6.1 meses).

En pacientes operados de Astrocitomas grado IV, la extensión de la cirugía también tuvo un impacto significativo en la sobrevida, siendo el grupo con mayor sobrevida el grupo de resección total (13.5 meses), seguido por el de resección parcial (7.9 meses) y el de biopsia (5.3 meses)

VII. RECOMENDACIONES

1. Se recomienda clasificar a los Astrocitomas de cualquier grado histológico, según grupos de pronóstico clínico (bajo, mediano y alto riesgo) antes de la cirugía para tener una mejor apreciación de la expectativa de vida del paciente.
2. Es necesario, una correcta clasificación histológica de los Astrocitomas según parámetros estándares de la OMS, en I, II, III y IV, para una adecuada evaluación de la sobrevida de los pacientes.
3. Se recomienda la realización de estudios posteriores sobre sobrevida de pacientes operados de astrocitomas que sean comparados con el estudio actual, para así valorar el progreso en el tratamiento por la implementación de nuevas técnicas quirúrgicas o protocolos de manejo multidisciplinario.
4. Es necesario contar con una base de datos de pacientes operados de astrocitomas la cual debe ser actualizada anualmente, para así poder realizar un seguimiento óptimo de los pacientes y conocer su sobrevida.
5. Se recomienda realizar estudios adicionales con muestras de mayor tamaño que permitan realizar comparaciones entre subgrupos de pacientes, y el uso de otros indicadores de calidad de vida para una mejor evaluación del pronóstico funcional de los pacientes operados por astrocitomas cerebrales.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Central Brain Tumor Registry of the United States [<http://www.CBTRUS.org>]
2. Rosalía Souto del Bosque, Salvador Aguilar Nieto, Adela Poitevin Chacón, Laura Suchil Bernal, Luis Dávila Maldonado, Miguel Ángel Celis López, Aída Mota García, Ernesto Gómez González. Astrocitomas cerebrales. Factores pronósticos en una serie de pacientes tratados en México. **Revista de Oncología**. Julio–Agosto 2001, Volume 3, Issue 4, pp 196-200.
3. Ohgaki, Hiroko PhD; Kleihues, Paul MD. Population-Based Studies on Incidence, Survival Rates, and Genetic Alterations in Astrocytic and Oligodendroglial Gliomas. **Journal of Neuropathology and Experimental Neurology**. Vol 64(6), Jun 2005, pp
4. Lin CL, Lieu AS, Lee KS, Yang YH, Kuo TH, Hung MH, Loh JK, Yen CP, Chang CZ, Howng SL, Hwang SL. The conditional probabilities of survival in patients with anaplastic astrocytoma or glioblastoma multiforme. **Surg Neurol**. 2003 Nov;60(5):402-6; discussion 406.
5. Pignatti F, van den Bent M, Curran D, et al. Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma. **J Clinical Oncology** 2002; 20:2076-2084.
6. MLC van Veelen, C J J Avezaat, J M Kros, W van Putten, Ch Vecht. Supratentorial low grade astrocytoma: prognostic factors, dedifferentiation, and the issue of early versus late surgery. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** 1998;64:581–587
7. Orrego Puelles, José Enrique; Heinicke Yañez, Hugo Ricardo; Landa Cannon, Rodolfo. Manejo quirúrgico de los tumores intracraneales en el INEN: 1984-1993 / Surgical management of the intracranial tumors in the INEN: 1984-1993. **Acta cancerol**;24(3):27-30, sept. 1994.
8. Efficacy and Toxicity of Postoperative Temozolomide Radiochemotherapy in Malignant Glioma. Martin Kocher, Sabine Kunze, Hans-Theodor Eich, Robert Semrau, Rolf-Peter Müller. **Strahlenther Onkol** 2005 · No. 3
9. Takuma Nomiya, M.D., PH.D., Kenji Nemoto, M.D., PH.D., Toshihiro Kumabe, M.D., PH.D., Yoshihiro Takai, M.D., PH.D., and Shogo Yamada, M.D., PH.D.. Prognostic significance of surgery and radiation therapy in cases of anaplastic astrocytoma: retrospective analysis of 170 cases. **J Neurosurg** 106:575–581, 2007.

10. Sundeep Deorah, M.A., Charles F. Lynch, M.D., Ph.D., Zita A. Sibenaller, Ph.D., Timothy C. Ryken, M.D. Trends in brain cancer incidence and survival in the United States: Surveillance, Epidemiology, and End Results Program, 1973 to 2001. **Neurosurg Focus** 20 (4):E1, 2006.
11. Laws ER, Taylor WF, Clifton MB, *et al.* Neurosurgical management of low-grade astrocytoma of the cerebral hemispheres. **J Neurosurg** 1984;**61**:665–73.
12. North CA, North RB, Epstein JA, *et al.* Low-grade cerebral astrocytomas. Survival and quality of survival after radiation therapy. **Cancer** 1990;**66**:6–14.
13. Sofietti R, Chio A, Giordana MT, *et al.* Prognostic factors in well differentiated cerebral astrocytomas in the adult. **Neurosurgery** 1989;**24**:686–92.
14. Medbery CA, Straus KL, Steinberg SM, *et al.* Low-grade astrocytomas: treatment results and prognostic variables. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1988;**15**:837–41.
15. Piepmeier JM. Observations on the current treatment of low-grade astrocytic tumors of the cerebral hemispheres. **J Neurosurg** 1987;**67**:177–81.
16. Miralbell R, Balart J, Matias-Guiu X, *et al.* Radiotherapy for supratentorial low-grade gliomas: results and prognostic factors with special focus on tumour volume parameters. **Radiother Oncol** 1993;**27**:112–6.
17. Janny P, Cure H, Mohr M, *et al.* Low grade supratentorial astrocytomas; management and prognostic factors. **Cancer** 1994;**73**:1937–45.
18. Smith DF, Hutton JL, Sandeman D, *et al.* The prognosis of primary intracerebral tumours presenting with epilepsy: the outcome of medical and surgical management. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** 1991;**54**:915–20.
19. Recht LD, Lew R, Smith TW. Suspected low-grade glioma: is deferring treatment safe? **Ann Neurol** 1992;**31**:431–6.
20. Karim A, Maat B, Hatlevoli R, *et al.* A randomized trial on dose response in radiation therapy of low-grade cerebral glioma: European organization for research and treatment of cancer (EORTC) study 22844. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1996;**36**:549–56.
21. J. A. Pace, A. Vidiri, E. Galiè1, M. Carosi, S. Telera1, A. M. Cianciulli4, P. Canalini, D. Giannarelli5, B. Jandolo1 & C. M. Carapella1. Temozolomide chemotherapy for progressive low-grade glioma: clinical benefits and radiological response. **Annals of Oncology** 14: 1722–1726, 2003.
22. J Tortosa A, Vinolas N, Villa S, Verger E, Gil JM, Brell M, *et al.* Prognostic implication of clinical, radiologic, and pathologic features in patients with anaplastic gliomas. **Cancer** **97**:1063–1071, 2003.

23. Campbell, Jeffrey W. M.D.; Pollack, Ian F. M.D.; Martínez, A. Julio M.D.; Shultz, Barbara R.N., High-grade Astrocytomas in Children: Radiologically Complete Resection Is Associated with an Excellent Long-term Prognosis. **Neurosurgery** Volume 38(2), February 1996, pp 258-264.
24. Werner-Wasik M, Scott CB, Nelson DF, Gaspar LE, Murray KJ, Fischbach JA, et al: Final report of a phase I/II trial of hyperfractionated and accelerated hyperfractionated radiation therapy with carmustine for adults with supratentorial malignant gliomas. Radiation Therapy Oncology Group Study 83-02. **Cancer** **77**: 1535-1543, 1996.
25. Shibamoto Y, Yamashita J, Takahashi M, Abe M: Intraoperative radiation therapy for brain tumors with emphasis on retreatment for recurrence following full-dose external beam irradiation. **Am J Clin Oncol** **17**:396-399, 1994.
26. Levin VA, Yung WK, Bruner J, Kyritsis A, Leeds N, Gleason MJ, et al: Phase II study of accelerated fractionation radiation therapy with carboplatin followed by PCV chemotherapy for the treatment of anaplastic gliomas. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** **53**: 58-66, 2002.
27. Nagashima G, Suzuki R, Hokaku H, Takahashi M, Miyo T, Asai J, et al: Graphic analysis of microscopic tumor cell infiltration, proliferative potential, and vascular endothelial growth factor expression in an autopsy brain with glioblastoma. **Surg Neurol** **51**: 292-299, 1999.
28. 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** **26**:239-244, 1993
29. Curran WJ, Scott CB, Horton J, et al. Recursive partitioning analysis of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group malignant glioma trials. **J Natl Cancer Inst** 1993;85:704-10.
30. Heesters M, Molenaar W, Go GK. Radiotherapy in supratentorial gliomas. A study of 821 cases. **Strahlenther Onkol** 2003;179:606-14.
31. Hulshof MC, Koot RW, Schimmel EC, et al. Prognostic factors in glioblastoma multiforme. 10 years experience of a single institution. **Strahlenther Onkol** 2001;177:283-90.
32. Lutterbach J, Sauerbrei W, Guttenberger R. Multivariate analysis of prognostic factors in patients with glioblastoma. **Strahlenther Onkol** 2003;179: 8-15.
33. Marc C. Chamberlain, M.D Treatment options for glioblastoma. **Neurosurg Focus** **20** (4):E19, 2006.

34. Walker MD, Alexander E, Hunt WE, et al: Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. A cooperative clinical trial. **J Neurosurg** **49**:333–343, 1978.
35. Walker MD, Green SB, Byar DP, et al: Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant gliomas after surgery. **N Engl J Med** **303**:1323–1329, 1980.
36. Chang SM, Parney IF, Huang W, et al: Patterns of care for adults with newly diagnosed malignant glioma. **JAMA** **293**:557–564, 2005.
37. Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR, et al: A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. **J Neurosurg** **95**:190–198, 2001.
38. Laws ER, Parney IF, Huang W, et al: Survival following surgery and prognostic factors for recently diagnosed malignant glioma: data from the Glioma Outcomes Project. **J Neurosurg** **99**:467–473, 2003.
39. Shinoda J, Sakai N, Murase S, et al: Selection of eligible patients with supratentorial glioblastoma multiforme for gross total resection. **J Neurooncol** **52**:161–171, 2001.
40. Simpson JR, Horton J, Scott C, 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 Rad Oncol Biol Phys** **26**:239–244, 1993
41. Fine HA, Dear KBG, Loeffler JS, et al: Meta-analysis of radiation therapy with and without adjuvant chemotherapy for malignant gliomas in adults. **Cancer** **71**:2585–2597, 1993.
42. Stewart LA: Glioma Meta-analysis Trialists (GMT) Group: Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual data from 12 randomised trials. **Lancet** **359**:1011–1018, 2002.
43. Stupp R, Dietrich PY, Ostermann Kraljevic S, et al: Promising survival for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme treated with concomitant radiation plus temozolomide followed by adjuvant temozolomide. **J Clin Oncol** **20**:1375–1382, 2002.
44. Stupp R, Mason WP, van den Bent M, et al: Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. **N Engl J Med** **352**:987–996, 2005.
45. Kathryn A. Carson, Stuart A. Grossman, Joy D. Fisher, Edward G. Shaw. Prognostic Factors for Survival in Adult Patients With Recurrent Glioma Enrolled Onto the New Approaches to Brain Tumor Therapy CNS Consortium Phase I and II Clinical Trials. **Journal of Clinical Oncology**, Vol 25, No 18 (June 20), 2007: pp. 2601-2606.

ANEXO

FORMULARIO AD HOC

1. Paciente :

2. Teléfono: Dirección:

FILIACION

3. EDAD (a)

4. SEXO	
m	
f	

5. T. ENF (m)

SIGNOS Y SINTOMAS	
6:.....	
7:.....	
8:.....	
.....	

9. FUNCION PREQx (karnosfky)	
100	
90	
80	
70	
60	
50	
40	
30	
20	
10	

10. DEFICIT FOCAL	
Si	
No	

11. GRUPO PRONOSTICO	
Bajo Riesgo	
Mediano Riesgo	
Alto Riesgo	

DIAGNOSTICO

12. LOCALIZACION	13.LADO
1. Frontal	
2. Parietal	
3. Temporal	
4. Occipital	
5. Front-Pariet	
6. Front-Temp	
7. Pariet-Temp	
8. Pariet-Occip	
9. Temp-Occip	
10. T-P-O	
11. F-T-P	
12. Talamo-NB	

14. GRADO HISTOLOGICO	
I Pilocit, xantoast	
II Fibrilar	
III Anaplasico	
IV Glioblastoma	
Otros	

TRATAMIENTO

15. FECHA	16. Cirujano
1.....	
2.....	

17. TIPO DE TRATAM	
Cirugia	
Radioterapia	
Cirug + Radiot	
Cirug + Rad + Quim	

18. RADIOT O QUIMIOT		
	FECHA	Dosis/Tipo
Radio		
Quimio		

19. EXTENSION DE CIR	
Total amplia (>75%)	
Parcial (<75%)	
Biopsia (<10%)	

ESTANCIA HOSPIT	
20. Total	
21. Pre Qx	
22. PostQx	

23. FUNCION al ALTA (karnosfky)	
100	
90	
80	
70	
60	
50	
40	
30	
20	
10	
0	

COMPLICACIONES	
24:	
25:	

SEGUIMIENTO

26. SOBREVIDA TOTAL	
Si	Fecha actual.....
No	Fecha fallec.....

27. SOBREVIDA LIBRE DE ENF	

28. FUNCION ACTUAL (karnosfky)	
100	
90	
80	
70	
60	
50	
40	
30	
20	
10	
0	