

2020

Factores pronóstico de supervivencia en adultos por gliomas de alto grado en un hospital de Lima, Perú

Victor Juan Vera Ponce

Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Científica del Sur, Lima-Perú, victor_jvp@hotmail.com

Paul Méndez Aguilar

Follow this and additional works at: <http://inicib.urp.edu.pe/rfmh>

Recommended Citation

Vera Ponce, Victor Juan and Méndez Aguilar, Paul (2020) "Factores pronóstico de supervivencia en adultos por gliomas de alto grado en un hospital de Lima, Perú," *Revista de la Facultad de Medicina Humana*: Vol. 20 : Iss. 3 , Article 16.

Available at: <http://inicib.urp.edu.pe/rfmh/vol20/iss3/16>

This Article is brought to you for free and open access by INICIB-URP. It has been accepted for inclusion in Revista de la Facultad de Medicina Humana by an authorized editor of INICIB-URP.



FACTORES PRONÓSTICO DE SUPERVIVENCIA EN ADULTOS POR GLIOMAS DE ALTO GRADO EN UN HOSPITAL DE LIMA, PERÚ

PROGNOSTIC FACTORS AND SURVIVAL STUDY IN HIGH-GRADE GLIOMA IN A HOSPITAL IN LIMA, PERU

Paul Méndez-Aguilar^{1,a}, Víctor Juan Vera-Ponce^{2,b}

RESUMEN

Introducción: Los Gliomas son tumores primarios del sistema nervioso central. Son clasificados del I-IV grado, siendo los de alto grado el III y IV los más frecuentes y de pobre pronóstico. **Objetivo:** Determinar los factores pronósticos de supervivencia en pacientes por gliomas de alto grado en un hospital de Lima, Perú. **Métodos:** Se revisaron retrospectivamente las historias clínicas con glioma de alto grado del 2010-2014, se analizaron diez variables; con graficas de supervivencia de Kaplan-Meier y Long-rank y el modelo de regresión de Cox. **Resultados:** De un total de 278 pacientes con gliomas de alto grado 136 fueron varones y 142 mujeres. El análisis de la Supervivencia Libre de Progresión (SLP) tuvo un rango de 5,6-80,3 (mediana 22,7) y el análisis de supervivencia global (PS) tuvo un rango de 4-83,2 (mediana 26,2) meses. La supervivencia global para el tumor de IV grado fue 15,7 meses (IC 95% 14,2-17,1); el III grado fue de 38,4 meses (IC 95% 35,8-40,9). El grado (PS: HR 15; SLP: HR 25,1); el tratamiento quirúrgico (PS: HR 0,6; SLP: HR 0,49), edad (PS: HR 1,47; SLP: HR 1,7), tratamiento adyuvante (PS: HR 0,6; SLP: HR 0,58) y karnofsky (PS: HR 0,7) tuvieron correlación; mientras el Karnofsky para SLP no (P=0,146). **Conclusión:** La edad, el estado funcional, el tratamiento quirúrgico, el tratamiento adyuvante y el grado del tumor son factores pronósticos de PS; en contraste, para SLP los factores pronósticos fueron la edad, tratamiento quirúrgico, tratamiento adyuvante y el grado del tumor.

Palabras clave: Supervivencia; Estado de ejecución de karnofsky; Glioma (fuente: DeCS BIREME).

ABSTRACT

Introduction: Gliomas are primary tumors of the central nervous system. They are classified from grade I-IV, with high grade III and IV being the most frequent and with poor prognosis. **Objective:** To determine the prognostic factors of survival in patients with high-grade gliomas in a hospital in Lima, Peru. **Methods:** The medical records with high-grade glioma from 2010-2014 were retrospectively reviewed, ten variables were analyzed with Kaplan-Meier and Log Rank survival graphs and the Cox regression model. **Results:** Out of a total of 278 patients with high-grade gliomas, 136 were men and 142 women. The analysis of Progression-Free Survival (SLP) had a range of 5.6-80.3 (median 22.7) and the analysis of overall survival (PS) had a range of 4-83.2 (median 26, 2 months. The overall survival for the IV grade tumor was 15.7 months (95% CI 14.2-17.1); the III degree was 38.4 months (95% CI 35.8-40.9). The grade (PS: HR 15; SLP: HR 25.1); surgical treatment (PS: HR 0.6; SLP: HR 0.49), age (PS: HR 1.47; SLP: HR 1.7), adjuvant treatment (PS: HR 0.6; SLP: HR 0, 58) and karnofsky (PS: HR 0.7) were correlated; while the Karnofsky for SLP does not (P = 0.146). **Conclusion:** Age, functional status, surgical treatment, adjuvant treatment, and tumor grade are prognostic factors for PS. In contrast, for SLP the prognostic factors were age, surgical treatment, adjuvant treatment, and tumor grade.

Key words: Survival; Progression-free survival; Karnofsky Performance Status; Glioma (source: MeSH NLM).

¹ Universidad Nacional de Trujillo, Trujillo-Perú

² Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Científica del Sur, Lima-Perú.

^a Médico Neurocirujano.

^b Médico Cirujano.

Citar como: Paul Méndez-Aguilar, Víctor Juan Vera-Ponce. Factores pronóstico de supervivencia en adultos por gliomas de alto grado en un hospital de Lima, Perú. Rev. Fac. Med. Hum. Julio 2020; 20(3):452-463. DOI 10.25176/RFMH.v20i3.3170





INTRODUCCIÓN

El glioma es un tumor primario del sistema nervioso central y es clasificado en grados I-IV de acuerdo a criterios histopatológicos⁽¹⁾, según los criterios de clasificación de la OMS 2007, los grados III-IV son denominados de alto grado⁽²⁾.

El término de "glioma alto grado" se incluyen una serie de nombres de tumores como: glioblastoma multiforme (GBM), astrocitoma anaplásico (AA) y oligodendroglioma anaplásico (OA). El GBM es el tumor más frecuente y corresponde el 80% de los gliomas y el más agresivo, y afectan aproximadamente 2-3 personas de cada 100,000 anualmente^(3,4). Sin embargo, el pronóstico general de glioma sigue siendo pobre a pesar de los tratamientos agresivos, especialmente en pacientes con glioma de alto grado, cuyo promedio de tiempo de supervivencia después de la cirugía es de sólo 12 a 15 meses para glioblastoma y de 2 a 5 años glioma anaplásico⁽⁵⁻⁷⁾.

El tratamiento de los pacientes con gliomas de alto grado sigue siendo un desafío para la terapia moderna. El pronóstico de estos pacientes es pobre, la mediana de la supervivencia del paciente tras el diagnóstico es de aproximadamente 1 año^(5,8). La necesidad de un diagnóstico histológico de tejido tumoral en cada caso y la importancia de la descompresión en pacientes sintomáticos están bien establecidos, sin embargo, todavía existe controversia respecto a la extensión de la resección quirúrgica a realizar. Aunque muchos neurocirujanos recomiendan que los gliomas pueden reseca la forma más amplia posible^(9,10), las revisiones rigurosas de la literatura han puesto de manifiesto que hay poca evidencia científica de que el tratamiento quirúrgico agresivo prolonga significativamente la supervivencia^(11,12).

El tratamiento estándar de los gliomas de alto grado es el tratamiento multidisciplinario, pero sobretodo el tratamiento es quirúrgico^(13,14). La resección quirúrgica total es fundamental para aumentar la sobrevida de los pacientes, asociada a quimioterapia y radioterapia adyuvante post-quirúrgica. En el pasado el tratamiento quirúrgico se acompañaba de importantes secuelas que conducían a una baja calidad de vida. Justamente, la máxima resección posible permite un mejor efecto de la radioterapia en el control de la enfermedad aumentando la sobrevida de los pacientes. La quimioterapia es parte del manejo multidisciplinario de los gliomas, observándose una mejora en la sobrevida al asociarse con la radioterapia^(15,16).

Debido a que los factores de supervivencia en nuestro medio aún no están claros, y el impacto sobre la salud que esta enfermedad puede tener en la población, es

necesario conocer un perfil de pacientes con mayor y menor posibilidad de sobrevivir, para una mejor toma de decisiones, basada en la evidencia de nuestro medio.

MÉTODOS

Diseño y área de estudio

Estudio analítico, longitudinal de supervivencia, retrospectivo. Realizado en pacientes postoperados de glioma de alto grado del periodo 2010-2014 en el servicio de neurocirugía del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

Población y muestra

Población son todos los pacientes operados de glioma, que fueron atendidos en consultorio y emergencia del servicio de neurocirugía del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

Muestra no aleatoria consecutiva. Se recolectó información de las historias clínicas de los pacientes postoperados de glioma de alto grado del periodo 2010-2014.

Criterios de inclusión: 1) Pacientes con edad mayor a 18 al momento del diagnóstico; 2) Pacientes con diagnóstico de glioma de alto grado confirmado por estudio anatómico-patológico; y 3) Pacientes que se les haya realizado algún tipo de tratamiento quirúrgico.

Criterios de exclusión: 1) Pacientes que se les haya realizado más de una intervención quirúrgica; y 2) Pacientes que cuenten con estudio de imágenes incompleto; 3) Pacientes que hayan presentado complicaciones postquirúrgicas inherentes a la técnica operatoria; y 4) Historias clínicas incompletas.

Variables e instrumentos

Variables dependientes

- Supervivencia Global (PS): Son los meses de vida desde el momento de la intervención quirúrgica hasta la muerte a causa de la enfermedad. Su expresión final fue en meses. Se midió a través del método de rangos logarítmicos y el análisis de regresión de riesgos proporcionales de Cox.
- Supervivencia libre de progresión (SLP): Son los meses de vida desde el momento de la intervención quirúrgica hasta la reaparición de recidiva tumoral. Su expresión final fue en meses. Se midió a través del método de rangos logarítmicos y el análisis de regresión de riesgos proporcionales de Cox.

Variables independientes

- Grado histológico: Definido por las características microscópicas del tejido tumoral y clasificado según

la OMS, definido por el informe anatómico-patológico. En el estudio, se midió en: (1) grado III o (2) IV.

- **Edad:** Es el tiempo de vida del paciente toma desde su nacimiento, el cual ha sido medida en años registrada en su hoja de filiación de su seguro de salud. Se categorizó en tres etapas: (1) 14 – 30 años; (2) 31 – 60 años; y (3) > 60 años.
- **Sexo:** Es el tipo de género se masculino o femenino registrado en su hoja de filiación de su seguro de salud (cualitativa – nominal).
- **Convulsiones:** Es el movimiento tónico clónico generalizado que forma parte del cuadro sintomático al momento del diagnóstico. Se categorizó en “sí” y “no” según lo que registra la historia clínica.
- **Capacidad de realizar tareas rutinarias:** Es la forma cuantificar la capacidad de los pacientes con cáncer de realizar tareas rutinarias y/o cotidianas. Para ello utilizaremos la Escala de Karnofsky (EK). Se categorizó con un punto de corte “ ≥ 70 ” y “ < 70 ” según lo que registra la historia clínica.
- **Localización del glioma:** Es la ubicación de la lesión tumoral en el hemisferio cerebral, visualizado en resonancia magnética cerebral. Se categorizó en: (1) Frontal; (2) Parietal; (3) Occipital; (4) Temporal; (5) Más de 1 área implicada; y (6) Infratentorial.
- **Diámetro del tumor:** Es la medición en centímetros del mayor diámetro (en cualquier dimensión) en las imágenes FLAIR y/o secuencia T2 de resonancia magnética. Se categorizo en (1) ≥ 5 cm y (2) < 5 cm.
- **Envuelve área elocuente:** Es la ubicación del tumor en áreas que dominan las funciones sensitivo-motoras (giro precentral y postcentral), áreas del lenguaje (área temporal superior, área frontal inferior y área parietales inferiores), ganglios basales, área visual (cortex visual calcarino). Se categorizo en “sí” cuando comprometió dichas áreas, y en “no” si no las comprometía.
- **Extensión de la resección quirúrgica:** Es el porcentaje de extracción del tumor tomando en cuenta las imágenes prequirúrgicas y postquirúrgicas. Se categorizo en: (1) Total; (2) Parcial; y (3) Biopsia.
- **Tratamiento Coadyuvante:** Es la presencia de tratamiento de Radioterapia y/o Quimioterapia después de la cirugía. Evidenciado en la historia clínica por las sesiones que ha recibido. Se categorizó en: (1) RT/QT; (2) RT; y (3) No RT.

Procedimientos

Selección de Pacientes

En la base de datos del archivo de historias del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, se escogió 200 historias de pacientes con glioma de alto grado que recibieron tratamiento quirúrgico, craneotomía más exéresis de tumor, entre los años 2010 – 2014. Todos los pacientes presentan confirmación histológica de glioma de alto grado, grado III y IV según el sistema de clasificación de la organización mundial de la salud.

Adquisición de las variables

Los siguientes datos se obtuvieron de los registros médicos de los pacientes: (1) Los datos demográficos (edad y sexo) y la Capacidad de realizar tareas rutinarias (KFS) antes de la operación. (2) Los síntomas clínicos preoperatorios: hipertensión intracraneal, la irritación y síntomas de agotamiento de los nervios y de su duración. (3) Imagen de resonancia magnética (MRI) preoperatoria: antes de la operación, de contraste de MRI se realizó para determinar si había hemorragia o necrosis del tumor, el tumor lugar, la extensión de la invasión tumoral y el tamaño del tumor. La extensión de la invasión del tumor se basa en el número de lóbulos con altas señales en T2 de MRI ponderada. (4) Tratamiento de: (a) la resección quirúrgica: la extensión de la resección del tumor durante la operación por neurocirujanos y durante el estudio de imágenes post operatorias analizada por radiólogos. Resección total de la masa del tumor era residuo de tumor en menos del 5% (para proteger importantes funciones neurológicas). Resección subtotal era la eliminación de más de 80% de la masa del tumor. (b) Postoperatorio Radioterapia : radioterapia postoperatoria fue dada a los pacientes a una dosis de rutina : 40-60 Gy/28 día a la apuesta del tumor y la región edematosa periférica 2 cm fuera de ella , además de con 10 a 14 Gy aplicados a la región del cerebro que rodea a 2 cm. (c) La quimioterapia postoperatoria: la quimioterapia habitual (200 mg temozolomide/m² área de superficie corporal) se administró a los 4-6 curso del tratamiento y durante la radioterapia la dosis de temozolomida se redujo a la mitad . (5) Los datos patológicos postoperatorios: basada en exámenes patológicos, los pacientes fueron diagnosticados con astrocitoma anaplásico, oligodendroglioma anaplásico o anaplásico glioma mixto y con grados III y IV. (6) Seguimiento de los datos: incluyen resultado de la enfermedad con PS y SLP. Los datos de seguimiento se recogieron principalmente cuando los pacientes visitaron clínicas de consulta externa y en las entrevistas telefónicas con los pacientes y / o sus familiares. El resto de datos se obtuvieron de los registros médicos.

Diseño del estudio:



Figura 1. Registro de sobrevivida de los pacientes.

Análisis estadístico

Las medidas de resumen de los datos se presentaron como medias \pm desviaciones estándar para los datos paramétricos y como medianas con IQRs para datos no paramétricos. Los métodos estadísticos se realizaron con el programa SPSS v13.0. Se utilizó el análisis de supervivencia de Kaplan-Meier, el método de rangos logarítmicos y el análisis de regresión de riesgos proporcionales de Cox para analizar el efecto de las diferentes variables con el tiempo de PS y SLP. Un valor de p inferior a 0,05 fue considerado estadísticamente significativo.

Aspectos éticos

Los datos fueron recolectados por los investigadores del estudio. A su vez, se obtuvo el permiso del nosocomio para que la investigación sea llevada a cabo. Finalmente, la información de los participantes se entregó en una hoja de cálculo de Microsoft Excel 2016 sin identificadores biológicos, manteniendo la confidencialidad de los datos.

RESULTADOS

De un total de 305 pacientes con gliomas de alto grado, que fueron identificados en la base de datos recolectada, 278 cumplieron con los criterios de inclusión. De estos 136 fueron varones y 142 mujeres; la edad mediana del total fue 51 años. El glioma de alto grado más frecuente fue el grado IV (51,4%). La mayoría de los gliomas de alto grado tuvieron ubicación supratentorial (252 pacientes, 90,7%); el 23,4% de los pacientes su tumor tuvo ubicación en áreas elocuentes; el 65,5% de los pacientes tuvieron tumores con un diámetro \geq 5cm. El tratamiento quirúrgico inicial fue la resección en el 95,7% de los casos. Solo a 12 pacientes se les realizó biopsia. 174 (62,6%) pacientes presentaron un estado funcional mayor o igual a 70% en la escala de Karnofsky. Cefalea estuvo presente en el 69,1%. Además, un 20,5% de los pacientes presentó síndrome de hipertensión endocraneana (SHE). En el tratamiento coadyuvante el 83,5% recibió radioterapia y el 60,8% recibió quimioterapia. El análisis del tiempo de SLP tuvo un

rango de 5,6-80,3 con una media de 22,7 meses y el análisis del seguimiento del tiempo de supervivencia tuvo un rango de 4-83,2 y una media 26,2 meses.

El grado del tumor, escala de Karnofsky, tratamiento quirúrgico, edad y tratamiento adyuvante fueron significativamente asociados con el PS que se aprecia en la Tabla N°2 y Figura N°1. El PS para el tumor de IV grado fue 15,7 meses (IC 95% 14,2-17,1) y para el III grado fue de 38,4 meses (IC 95% 35,8-40,9); los pacientes con edad menor de 60 años tuvieron una larga PS 32,6 meses ($P=0,015$); para los pacientes con una escala de Karnofsky mayor de 70% presentó también 32,6 meses de PS (IC 95% 29,5-35,6); los pacientes con tratamiento quirúrgico se les realizó resección total del tumor, subtotal y biopsia los cuales tuvieron un PS de 30,8, 28,6 y 7,3 meses respectivamente; el tratamiento adyuvante de radioterapia/quimioterapia tuvieron largos PS ($p<0,001$).

En el análisis multivariado el grado de tumor fue la variable que mayor correlación tuvo con el PS (HR=15,5; $p<0,001$); mientras que el tratamiento quirúrgico, edad, tratamiento adyuvante y Karnofsky también correlacionan con el PS ($p=0,07$, $p=0,025$, $p=0,018$ y $p=0,035$ respectivamente) Tabla N°4.

Tabla N°3 y Figura N°2 se muestra el análisis de SLP. El SLP para el tumor de IV grado fue 11,3 meses (IC 95% 10,3-12,2) mientras que para el III grado es 32,8 meses (IC 95% 29,4-36,1); para el PS fue 15,7 meses (IC 95%: 14,2-17,1) y 38,4 meses (IC 95% 35,8-40,9) respectivamente. En el análisis univariado el SLP varía significativamente con grado del tumor, tratamiento quirúrgico, edad, escala de Karnofsky y tratamiento adyuvante. Los pacientes con un punto de corte a los 60 años tuvieron una variación significativa del SLP ($p=0,01$).

El análisis multivariado que se muestra en la tabla N°4, indica que el grado de tumor, tratamiento quirúrgico, la edad y tratamiento adyuvante guardaron una significativa correlación con el SLP ($p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,01$ y $p=0,02$ respectivamente) pero no se mostró correlación con la valoración del estado funcional (escala de Karnofsky).

ARTÍCULO ORIGINAL

Tabla 1. Características generales de los pacientes con glioma de alto grado del periodo 2010-2014.

Variable	n	%
Edad		
14-30	35	12,6
31-60	150	54,0
61 a más	93	33,5
Media	49	
Sexo		
Masculino	136	48,9
Femenino	142	51,1
Ubicación del Tumor		
<i>Supratentorial</i>		
Frontal	58	20,9
Parietal	60	21,6
Occipital	10	3,6
Temporal	52	18,7
Más de 1 área afectada	72	25,9
Tálamo y Ganglios basales	18	6,5
<i>Infratentorial</i>		
Tronco encefálico	2	0,7
Cerebelo	6	1,7
Karnofsky		
≥ 70	174	62,6
< 70	104	37,4
Área elocuente		
No	213	76,6
Si	65	23,4
Resección del tumor		
Total	179	64,4
Subtotal	87	31,3
Biopsia	12	4,3
Tumor de alto grado		
Grado IV	144	51,8
Grado III	134	48,2
Diámetro del Tumor		
< 5 cm	96	34,5
≥ 5 cm	182	65,5
Síntomas		
Convulsiones	84	30,2
Cefalea	192	69,1
Hemiparesia	85	30,6
Afasia	50	18,0
Disartria	44	15,8
SHTE	57	20,5
Otros	52	18,7
Tratamiento adyuvante		
RT/QT	162	58,3
RT	71	25,5
NO RT	45	16,2



Tabla 2. Mediana de supervivencia global por grupos de los pacientes con glioma de alto grado del periodo 2010-2014.

Variable	Mediana (meses)	95% IC	p**
Grado de Tumor			
Grado IV	15,7	14,2 – 17,1	< 0,001
Grado III	39,4	35,8 – 40,9	
Género			
Masculino	36,4	20,2 – 32,5	0,59
Femenino	30,8	24,1 – 37,4	
Manifestaciones clínicas			
Convulsiones	32,1	26,8 – 37,3	0,54
SHTE	29,5	21,1 – 35,4	0,82
Karnofsky			
≥ 70%	32,6	39,5 – 35,6	0,005
< 70%	21,4	13,0 – 37,8	
Diámetro del tumor			
≥ 5 cm	24,7	17,3 – 32,0	0,54
< 5 cm	30,8	26,1 – 35,4	
Tipo de tratamiento quirúrgico			
Total	30,8	25,0 – 36,5	<0,001
Subtotal	20,60	18,2 – 38,9	
Biopsia	7,3	4,6 – 9,9	
Ubicación del tumor			
Supratentorial	29,6	24,6 – 34,5	0,56
Ganglios basales y tálamo	22,8	8,1 – 37,4	
Infratentorial	12,3	7,4 – 17,1	
Edad			
< 60 años	32,6	29,2 – 35,9	0,015
≥ 60 años	22,4	17,5 – 27,2	
Elocuencia			
Si	32,8	27,4 – 38,1	0,43
No	26,4	21,3 – 31,4	
Tratamiento adyuvante			
RT/QT	32,9	30,1 – 35,6	<0,001
RT	26,4	14,2 – 38,5	
NO RT	12,6	10,7 – 14,4	

* 95% IC: Intervalo de confianza al 95%. RT: radioterapia. RT/QT: combinación de radioterapia y quimioterapia. No RT: No recibió radioterapia. SHTE: Síndrome de hipertensión endocraneana.

** Valor p obtenido a través de la prueba Long Rank.

ARTÍCULO ORIGINAL

Tabla 3. Mediana de la supervivencia libre de progresión por grupos de los pacientes con glioma de alto grado del periodo 2010-2014.

Variable	Mediana (meses)	95% IC	p**
Grado de tumor			
Grado IV	13,3	10,3 – 12,2	<0,001
Grado III	32,8	29,4 – 36,1	
Género			
Masculino	20,4	12,2 – 29,5	0,61
Femenino	24,8	17,9 – 31,6	
Manifestaciones clínicas			
Convulsiones	28,6	21,5 – 35,6	0,57
SHTE	25,7	14,2 – 37,1	0,961
Karnofsky			
≥ 70%	29,7	25,1 – 34,2	0,045
< 70%	14,6	9,9 – 19,2	
Diámetro del Tumor			
≥ 5 cm	20,8	14,1 – 27,5	0,62
< 5 cm	27,9	21,7 – 34,0	
Tipo de tratamiento quirúrgico			
Total	28,3	25,0 – 36,5	<0,001
Subtotal	20,4	8,9 – 31,8	
Biopsia	-	-	
Ubicación del tumor			
Supratentorial	24,8	18,8 – 30,7	0,58
Ganglios basales y tálamo	20,4	14,5 – 25,7	
Infratentorial	10,0	5,4 – 14,5	
Edad			
< 60 años	28,6	23,4 – 33,7	0,01
≥ 60 años	15,4	9,5 – 21,2	
Elocuencia			
Si	28,3	18,9 – 37,6	0,465
No	22,6	15,5 – 29,6	
Tratamiento adyuvante			
RT/QT	30,4	28,5 – 32,2	<0,001
RT	14,9	11,1 – 18,6	
NO RT	9	7,6 – 10,3	

** 95% IC: Intervalo de confianza al 95%. RT: radioterapia. RT/QT: combinación de radioterapia y quimioterapia. No RT: No recibió radioterapia.

SHTE: Síndrome de hipertensión endocraneana.

** Valor p obtenido a través de la prueba Long Rank.

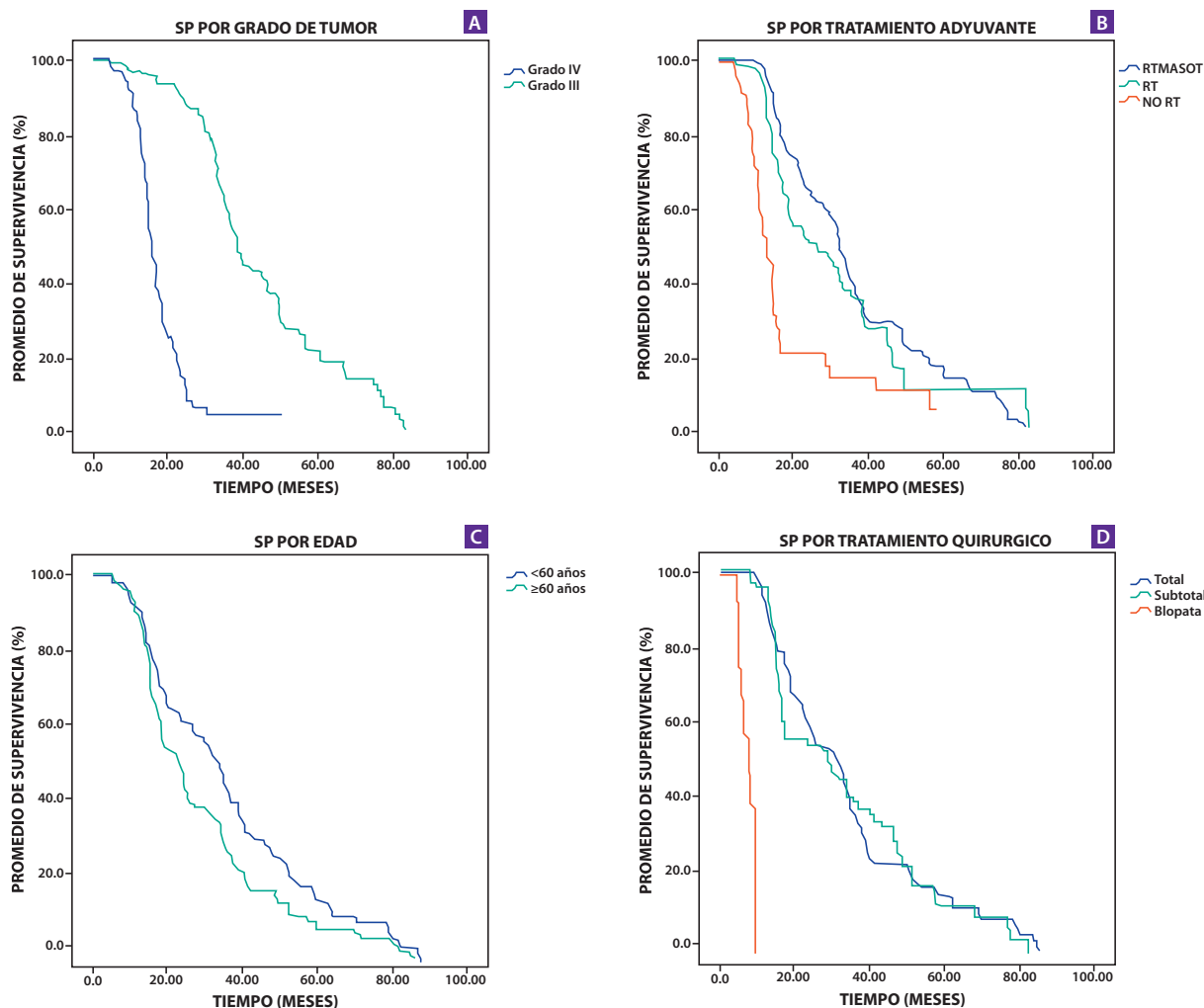


Tabla 4. Análisis multivariado con el modelo relación de riesgos (Hazard Ratio) proporcionales de COX para supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (PS).

Variable	SLP			PS		
	HR ajustado	95% IC	P**	HR ajustado	95% IC	P**
Grado de tumor						
Grado IV	Ref.			Ref.		
Grado III	25,1	14,6 – 42,9	< 0,001	15,5	9,4 – 25,4	<0,01
Tratamiento quirúrgico						
Total	Ref.			Ref.		
Subtotal	0,49	0,33 – 0,70	<0,001	0,6	0,41 – 0,87	0,07
Edad						
< 60 años	Ref.					
≥ 60 años	1,7	1,23 – 2,44	0,02	1,47	1,4 – 2,07	0,025
Tratamiento adyuvante						
RT/QT	Ref.			Ref.		
RT	0,58	0,41 – 0,81	0,02	0,667	0,47 – 0,93	0,018
Karnofsky						
≥ 70%	Ref.			Ref.		
< 70%	1,3	0,91 – 1,88	0,146	0,7	0,52 – 0,97	0,035

* 95% IC: Intervalo de confianza al 95%. HR: Hazard Ratio. RT: radioterapia. RT/QT: combinación de radioterapia y quimioterapia.

** Valor p obtenido a través de la prueba Long Rank.



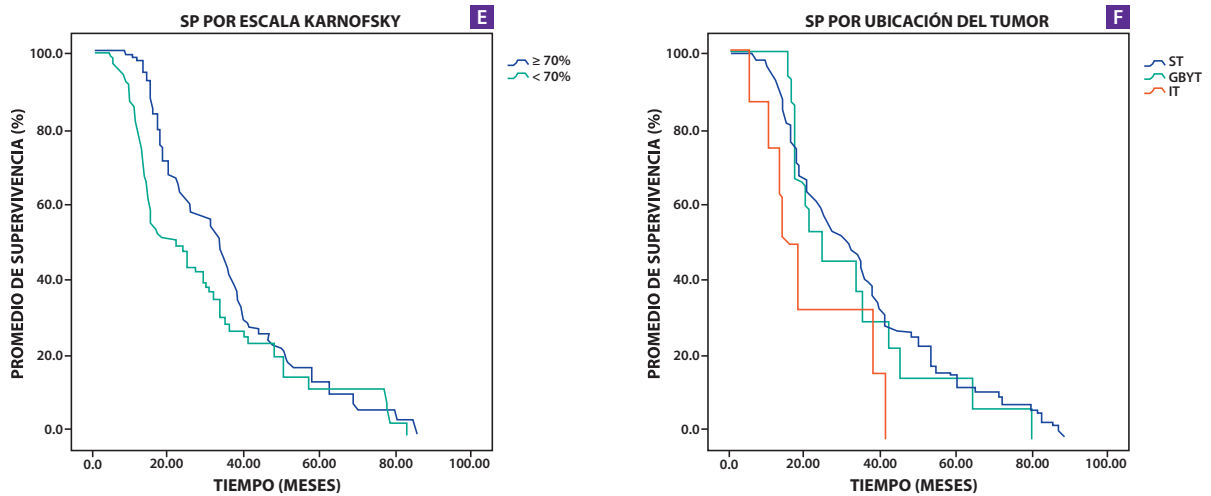
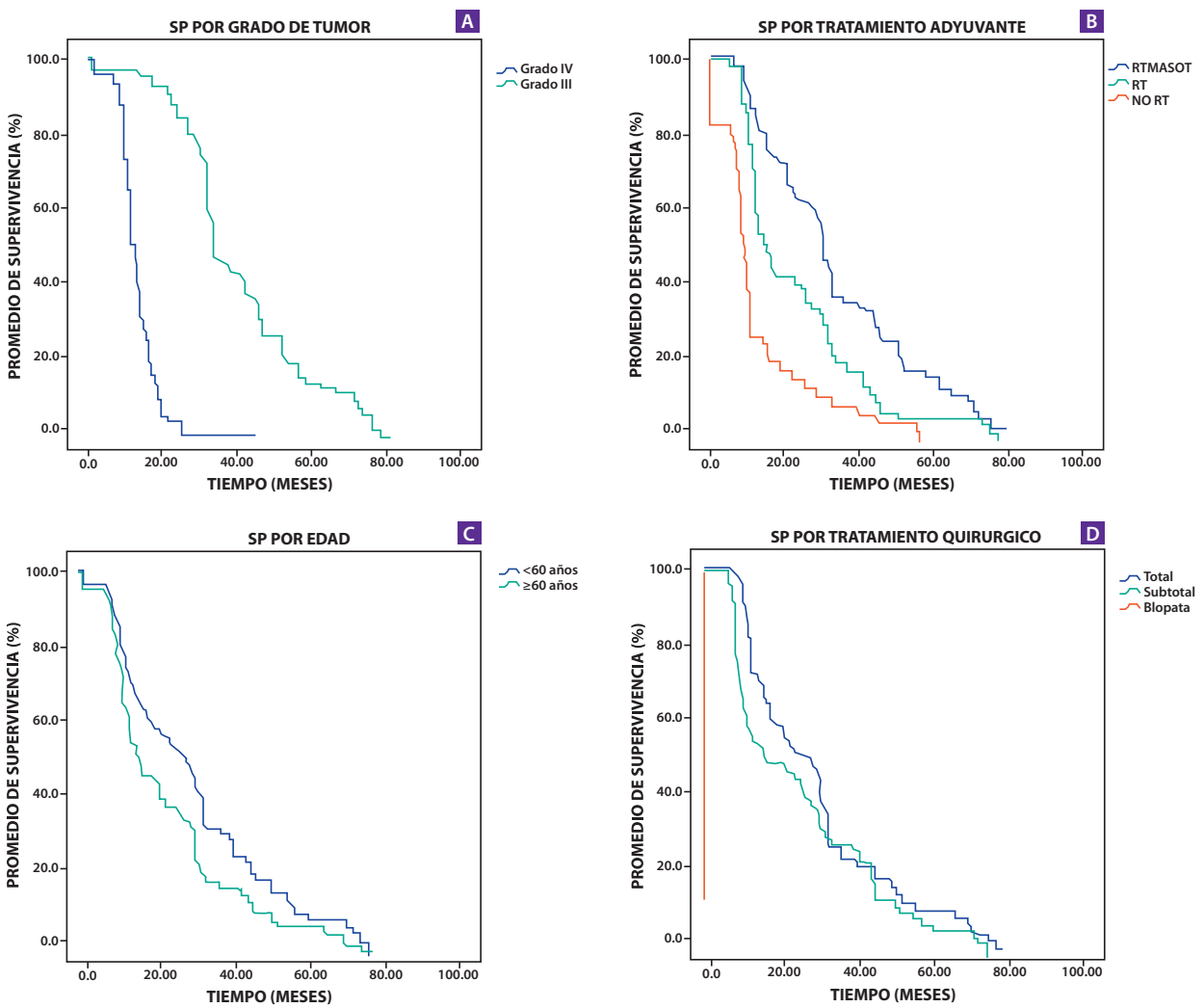


Figura 2. Gráficos de supervivencia mostrando la supervivencia global (PS) por grado de tumor (A), Tratamiento Adyuvante (B), edad (C), Tratamiento Quirúrgico (D), Karnofsky (E) y Ubicación del tumor (F).



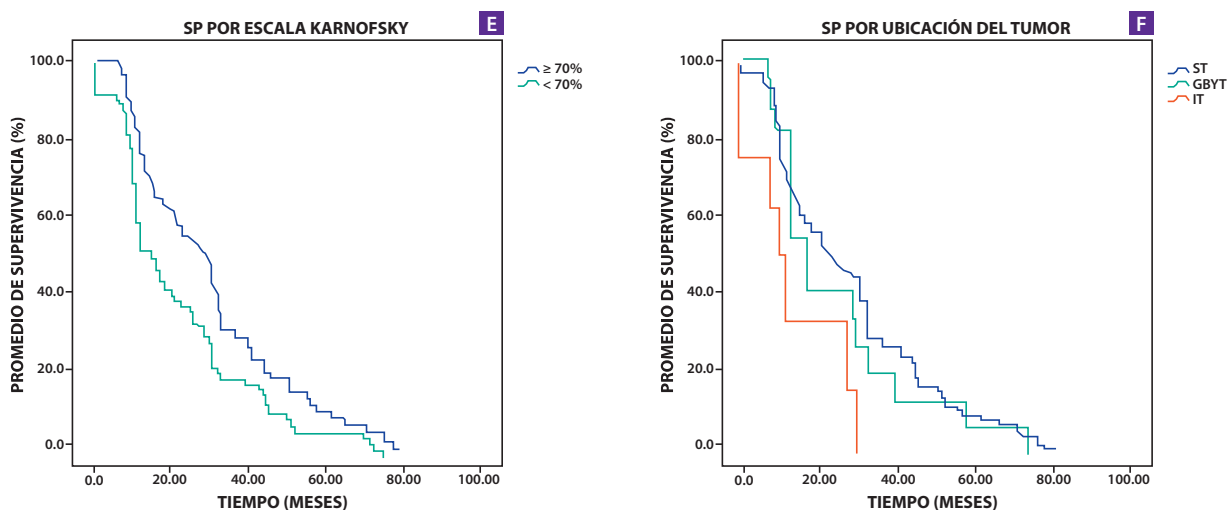


Figura 3. Gráficos de supervivencia mostrando la supervivencia libre de progresión (SLP) por grado de tumor (A), Tratamiento Adyuvante (B), edad (C), Tratamiento Quirúrgico (D), Karnofsky (E) y Ubicación de tumor (F).

DISCUSIÓN

El Glioblastoma multiforme (tumor de IV grado) es la neoplasia primaria más agresiva del sistema nervioso central. Esta neoplasia ocurre principalmente entre los 60 y 70 años; en el presente estudio la mediana de la edad de los pacientes fue 51 años que es congruente con los estudios de McGirt y Liang^(17,18) con una mediana 54 años. Además, los pacientes con un rango mayor o igual a 60 años presentaron menor promedio de supervivencia datos similares se encontraron en los estudios de Yong-jian⁽¹⁹⁾ y Lacroix para la edad ≥ 65 años⁽²⁰⁾ y menor supervivencia libre de progresión⁽²⁹⁾.

Los hombres representan la mayor cantidad de pacientes con glioma alto grado; sin embargo, en nuestro estudio no hubo correlación con el PS ni SLP^(8,19,21).

En cuanto la manifestación clínica más frecuente en nuestro estudio fue la cefalea seguido de las convulsiones y el déficit motor^(13,22,23), sin embargo ninguna de ellas tuvo relación con la supervivencia de los pacientes; a diferencia del estudio de Liang, en el cual encontró asociación en la supervivencia, al separar síntomas que pertenecen o no al cuadro de hipertensión endocraneana.

En nuestro estudio la valoración del estado funcional del paciente se utilizó la escala de Karnofsky (KFS), la cual se consideró un buen estado funcional a un $KFS \geq 70$ el cual fue el más frecuente y se correlacionó con una mejor supervivencia (mediana de 32,6 meses)⁽²⁴⁾, otros estudios como Lacroix y Chaichana reportaron resultados similares pero con un $KFS \geq 80$ ^(20,23); en cuanto a la SLP no se encontró asociación.

Los tumores de IV grado, llamados glioblastoma multiforme, son los tumores con un menor tiempo de supervivencia, así en nuestro estudio el PS fue de 15,7 meses estos se corrobora en la literatura con muchos estudios^(17,18,20,22-25) y en cuanto a SLP fue de 11,3 meses similar a los resultados de Ahmadloo⁽²²⁾ en una serie de 223 pacientes; tumor de III grado, llamados gliomas anaplasicos, la supervivencia fue de 38,4 meses y la SLP fue de 32,8 hallazgos similares se al estudio de Nuño⁽²⁶⁾; según los datos de nuestro estudio el grado del tumor es un fuerte factor pronóstico.

La ubicación del tumor es otras de las variables que se ha evaluado en nuestro estudio, en donde los tumores de ubicación supratentorial fueron los más frecuentes, y de estos los tumores que tuvieron mayor a 1 área afectada, la región parietal y frontal fueron los más afectados⁽¹⁸⁾, sin embargo no hubo correlación con el PS ni la SLP^(22,23,27), a diferencia de Kumar que encontró asociación entre la ubicación del tumor (lóbulo parietal) y la supervivencia⁽⁴⁾. En nuestro estudio también evaluamos la ubicación del tumor se encontraba en un área elocuente, la mayoría de los tumores no se encontraban en estas áreas y tampoco hubo correlación con el PS y la SLP, similares resultados existen en la literatura^(20,23). Pocos estudios toman la variable diámetro del tumor con un punto de corte entre 4 o 5 cm diámetro, nuestro estudio utilizó este último, sin encontrar correlación^(19,22,24).

En cuanto al tratamiento de los tumores, la opción quirúrgica sigue siendo la elección para el manejo de esta patología, siendo la resección total o casi total la que brinda mejor PS (mediana de 30,8 meses) al compararse con la subtotal (mediana de 20,6 meses)

o la biopsia (mediana de 7 meses), además forma un buen factor pronóstico^(23,24) similar a la mayoría de estudios; así también influye en la SLP con una mediana 28,3 y 20,4 para la resección total y la subtotal respectivamente^(22,23). El tratamiento adyuvante con radioterapia y quimioterapia o una combinación de estos, mejora el promedio de supervivencia y la SLP, así también es un buen factor pronóstico^(20,23); en este punto en referencia coincide con muchos de los estudios publicados.

Hay que considerar algunas limitaciones del estudio. En primer lugar, la población de estudio es solamente de un hospital, por lo que extrapolar todos estos resultados a la población puede no ser completamente recomendable; sin embargo, dado que el nosocomio es un lugar donde llegan la mayoría de casos del país, puede hacerse cierta inferencia, y los resultados no deberían variar en la magnitud del resultado. Luego, podemos considerar el sesgo de Berkson, que nos habla del impacto de trabajar con personas enroladas en un hospital; pero, al tratarse de un estudio de un solo brazo, donde busca solo cuáles son los factores pronósticos para el glioma de alto grado, su impacto sobre el resultado no debería ser importante.

Correspondencia: Víctor Juan Vera Ponce.

Dirección: Universidad Ricardo Palma. Av. Alfredo Benavides 5440, Santiago de Surco, Lima-Perú.

Teléfono: + 51 940072431

Correo: victor_jvp@hotmail.com

CONCLUSIÓN

Según los datos de nuestro estudio, la edad, el estado funcional, el tratamiento quirúrgico, el tratamiento adyuvante y el grado del tumor son factores pronósticos de supervivencia global en pacientes con glioma de alto grado; en contraste para la supervivencia libre de progresión los factores pronósticos fueron la edad, tratamiento quirúrgico, tratamiento adyuvante y el grado del tumor.

Contribuciones de autoría: Los autores participaron en la génesis de la idea, diseño de proyecto, recolección e interpretación de datos, análisis de resultados y preparación del manuscrito del presente trabajo de investigación.

Financiamiento: Autofinanciado.

Conflicto de interés: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Recibido: 26 junio 2020

Aprobado: 12 de julio 2020



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Prabhu VC, Khaldi A, Barton KP, Melian E, Schneck MJ, Primeau MJ, et al. Management of diffuse low-grade cerebral gliomas. *Neurol Clin.* 2010;28(4):1037-59. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2010.03.022>
- Wen PY, Kesari S. Malignant gliomas in adults. *N Engl J Med.* 2008;359(5):492-507. DOI: [10.1056/NEJMra0708126](https://doi.org/10.1056/NEJMra0708126)
- Bradley D, Rees J. Updates in the management of high-grade glioma. *J Neurol.* 2014;261(4):651-4. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00415-013-7032-x>
- Kumar N, Kumar P, Angurana SL, Khosla D, Mukherjee KK, Aggarwal R, et al. Evaluation of outcome and prognostic factors in patients of glioblastoma multiforme: A single institution experience. *J Neurosci Rural Pract.* 2013;4(Suppl 1):S46-55. DOI: [10.4103/0976-3147.116455](https://doi.org/10.4103/0976-3147.116455)
- Sanai N, Alvarez-Buylla A, Berger MS. Neural stem cells and the origin of gliomas. *N Engl J Med.* 2005;353(8):811-22. DOI: [10.1056/NEJMra043666](https://doi.org/10.1056/NEJMra043666)
- Nazzaro JM, Neuwelt EA. The role of surgery in the management of supratentorial intermediate and high-grade astrocytomas in adults. *J Neurosurg.* 1990;73(3):331-44. DOI: <https://doi.org/10.3171/jns.1990.73.3.0331>
- Quigley MR, Maroon JC. The relationship between survival and the extent of the resection in patients with supratentorial malignant gliomas. *Neurosurgery.* 1991;29(3):385-8. DOI: <https://doi.org/10.1227/00006123-199109000-00008>
- Markert JM. The role of early resection vs biopsy in the management of low-grade gliomas. *JAMA.* 2012;308(18):1918-9. DOI: [10.1001/jama.2012.14523](https://doi.org/10.1001/jama.2012.14523)
- Puiggròs C, Lecha M, Rodríguez T, Pérez-Portabella C, Planas M. El índice de Karnofsky como predictor de mortalidad en pacientes con nutrición enteral domiciliaria. *Nutrición Hospitalaria.* 2009;24(2):156-60. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0212-16112009000200008&script=sci_arttext&tlng=en
- Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. *Acta Neuropathol.* 2007;114(2):97-109. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00401-007-0243-4>
- Stewart LA. Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. *Lancet.* 2002;359(9311):1011-8. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)08091-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08091-1)
- Walker MD, Green SB, Byar DP, Alexander E, Batzdorf U, Brooks WH, et al. Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery. *N Engl J Med.* 1980;303(23):1323-9. DOI: [10.1056/NEJM198012043032303](https://doi.org/10.1056/NEJM198012043032303)
- Nitta T, Sato K. Prognostic implications of the extent of surgical resection in patients with intracranial malignant gliomas. *Cancer.* 1995;75(11):2727-31. DOI: [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19950601\)75:11%3C2727::AID-CNCR2820751115%3E3.0.CO;2-H](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19950601)75:11%3C2727::AID-CNCR2820751115%3E3.0.CO;2-H)
- Hess KR. Extent of resection as a prognostic variable in the treatment of gliomas. *J Neurooncol.* 1999;42(3):227-31. DOI: <https://doi.org/10.1023/A:1006118018770>
- van Rijn J, Heimans JJ, van den Berg J, van der Valk P, Slotman BJ. Survival of human glioma cells treated with various combination of temozolomide and X-rays. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;47(3):779-84. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(99\)00539-8](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(99)00539-8)
- Bauman GS, Gaspar LE, Fisher BJ, Halperin EC, Macdonald DR, Cairncross JG. A prospective study of short-course radiotherapy in poor prognosis glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1994;29(4):835-9. DOI: [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(94\)90573-8](https://doi.org/10.1016/0360-3016(94)90573-8)
- McGirt MJ, Mukherjee D, Chaichana KL, Than KD, Weingart JD, Quinones-Hinojosa A. Association of surgically acquired motor and language deficits on overall survival after resection of glioblastoma multiforme. *Neurosurgery.* septiembre de 2009;65(3):463-9; discussion 469-470. DOI: <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000349763.42238.E9>
- Liang H-K, Wang C-W, Tseng H-M, Huang C-Y, Lan K-H, Chen Y-H, et al. Preoperative prognostic neurologic index for glioblastoma patients receiving tumor resection. *Ann Surg Oncol.* noviembre de 2014;21(12):3992-8. DOI: <https://doi.org/10.1245/s10434-014-3793-4>
- Zhu Y, Zhu X, Wang S, Shen F, Shen H, Liu W. A multivariate analysis of the prognostic factors of grade III gliomas. *Chin Med J.* 2008;121(12):1072-5. Disponible en: <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=18706219>
- Lacroix M, Abi-Said D, Fourney 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(2):190-8. DOI: <https://doi.org/10.3171/jns.2001.95.2.0190>
- Lovatón Espadín, Rolando Eladio. Sobrevida asociada a la resección quirúrgica de los gliomas de alto grado operados en el Departamento de Neurocirugía del Hospital Edgardo Rebagliati Martins en el periodo 2011-2012 [Tesis de Licenciatura]. [Lima]: Facultad de Medicina. Escuela de postgrado UNMSM; 2014. Disponible en: <https://docplayer.es/15800822-Universidad-nacional-mayor-de-san-marcos.html>
- Ahmadloo N, Kani A-A, Mohammadianpanah M, Nasrolahi H, Omidvari S, Mosalaei A, et al. Treatment outcome and prognostic factors of adult glioblastoma multiforme. *J Egypt Natl Canc Inst.* marzo de 2013;25(1):21-30. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jnci.2012.11.001>
- Chaichana K, Parker S, Olivi A, Quiñones-Hinojosa A. A proposed classification system that projects outcomes based on preoperative variables for adult patients with glioblastoma multiforme. *J Neurosurg.* 2010;112(5):997-1004. DOI: <https://doi.org/10.3171/2009.9.JNS09805>
- Laws ER, Parney IF, Huang W, Anderson F, Morris AM, Asher A, et al. Survival following surgery and prognostic factors for recently diagnosed malignant glioma: data from the Glioma Outcomes Project. *J Neurosurg.* 2003;99(3):467-73. DOI: <https://doi.org/10.3171/2009.9.JNS09805>
- Lamborn KR, Chang SM, Prados MD. Prognostic factors for survival of patients with glioblastoma: recursive partitioning analysis. *Neuro-oncology.* 2004;6(3):227-35. DOI: <https://doi.org/10.1215/S1152851703000620>
- Nuño M, Birch K, Mukherjee D, Sarmiento JM, Black KL, Patil CG. Survival and prognostic factors of anaplastic gliomas. *Neurosurgery.* 2013;73(3):458-65; quiz 465. DOI: <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000431477.02408.5e>
- Akman F, Cooper RA, Sen M, Tanriver Y, Kentli S. Validation of the Medical Research Council and a newly developed prognostic index in patients with malignant glioma: how useful are prognostic indices in routine clinical practice? *J Neurooncol.* 2002;59(1):39-47. DOI: <https://doi.org/10.1023/A:1016353614525>