

FACTORES RELACIONADOS CON LA SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON GLIOBLASTOMA MULTIFORME

Trabajo Fin de Master: Iniciación a la investigación en medicina. Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza.

Alumno: Jose Antonio Crespo Burillo

Tutor: Jose Ramón Ara Callizo

Fecha: 22/06/2012

ÍNDICE

- **RESUMEN** p. 3
- **INTRODUCCIÓN** pp. 4-8
 - Importancia del tratamiento quirúrgico pp. 4-5
 - Importancia de la radioterapia pp. 5-6
 - Importancia del protocolo Stupp pp. 6
 - Importancia del tratamiento con carmustina pp. 7
 - Glioblastoma multiforme en pacientes ancianos pp. 7-8
 - Objetivos pp. 8
- **MATERIAL Y MÉTODOS** pp. 9-11
- **RESULTADOS** pp. 12-26
 - Supervivencia según factores clínico-radiológicas pp. 14-17
 - Supervivencia según tratamiento empleado pp. 18-25
 - Análisis multivariante de supervivencia pp. 25-26
- **DISCUSIÓN** pp. 27-30
- **CONCLUSIONES** p. 31
- **BIBLIOGRAFÍA** pp. 32-35

RESUMEN

Introducción: Nuestro objetivo es conocer la influencia de la cirugía, de los implantes de carmustina, de la radioterapia y de la aplicación del protocolo Stupp sobre la supervivencia de los pacientes con GBM y los factores que determinan la aplicación de las diferentes pautas de tratamiento y la influencia de éstos en la supervivencia.

Materiales y métodos : Estudio observacional, analítico, unicéntrico, de cohortes retrospectivos. Se obtuvo información a partir de las historias clínicas de los 72 pacientes con el diagnóstico histológico de GBM cerebral de origen primario realizado durante el trienio 2008-2010 en el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.

Resultados: La supervivencia global mediana fue de 8 meses, sobreviviendo el 10% de los pacientes más de 2 años. El menor número de lesiones, la puntuación en la escala de Karnofsky mayor de 50 al mes de la cirugía, el tratamiento con resección quirúrgica, la radioterapia y la aplicación del protocolo Stupp produjeron un aumento significativo de la supervivencia en el análisis univariante. La edad, sexo y la aplicación de carmustina no modificaron el pronóstico de los pacientes. Tan sólo la RT se mostró como factor pronóstico independiente en el análisis multivariante.

Conclusión: Nuestros resultados en cuanto a supervivencia fueron similares a los descritos en la literatura.

INTRODUCCIÓN:

El glioblastoma multiforme (GBM) es el tumor primario cerebral más frecuente y letal en adultos. Su incidencia se estima en 2-3 casos por 100.000 habitantes y año. Aunque puede aparecer a cualquier edad, es más frecuente en la sexta y séptima décadas de la vida, afectando con mayor frecuencia a hombres¹.

Corresponde a un tumor de grado IV de la clasificación WHO (World Health Organization). Según su forma de presentación y morfología de base pueden distinguirse 2 subtipos¹⁻⁴:

- Glioblastoma de origen primario cuando no hay historia clínica de otro astrocitoma maligno de menor grado.
- Glioblastoma secundario, cuando aparece como consecuencia de la progresión de otro astrocitoma de menor grado.

La supervivencia media es de unos 10-12 meses y menos del 30% de los pacientes siguen vivos a los 2 años del diagnóstico⁵. La supervivencia está muy influenciada por factores pronósticos como la edad o el estado funcional del paciente⁶. Estos factores probablemente afectan la decisión y modalidad de tratamiento ofrecida al paciente, que habitualmente consiste en cirugía seguido de radioterapia (RT) con temozolamida concomitante y adyuvante.

Importancia del tratamiento quirúrgico:

La posibilidad exéresis quirúrgica y el grado en el que se realiza son factores relevantes en la supervivencia del GBM^{7,8}.

La resección quirúrgica con carácter curativo es imposible en este tipo de tumor. Prueba de ello son algunos trabajos publicados en la década de los años 30 en la que se sometía a estos pacientes a hemisferectomías, consiguiendo una supervivencia media inferior a los 2 años⁹⁻¹¹.

La cirugía mejora el efecto masa y la obstrucción de la libre circulación del líquido cefalorraquídeo producido por el tumor. Todo ello contribuye a mejorar los síntomas como la cefalea, las náuseas, los vómitos y el malestar general secundarios a la hipertensión intracranal¹². Además, al aliviar la compresión local puede incluso revertir déficits focales neurológicos¹³.

Se ha observado en diferentes estudios que la cirugía prolonga la supervivencia de los pacientes con GBM con respecto aquellos pacientes a los que sólo se les somete a biopsia^{14,15}. Sin embargo, la extensión que requiere la resección para obtener resultados significativos se encuentra todavía a debate. Lacroix et al. utilizando como técnica de estudio la RMN con volumetría para cuantificar el grado de resección, observó que la supervivencia era significativamente mayor cuando se conseguía una resección mayor del 98% del tumor, con una supervivencia mediana de 13 meses comparada con la de 8,8 meses del grupo que presentaba una resección menor⁷. En este estudio se analizaban de forma retrospectiva a 416 pacientes, 233 de ellos con diagnóstico reciente de GBM y el resto con GBM recidivado. Al analizar el subgrupo de reciente diagnóstico, debido al reducido número de pacientes, no se pudieron obtener resultados significativos.

En un estudio más reciente, se analizaron de forma retrospectiva a 500 pacientes con diagnóstico reciente de GBM. Todos ellos fueron sometidos tras la cirugía a tratamiento estándar con radioterapia y quimioterapia. La supervivencia empezaba a aumentar de forma significativa con resecciones mayores del 78% del volumen tumoral total observadas en la RMN. A medida que el porcentaje de resección aumentaba la supervivencia era mayor, obteniéndose una supervivencia mediana de 12,5 meses cuando la resección era del 78% hasta 16 meses cuando era del 100%¹⁶.

Importancia de la Radioterapia:

El actual tratamiento adyuvante del GBM incluye la aplicación de implantes de carmustina en el lecho quirúrgico, la radioterapia externa convencional y la administración de un agente alquilante, como la temozolamida concomitante y/o adyuvante¹⁷.

La radioterapia (RT) es fundamental en el tratamiento del GBM. En un estudio publicado en 2007 con pacientes ancianos operados se observó como la supervivencia mediana aumentaba en 12,2 semanas y se producía una disminución relativa del riesgo de fallecimiento del 53% a las 21 semanas de seguimiento en el grupo que recibía la RT en las primeras 4 semanas tras ser intervenidos con respecto a los que sólo recibían tratamiento paliativo¹⁸.

Un aspecto a debate del tratamiento con RT es el efecto del retraso en el inicio de la misma tras la cirugía^{19,20}. Es probable que un retraso de hasta 6 semanas no tenga repercusión en la supervivencia¹⁹.

Importancia del protocolo Stupp:

Las guías actuales de tratamiento se basan en los resultados de un estudio multicéntrico de fase III publicado en 2005, en el que se incluían a pacientes de entre 18-70 años con el diagnóstico de glioblastoma multiforme de reciente diagnóstico, que eran estratificados en base a su estado funcional, historia de cirugía citorreductora y centro de tratamiento. Con independencia de la intervención quirúrgica practicada, el grupo de pacientes que tras un tratamiento radioterápico de 60 Cy en 6 semanas recibía de forma concomitante 75 mg/m² diarios de temozolamida seguidos a las 4 semanas de temozolamida 150-200mg/m² durante 5 días cada 28 días durante 6 ciclos presentaba una tasa de supervivencia a los 2 años del 26,5%, frente a la de un 10,4% que correspondía al grupo que sólo recibía radioterapia²¹.

Los resultados finales de este estudio fueron publicados en 2009. A los 5 años de seguimiento, el grupo que recibió temozolamida presentaba una tasa de supervivencia del 9,8% frente a la del 1,9% del grupo control²².

Por lo tanto el tratamiento adyuvante estándar del GBM se basa en la aplicación de radioterapia con temozolamida concomitante seguido de temozolamida adyuvante tal y como se describe anteriormente. A este esquema terapéutico se le denomina protocolo Stupp.

Importancia del tratamiento con carmustina:

Los implantes de carmustina en el lecho quirúrgico son empleados por su acción quimioterápica local. En 2003 la FDA aprobó este tratamiento para pacientes con GBM como tratamiento adyuvante para la cirugía en combinación con la RT; tras un estudio de fase III en el que 240 pacientes con reciente diagnóstico de gliomas anaplásicos y GBM eran asignados aleatoriamente a un grupo que recibía 8 implantes de carmustina o bien a un grupo que recibía placebo²³. Estos pacientes mostraron una supervivencia mediana de 13,9 meses en comparación con los 11,6 meses del grupo placebo, sin un aumento significativo de la supervivencia a los 2 años, obteniéndose mejores resultados en pacientes con astrocitomas anaplásicos. Dentro de las complicaciones descritas se encontraban el aumento de la fuga de líquido cefalorraquídeo, producción de hipertensión intracraneal y de edema cerebral.

Al comparar este estudio con el ensayo EORTC/NCIC sobre la aplicación del protocolo Stupp^{21,22}, sólo este último ha demostrado aumentar la tasa de supervivencia a los 2-5 años. Por ello no se puede recomendar el tratamiento con carmustina en lugar de la temozolamida en pacientes con diagnóstico reciente de GBM²⁴.

La cuestión en estos momentos es conocer si los pacientes tratados con carmustina pueden recibir radioquimioterapia concomitante de forma segura. Un estudio reciente sugiere que esta pauta de tratamiento puede ser segura, obteniéndose resultados favorables en cuanto a supervivencia²⁵. Aun así son necesarios estudios prospectivos de mayor tamaño para poder recomendar ésta pauta de tratamiento.

Glioblastoma multiforme en pacientes ancianos:

Aquellos pacientes con más de 60 años parecen presentar un pronóstico más desfavorable²⁶. Esto se debería entre otros motivos a que los pacientes con GBM mayores de esta edad presentan un índice medio de proliferación celular mayor²⁷.

Debido a que los pacientes de mayor edad presentan un menor tiempo de supervivencia, algunos autores han intentado acortar el tiempo de duración del tratamiento radioterápico sin comprometer su eficacia. Roa et al, observó que el tratamiento radioterápico con 40 Gy en 15 fracciones en 3 semanas presentaba una eficacia similar al estándar²⁸, que consiste en la aplicación de 60 Gy en 30 fracciones en

6 semanas²⁹. A día de hoy parece que los pacientes mayores de 65 años se benefician de una terapia agresiva, por lo que la edad por sí misma no debería ser un factor relevante a la hora de aplicar un tratamiento³⁰.

De todos estos factores se desprende la necesidad de evaluar el manejo de los pacientes con GBM en nuestro medio y la repercusión de los diversos esquemas terapeúticos en su supervivencia.

Objetivo principal:

- Conocer la influencia de los diferentes tratamientos utilizados en nuestro medio sobre la supervivencia de los pacientes con GBM.

Objetivo secundario:

- Conocer los factores que determinan la aplicación de las diferentes pautas de tratamiento en nuestro medio y su influencia sobre la supervivencia.

MATERIAL Y METODOS:

Diseño:

Estudio observacional, analítico, unicéntrico, de cohortes retrospectivos.

Muestra:

La muestra original comprende a todos los pacientes diagnosticados histológicamente de GBM cerebral durante el trienio 2008-2010 en el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, obtenidos a partir de la base de datos del Servicio de Anatomía Patológica de dicho hospital. Se estima que la población para la que este centro era de referencia a nivel neuroquirúrgico en el año 2009 comprendía a una población de aproximadamente 1.402.292 habitantes.

Se excluyeron aquellos pacientes con GBM secundario a la progresión de un astrocitoma de menor grado y aquellos con localización extracerebral.

El tamaño muestral finalmente obtenido fue de 72 sujetos. Aquellos que fueron remitidos a otros centros para continuar con el tratamiento radioterápico y/o quimioterápico, y por lo tanto no se les pudo realizar un adecuado seguimiento, fueron excluidos del análisis de supervivencia.

Obtención de datos:

Durante el periodo comprendido entre el 1 Noviembre de 2011 y el 31 de Diciembre de 2011 se revisó de la historia clínica de cada paciente incluido en el estudio.

Aspectos éticos:

- El estudio es retrospectivo y se obtuvo la información de la historia clínica.
- La información se trató de forma anonimizada.

Variables a estudio:

- Pacientes que recibieron el protocolo Stupp: Sí/No/Desconocido.
- Grado de exéresis quirúrgica definida por el informe quirúrgico: Resección macroscópicamente completa/Resección parcial/Biopsia/Desconocido.
- Pacientes que recibieron implantes de carmustina: Sí/No/Desconocido.
- Pacientes que recibieron RT: Sí/No/Desconocido.
- Pacientes que recibieron RT pasadas 6 semanas desde la intervención quirúrgica: Sí/No/Desconocido.
- Se determinaron las siguientes variables para conocer el perfil clínico-radiológico de cada uno de los subgrupos anteriores y su influencia sobre la supervivencia:
 - Edad en el momento de la cirugía.
 - Sexo: Varón/Mujer.
 - Variables neuroradiológicas pre-cirugía: N° lesiones: Única/Múltiple (2 o más lesiones, menos de 3 lóbulos afectados) /Gliomatosis (3 o más lobulos afectados). Estructuras cerebrales afectadas: Estrictamente lobar/Otras estructuras cerebrales no lobares.
 - Karnofsky mayor de 50, aproximadamente mes de la intervención quirúrgica, definido por la situación del paciente en la primera consulta de radioterapia u oncología: Sí/No/Desconocido. Se considera que un paciente tiene una puntuación igual o menor a 50 en esta escala cuando requiere gran atención, incluso de tipo médico, estando encamado menos de 50% del día.
- Supervivencia total, según el tratamiento recibido y según factores clínico-radiológicos, en meses desde la realización de la cirugía hasta su fallecimiento: En los casos en los que no se dispuso de la fecha exacta de defunción, se

consideró la fecha de última visita como fecha del evento cuando se hacía referencia en ella a la situación terminal del paciente.

A la hora de realizar el análisis de supervivencia según las diferentes variables, se excluyeron a los sujetos con resultado “Desconocido” para dicha variable.

Estadística:

Para el tratamiento estadístico se usó el programa SSPS versión 15.0. En primer lugar se realizó un análisis descriptivo de las variables registradas. El análisis de las variables cualitativas se expresó en porcentajes, mientras que el de las variables cuantitativas se hizo en forma de medidas de tendencia central (medias) y de dispersión (Desviación típica e intervalo de confianza).

Posteriormente se procedió a realizar una análisis bivariante para aquellas variables de distribución normal mediante el test t de Student para establecer la relación entre variables cuantitativas y cualitativas dicotómicas, con el test de ANOVA cuando la variable tenga más de 2 categorías; si las variables no seguían una distribución normal emplearon los test de U de Mann-Whitney o de Kruskall Wallis respectivamente. Los test de Fisher y Chi cuadrado se utilizaron para analizar las variables categóricas en función de su naturaleza. Las curvas temporales de supervivencia se generaron mediante el método Kaplan-Meier y posteriormente se compararon mediante el estadístico log-rank test o bien mediante el método de Breslow o Tarone Ware según las características de las curvas. Aquellas variables que mostraron diferencias significativas se introdujeron junto con otros factores pronósticos ya conocidos (Grado de cirugía, edad, Karnofsky postoperatorio) en el modelo de regresión de Cox para análisis multivariante.

RESULTADOS:

Durante el periodo 2008-2010 fueron diagnosticados de glioblastoma primario cerebral en el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza 72 pacientes. 17 de ellos fueron excluidos del análisis de supervivencia por no continuar con el tratamiento adyuvante en nuestro hospital. Las características clínico-radiológicas y la aplicación de los tratamientos estándar del GBM sobre los pacientes se muestran en las tabla 1 y 2 respectivamente:

Tabla 1: Características clínico-radiológicas.

	Numero pacientes=72
Edad años	
Media	60,57
IC al 95%	58,2-62,8
Mayores de 60 años	N (%)
Sí	39 (54,2)
No	33 (45,8)
Sexo	
Varones	49 (68,1)
Mujeres	23 (31,9)
Karnofsky postquirúrgico	
Mayor 50	51 (70,8)
Igual o menor 50	13 (18,1)
Desconocido	5 (6,9)
No valorable	3 (4,2)
Localización lesión	
Lobar aislada	56 (77,8)
Afectación otras estructuras	16 (22,2)
Número de lesiones	
Única	60 (83,3)
Múltiple	9 (12,5)
Gliomatosis	3 (4,2)

Tabla 2: Tratamientos empleados sobre los pacientes con GBM.

		N=72
Cirugía		N (%)
Biopsia		28 (38,9)
Resección		44 (61,1)
Resección completa		27 (37,5)
Resección parcial		16 (22,2)
Resección desconocida		1 (1,4)
Carmustina		
Si		20 (27,8)
No		52 (72,2)
Radioterapia		
Si		49 (68,1)
No		16 (22,2)
Desconocido		7 (9,7)
Más de 6 semanas tras cirugía en recibir RT ,N=49		
Sí		22 (44,8)
No		26 (53)
Desconocido		1 (2)
Protocolo Stupp		
Sí		26 (36,1)
No		38 (52,8)
Desconocido		8 (11,1)
Tratamiento ideal		
Sí		17 (23,6)
No		48 (66,7)
Desconocido		7 (9,7)

Factores Relacionados con la supervivencia:

A) Supervivencia según factores clínico-radiológicos:

La supervivencia global media de los 55 pacientes a los que se les pudo realizar un seguimiento fue de 12,48 meses, con una mediana de 8 meses. En 24 de ellos no se pudo obtener la fecha exacta de éxodo a pesar de conocerse que habían fallecido, pero fueron considerados como fallecidos al cumplir las condiciones que se exponen en el apartado de materiales y métodos. Se realizó un seguimiento comprendido entre los 0 y 45 meses (Fig1). La proporción de pacientes que sobrevivió más de 24 meses fue del 10% (Tabla 3).

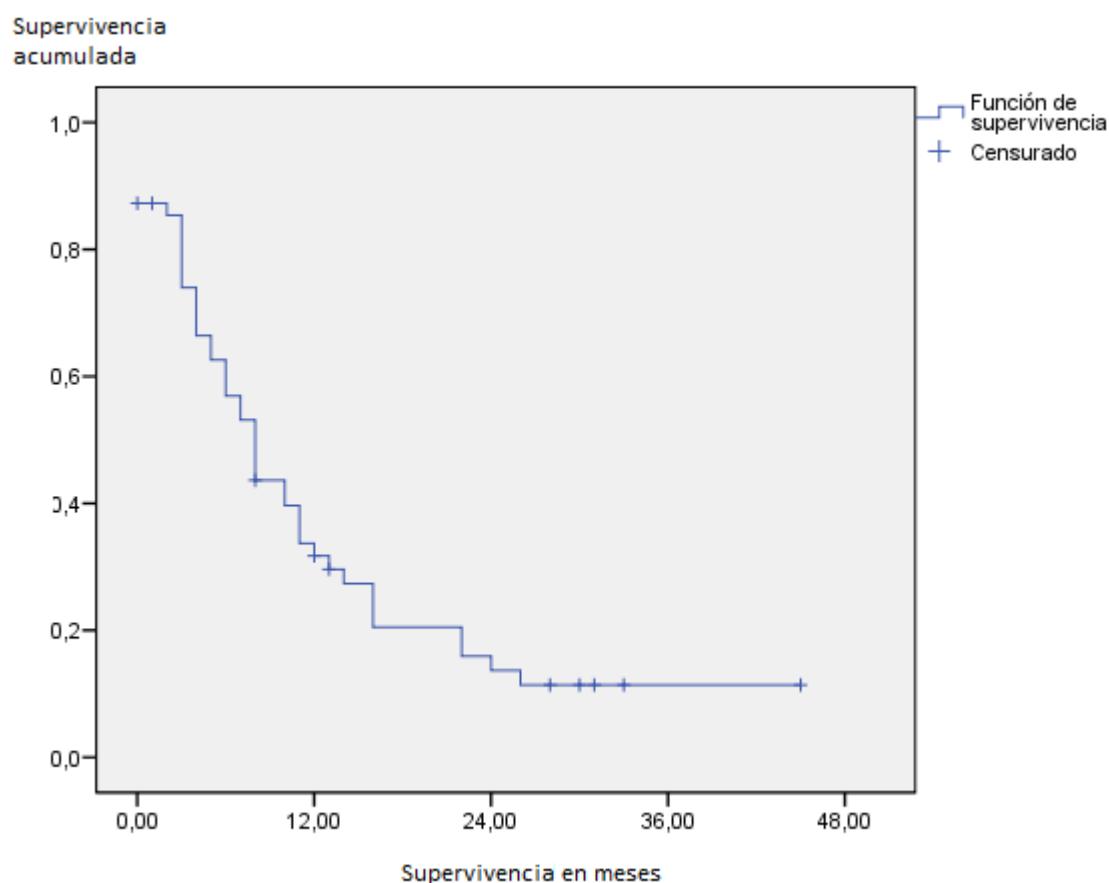


Figura 1: Curva de supervivencia global.

Tabla 3: Proporción acumulada que sobrevive al final de cada intervalo.

Supervivencia global según intervalos	Proporción acumulada que sobrevive al final de cada intervalo
0-12 meses	35%
12-24 meses	17%
24-36 meses	10%
Más de 36 meses	10%

La supervivencia mediana según las variables clínico-radiológicas en el análisis univariante fue la expuesta en las siguiente tabla (tabla 4):

Tabla 4: Supervivencia mediana según factores clínico-radiológicos.

Supervivencia mediana		
Edad		P=0,055
Mayores de 60 años	Meses (IC)	
Sí	8 (4,7)	P=0,228
No	8 (1,7)	
Sexo		
Varones	7 (2,1)	P=0,2
Mujeres	12 (3,9)	
Karnofsky postquirúrgico		
Mayor de 50	8 (3,9)	P=0,01
Menor o igual a 50	2 (6,3)	
Localización lesión		
Estrictamente lobar	8 (3,1)	P=0,116
Otras	4(3,1)	
Número de lesiones		
Única	8 (3,1)	P=0,041
Múltiple	5 (4,2)	
Gliomatosis	3 (0,6)	

La mediana de supervivencia de los varones fue de 7 meses frente a los 12 meses de las mujeres, sin embargo estos resultados no fueron significativos ($p=0,2$). La edad tampoco influyó de forma significativa sobre la supervivencia en el análisis univariado ($p=0,055$).

Cuando la lesión se localizaba a nivel lobar sin afectar a otras estructuras, la supervivencia mediana fue de 8 meses frente a una de 4 meses, sin considerarse esta diferencia como significativa ($p=0,116$).

Si la lesión era única, la mediana de supervivencia fue de 8 meses, frente a otras de 5 meses cuando era múltiple y de 3 meses cuando el paciente presentaba una gliomatosis, con $p=0,041$ (Fig 2).

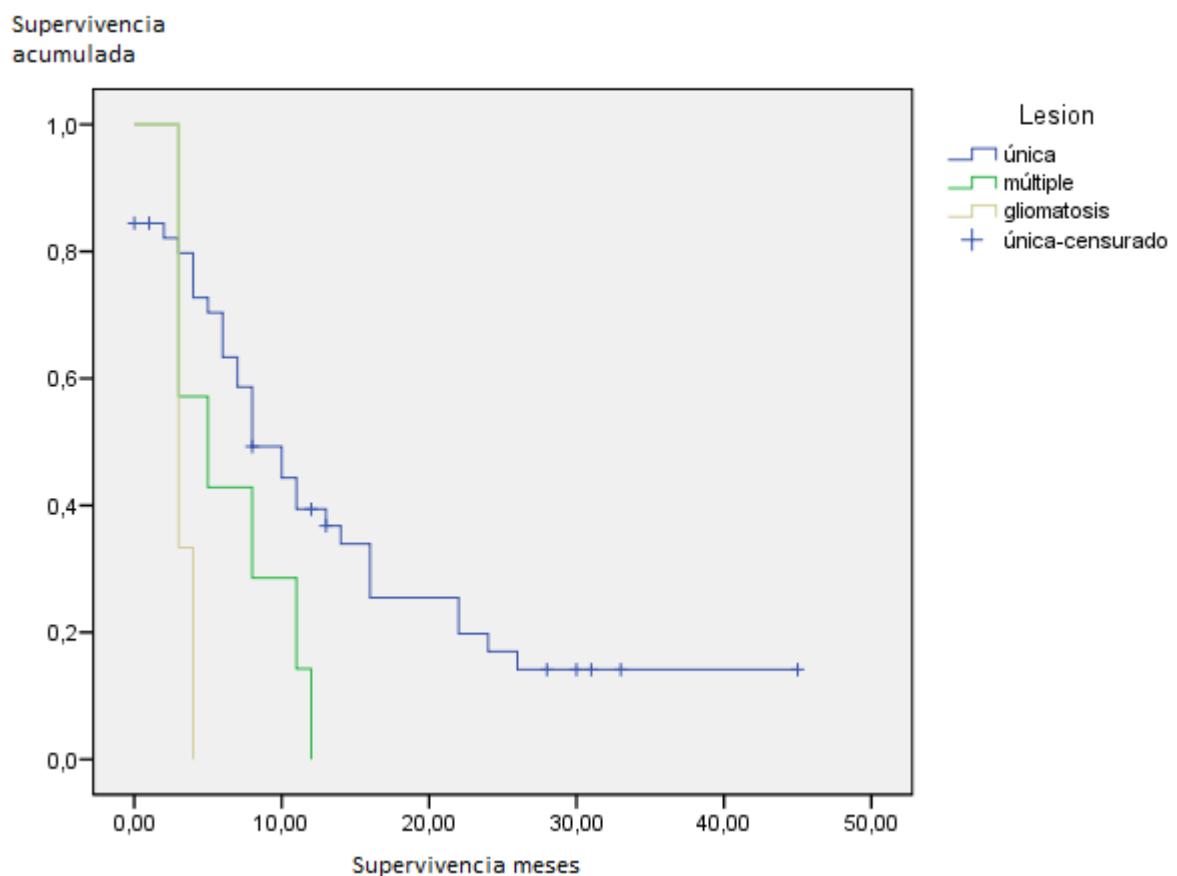


Figura 2: Supervivencia según el número de lesiones

Para aquellos pacientes con un Karnofsky al mes de la cirugía mayor de 50, la supervivencia fue significativamente mayor ($p=0,01$), con 8 meses de supervivencia mediana frente a una de 2 meses en aquellos con una puntuación menor (Fig 3). Los resultados no fueron significativos en el análisis multivariante con respecto a esta variable ($p=0,36$).

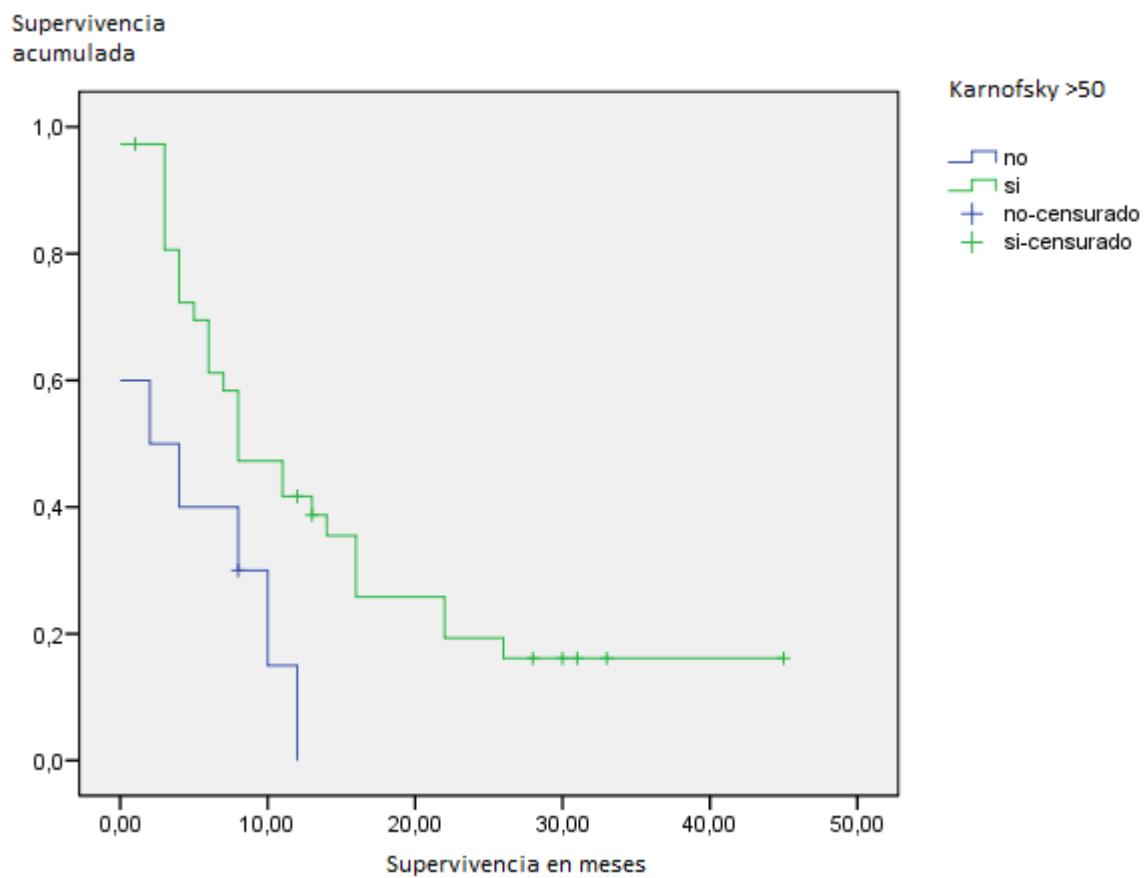


Figura 3: Supervivencia según escala de Karnofsky al mes de la cirugía.

B) Supervivencia según el tratamiento:

La supervivencia mediana y probabilidad de supervivencia acumulada que sobrevive cada intervalo según el tipo de tratamiento se resumen en la tablas siguientes (Tabla 5 y 6):

Tabla 5: Supervivencia según el tratamiento.

Supervivencia mediana		
Tipo de Intervención		
Biopsia	3 (0,7)	p=0,06
Resección	11 (5,4)	
Grado resección		
Resección completa	11 (6,7)	p=0,524
Resección parcial	7 (15,4)	
Carmustina		
Sí	8 (1,2)	p=0,356
No	8 (4,9)	
Radioterapia		
Sí	8 (2,7)	p=0,01
No	0 (0)	
Más de 6 semanas en recibir RT		
Sí	11 (5,6)	p=0,047
No	7 (2,2)	
Protocolo Stupp		
Sí	11 (4,6)	p=0,051
No	7 (2,6)	
Resección + Protocolo Stupp		
Sí	16 (8)	p=0,012
No	7 (3)	

Tabla 6: Proporción acumulada que sobrevive a cada intervalo

	Intervalo			
	0-12 meses (%)	12-24 meses (%)	24-36 meses (%)	Más de 36 meses (%)
Tratamiento				
Tipo de intervención				
Biopsia	18%	12%	4%	0%
Resección	46%	21%	15%	15%
R. Parcial	44%	25%	23%	23%
R. Completa	50%	13%	13%	0%
Carmustina				
Sí	40%	11%	11%	0%
No	32%	20%	11%	11%
RT				
Sí	41%	20%	15%	15%
No	15%	8%	0%	0%
Más de 6 semanas en recibir RT				
Sí	49%	29%	29%	0%
No	36%	14%	7%	7%
Stupp				
Sí	42%	27%	20%	20%
No	29%	10%	3%	0%
Resección + protocolo Stupp				
Sí	59%	35%	23%	23%
No	26%	11%	5%	0%

Cirugía:

44 (61,1%) pacientes fueron sometido a cirugía resectiva. En 27 de ellos se llevaron a cabo resecciones macroscópicamente completas. En 1 caso se realizó resección, pero no se pudo conocer el grado de exéresis tras revisar exhaustivamente la historia clínica. No hubo diferencias debidas a la edad en cuanto a la realización de biopsia o resección, ni para resección completa o parcial. La edad media de los pacientes sometidos a resección fue de 59,1 años frente a los 62,79 de aquellos a los que se les realizó biopsia, con $p=0,162$.

Sí que produjeron diferencias en el manejo de los pacientes el sexo y el número de lesiones. El porcentaje de varones sometidos a resección quirúrgica fue del 53,1% frente un 78,1% de las mujeres; significativamente menor, con una Odds Ratio de 0,314 para un IC al 95%: 0,101-0,980, $p=0,041$.

A los pacientes con una única lesión se les practicó resección en el 68,3% de los casos, frente a un 33,3% y 0% cuando la lesión era múltiple o única, resultando estas diferencias significativas ($p=0,011$). Cuando la lesión era estrictamente lobar, el porcentaje de pacientes resecados fue del 68%, frente a un 37,5%, con una Odss ratio de 3,519 y un IC al 95%: 1,106-11,191, con $p=0,028$.

De los pacientes biopsiados con Karfnosky conocido, un 39,1% presentaba una puntuación igual o inferior a 50 al mes de la cirugía; mientras que el porcentaje era de un 9,8% si habían recibido resección quirúrgica, con $p=0,005$; de forma que la Odds Ratio para recibir cirugía resectiva si el Karfnosky era igual o inferior a 50 de 0,168 con IC al 95%: 0,045-0,635. Las diferencias eran mayores cuando la resección había sido completa, ya que sólo el 3,8% de estos pacientes presentaba un Karfnosky igual o inferior a 50 ($p=0,003$).

La supervivencia mediana de los pacientes sometidos a resección fue significativamente superior ($p=0,06$), de 11 meses frente a los 3 meses del grupo al que le practicó biopsia (Fig 4). Al analizar los subgrupos se observó que la supervivencia mediana del grupo al que se le realizó una resección parcial fue de 7 meses frente a una de 11 meses del grupo que recibió resección completa, aunque la diferencia no fue significativa ($p=0,524$). La probabilidad de sobrevivir más 24 meses fue del 15% en el

grupo que fue sometido a resección frente a una de 4% del grupo al que se le realizó sólo biopsia.

Los pacientes de los grupos que recibieron resección parcial y completa presentaron una supervivencia significativamente superior al grupo biopsiado ($p=0,036$ y $p=0,01$ respectivamente).

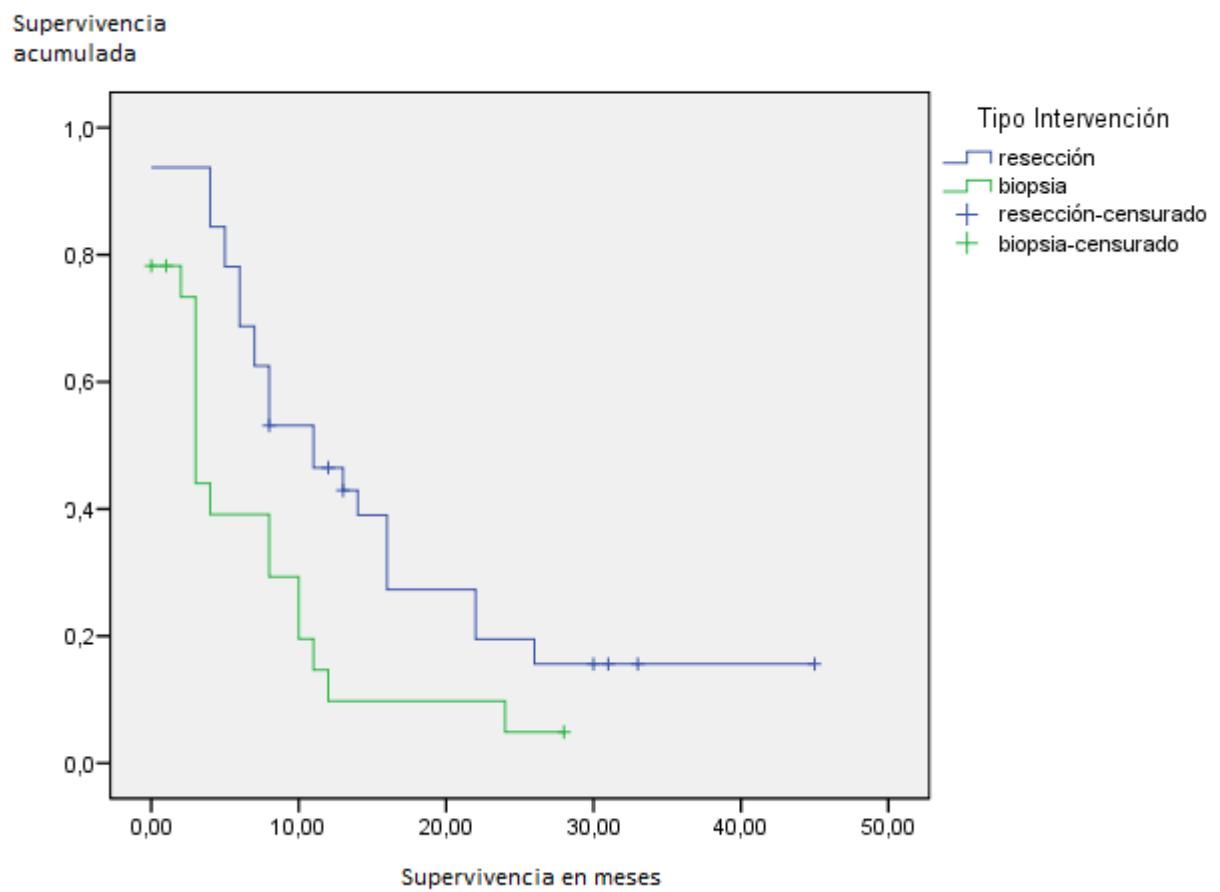


Figura 4: Supervivencia según tipo de intervención quirúrgica

Carmustina:

A un 27,8% de los pacientes se les implantó carmustina en el lecho quirúrgico. La edad, el sexo, la localización y el número de lesiones no mostraron relación con la aplicación de carmustina. Tampoco se encontraron diferencias significativas en cuanto al Karnofsky mayor de 50 al mes de la cirugía en relación con la aplicación de este tratamiento.

La supervivencia mediana de los pacientes que recibieron carmustina fue de 10 meses, frente a una de 9 meses del grupo al que no se les administró, con $p=0,356$.

Radioterapia:

No se pudo obtener información de sobre este tratamiento en 7 pacientes. De los 65 restantes, un 75,3% recibieron RT. No se encontró relación alguna entre este grupo de pacientes para edad, sexo, localización y número de lesiones.

La edad media del grupo de pacientes que recibió RT fue de 58,61 años, 6 años inferior con respecto al otro grupo, con un IC al 95%: 0,425-11,601 y $p=0,035$. El 69,2% de los pacientes con un Karnofsky conocido igual o inferior a 50 tras la cirugía no recibieron RT, con una Odss ratio de 22,5 y un IC al 95%: 4,71-107,41 para esta relación.

La supervivencia mediana del grupo que recibió RT fue de 8 meses, 6 meses superior al grupo que no recibió RT (Fig. 5). El 15% de los pacientes que recibió RT sobrevivió más de 24 meses, mientras que ninguno de los que no recibieron RT llegó a sobrevivir este tiempo.

El hecho de recibir RT se relacionó con recibir resección de forma significativa con OR=6,8, con IC al 95%: 1,8-24,5. No se observaron relaciones significativas con la aplicación del protocolo Stupp ($p=0,77$) o de carmustina ($p=0,357$).

De los 49 pacientes que recibieron RT, 22 de ellos (44,8%), la recibieron pasadas 6 semanas tras la realización de la cirugía. En 1 de los casos no se pudo conocer la fecha de inicio de la RT para calcular las semanas a las que se inició. No se encontraron relaciones entre ésta variable y edad, sexo, número de lesiones, estructuras cerebrales afectadas y Karnofsky mayor de 50 postquirúrgico.

La supervivencia mediana de los pacientes que recibieron RT pasadas 6 semanas desde la resección o biopsia fue significativamente superior ($p=0,47$), con una mediana de 11 meses frente a 7 meses del grupo que la recibió antes (Fig 6).

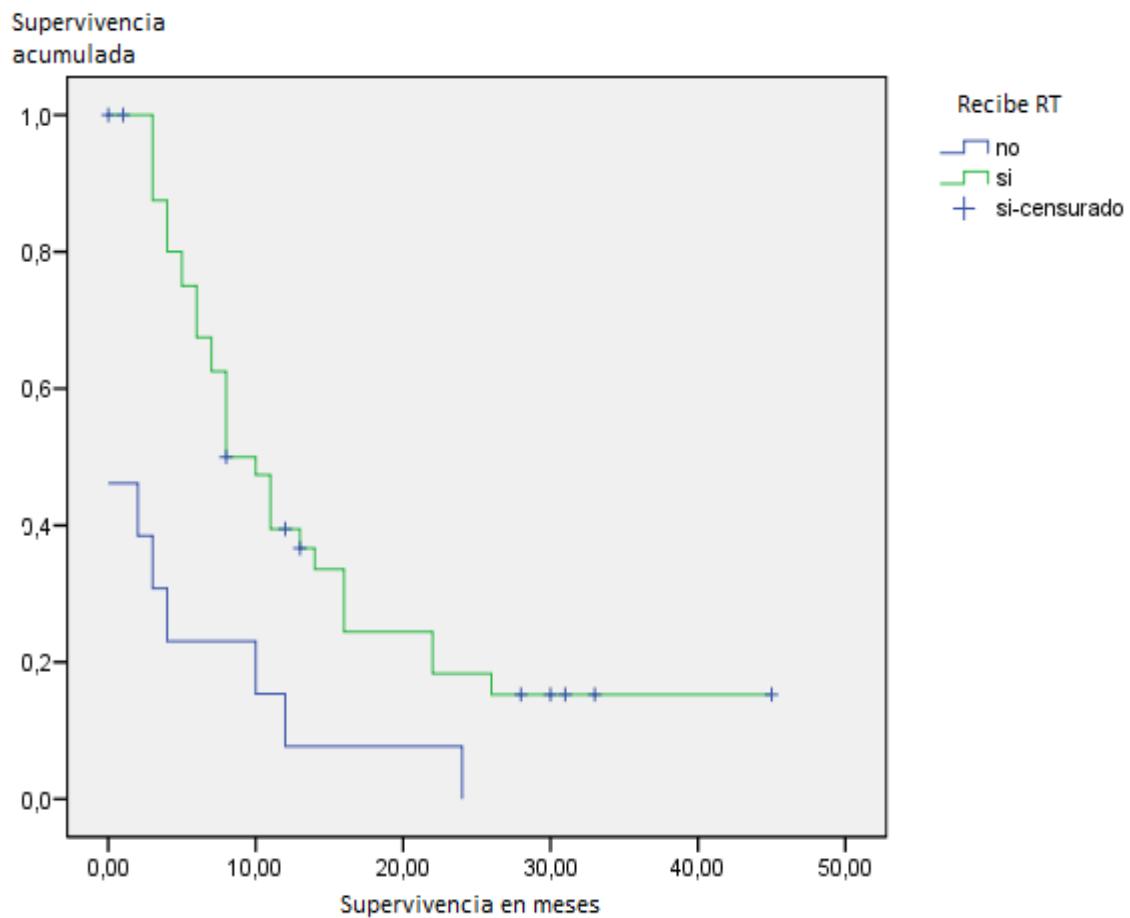


Figura 5: Supervivencia según tratamiento con radioterapia.

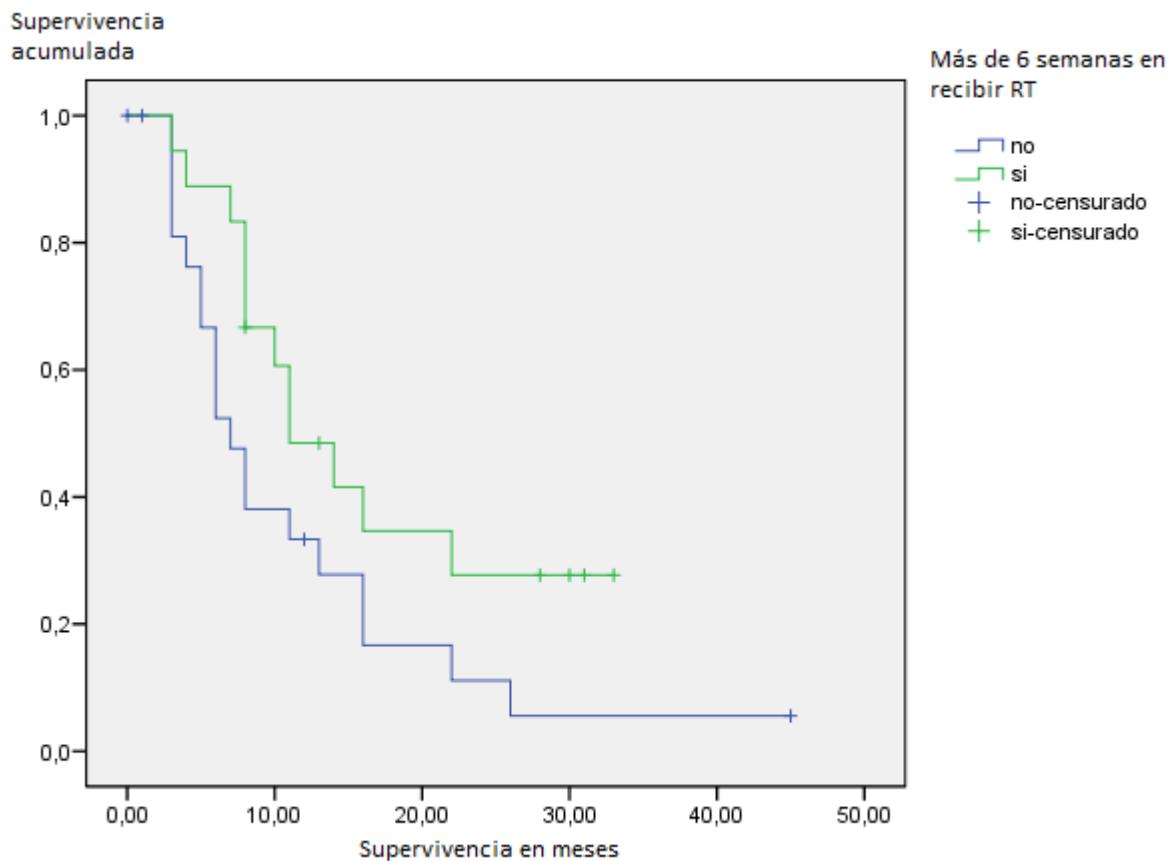


Figura 6: Supervivencia según tiempo mayor o menor de 6 semanas tras cirugía en recibir RT.

Protocolo Stupp:

No se pudieron obtener datos sobre la aplicación de este protocolo en 8 pacientes. De los 65 restantes, 26 (40%) recibieron este tratamiento.

No se encontró una relación significativa para este grupo de pacientes con la edad, , sexo y localización estrictamente lobar de las lesiones. En cuanto al Karnofsky mayor de 50 postquirúrgico y la aplicación del protocolo Stupp tampoco se encontró una relación estadísticamente significativa ($p=0,1$).

Se obtuvieron resultados significativos entre los pacientes con lesiones múltiples y el empleo de este tratamiento ($p=0,05$), recibiendo este tratamiento en un 77,8% de los casos, frente a un 34,8% y 33,3% en los casos de lesiones únicas o gliomatosis.

La supervivencia mediana del grupo que recibió el protocolo Stupp fue de 11 meses frente a una supervivencia de 7 del grupo que no la recibió. El estadístico log-rank no llegó a ser significativo, $p=0,051$ en el análisis univariado (Fig 7). La probabilidad de sobrevivir más de 36 meses en los pacientes que recibieron este protocolo fue del 20%, frente a una del 3% de los que no.

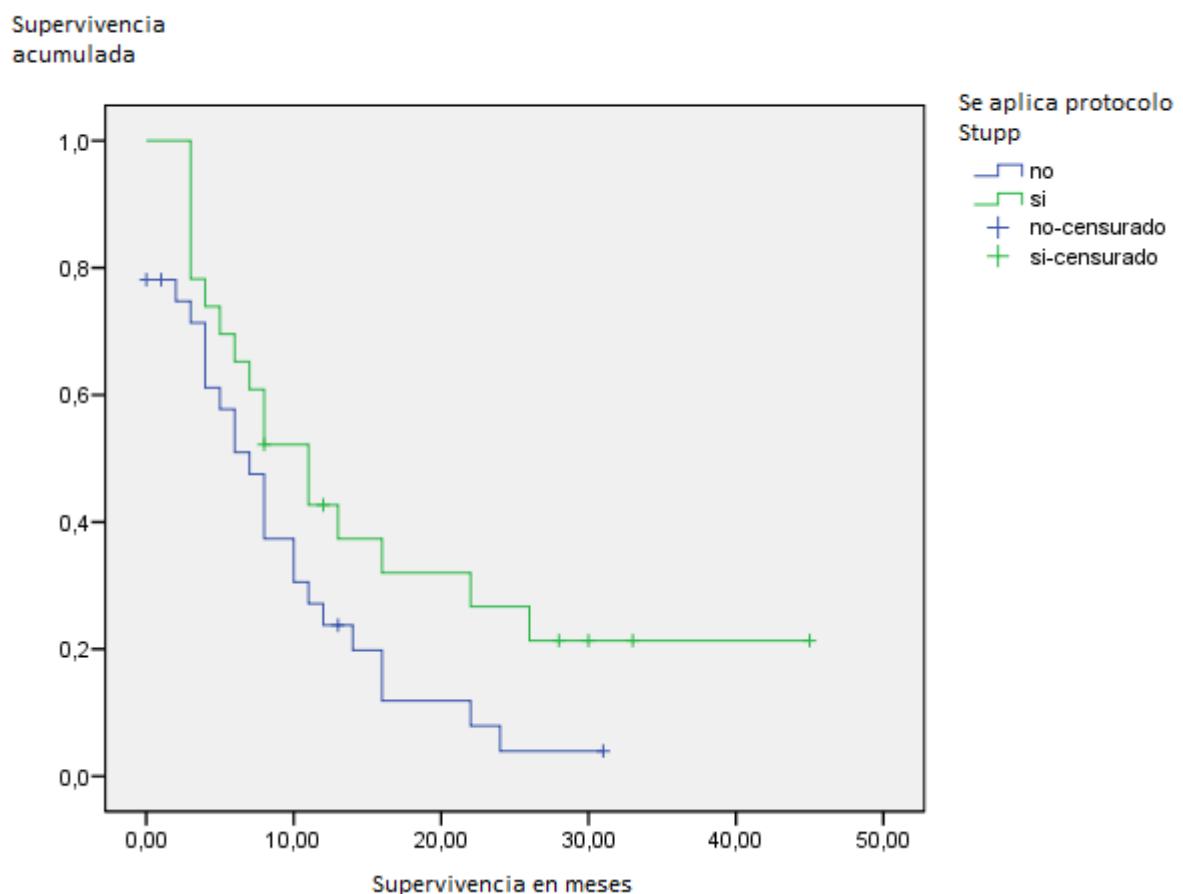


Figura 7: Supervivencia según aplicación de protocolo Stupp.

C) Análisis multivariante de la supervivencia:

Se analizaron como variables predictoras de supervivencia las siguientes: edad, número de lesiones (Única o más de una), tipo de intervención (resección o biopsia), tratamiento con radioterapia, aplicación de protocolo Stupp. Tan sólo el tratamiento con

RT resultó significativo en el análisis. Los resultados se exponen en la siguiente tabla (Tabla 7):

Tabla 7: Resultados análisis multivariante.

Variable	Resultado
Edad	p= 0,726
Karnofsky postquirúrgico	P= 0,470
Nº lesiones	p= 0,249
Cirugía	p= 0,107
Radioterapia	p= 0,000
Protocolo Stupp	p= 0,553

DISCUSIÓN:

Los características de nuestros pacientes son similares a las descritas en la bibliografía en cuanto a variables demográficas y de supervivencia⁵. El hecho de que la supervivencia fuera ligeramente menor que en otros estudios puede ser debido a que hemos incluido numerosos pacientes que no habían recibido ningún tipo de tratamiento adyuvante, muchos de los fallecidos no habían llegado a recibir tratamiento con RT.

A pesar de que en numeroso estudios la edad se admite como un factor pronóstico importante^{31,32}, en nuestro estudio no hubo diferencias significativas de supervivencia en función de la edad, posiblemente secundarias al pequeño tamaño muestral, ya que los pacientes de mayor edad presentaron en general una menor supervivencia, obteniéndose resultados casi significativos ($p=0,055$). Una edad media menor se asoció de forma significativa con una mayor probabilidad de recibir RT, que fue el único factor pronóstico independiente en el análisis multivariante. Una mayor edad no se asoció con la no aplicación de los otros tratamientos.

Como en estudios previos, la mayoría de nuestros pacientes fueron varones³³. Existen series de pacientes en las que tanto el sexo femenino como el masculino han actuado como factores pronósticos negativos^{33,34}. En nuestro estudio no hubo diferencias en cuanto a la supervivencia entre sexos.

La localización del tumor se ha considerado como factor pronóstico³⁴. Aquellos pacientes con un número mayor de lesiones presentaron una supervivencia significativamente menor. Hubo una menor probabilidad de recibir una resección quirúrgica cuando había múltiples lesiones o se afectaban estructuras cerebrales no lobares.

Una mayor supervivencia de los pacientes se relacionó con una puntuación en la escala de Karnofsky mayor de 50 valorada al mes de la intervención. En estudios previos, los pacientes con puntuaciones menores de 70 tras la cirugía presentaban una supervivencia menor, comportándose como factor pronóstico independiente³³. En nuestro análisis multivariante no fue así.

La supervivencia fue mayor en los pacientes sometidos a resección. No obstante no se encontraron diferencias significativas de supervivencia entre los pacientes que

recibieron resección parcial o completa. Esto podría deberse a que muchas resecciones catalogadas como completas fueran parciales por la dificultad de extirpar totalmente el tumor, que infiltra los tejidos, no pudiendo establecer con seguridad que la resección ha sido completa si no se comprueba posteriormente con técnicas de imagen. Aquellos que recibieron resecciones completas presentaron un mejor estado general al mes de la cirugía al asociarse a una puntuación más favorable en la escala de Karnofsky, lo que implica una mejor calidad de vida en los primeros meses tras el diagnóstico de la enfermedad. No obstante es posible que los pacientes que fueron sometidos a biopsia o resección parcial presentaran un peor estado general previo.

No se obtuvieron resultados relevantes en cuanto a la aplicación de carmustina, a pesar de que todos los pacientes que recibieron estos implantes fueron sometidos a resección. Aunque que existe evidencia en otros estudios de que este tratamiento alarga la supervivencia²³, no parece indicado sustituir este tratamiento por la aplicación de RT con temozolamida concomitante. En todos los pacientes de este estudio en los que se aplicó carmustina no se administró posteriormente temozolamida concomitante.

El recibir RT fue la única variable que actuó como factor pronóstico independiente según el análisis multivariante. Posiblemente fuera secundario a que las medianas de supervivencia de los pacientes que no llegaban a recibir RT tras la cirugía o la biopsia fuera de 0 meses, de forma que el 50% de los pacientes biopsiados y el 66% de los resecados que no llegaron a recibir RT fue porque no llegaron a sobrevivir más de 1 mes, por lo que ni siquiera tuvieron la oportunidad de ser valorados por el servicio de RT. Los pacientes que recibieron RT presentaban un mejor Karnofsky postquirúrgico y por lo tanto un mejor estado de salud. Los que recibieron resección presentaron mayor probabilidad de recibir posteriormente RT, quizá en relación con la mejoría que la cirugía produce sobre el estado general en los primeros meses.

De forma inesperada, el grupo que recibió RT pasadas 6 semanas tras la cirugía presentó una supervivencia mayor. Al contrario que en otros tumores^{35,36}, no queda claro que el hecho de retrasar la RT hasta 6 semanas vaya a ser perjudicial para el paciente. Tampoco encontramos una causa biológica ni asociación con algún factor o tratamiento que pueda explicar los resultados de nuestro estudio.

No se consiguió una supervivencia significativamente mayor en el grupo al que se le aplicó el protocolo Stupp ($p=0,051$). Posiblemente fue secundario al pequeño tamaño de la muestra al que se le realizó el análisis de supervivencia ya que el grado de significación fue casi significativo. No obstante no es despreciable que el 20% sobreviviera más de 2 años, con resultados similares al ensayo EORTC/NCIC^{21,22}. Aquellos pacientes que además habían recibido cirugía, presentaron una supervivencia todavía mayor, sobreviviendo el 23% de los pacientes más de 2 años.

Limitaciones

Desconocemos qué porcentaje de pacientes no llegan a ser biopsiados por razones de edad o mal estado general, que seguramente diferirá respecto del de otros centros con diferente “agresividad” a la hora de intervenir a estos pacientes, por lo que habrá casos de GBM que nunca llegarán a ser biopsiados y diagnosticados.

En nuestro centro no se realiza TC con contraste o RMN postquirúrgica para conocer con precisión el grado de resección y por lo tanto debe hacerse según el informe quirúrgico.

Al ser un estudio retrospectivo no se puede cuantificar de forma fiable por las escalas habituales (Karnofsky, ECOG) el estado funcional del paciente que es un factor pronóstico de peso. Para compensar ésta limitación hemos clasificado a los pacientes según un Karnofsky mayor o menor de 50, al considerar más fiable esta apreciación, siendo más sencillo reconocer en las historias clínicas a los pacientes que presentaban un especial grado de atención médica con necesidad de encamamiento.

Otra limitación de este estudio es la pérdida de información que se produce como consecuencia del traslado de pacientes a otros centros y zonas, produciendo posibles sesgos de información. Hemos eliminado a estos pacientes del análisis de supervivencia por no tener datos adecuados de su seguimiento.

También desconocemos la fecha exacta de éxitus de numerosos pacientes, ya que al ser una enfermedad crónica y de evolución fatal, en la etapa final de su vida continuaban con tratamiento paliativo en su domicilio, donde presumiblemente fallecían. El sesgo de información que produce el desconocimiento de la fecha exacta de fallecimiento de

estos pacientes se minimiza por la rápida evolución de la enfermedad hacia la muerte cuando estos pacientes son considerados terminales y el hecho de medir la supervivencia en meses.

CONCLUSIONES:

- 1- Los pacientes a los que se les realizó resección quirúrgica, se les aplicó RT o se les aplicó el protocolo Stupp presentaron una supervivencia mayor.
- 2- Aquellos sometidos a resección presentaron un estado general mejor al mes de la intervención.
- 3- Aquellos pacientes con puntuación mayor de 50 en la escala de Karfnofsky presentan una mayor supervivencia.
- 4- Los que recibieron temozolamida concomitante a la RT y posteriormente temozolamida adyuvante sobreviven en mayor proporción en los siguientes 36 meses.
- 5- Los pacientes tratados con carmustina no presentaron un aumento significativo de la supervivencia.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Kleihues P, Burger PC, Collins VP, Newcomb EW, Ohgaki H, Cavenee WK. Glioblastoma. In: Kleihues P, Cavenee WK, editors. Pathology and genetics of tumours of the nervous system. Lyon: IARC Press; 2000. p. 29–39.
2. Kleihues P, Ohgaki H. Primary and secondary glioblastomas: from concept to clinical diagnosis. *Neurooncology* 1999;1:44–51.
3. Scherer HJ. Cerebral astrocytomas and their derivatives. *Am J Cancer* 1940;40:159–198.
4. Von Deimling A, Louis DN, Wiestler OD. Molecular pathways in the formation. *Glia* 1995;15:328-338.
5. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, Taphorn MJ, Janzer RC, Ludwin SK, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in randomized phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet* 2009;10:459-466.
6. Curran WJ, Scott CB, Horton J, Nelson JS, Weinstein AS, Fischbach AJ, et al. Recursive partitioning analysis of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group malignant glioma trials. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85:704-710.
7. Lacroix M, Abi-Said D, Journey DR, Gokaslan ZL, Shi W, DeMonte F, et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg.* 2001;95:190-198.
8. Stark AM, van de Bergh J, Hedderich J, Mehdorn HM, Nabavi A. Glioblastoma: Clinical characteristics, prognostic factors and survival in 492 patients. *Clin Neurol Neurosurg.* 2012 Feb 27. [Epub ahead of print].
9. Dandy WE. Removal of right cerebral hemisphere for certain tumors with hemiplegia. *JAMA* 1928;90:823-5.
10. Gardner WE. Removal of the right cerebral hemisphere for infiltrating glioma. *Arch Neurol Psychiatry* 1932;67:787-789.
11. Rowe SN. Mental changes following the removal of the right cerebral hemisphere for brain tumor. *Am J Psychiatry* 1937;94:605-614.
12. Hentschel SJ, Lang FF. Current surgical management of glioblastoma. *Cancer J* 2003;9:113-125.

- 13.** Whittle IR, Pringle AM, Taylor R. Effects of resective surgery for leftsided intracranial tumours on language function: a prospective study. Lancet 1998;351:1014-1018.
- 14.** Filippini G, Falcone C, Boiardi A, Broggi G, Bruzzone MG, Caldironi D, et al. Prognostic factors for survival in 676 consecutive patients with newly diagnosed primary glioblastoma. Neuro Oncol 2008;10:79–87.
- 15.** Olson JJ, Fadul CE, Brat DJ, Mukundan S, Ryken TC. Management of newly diagnosed glioblastoma: guidelines development, value and application. J Neurooncol 2009;93:1-23.
- 16.** Sanai N, Polley MY, McDermott MW, Parsa AT, Berger MS. An extent of resection threshold for newly diagnosed glioblastomas. J Neurosurg 2011;114:3–8.
- 17.** The NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Central Nervous System Cancers (Version 2.2011). National Comprehensive Cancer Network, Inc. Available at:www.nccn.org. Accessed August 16, 2011.
- 18.** Keime-Guibert F, Chinot O, Taillandier L, et al: Radiotherapy for glioblastoma in elderly. N Engl J Med 2007;356:1527-1535.
- 19.** Blumenthal DT, Won M, Mehta MP, Curran WJ, Souhami L, Michalski JM, et al. Short delay in initiation of radiotherapy may not affect outcome of patients with glioblastoma: a secondary analysis from the radiation therapy oncology group database. J Clin Oncol. 2009;27:733-739.
- 20.** Irwin C, Hunn M, Purdie G, Hamilton D. Delay in radiotherapy shortens survival in patients with high grade glioma. J Neurooncol. 2007;85:339-343.
- 21.** Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. N Engl J Med. 2005;352:987–996.
- 22.** Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Janzer RC, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumour and Radiation Oncology Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Lancet Oncol. 2009;10:459–466.

- 23.** Westphal M, Hilt DC, Bortey E et al. A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma. *Neuro Oncol* 2003;5:79–88..
- 24.** Holdhoff M, Grossman SA. Controversies in the adjuvant therapy of high-grade gliomas. *Oncologist*. 2011;16:351-358.
- 25.** McGirt MJ, Than KD, Weingart JD, Chaichana KL, Attenello FJ, Olivi A, et al. Gliadel (BCNU) wafer plus concomitant temozolomide therapy after primary resection of glioblastoma multiforme. *J Neurosurg* 2009;110:583–588.
- 26.** Stark AM, Hedderich J, HeldFeindt J, Mehdorn HM. Glioblastoma – the consequences of advanced patient age on treatment and survival. *Neurosurg Rev* 2007;30:56–62.
- 27.** McKeever PE, Junck L, Strawderman MS, Blaivas M, Tkaczyk A, Cates MA, et al. Proliferation index is related to patient age in glioblastoma. *Neurology* 2001; 56: 1216-1218.
- 28.** Roa W, Brasher PM, Bauman G, Anthes M, Bruera E, Chan A et al. Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1583-1588.
- 29.** Henson JW. Treatment of glioblastoma multiforme: a new standard. *Arch Neurol* 2006; 63: 337-341.
- 30.** Kushnir I, Tzuk-Shina T. Efficacy of treatment for glioblastoma multiforme in elderly patients (65+): a retrospective analysis. *Isr Med Assoc J.* 2011;13:290-294.
- 31.** Fazeny-Dorner B, Wenzel C, Veitl M, Piribauer M, Rossler K, Dieckmann K, et al: Survival and prognostic factors of patients with unresectable glioblastoma multiforme. *Anticancer Drugs* 2003;14:305-312.
- 32.** Polley MY, Lamborn KR, Chang SM, Butowski N, Clarke JL, Prados M. Conditional Probability of Survival in Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma. *J Clin Oncol* 2011;29:4175-4180.
- 33.** Tugcu B, Postalci LS, Gunaldi O, Tanriverdi O, Akdemir H. Efficacy of clinical prognostic factors on survival in patients with glioblastoma. *Turk Neurosurg* 2010;2:117-25.

- 34.** Gorlia T, van den Bent MJ, Hegi ME, Mirimanoff RO, Weller M, Cairncross JG, Eisenhauer E, Belanger K, Brandes AA, Allgeier A, Lacombe D, Stupp R: Nomograms for predicting survival of patients with newly diagnosed glioblastoma: Prognostic factor analysis of EORTC and NCIC trial 26981-22981/CE.3. *Lancet Oncol* 2008;9:29-38.
- 35.** Choi N, Baumann M, Flentjie M, et al: Predictive factors in radiotherapy for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2001;31:43-56.
- 36.** Tsai CS, Lai CH, Wang CC, et al: The prognostic factors for patients with early cervical cancer treated by radical hysterectomy and post-operative radiotherapy. *Gynecol Oncol* 1999;75:328-333.

