

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

Departamento de Postgrado

Tumores cerebrales primarios (gliomas) en relación con

Factores demográficos y ambientales

Trabajo Final

Protocolo de investigación clínica

Carrera de Especialista Universitaria en Clínica Médica

Director: Magíster Médico Carlos Ramón Navarro

Autor: Montero, Guadalupe

Lugar de realización: Carrera de Especialista Universitaria en

Clínica Médica

Sede Policlínico Neuquén

INTRODUCCION

Los estudios epidemiológicos forman la base de nuestro entendimiento sobre el cáncer en humanos. Estos estudios se convierten en una herramienta indispensable para la intervención en salud pública. La epidemiología analítica es fundamental en la identificación de los factores de riesgo del cáncer y el grado de contribución que tienen estos en el desarrollo de neoplasias en humanos.

Los gliomas (astrocitomas, oligodendroglioma y ependimomas) suman más del 80% de todos los tumores cerebrales. El más frecuente y el tipo más maligno es el glioblastoma. Desde la introducción de la tomografía axial computada (TAC) y la resonancia magnética nuclear (RMN), la incidencia de tumores cerebrales se ha mantenido medianamente estable, con una tendencia a aumentar en países altamente desarrollados e industrializados. La menor incidencia en países en desarrollo podría estar en parte relacionada a un déficit en los registros. Existe evidencia de mayor prevalencia en caucásicos que en la población asiática, pero posiblemente esto refleje diferencias socioeconómicas en estas regiones.

Con la excepción de los astrocitomas pilocíticos, el pronóstico de los pacientes con gliomas sigue siendo malo, menos del 3% de los pacientes con glioblastoma sobrevive cinco años posterior al diagnóstico.

Los estudios epidemiológicos han demostrado un aumento del riesgo de tumores cerebrales relacionados a ciertas actividades ocupacionales. Dichos resultados no han sido confirmados, y ninguno de estos análisis epidemiológicos ha permitido la identificación clara de estos factores.

Las diferentes ocupaciones laborales, carcinogénicos ambientales, y la dieta han sido relacionado con un elevado riesgo de gliomas, pero el único factor ambiental inequívocamente asociado con un riesgo aumentado de tumores cerebrales incluidos los gliomas es la radiación de uso terapéutico.(1)

Las actividades laborales relacionadas incluyen ocupaciones como trabajo en laboratorio y personal de la salud, bomberos y agricultores.(2) Algunos estudios apuntan el riesgo de factores como el uso de plásticos, y productos derivados del caucho. (3) El incremento de incidencia de gliomas en anatomistas, patólogos y embalsamadores sugiere un rol del formaldehído, pero no se ha visto esta asociación en lugares industriales (4). La exposición ocupacional a clorhidrato de vinilo presenta una leve asociación, en trabajadores con una exposición superior a 21 años.(5) Otros estudios citan productos como arsénico, mercurio, plomo, y derivados del petróleo en hombres.

Una revisión reciente sugiere la utilización de hidrocarburos aromáticos poli cíclicos (PAHs) e insecticidas no arsenicales. (6)

Se ha descrito una relación del desarrollo de tumores en la infancia con la exposición ocupacional preconcepcional de los padres que trabajan en industrias químicas, poli-β-hidroxialcanoatos (PHAs) en agricultura y mecánica de motores.(1)

De todos los químicos que se han calificados como probables carcinogénicos, solo 9 han sido registrados como probables o débilmente asociados con el desarrollo de tumores del sistema nervioso central (SNC) en humanos (Berilio, epiclorohidrina, clordano, heptacloro, metiltiouracilo, tiracilo, propiltiouracilo, diisipril sulfato y diclorometano).(7)

Los sectores con un alto estatus socioeconómico se han relacionado con un aumento en la incidencia de gliomas y meningiomas en la mujer. Algunos estudios muestran un elevado riesgo en trabajadores de “cuello blanco”, trabajadores en finanzas, gerentes y gente con alto nivel socioeconómico. Estas observaciones, aunque inconclusas, corroboran los estudios de epidemiología descriptiva que demuestran una tendencia general al aumento de la incidencia en relación a la industrialización y a países con mejor estatus socioeconómico. (8)

Las dietas ricas en nitratos (comidas conservadas, cerveza, jamón cocido, cerdo procesado, tocino frito) aumentarían el riesgo de gliomas en adultos. Se ha descrito una relación inversa con la ingesta de frutas, vegetales frescos, y vitamina C. Varios estudios sugieren que un alto consumo de comidas curadas y procesadas por madres durante el embarazo está asociada con elevado riesgo de astrocitomas en niños. Otro factor de riesgo que sugiere una asociación con meningiomas y gliomas es la alta ingesta de proteínas en la dieta.(9) Se han encontrado nutrientes con una relación inversa como grasas saturadas y colesterol, alta ingesta de calcio, sodio y suplementos de hierro en mujeres embarazadas.(10)

Las radiaciones utilizadas en terapéutica constituye el único factor ambiental inequívocamente relacionado con un incremento del riesgo de tumores cerebrales. Varios estudios han demostrado un aumento del riesgo de tumores en niños tratados con radiaciones profilácticas por leucemia linfoblástica aguda.(11)

La exposición a radiofrecuencia, como la usada por teléfonos celulares analógicos se reportó en algunos estudios de casos controles pero sin resultados concluyentes hasta el momento. (12;13)

Estudios epidemiológicos han hallado una débil asociación con traumas cerebrales en adultos y perinatales.(1;12)

Existe una significativa asociación inversa entre gliomas e historias de cualquier tipo de alergia o enfermedad autoinmune.(1)

Además de tener en cuenta los factores ambientales, no podemos dejar de lado el riesgo por agregación familiar cuando ya es conocido que pacientes que presenta antecedentes familiares de gliomas. Ellos son más susceptibles que la población general.

Se ha propuesto además que existirían polimorfismos genéticos, asociados con un aumento en el riesgo del desarrollo de tumores cerebrales. (1;14)

No existen publicaciones que informen la incidencia de tumores cerebrales en la población de la ciudad de Neuquén, así como la relación con factores de riesgo, a pesar de ser una zona de alta probabilidad de contaminación ambiental por el gran desarrollo de la industria petrolera y de la frutihorticultura que utiliza plaguicidas en forma continua.

OBJETIVO:

Explorar la relación entre probables factores de riesgo ambientales de cáncer cerebral (gliomas) en pacientes mayores de 16 años con diagnóstico de tumor primario de cerebro que asistieron al Policlínico Neuquén durante enero del 2006 hasta octubre del 2011.

MATERIALES Y METODOS

Se define como área y periodo de trabajo todos los pacientes que ingresaron al Policlínico Neuquén mayores de 16 años, con diagnóstico de tumor de cerebro primario (gliomas) por biopsia esterotáxica y/o estudios imagenológicos (Resonancia magnética nuclear -RMN) registrados en las historias clínicas del servicio de clínica médica, Terapia Intensiva y Neurología desde los años 2006 al 2009.

Se realizará un estudio retrospectivo, observacional, de correlación, multivariable.

El diagnóstico de tumor primario de cerebro y el tipo de tumor será constatado por biopsia, donde se recibirá informe anátomo patológico y/o por diagnóstico imagenológico. Las imágenes serán evaluadas por dos neuroimagenólogos que aportarán el diagnóstico de forma independiente.

Se realizará un cuestionario estructurado impreso (Anexo) aplicado al paciente o a los familiares y revisiones de historias clínicas, luego de solicitarse el consentimiento informado y asegurar la confidencialidad de los datos, buscando factores de riesgo probablemente relacionados al desarrollo de tumores cerebrales primarios como actividad ocupacional y tiempo de la misma, exposición a contaminantes ambientales, etc.

Los datos serán volcados en planillas de datos para ser analizadas por métodos estadísticos de correlación multivariable.

Criterios de inclusión: Pacientes mayores de 16 años, estratificados por grupo etario, que se encuentren en los registros del Servicio de Clínica Médica, Terapia Intensiva y Neurología del Policlínico Neuquén durante el período que incluye el día 01 de Enero del 2006 al 31 de diciembre del 2009, con diagnóstico de tumor de cerebro primario por biopsia esterotáxica y/o RMN.

Criterios de exclusión: incapacidad del informante o familiares de realizar entrevista personal para investigar factores de riesgo y diagnóstico erróneo de tumores de cerebro primarios

Se consideraron tumores cerebrales al grupo de neoplasias originadas de diferentes células del sistema nervioso central (SNC). Se clasifican en tumores primarios (originados en células cerebrales) o metástasis cerebrales (tumores secundarios). Los

tumores primarios incluyen tumores del parénquima cerebral, meninges, nervios craneales, y otras estructuras intracraneales (la glándula pituitaria y la glándula pineal). El linfoma primario de sistema nervioso central, se refiere a un linfoma no Hodgking confinado al sistema nervioso central.

Los tumores primarios de cerebro son clasificados por el microscopio de luz de acuerdo al tipo celular predominante y el grado basados en la presencia o ausencia de patrones patológicos estándares. En 1979, la Organización Mundial de Salud publicó una clasificación sistemática que involucra todos los tumores del sistema nervioso central. La clasificación de la OMS fue subsecuentemente revisada en 1999. La última clasificación combina la nomenclatura del tumor con el grado implicado de esta forma el diagnóstico histológico se correlaciona directamente con el grado histológico del tumor.

Los gliomas son cerca del 80% de los tumores primarios de cerebro, e incluye los tumores de origen glial (astrocitoma, oligodendroglioma, y tumores ependimarios)

Existe suficiente evidencia que sostiene que las imágenes neuroradiológicas son de alta eficacia en el diagnóstico de los tumores de cerebro. (15)

Las imágenes de resonancia magnética con gadolinio (RNM) son generalmente las únicas pruebas necesarias para sugerir un tumor cerebral. Asimismo, puede brindar información que indica el tipo de tumor específico. Además de que permite la visualización del tumor y su relación con el parénquima normal circundante, la RNM es también superior a la TAC para la evaluación de las meninges, espacio subaracnoideo y fosa posterior, y para definir la distribución vascular de la anomalía. (16)

Se explorará la relación entre la presencia de tumor de cerebro primario y las siguientes variables:

- Antecedentes patológicos: cualquier enfermedad y tratamiento realizado, antecedentes de tratamientos con radioterapia (tipo y tiempo), alergias y enfermedades autoinmunes conocidas, antecedentes de trauma de cráneo que hayan requerido internación y/o evaluación médica.
- Antecedentes familiares de tumores primarios de cerebro, o del tubo digestivo
- Actividad ocupacional y tiempo de la misma: tipo, lugar y período de tiempo en el que fue realizada. Actividades ocupacionales previas (tipo, lugar y tiempo de la misma).

- Exposición a los siguientes contaminantes ambientales: Berilio, epiclorohidrino, clordano, heptacloro, metiltiouracilo, tiracilo, propiltiouracilo, diisipril sulfato y diclorometano., explorando la actividad ocupacional.
- Uso de telefonía celular y tiempo aproximado en horas diarias de utilización del mismo y transporte del equipo móvil.
- Se determinará la cercanía en metros del domicilio personal y laborar con una antena de radiofrecuencia, comparando los datos obtenidos del paciente con el catastro municipal que señala el lugar donde se encuentran las mismas.

Procedimiento de estudio:

El instrumento que se utilizara será un cuestionario estructurado impreso donde figuraran los datos filiatorios del paciente y los antecedentes personales de los mismos en relación a las variables estudiadas.

La muestra se asume como elegida por método no probabilístico.

Se utiliza como fuente de financiamiento aportes económicos del autor y jefe del servicio de clínica médica.

Se asegura, como consideraciones éticas, preservar la confidencialidad de los pacientes.

Se considera como cronograma estimativo comenzar en septiembre del 2010, con recolección de datos y posterior análisis estadístico hasta julio del 2011.

Bibliografia

- (1) Ohgaki H, Kleihues P. Epidemiology and etiology of gliomas. *Acta Neuropathol* 2005;109:93-108.
- (2) Carozza SE, Wrensch M, Miike R, Newman B, Olshan AF, Savitz DA, et al. Occupation and adult gliomas. *Am J Epidemiol* 2000 Nov 1;152(9):838-46.
- (3) Zheng T, Cantor KP, Zhang Y, Keim S, Lynch CF. Occupational risk factors for brain cancer: a population-based case-control study in Iowa. *J Occup Environ Med* 2001 Apr;43(4):317-24.
- (4) Stroup NE, Blair A, Erikson GE. Brain cancer and other causes of death in anatomists. *J Natl Cancer Inst* 1986 Dec;77(6):1217-24.
- (5) Moss AR. Occupational exposure and brain tumors. *J Toxicol Environ Health* 1985;16(5):703-11.
- (6) Siemiatycki J, Richardson L, Straif K, Latreille B, Lakhani R, Campbell S, et al. Listing occupational carcinogens. *Environ Health Perspect* 2004 Nov;112(15):1447-59.
- (7) IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks in humans. 2005. Ref Type: Online Source
- (8) Preston-Martin S, Mack W, Henderson BE. Risk factors for gliomas and meningiomas in males in Los Angeles County. *Cancer Res* 1989 Nov 1;49(21):6137-43.
- (9) Kaplan S, Novikov I, Modan B. Nutritional factors in the etiology of brain tumors: potential role of nitrosamines, fat, and cholesterol. *Am J Epidemiol* 1997 Nov 15;146(10):832-41.
- (10) Tedeschi-Block N, Lee M, Sison J. Inverse Association of antioxidant and phytoestrogen nutrient intake with adult glioma in the San Francisco Bay Area: a case-control study. *BMC Cancer* 2006;6:1.
- (11) Brustle O, Ohgaki H, Schmitt HP, Walter GF, Ostertag H, Kleihues P. Primitive neuroectodermal tumors after prophylactic central nervous system irradiation in children. Association with an activated K-ras gene. *Cancer* 1992 May 1;69(9):2385-92.
- (12) Ali KA, O'Brien DF, Kelly P, Phillips JP, Rawluk D, Bolger C, et al. The anatomical distribution of cerebral gliomas in mobile phone users. *Ir Med J* 2003 Sep;96(8):240-2.
- (13) Minder CE, Pfluger DH. Leukemia, brain tumors, and exposure to extremely low frequency electromagnetic fields in Swiss railway employees. *Am J Epidemiol* 2001 May 1;153(9):825-35.

- (14) Rajaraman P, Schwartz BS, Rothman N, Yeager M, Fine HA, Shapiro WR, et al. Delta-aminolevulinic acid dehydratase polymorphism and risk of brain tumors in adults. *Environ Health Perspect* 2005 Sep;113(9):1209-11.
- (15) Gutin PH, Posner JB. Neuro-oncology: diagnosis and management of cerebral gliomas--past, present, and future. *Neurosurgery* 2000 Jul;47(1):1-8.
- (16) Scott JN, Brasher PM, Sevick RJ, Rewcastle NB, Forsyth PA. How often are nonenhancing supratentorial gliomas malignant? A population study. *Neurology* 2002 Sep 24;59(6):947-9.

ANEXO

Cuestionario para pacientes con tumor cerebral primario
Evaluación de factores de riesgo.

ID	
Nombre y apellido:	
Fecha de nacimiento:	
Género:	

Fecha de diagnóstico tumor cerebral		
Estirpe		
Resultado de las imágenes (RMN):	Diagnostico 1	Diagnostico 2

Lugar de residencia (domicilio)	Tiempo	Ciudad o área rural
Lugar de actividad ocupacional (domicilio)	Tiempo/ hs diarias	Ciudad o área rural

(Comparado con catastro municipal)	Metros
Cercanía de antena de radiofrecuencia en domicilio	
Cercanía de antena de radiofrecuencia en act. laboral	

Utiliza teléfonos celulares	Si	No	Horas/día
Portación	Si	No	Lugar:

Antecedentes patológicos (enfermedades)	Si	No	Tratamiento
Poliposis intestinal			
Enfermedades hematológicas			
Otras neoplasias			
Uso de pediculicidas			
Ef. alérgicas			
Trauma de cráneo (que haya requerido internación o confirmado por un medico)			
Tabaquismo			
Alcoholismo			
Antecedentes familiares de tumores de cerebro.			

Ocupación	Si	No	Tiempo
Actividad en laboratorio y profesionales de salud			
Trabajadores en electrónica (manufactura, diseño, reparación en instalación de equipos electrónicos)			
Refinerías de petróleo			
Agricultores			
Industria de vinilo			
Industria de caucho			
Pilotos de avión			
Bombero			
Soldador			
Industria del vidrio			
Industria de azulejos			
Cortadores de metal			
Operadores de radio			
Trabajador de telecomunicaciones			

<u>Recibió alguna vez terapia radiante</u>	<u>Si</u>	<u>No</u>	<u>Tiempo</u>
<u>Causa</u>			