

Factores relacionados con la supervivencia de pacientes con tumores cerebrales tratados con cirugía y radioterapia.

Dra. Daysi Chi Ramírez *, Dra. Ivonne Chon Rivas *, Dr. Roberto León González. *, Dr. José Ramón Díaz Martínez**
Dr. José Alert Silva, Dra. Elia Afargarita Pestana Knight. ***, Dra. Ivette Portilla Fábreg**

* Especialista en Neurología. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. 29 y E. 10400. Ciudad Habana, Cuba.

** Especialista en Oncología. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. de Cuba.

*** Investigador Adjunto. The Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio, 44195, USA

ABSTRACTO

Los factores que influyen en la supervivencia (SV) de los pacientes con tumores cerebrales (TC), tienen valor predictivo, por lo que son motivo de estudio en neurooncología y en la investigación biomédica. Se realizó un análisis retrospectivo de 59 pacientes consecutivos entre 16 y 70 años con diagnóstico de TC, tratados con radioterapia (RT) fraccionada externa en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología de Cuba (INOR), entre diciembre de 1997 y febrero de 2002. Se caracterizaron los principales diagnósticos y mediante análisis estadístico uni y multivariado se correlacionó la SV expresada en semanas, con las variables edad, histología, localización, porcentaje de resección tumoral, tiempo entre cirugía y RT, DTT, técnica y duración de RT e índice de Karnofsky (IK) al final de RT. La SV global de los TC fue de 94,3 semanas y por grupos: gliomas (G) 97,9, adenomas de hipófisis 163,2, meduloblastomas 104,2. Los G de bajo grado de malignidad tuvieron una SV mayor (129,7) que los de alto grado (57,1). La histología ($p=0.004$) y la edad de presentación (a menor edad mayor SV) ($p=0.036$) fueron las variables con influencia significativa en la SV.

Conclusión: La SV de los pacientes con TC tratados con RT en el INOR estuvo relacionada con la histología y la edad de presentación, mientras que el porcentaje de resección quirúrgica, tiempo entre la cirugía y la RT, la DTT, duración y técnica de RT y el IK al final de RT, no fueron factores con influencia en la SV de estos pacientes.

Palabras Clave: tumores cerebrales, gliomas, supervivencia, radioterapia.

ABSTRACT

Factors influencing survival (SV) in patients with brain tumors (BT) have a predictive value and are an angle of study in Neuro-oncology and biomedical research. A retrospective study was carried out in 59 consecutive between 16 and 70 years old patients, with histological diagnoses of BT who received external fractionated radiotherapy (RT), from December 1997 to February 2002. The main diagnoses were characterized and an statistical analysis was employed to correlate SV (in week) with age, histology, localization, tumor resection percentage, time between surgery and RT, doses, technique and duration of RT, and Karnofsky Performance Score at the end of RT. Mean SV of BT was 94,3wks (gliomas 97,9wks; hypophysis adenomas 163,2 wks and medulloblastomas 104,2wks). Low grade gliomas had higher SV (129,7wks) than high grade gliomas (57.1 wks). Histology ($p=0.004$) and age (the younger the better SV) ($p=0.036$) were variables influencing SV.

Conclusion: SV in patients with BT after RT was influenced by histology and age in this study, but tumor resection percentage, time between surgery and RT doses, technique and duration of RT and Karnofsky Performance Score at the end of RT did not influence in SV for these patients.

Key Words: Brain tumors, gliomas, survival, radiotherapy.

Correspondencias y Separatas:

Dra. Daysi Chi Ramírez.

Instituto Nacional de Oncología, Radiobiología.

Calle 29, E. 10400. Ciudad Habana, Cuba.

Fax. (537)552593 E-mail: dchi@JJJfpm2d.sJd.cu

© Los derechos de autor de los artículos de la revista Oncología pertenecen a la Sociedad de Lucha contra el Cáncer

Introducción.

Los tumores cerebrales (TC) continúan siendo un reto para la neurooncología y la investigación biomédica. Si bien los avances en la cirugía, radio (RT) y quimioterapia (QT), han logrado prolongar la vida de estos pacientes, la mortalidad por esta causa



sigue siendo alta, sobre todo en los tipos histológicos de mayor grado de malignidad como el Glioblastoma Multiforme (GM), con una supervivencia (SV) menor de 1 año en la mayor parte de los casos (1,2).

Según el reporte de Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) de EU, en el año 2001 ocurrieron 12.609 muertes por Tumores del Sistema Nervioso (3).

Se ha visto que la incidencia y mortalidad de los TC en los ancianos ha aumentado, en las últimas décadas, en los países desarrollados (4); mientras en niños constituyen del 20 al 23% de todas las neoplasias, ocupando entre el 2do y 3er lugar (5) y también presentan un aumento de la incidencia con relación a periodos anteriores (6). Cuba presenta estadísticas similares, siendo la tercera causa de cáncer pediátrico, después de las leucemias y linfomas, según el reporte de 1999 del Registro Nacional de Cáncer que ese mismo año informó 397 casos nuevos de tumores del SNC en adultos y 44 en niños (8).

Los tumores de estirpe glial o gliomas, son los más frecuentes, en todas las edades (9,10). Estos pertenecen a los tumores de origen neuro-epitelial, también llamados "tumores primarios", los que a su vez, tienen múltiples variedades, que se subclasifican según su origen celular. La clasificación histológica de la Organización Mundial de la Salud en su última revisión del año 2000 (11), ha contribuido al esclarecimiento y separación de algunos tipos tumorales al incluir el comportamiento biológico de los mismos, basado en pruebas genéticas e inmunohistoquímicas (12).

En la próxima década los análisis de genética moleculares se utilizarán cada vez más en la evaluación de los tumores del SNC, llegando a ser de uso rutinario en neurooncología y contribuyendo al desarrollo de un sistema de clasificación integrado que incluya los rasgos histológicos, moleculares, neurobiológicos y neurorradiológicos (3). Sin embargo, hasta el momento, en la mayoría de los centros donde no existen estas posibilidades, estas neoplasias se continúan caracterizando por sus rasgos histopatológicos.

El tratamiento oncológico convencional de cirugía, Rt y Qt, tiene en la mayoría de los casos una respuesta limitada y aunque se ha logrado un aumento de la SV de más de 5 años para algunos tipos histológicos (14,15), dichos tratamientos resultan invasivos y con frecuencia dejan secuelas (16). Esto enfrenta al paciente y a sus familiares a decidir lo más conveniente no sólo para mantener la vida, sino también su calidad. En esta toma de decisión es primordial una opinión médica especializada.

La necesidad de ofrecer un pronóstico de vida que permita al paciente y la familia conocer las probabilidades particulares de supervivencia y de respuesta al tratamiento ante el diagnóstico de un TC primario, ha llevado a que los factores pronósticos que se asocian a éstos, hayan sido ampliamente estudiados (17-20). Los neurocirujanos, neuro-oncólogos, radio y quimioterapeutas que participan en el diagnóstico y tratamiento de estas neoplasias, ofrecen esta opinión profesional, basados

en la experiencia acumulada que deriva de estos estudios.

Se han relacionado con la SV factores que dependen del cuadro clínico (edad, estado funcional del paciente, presencia de crisis epilépticas) de la imagen (captación de contraste, tamaño de la lesión, localización), de la histogenética (variedad histológica, malignidad, presencia de marcadores genéticos) así como de los tratamientos recibidos (extensión de la cirugía, la DTT de Rt, los esquemas quimioterapéuticos) (21). Los resultados difieren en dependencia de la serie seleccionada y del diseño utilizado.

En los últimos años, los estudios moleculares de tumorigénesis, han dado la posibilidad de utilizar marcadores genéticos que ayudan a ofrecer un pronóstico de vida y de respuesta al tratamiento quimioterapéutico, como es el caso de tumores oligodendrogiales donde la presencia de pérdida de heterocigosidad en 1p y 10q se asocian a mayor quimiosensibilidad (22-24). Sin embargo, investigaciones de este tipo requieren de la utilización de avanzadas tecnologías moleculares en estrecha vinculación con la práctica clínica (25,26) las que por el momento no están generalizadas a países de menos recursos.

Nuestro trabajo es un estudio retrospectivo que tiene el objetivo de conocer la influencia que han tenido los factores: porcentaje de resección tumoral, tiempo transcurrido entre cirugía y RT, la dosis, técnica y duración de RT y el estado funcional del paciente al terminar la misma, en la SV de los pacientes con TC después que éstos han sido operados e irradiados y comparar nuestros resultados con lo reportado en la literatura. Esto nos permitirá tener una referencia local y adaptada a nuestras condiciones con vistas a ofrecer una mejor información a pacientes y familiares; además servirá de información para futuros estudios en nuestra Institución que incluyan pacientes con estas enfermedades.

Material y Métodos.

En el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología de Cuba (INOR), se estudió una serie retrospectiva de 59 pacientes consecutivos con diagnóstico histológico de TC, desde diciembre de 1997 a febrero del 2002, procedentes de diferentes servicios de Neurocirugía del país, para recibir tratamiento radiante postoperatorio. Todos los pacientes recibieron RT externa fraccionada al Sistema Nervioso, con un equipo de Cobalto 60 como única modalidad de tratamiento adyuvante.

Para la obtención del último reporte, se revisaron las historias clínicas de todos los pacientes que terminaron la RT en el periodo escogido. Además, se localizaron en sus domicilios. Se excluyeron aquellos pacientes sin reporte y se consideraron perdidos.

Se tomaron las siguientes variables disponibles de los datos de la consulta: edad, sexo, diagnóstico histológico y grado de malignidad, porcentaje de exéresis quirúrgica macroscópica, tiempo entre la cirugía y la RT, dosis y técnica de RT empleada, duración de la RT y el estado funcional del paciente al terminar la misma. Se desecharon otras variables de las que no existían suficientes datos o no tenían homogeneidad.



Definiciones:

Diagnóstico histológico y grado de malignidad: Se tomaron los diagnósticos procedentes de los hospitales de cada paciente, corroborándose con el Departamento de Patología del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía que sigue los criterios de la OMS. Grado I-II tumores de bajo grado o benignos y III-IV de alto grado o malignos (11).

Supervivencia (SV): Desde la fecha en que terminó la RT hasta la fecha del último reporte del paciente. Se midió la SV media en semanas. Se obtuvo el porcentaje de SV al año y a los dos años. La fecha de cierre del estudio fue febrero 2004.

Porcentaje de excéresis quirúrgica: Tomado según el porcentaje de la excéresis macroscópica realizada por el neurocirujano que remite.

Se consideró:

- 1) total: resección del 100% del volumen tumoral,
- 2) parcial: menos del 100%
- 3) biopsia.

Características y dosis de RT: La RT se realizó en un equipo de Cobalto 60 (Co. 60) THERATRON. PHOENIX DE MDS NORDION (Canadá) puesto en servicio el 14 de noviembre del 1997. La tasa de dosis de referencia a la profundidad del máximo (0.5 cm.) era de dw=192.50cGy/ min. Distancia fuente-isocentro: 80 cm. Las dosis de fraccionamiento o dosis tumoral diaria (DTD)180c Gy/día durante 5 días consecutivos hasta alcanzar la dosis tumoral total (DTT) planificada.

Técnica de RT empleada: Se dividieron los pacientes en dos grupos:

- 1) los que recibieron RT "holocraneal" (irradiación de todo el cráneo), y posteriormente "boost" (irradiación o refuerzo sobre el lecho tumoral);
- 2) Los que recibieron sólo "boost".

Tiempo entre cirugía y la RT: En semanas, considerando desde la fecha en que se operó hasta que comenzó la RT.

Duración de la RT En semanas, desde la fecha en que comenzó el tratamiento de RT craneal hasta que terminó el mismo.

Estado clínico del paciente al terminar la RT: Se utilizó la Escala o índice de Karnofsky (IK), que es un indicador total del nivel de funcionamiento físico del paciente usado con frecuencia en la investigación y evaluación clínica en Oncología (27).

Análisis Estadístico:

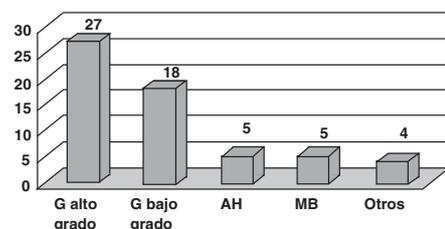
El análisis estadístico dependió de la variable analizada. Cuando las variables continuas se relacionaron con variables categóricas,

se utilizó t-test para muestras independientes, para variables categóricas y dicétopos, y ANOVA para variables con múltiples categorías. Para relacionar 2 variables continuas se utilizó el test de correlación de Pearson y para 2 variables categóricas se utilizó el test de chi cuadrado.

Resultados.

Un total de 59 pacientes, 29 mujeres y 30 hombres. La edad media fue de 39.8 años; con una mínima de 16 y máxima de 70. En la Figura 1 se observa la distribución de los TC según su histología. De forma general, los gliomas (G) constituyeron la mayoría de los TC con 76.2%, seguidos de adenomas de hipófisis (AH) y meduloblastomas (MB) con 8.4% de cada uno. El resto fueron: un tumor de la región pineal (RP), un craneofaringioma (CF) un ependimoma (E) y un cordoma. con 1.7% cada uno.

Fig. 1. Distribución de los Tumores Cerebrales según principales grupos histológicos (n=59)



G: Gliomas AH: Adenomas de Hipófisis MB: Meduloblastomas

En la distribución de los G (12=45) predominaron los de alto grado, con 27 pacientes, que representan el 60%; mientras los de bajo grado fueron 18 pacientes con el 40%. En la Tabla 1 se observan los tipos histológicos más frecuentes y su localización que fueron: glioblastoma multiforme (GM) seguido de astrocitomas (A) de alto y bajo grados. localizados en su mayoría en hemisferios cerebrales (86.6%), y en cerebelo (8.8%)

Tabla 1. Distribución de los Tumores Cerebrales según localización e histología (n=59)

Histología	Hemisferios Cerebrales	Cerebelo	Línea media	Tallo	Ganglios Basales	Extra Axial	Total
A I-II	9	2	-	-	-	-	11
AIII-IV	8	2	-	-	-	-	10
GM	13	-	-	-	-	-	13
O I-II	4	-	-	-	-	-	4
O III-IV	3	-	-	-	-	-	3
OAI-II	2	-	-	-	-	-	2
OAIII-IV	1	-	-	1	-	-	1
GNP	-	-	-	-	1	-	1
AH	-	-	5	-	-	-	5
MB	-	5	-	-	-	-	5
RPineal	-	-	1	-	-	-	1
CF	-	-	1	-	-	-	1
Epend*	-	-	-	1	-	-	1
Cordoma	-	-	-	-	-	1	1
Total	39	9	7	2	1	1	59

A I-II: Astrocitoma bajo grado; AIII-IV: Astrocitoma alto grado; GM: Glioblastoma Multiforme; OI-II: Oligodendroglioma bajo grado; OIII-IV: Oligodendroglioma alto grado; OAI-II: Oligodendroglioma bajo grado; OAI-IV: Oligodendroglioma alto grado; GNP: Glioma No. Precisado; AH Adenoma de Hipófisis; MB: Meduloblastoma; RPineal: Tumores de la región Pineal; CF: Craneofaringioma; Epend: Ependimoma* se excluye de los gliomas en este estudio.



En la Tabla II se observa el comportamiento general en cuanto a extensión de la resección tumoral, el tiempo transcurrido entre la cirugía y el inicio de la RT, la DTT, técnica y duración de la RT y el IK al terminar la misma. La SV media de todos los TC fue de 94.3 semanas (95% de confianza). El 64.4% (38 pacientes) tuvieron SV igual o mayor de 1 año, y el 33.9% (20 pacientes) de 2 años (Figura 2).

Fig. Supervivencia (sv) de los Tumores Cerebrales (n=59)

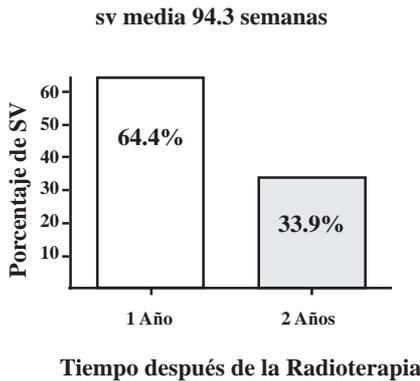
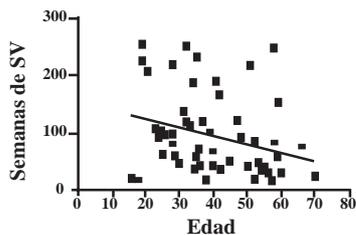


Tabla II. Comportamiento General de otras Variables en los Tumores Cerebrales (n=59)

Extensión de la Cirugía	Total= 16.9% Parcial= 64.4% Biopsia= 18.6%
Tiempo entre Cirugía RT	Medía=9.1 Semanas Mínima= 1.4 Semanas Máxima= 14.6 Semanas
DTT RT	Medía=51.3 Gy Mínima= 30 Gy Máxima= 61 Gy
Técnica de RT	Holocraneal+Boost=54.2% Solo Boost=45.8%
Duración RT	Medía=8.3 Semanas Mínima= 3.3 Semanas Máxima= 17 Semanas
IK	≥ 70=86.4% < 70 =13.5%

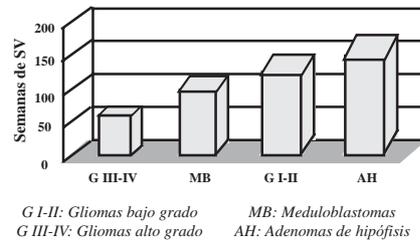
Puede observarse la Figura 3, que existió una correlación inversa entre la edad y la SV ($p= 0.036; r= -0.274$), cuando se analizó el total de la muestra. Sin embargo, al dividirla en dos grupos de edad: menor o igual a 40 años y mayores de 40; no se encontró una relación significativa (chi cuadrado).

Fig. 3 Relación entre la Supervivencia (SV) media y la edad de pacientes con Tumores Cerebrales (n=59)



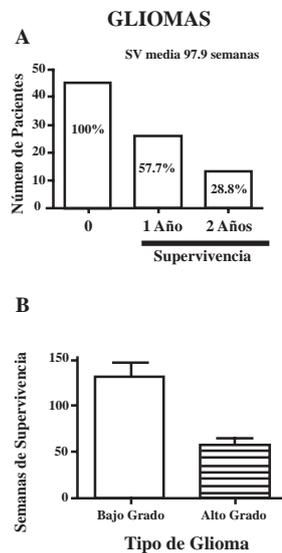
Obtuvimos también una diferencia significativa ANOVA ($F=2.97; p=0.004$) cuando al relacionar la SV con el diagnóstico histológico, se constató que la SV está ligada a la histología del tumor (Figura 4).

Fig. 4 Supervivencia (SV) de los TC de acuerdo al diagnóstico histológico (n=59)



En el análisis por grupos, la SV media del conjunto total de G fue de 97.9 semanas. En la Figura 5A se muestra el porcentaje de SV de estos a los 2 años; mientras que en la Figura 5B al separar los G benignos y malignos, se obtuvo que la SV media fue significativamente mayor, en los G de bajo grado con respecto a los de alto grado. Los G de bajo grado tuvieron una SV media de 129.7 semanas en comparación con los de alto grado de 57.1 semanas (ANOVA, $F= 16.96; p=0.0007$).

Fig. 5 Comportamiento de la SV en los Gliomas (n=45). En A: Porcentaje de SV a 1 y 2 años de los pacientes con Gliomas sin distinción de grado de malignidad. En B: Comparación de la SV en semanas entre los Gliomas de bajo y alto grado.



De los 5 pacientes con AH, el 100% sobrevivió al año y 2 años de realizado el tratamiento. La SV media de éstos fue de 163.2 semanas. Por su parte, de los 5 pacientes con MB, todos (100%) sobrevivieron igual o más del año y 4 (80%) por más de 2 años. Un paciente falleció antes de los 2 años y uno de ellos ha sobrevivido 4.29 años. La SV media fue de 104.2 semanas. El resto de las histologías no se analizaron por separado por tratarse de un solo caso.

No se encontró asociación significativa (correlación de Pearson), entre la SV y la localización del tumor, el porcentaje de excéresis quirúrgica, el tiempo transcurrido entre la cirugía la RT, la DTT, duración de la técnica de RT empleada, como tampoco con el IK al final de RT.

Discusión.

El análisis de la distribución de nuestra serie de acuerdo al tipo histológico y al sexo muestra que hay algunas diferencias con lo reportado en estadísticas generales de TC.

Estas reportan mayor incidencia en el sexo masculino en casi todos los tipos histológicos, con excepción del meningioma (3). Nuestro resultado está influenciado por la inclusión sólo de pacientes en los cuales está indicada la RT. Esto explica también la ausencia de casos de meningiomas, la mayoría de los cuales no se irradian (28). Sin embargo, cuando analizamos los subtipos histológicos dentro de los G, nuestros resultados son similares a los de las estadísticas generales ya que los A y GM son los tipos histológicos que predominan entre los pacientes que requieren RT postoperatoria (9).

La SV global de los TC fue de 94.3 semanas, con SV al año y dos años de 64.4% y 33.9% respectivamente. Este resultado está influenciado por los subgrupos histológicos especialmente los G, que constituyen la mayoría y que en conjunto mostraron una SV media de 97.9 semanas, muy cercano a la cifra de media global.

Según lo encontrado en el análisis de la SV versus histología del tumor, se constata que ésta se encuentra vinculada estrechamente al tipo de tumor como se reporta en la literatura (18,19), lo que demuestra que el comportamiento biológico del tumor es un factor primordial en el pronóstico de vida de los pacientes con TC. La SV fue muy diferente entre los G de bajo y de alto grado, siendo significativamente mayor en los G de bajo grado con SV media de 129.7 semanas, respecto a los de alto grado con 57.1 semanas. Este resultado demuestra la agresividad y alta mortalidad de los G de alto grado de malignidad aún cuando el tratamiento con RT haya sido pronto y adecuado.

En pacientes con AH la SV fue del 100% a los 2 años, como se observa en este tipo de tumor que es benigno. También se encontró un alto porcentaje de SV en los casos de MB, que a esta edad de presentación, tienen mejor evolución por tratarse de la variedad desmoplásica, a diferencia de la alta agresividad del MB en niños (11, 13).

El otro factor encontrado en relación con la SV fue la edad. La relación inversa entre ambos demuestra que la edad de presentación de los tumores es un elemento predictivo a considerar en el pronóstico de vida de estos pacientes como variable independiente.

Aunque debe señalarse que esta asociación fue débil ($p=0.036$; $r=-0.274$) y que al dividir la muestra en grupos de edades por

debajo y por encima de 40 años, no se encontraron diferencias en la SV entre los dos grupos, es muy probable que en muestras más amplias de grupos histológicos separados, esto no ocurra así, ya que sabemos que el GM, que tiene menor SV, es un tumor que aparece con mayor frecuencia en edades superiores a 40 años (29). El porcentaje de resección tumoral, la DTT de RT, así como el IK antes y después de la cirugía, son otros de los factores pronósticos en los TC (30-32).

Nuestros resultados, sin embargo, no permitieron demostrar una relación significativa entre el porcentaje de excéresis tumoral y la SV, aspecto que ha sido controvertido, ya que hay reportes de que la resección quirúrgica total aumenta la SV (33), mientras que otros no lo han confirmado (34). En este aspecto es importante tener en cuenta que la medición del porcentaje de resección depende de la apreciación del cirujano, dato que necesitamos estandarizar para estudios posteriores. Los actuales avances en imagenología ya permiten mayor exactitud en cuanto al volumen tumoral resecado a través de técnicas de fusión de imágenes con TAC, RMN Y PET entre otros (35).

Debe señalarse, que el hecho de que las variables DTT y técnica de RT no influyeran en la SV de los pacientes de este estudio, hace pensar que el uso de DTT menores y el empleo de técnicas de RT locales (boost), serían de preferencia ya que son menos neuro-tóxicas (radionecrosis) y no varían la SV del paciente.

La tendencia actual es la aplicación del boost con altas dosis de RT (>60 Gy), aún en tumores de alto grado, respaldado por avanzadas técnicas de imagen y de RT que permiten delimitar el área de tumor y el tejido circundante infiltrado, evitando así dañar lo menos posible al tejido sano (30,36). Sin embargo, Shaw y Cols reportan en un estudio aleatorio con astrocitomas de bajo grado, oligodendrogliomas, y oligoastrocitomas, una menor SV y un ligero aumento en la incidencia de radionecrosis en el brazo donde aplicaron boost con altas dosis de RT (37).

El tiempo transcurrido una vez que el paciente fue operado y el inicio de RT, así como la duración de la RT, tampoco disminuyó la SV, como pudiera pensarse en los casos que por alguna razón se demora el inicio de la RT o se prolonga su aplicación.

El IK al momento del diagnóstico, es uno de los factores que con mayor fuerza está relacionado con la SV en la literatura, sobre todo en los gliomas malignos. Si éste es mayor o igual a 70 indica mayor SV (18,21,34). Sin embargo, la presencia de un IK alto (>70) al terminar la RT, como lo fue para la mayoría de nuestros casos, no mostró correlación estadísticamente significativa con la SV, lo que orienta que este factor no es un buen indicador de pronóstico de vida y que por el contrario, puede crear falsas expectativas de vida aunque es cierto que mejora su calidad.



Conclusiones.

El diagnóstico histológico ha sido el factor más influyente en la SV de pacientes con TC de nuestra serie, con mayor SV en AH, G de bajo grado y MB, respecto a los G de alto grado.

Por su parte, la edad tuvo una influencia inversa en la SV. es decir, a mayor edad, menor SV, mientras que el porcentaje de resección, el tiempo transcurrido entre la cirugía y el inicio de la RT, la DTT de RT, la técnica de RT empleada, la duración de la RT y el IK del paciente al terminar la misma, no tuvieron influencia en la SV de los pacientes con TC de esta serie.

Bibliografía

1. Salzman M Survival in glioblastoma: historical perspective. *Neurosurgery*. 1980; 7:435-439.
2. Buckner J C. Factors influencing survival in high-grade gliomas. *Semin Oncol*.2003; 6: 10-14.
3. Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL, Hankey BF, Miller BA, Clegg L, (eds), et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2001, National Cancer Institute.
4. Greig N, Ries L, Yancik R, Rapoport S. Increasing annual incidence of primary malignant brain tumours in the elderly. *J Natl Cancer Inst*. 1990; 82: 1621-1624.
5. Birch JM, Hartley AL, Teare MD, Blair V, McKinney FA, Mann JR, et al. The interregional epidemiologic study of childhood cancer (IRESCC): case-control study of 101 children with central nervous system tumours. *Br J Neurosurg*. 1990; 4: 17-25.
6. Black WC. Increasing incidence of childhood primary malignant brain tumors: enigma or no-brainer? *J Natl Cancer Inst*.1998; 90: 1249-1251.
7. Kenney LB, Miller BA, Ries LA, Nicholson HS, Byrne J, Reaman GH. Increased incidence of cancer in infants the U.S.: 1980-1990. *Cancer* .1998; 82(7): 396- 400.
8. Anuario Estadístico de salud. MINSAP2003. 84-85
9. Prados MD. Neoplasms of the Central Nervous System 80. In Bast R C, Kufe D W, Pollock R E, Weichselbaum R R, Holland J F, Frei E, eds. *Cancer Medicine 5th ed*. Canada: Decaer lek. Pifa Edition; 2000.(23/04/2004) disponible en www.bcdecker.com
10. Rickert e H, Paulus W. Epidemiology of central nervous system tumors /12childhood and adolescence based on the new WHO classification. *Child's Nerv Syst* 2001;17:503- 511.
11. Kleihues P, Cavenee WK. WHO classification of tumors. Pathology & genetics of tumours of the nervous system. Lyon: LARC Press; 2000.
12. Cenacch G, G. angaspero Emerging tumor entities and variants of neoplasms. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2004; 63(3): 185-192.
13. Ortega-Aznar A., Romero-Vidal F.J. Tumores del sistema nervioso central en la infancia: aspectos clinicopatológicos. *Rev Neurol*. 2004; 38 (6): 554-64.
14. Ottawa T., J. cama N, Toita T, Nakamura K., Uno T, Onishi H, Itami .I. *Int J Radial Oncol Biol Phys*. 2004;58(3):705- 713.
15. Salfor LG, Burn A, Nirfalk S. Ten-year survival among patients with supratentorial astrocytomas grado III and IV. *J Neurosurg*. 1988; 69(4): 506-509
16. Anderson NE. Late complications in childhood central nervous system tumour survivors. *Curr Opin Neurol*. 2003;16(6):677- 683.
17. Buckner JG. Factors influencing survival in high-grade gliomas. *Semin Oncol*. 2003; 30: 10- 14.
18. Ushio Y, Kochi M. Prognostic factors in malignant gliomas *Gan To Kagaku Ryoho*.1996;23(5):643- 648.
19. Stupp R, Janzer Re, Hegi ME, Villemure JG, Mirimanoff RO. Prognostic factors for low-grade gliomas. *Semin Oncol*. 2003;30: 23- 28.
20. Akman F, Cooper R A, 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.
21. Tortosa A, Vinolas N, Villa S, Verger. Gil JM, Brell M, Caral L, Pujol T, Acebes JJ, Ribalta T, Ferrer I, Graus F. Prognostic implication of clinical, radiologic, and pathologic features in patients with anaplastic gliomas. *Cancer*. 2003 Feb 15; 97(4):1063- 1071.
22. Thiessen B, Maguire JA, McNeil K., Huntsman D, Martin .MA, Horsman D. Loss of heterozygosity for loci on chromosome arms 1p and 10q in oligodendroglial tumors: relationship to outcome and chemosensitivity. *J Neurooncol*. 2003;64(3):271-8



23. Bredel M, Pollack F, Campbell J W, Hamilton R L. Basic fibroblast growth factor expression as a predictor of prognosis in pediatric high-grade gliomas. *Clin Cancer Res.* 1997; 3(11): 2157-2164
24. Balesaria S, Brock C: Bower M, Clark J, Nicholson SK, Lewis P, et. Loss of chromosome 10 is an independent prognostic factor in high-grade gliomas. *Br J Cancer* 1999; 81(8):1371-1377.
25. Smith J S, Jenkins R B. Genetic alterations in adult diffuse glioma: Occurrence, significance, and prognostic implications. *Front Biosci.* 2000;5 (D2):13- 31.
26. Rosenfeld M R, Dalmt I U J. Tumores cerebrales primarios: realidad y bases moleculares de futuros tratamientos. *Rev Neurol.* 1997; 12(5): 185-196.
27. Karnofsky D A, Abelmann W H, Craver L F: The use of nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma. *Cancer* 1948;1:634- 656.
28. Whittle IR, Smith C, Navoo P, Collie D. Meningiomas. *Lancet* 2004; 363(20):1535-15-13.
29. Kleihues P. Subsets of glioblastoma: clinical and histological. *VEgenetic typing Brain Pathol* 998; 8: 667- 668.
30. Giovanni R. et al. Radiotherapy: Results from conventional treatments methods and the prospects of the advanced techniques. *Radiol Med* 2004;107: 128-135.
31. Lote K, Egeland T, Hager B, Stenwig B, Skullerud K, Berg-Johnsen J. et al. Survival, prognostic factors, and therapeutic efficacy in low-grade glioma: a retrospective study in 379 patients. *J Clin Oncol.* 1997; 15 (9) 3129-40.
32. Wurschmidt F, Bunemann H, Heilmann H P. Prognostic factors in high-grade malignant glioma. A multivariate analysis of 76 cases with postoperative radiotherapy. *Strahlenther Onkol.* 1995; 171(6): 315- 321.
33. Winger M J, Macdonald D R, Cairncross J G. Supratentorial anaplastic gliomas in adults. The prognostic importance of extent of resection and prior low-grade glioma. *J Neurosurg.* 1989; 71(4): 487- 493.
34. Laws E R, Parney I F, 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- 473.
35. Kowalczyk A, Macdonald R L, Amidei C, Dohrmann G, Ericsson RK, Hekmatpanah J, et al. Quantitative imaging study of extent of surgical resection and prognosis of malignant astrocytomas. *Neurosurgery.* 1998; 43(2):398- 399.
36. Prisco F E, Weltman E, de Hanriot R M, Brandt R A. Radiosurgical boost for primary high-grade gliomas. *J Neurooncol,* 2002; 57(2):151-160.
37. Shaw E, Amsell R, Scheithauer B, O'Fallon J, O'Neill B, Dinapoli R. et al. Prospective randomized trial of low versus high dose radiation therapy in adults with supratentorial low-grade glioma: initial report of a North Central Cancer Treatment Group/Radiation Therapy Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 2002; 20(9): 2223- 2234.

POLÍTICA Y CÁNCER

Nada sucederá mientras el cáncer no sea considerado como un problema político

Con lo anterior como premisa se podrá legislar:

- a.- Ley contra el cigarrillo
- b.- Ley contra los desechos orgánicos y químicos
- c.- Ley obligatoria del Papanicolau.

