

PROTOCOLO EN EL TRATAMIENTO DE LOS GLIOMAS MALIGNOS

PROTOCOLO EN EL TRATAMIENTO DE LOS GLIOMAS MALIGNOS

Donostia Ospitalea - Hospital Donostia
Osakidetza/Servicio vasco de salud

Egileak/Autores:

Neurologia: Miguel Urtasun
Neurorradiologia: Jose Ángel Larrea
Osatek-Unidad Donostia: Jorge Villanúa
Neurokirurgia: Mariano Arrazola
Anatomia Patologikoa: Irune Ruiz - Maite San Vicente
Onkologia Erradioterapikoa: María Victoria Lasa
Onkologia Medikoa: Larraitz Egaña
Koordinatzailea: Mariano Arrazola

Diseinu eta maketazioa /Diseño y maquetación:
Unidad de Comunicación

Lege gordailua/Depósito Legal: SS-114/05

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	5
2. DIAGNÓSTICO DE LOS GLIOMAS MALIGNOS	5
3. PROTOCOLO RADIOLÓGICO DE TUMORES GLIALES DE ALTO GRADO DE MALIGNIDAD	6
a) Información clínica	6
b) Diagnóstico inicial	6
c) Biopsia estereotáxica	7
d) Seguimiento postquirúrgico	7
e) Seguimiento postquirúrgico post-radioquimioterapia	8
4. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LOS GLIOMAS MALIGNOS	8
Indicaciones en la cirugía	9
Indicaciones de biopsia estereotáxica	9
Criterio de selección de los enfermos	10
Reintervención de gliomas malignos	10
5. PROTOCOLO DE INFORME ANATOMOPATOLÓGICO ASTROCITOMAS Y OLIGODENDROGLIOMAS	11
a) Información clínica	11
b) Examen macroscópico	11
c) Examen microscópico	12
6. TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO EN GLIOMAS	14
7. QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE EN GLIOMAS DE ALTO GRADO	18
Glioblastomas multiformes(GBM) y Astrocitomas anaplásico	18
Oligodendrogliomas anaplásicos	20
Quimioterapia en gliomas recurrentes de alto grado	20
Oligodendrogliomas anaplásicos recurrentes o gliomas de bajo grado que han progresado a alto grado	21
BIBLIOGRAFÍA	22

1. INTRODUCCIÓN

Con el término genérico de "glioma maligno" se incluyen una serie de tumores- glioblastoma multiforme (GBM), astrocitoma anaplásico (AA), oligodendroglioma anaplásico (OA)- que tienen en común su origen glial, la localización predominante supratentorial, la alta capacidad de infiltrar el tejido cerebral circundante y la imposibilidad de ser curados, en la mayoría de los casos, con los tratamientos actuales que, hasta hace poco tiempo eran los mismos para todos ellos. El GBM es el tumor más frecuente y el más agresivo con una sobrevida media de 10-12 meses, mientras que el AA y OA suelen aparecer en edades más tempranas, menos de 50 años, y tener una sobrevida media de alrededor de 24 meses. La incidencia de los gliomas malignos es de 3,8 casos por 100.000 habitante/año. Por causas poco claras, su incidencia parece haber aumentado, sobretodo en la población mayor de 65 años.

El tratamiento de los tumores cerebrales debe ser entendido como una actividad que requiere el trabajo coordinado de diferentes especialistas y que aborde de forma integral todas las necesidades del paciente. Para que esto pueda llevarse a cabo es necesario la existencia de un grupo de trabajo multidisciplinar formado por especialistas en: anatomía patológica, neurocirugía, neurología, neuroradiología, oncología médica y radioterapia, con formación específica en tumores cerebrales y que utilice como herramienta de trabajo un protocolo común que unifique los criterios de diagnóstico y tratamiento. El protocolo debe ser un instrumento versátil que permita su adaptación a los avances científicos a medida que se vayan produciendo y a las necesidades específicas de cada paciente en particular.

Este protocolo se ha realizado de forma consensuada entre las distintas especialidades que intervienen en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con gliomas malignos en el Hospital Donostia.

2. DIAGNÓSTICO DE LOS GLIOMAS MALIGNOS

El diagnóstico se basa en la historia clínica, la exploración física y las exploraciones complementarias.

Historia Clínica:

- Identificación del paciente: nombre, nº de historia, edad, sexo.
- Médico responsable.
- Información clínica relevante.
- Enfermedad actual: síntomas y evolución cronológica.
- Antecedentes personales (precisando la existencia de intervenciones o tratamientos previos).
- Antecedentes familiares.

Exploración física:

Signos de alarma que deben hacer sospechar la existencia de un tumor cerebral:

- Trastorno motor ó sensitivo hemicorporal, del lenguaje, de la marcha, intelectual o cambio de conducta que progrese en el curso de días, semanas o meses.
- Epilepsia focal o que aparece después de los 25 años.
- Cefalea inexplicada de aparición reciente y sobre todo que se acompaña de trastornos neurológicos: cambios de conducta con bradipsiquia, signos neurológicos de déficit, o que se acompaña de otros signos de hipertensión intracraneal: vómitos y edema de papila en el fondo de ojo.

Exámenes complementarios:

- Hemograma y coagulación
- Bioquímica, enzimas hepáticos y función renal
- Rx de Tórax
- TAC/RNM
- Biopsia

3. PROTOCOLO RADIOLÓGICO DE TUMORES GLIALES DE ALTO GRADO DE MALIGNIDAD**A) INFORMACIÓN CLÍNICA**

Fecha de realización de la prueba de imagen (TAC,RM)

- Información clínica relevante:
Antecedentes de interés radiológico (existencia de manipulación dental previa con o sin profilaxis antibiótica).
Estudios previos de imagen (TAC, RM).
- Consentimiento informado y cuestionario.

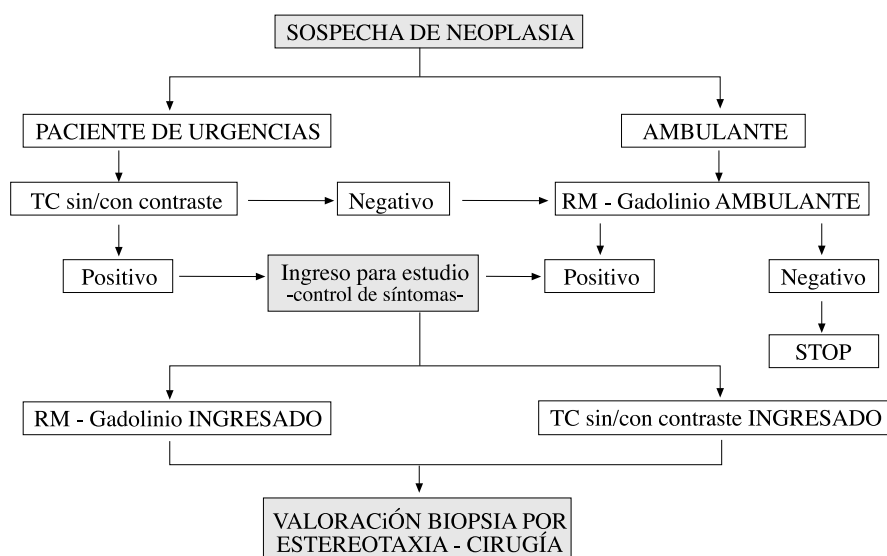
B) DIAGNÓSTICO INICIAL

TAC y RM - papel complementario:

- TAC: a) Pacientes inestables.
b) Detección de calcificaciones.
c) Identificación de lesiones de calota.
d) Estudio de componente hemorrágico hiper-agudo.
- RM: a) Mayor resolución en la identificación de tejido anormal-visualiza mejor lesiones isodensas en TAC.
b) Caracteriza mejor la captación tumoral y el edema asociado.

- c) Permite analizar los estadios agudo, subagudo y crónico del componente hemorrágico.

Ante un paciente con síntomas sospechosos de neoplasia cerebral, se procederá mediante el siguiente algoritmo:



C) BIOPSIA ESTEROTÁXICA

Si el caso se estima tributario del procedimiento.

Mediante TAC: cuando la lesión captante sea identificable mediante esta técnica.

Mediante RM: cuando la lesión tenga un comportamiento infiltrante y el área de captante- de mayor celularidad - perfusión sólo sea identificable por esta técnica.

D) SEGUIMIENTO POSTQUIRÚRGICO

TAC - posquirúrgica precoz - si mala evolución en primeras 12-24 h.

RM - posquirúrgica Gadolinio en las primeras 48-72 h tras cirugía.

Si Identificación precoz de área nodular captante sospechosa de corresponder a resto tumoral- confirmación con RM perfusión.

- Si RCBV normalizado $\times >2,25$ recidiva alto grado.
- Si RCBV normalizado $\times <2,25$ cambios posquirúrgicos.

E) SEGUIMIENTO POSTQUIRÚRGICO-POSTRADIO-QUIMIOTERAPIA

RM - posquirúrgica-post-radioterapia Gadolinio al final de la radioterapia.

Si Identificación de un área nodular captante sospechosa de corresponder a resto tumoral- confirmación con RM perfusión.

Si RCBV normalizado $\times >2,25$ recidiva alto grado.

Si RCBV normalizado $\times <2,25$ cambios posquirúrgicos.

RM - posquirúrgica-post-radioterapia Gadolinio cada 4 meses tras finalizar tratamientos si no existe empeoramiento clínico evidente.

Si Identificación de un área nodular captante sospechosa de corresponder a resto tumoral- confirmación con RM perfusión.

Si RCBV normalizado $\times >2,25$ recidiva alto grado.

Si RCBV normalizado $\times <2,25$ cambios radionecrosis proliferativa.

Abreviaturas

TAC: Tomografía axial computadorizada

RM: Resonancia magnética

RCBV: Relative Cerebral Blood Volume (Volumen Sanguíneo Cerebral Relativo)

4. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LOS GLIOMAS MALIGNOS

La cirugía cumple dos misiones fundamentales en el manejo de los pacientes con gliomas malignos. Permite establecer su diagnóstico y representa el primer acto terapéutico al eliminar masa tumoral. Actualmente, no hay ningún otro procedimiento médico que sea superior a la cirugía para establecer el diagnóstico y grado del glioma. Sólo en casos excepcionales (imposibilidad de realizar una biopsia, mal estado general del paciente) debería procederse a tratar un tumor cerebral sugestivo de glioma maligno sin diagnóstico histológico.

El impacto en la sobrevida de la cirugía radical de los gliomas malignos es controvertido y no hay ningún estudio definitivo que lo apoye. Esto, junto con el mal pronóstico de estos tumores, ha llevado a realizar biopsias diagnósticas en casos en los que se podía contemplar una exéresis más amplia del tumor. Sin embargo, creemos que la mejor forma de tratar un glioma cerebral es su extirpación completa. Esta actitud conlleva para el paciente una mayor probabilidad de mejoría

clínica y otorga un periodo adicional de tiempo para poder hacerse otros tratamientos.

Sin embargo, si la extirpación completa se prevé imposible, es preferible hacer una biopsia que una exéresis parcial, que suele comportar una mayor tasa de complicaciones y no alarga la sobrevida de los pacientes ni su calidad de vida.

INDICACIONES EN LA CIRUGÍA DE GLIOMAS MALIGNOS

La indicación quirúrgica de pacientes con gliomas malignos se debe basar normalmente en el contexto clínico del paciente, valorando la edad, historia médica, síntomas, localización y extensión tumoral, diagnóstico histológico de sospecha, experiencia quirúrgica del equipo, medios técnicos disponibles y factores individuales, familiares y sociales del paciente.

Las indicaciones quirúrgicas de intervenir a pacientes con gliomas malignos deben estar realizadas por el equipo quirúrgico. En principio, no se considera la edad como una limitación quirúrgica en aquellos pacientes que presenten un Karnofsky superior a 70. Tampoco existirá una contraindicación quirúrgica en los pacientes cuyo Karnofsky bajo esté relacionado con el efecto de masa ejercido por el tumor. En relación con los tumores localizados en el hemisferio dominante se mantendrán, en principio y siempre que se dispongan de los medios técnicos necesarios para respetar zonas elocuentes, las mismas indicaciones quirúrgicas que para los tumores de los hemisferios no dominantes.

Sin embargo, no se considerarán como quirúrgicos aquellos tumores que presentan una extensión considerable sobre la línea media o que infiltran el sistema ventricular. Igualmente, los tumores con localización primaria en los ganglios de la base y tronco cerebral tampoco se considerarán como quirúrgicos.

INDICACIONES DE BIOPSIA ESTEREOTÁXICA EN GLIOMAS MALIGNOS

El objetivo de la biopsia estereotáxica es el diagnóstico patológico preciso de las lesiones intracraneales, realizado de la manera más sencilla y segura para los enfermos. Para ello, se deben seguir las siguientes normas generales:

- Localización previa de las lesiones en TC.
- Realización de las intervenciones en quirófano.
- Empleo de anestesia local en la mayoría de los casos y siempre que las condiciones del enfermo lo permitan.
- Confirmación patológica intraoperatoria del objetivo. No se trata de *filiar* la lesión en ese momento si no de confirmar que se está biopsiando el tejido patológico que se había localizado previamente.

- Evitar el deterioro de las muestras y trasladarlas con rapidez al anatomopatólogo. La interrelación entre patólogos y neurocirujanos es fundamental para conseguir diagnósticos precisos.

CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LOS ENFERMOS

Los criterios empleados para seleccionar a los enfermos que se van a intervenir son:

- Enfermos con lesiones cuyo acceso quirúrgico se haya considerado difícil y posiblemente ineficaz.
- Lesiones situadas en zonas cuya resección conlleve un déficit neurológico residual importante y en las que se sospeche que dicha resección no contribuya de manera significativa a la curación.
- Enfermos con importantes contraindicaciones médicas para ser intervenidos mediante craneotomía convencional y en los que dicho procedimiento se aplique preferentemente con criterios diagnósticos.
- En aquellos casos en los que se ha pretendido diagnosticar una lesión y el procedimiento quirúrgico abierto no ofrecía posibilidades de mejoría o curación.
- En los casos con lesiones cuyo diagnóstico histológico puede variar el manejo terapéutico posterior.
- Se descartan para la realización de biopsia estereotáxica las lesiones que presentan una importante vascularización así como las lesiones situadas a nivel de la cisura de Silvio, seno cavernoso o entre las grandes venas cerebrales.

REINTERVENCIÓN DE GLIOMAS MALIGNOS

En las reintervenciones de gliomas malignos se debe individualizar cada caso concreto.

En este sentido, habría indicación de reintervenir a aquellos pacientes jóvenes con un Karnofski alto que han respondido bien (con una supervivencia mayor a 1 año) después de la primera cirugía, radioterapia y/o quimioterapia, y que presentan una recidiva tumoral cuya exéresis permita alargar la supervivencia del paciente a la vez que posibilita la aplicación de quimioterapia intersticial mediante implantes de carmustina (Gliadel) tras la resección de los gliomas recurrentes.

Sin embargo, no habrá indicación de reintervenir a aquellos pacientes mayores que presentan una recidiva tumoral a los 4-6 meses de una cirugía con resección radical y posterior radioterapia.

En las reintervenciones es necesario diferenciar entre astrocitomas anaplásicos y glioblastomas, después de que se ha demostrado que los pacientes con astrocito-

mas anaplásicos pueden sobrevivir hasta 83 semanas después de la reintervención, mientras que los pacientes con un glioblastoma sobreviven solamente 10 semanas. Además, los astrocitomas anaplásicos responden mejor a futuros tratamientos.

Así, los criterios para reintervenir un glioma maligno serían: presencia de un masa tumoral que produzca síntomas, que se pueda realizar una exéresis macroscópicamente total, edad por debajo de los 60 años y Karnofski superior a 70.

Igualmente, las reintervenciones se deben considerar sólo cuando puedan ser seguidas por algún otro tratamiento como quimioterapia, inmunoterapia o terapia génica.

5. PROTOCOLO DE INFORME ANATOMOPATOLÓGICO ASTROCITOMAS Y OLIGODENDROGLIOMAS

A) INFORMACIÓN CLÍNICA

1. Fecha de realización de la biopsia/resección.
2. Información clínica relevante.
 - a) Antecedentes de interés/duración de los síntomas, biopsias previas, SNC, diagnósticos previos, H^a de radiación o radiocirugía, H^a familiar de cáncer o tumoral primarios del SNC.
 - b) Procedimiento quirúrgico (biopsias, esterotáxicos, resección total, subtotal o parcial).
 - c) Hallazgos en el acto quirúrgico.
 - d) Localización anatómica de la muestra.

Cerebro, especificando lóbulo, ganglios basales, talamo, hipotálamo, áreas supraselares. Cerebelo, especificando lóbulo, línea media o lateral, ángulo pontocerebeloso, ventrículos, tronco cerebral, médula espinal.

B) EXAMEN MACROSCÓPICO

Material remitido

- a) Estado de fijación (grado y tipo de fijador).
- b) Tamaño de la resección en dimensiones o volumen aproximado. N° de cilindros.
- c) Aspecto macroscópico (color, textura, superficie de corte, hemorragia, necrosis,...).

- d) Tejido remitido para examen microscópico: El material se incluye habitualmente en su totalidad a excepción del utilizado en estudio por congelación, o estudios especiales. Es un imperativo disponer de material no congelado para el diagnóstico definitivo ya que el artefacto de congelación puede hacer el diagnóstico muy dificultoso o imposible.
- e) Estudios especiales: Puede ser necesario dividir el tejido de la biopsia / resección para los siguientes procedimientos:
 - 1. Extensiones citológicas.
 - 2. Estudios en congelación (biopsias peroperatorias).
 - 3. Estudios de microscopía electrónica (inclusión en glutaraldehído al 3%).
 - 4. Otros estudios (microbiología, citometría de flujo, citogenética).
 - 5. Material congelado (si es posible almacenado a -70°C) para posibles futuros estudios de diagnóstico molecular.

C) EXAMEN MICROSCÓPICO

1. Tipo histológico (clasificación de la OMS/WHO).

TUMORES ASTROCITARIOS

- Astrocitoma difuso
 - Astrocitoma fibrilar
 - Astrocitoma protoplásmico
 - Astrocitoma gemistocítico
- Astrocitoma anaplásico
- Glioblastoma
 - Glioblastoma de células gigantes
 - Gliosarcoma
- Gliomatosis *cerebrii*
- Tumores glioneuronales
- Astrocitoma pilocítico
- Astrocitoma pilomixóide
- Astrocitoma pleomórfico
- Xantoastrocitoma pleomórfico
- Astrocitoma subependimario de células gigantes
- Astrocitoma desmoplásico infantil
- Glioma cordoide del III ventrículo

TUMORES OLIGODENDROGLIALES

- Oligodendroglioma

Oligodendroglioma anaplásico

Gliomas mixtos

Oligoastrocitoma

Oligoastrocitoma anaplásico

2. Grado histológico (Sistema de gradación de la OMS/WHO)

El criterio de gradación está basado en la anaplasia.

GRADO DE DESIGNACIÓN WHO. CRITERIOS HISTOLÓGICOS		
I	Astrocitoma pilocítico	
II	Astrocitoma difuso	Mínima hiper celularidad y anaplasia. Pocas o ninguna mitosis.
III	Astrocitoma anaplásico	Hiper celularidad moderada con anaplasia y mitosis frecuentes. Proliferación microvascular posible.
IV	Glioblastoma multiforme	Hallazgos de astrocitoma anaplásico más necrosis.

GRUPO	TIPO	Grado I	Grado II	Grado III	Grado IV
ASTROCITOMA	Subependimario de células gigantes	X			
	Pilocítico	X			
	Pilomixoide		X		
	Xantoastrocitoma pleomórfico		X		
	Desomoplásico infantil	X			
	Difuso		X		
	Anaplásico			X	
	Glioblastoma				X
OLIGODENDROGLIOMAS	De bajo grado		X		
	Anaplásico			X	
OLIGOASTROCITOMAS	De bajo grado		X		
	Anaplásico			X	

3. Extensión local

4. Imágenes adicionales

Inmunohistoquímica, incluyendo marcadores de proliferación.

Depósitos de hemosiderina.

Calcificación.

Formación de microquistes.

Presencia de gemistocitos.

Presencia de cuerpos granulares.

5. Resultados de estudios especiales

6. Comentarios

Correlación con diagnóstico intraoperatorio.

Correlación con biopsias previas.

Correlación con información clínica/radiológica.

Si el tumor no puede tipificarse o gradarse, se explicará el motivo intentando correlacionar -hasta donde sea posible- los hallazgos morfológicos con el resto de datos clínicos.

6. TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO EN GLIOMAS.

Introducción

Los gliomas precisan una aproximación terapéutica multidisciplinar, para conseguir optimizar el tratamiento a seguir. Las radiaciones ionizantes forman parte del tratamiento de los procesos neoplásicos cerebrales. Su utilización y eficacia varían en función de factores asociados al tumor, al paciente y a la estrategia terapéutica.

Generalidades

El objetivo consiste en administrar una dosis homogénea sobre el volumen tumoral, (ICRU-50), con un gradiente importante de dosis en tejido sano.

La definición de volúmenes se realiza en función de: exploración clínica, hallazgos radiológicos (mejor con RMN para diferenciar más claramente el tumor del tejido normal, especialmente en secuencias T2 y flair, pero en radioterapia el TAC es esencial para reconstruir en 3-D y diseñar el cálculo de dosis adecuado), hallazgos quirúrgicos, historia natural del tumor, patrones de diseminación, finalidad del tratamiento radical vs paliativo y órganos críticos limitantes de dosis.

Las unidades habituales de tratamiento son los aceleradores lineales y se realiza normalmente con fotones de baja o alta energía.

Se utilizan planificadores tridimensionales que elaboran diseños de tratamiento con distribuciones de dosis adecuadas y optimizan el ángulo de incidencia, conformación y peso de los diferentes haces. Se realizan histogramas dosis volumen (HDV), del CTV, PTV y las estructuras limitantes de dosis.

Las técnicas incluyen irradiación holocraneal, del neuroeje y localizada. En casos seleccionados, se indica radiocirugía esterotáxica y radioterapia esterotáxica fraccionada.

TRATAMIENTO

Introducción

El tratamiento estándar de los gliomas malignos, según la NCCN, consiste en cirugía con la máxima resección posible y radioterapia complementaria.

La eficacia de la RT en el control de estos tumores no es tan obvia, aunque ha sido probada en diferentes ensayos aleatorizados. La administración de dosis entorno a 60 Gy con fraccionamiento convencional en 6 semanas es la pauta estándar. Los incrementos de dosis no han modificado de momento la supervivencia de forma significativa.

En Radioterapia la evolución del tratamiento de los gliomas malignos conduce en la actualidad a seleccionar el volumen de tejido localizado a tratar, evitando la irradiación total del cerebro.

El tratamiento sobre volúmenes parciales incluye en la irradiación el tejido correspondiente al tumor realzado por el contraste en el TAC y un área de 3 cm o el tumor evidenciado en el T2 de la RMN y un margen de 2 cm, respetando mejor la tolerancia de los tratamientos Rt administrados y los patrones de crecimiento e infiltración descritos.

A pesar de las mejoras introducidas y del mayor conocimiento actual de la radiobiología del tejido, los resultados son pobres. Por ello, se impulsan estudios de escalada de dosis, con mejoras en la conformación, se asocian agentes como el temodal para incrementar resultados y se intentan tratamientos con fraccionamiento alterado (los fraccionamientos acelerados han mostrado alguna ventaja en casos de astrocitoma anaplásico).

La radiobiología del tejido nervioso nos indica que la toxicidad se expresa más en relación al fraccionamiento utilizado que respecto a la dosis total administrada y aparece de forma diferida en el tiempo, siendo la toxicidad la limitante de la dosis a administrar.

Astrocitoma anaplásico y Glioblastoma Multiforme

Tras conseguir la máxima resección posible se administra RT y se valorará Qt en pacientes seleccionados.

El volumen de tratamiento RT incluirá:

- GTV: área de contraste + 2-3 cm.
- CTV: 2-3 cm.
- PTV: CTV + margen de seguridad.

D: 60-64 Gy a 1.8/2 Gy por sesión, 5 sesiones a la semana.

Si el IK es inferior al 70% o el tamaño o localización tumoral limitan la indicación radical, se valorará indicación de tratamiento RT paliativo, habitualmente a una dosis de 30 Gy en 2 semanas.

Los ensayos con hiperfraccionamiento D: 81.6 Gy a 1.6 Gy/ 2 sesiones/día, no han conseguido modificar la supervivencia.

La escalada de dosis con Radiocirugía o con BRT tras RT externa, pueden proporcionar ventajas terapéuticas en algún paciente seleccionado, incrementando también la toxicidad (Fase II de la RTOG).

Astrocitoma Pilocítico

La cirugía con resección completa consigue la curación.

En caso de resección incompleta, persistencia de síntomas, enfermedad residual, escasa capacidad de seguimiento o si no fuese posible la reintervención, se valoraría RT.

Se administran:

- CTV: GTV + 1-2 cm.
- PTV: CTV + margen de seguridad.
- D: 50-54 Gy a 1.8/2Gy/sesión.

Actualmente se están publicando series cortas de tratamientos con radiocirugía.

Astrocitomas de bajo grado no pilocíticos

Se valorará tratamiento radioterápico cuando se produzca un incremento (o persistencia) del tamaño tumoral no operable y con síntomas, en caso de clínica neurológica de nueva aparición, crisis epilépticas refractarias o evidencia de cambio de grado.

Los campos de tratamiento cubrirán la lesión preoperatoria más margen:

CTV: GTV+ 2 cm.

PTV: CTV + margen.

Dosis postoperatorias: 50-55 Gy a 1.8/2 Gy/sesión.

Dependiendo del componente de oligodendroglioma se puede valorar QT, sobre todo en recidivas, progresiones o cambio de grado.

Oligodendroglioma

El manejo del oligodendroglioma o del oligodendroglioma mixto es parecido al de los astrocitomas de bajo grado.

En caso de tumores pequeños, asintomáticos o lesiones completamente reseca-
das, se realizará seguimiento estrecho. Reservaremos la RT para lesiones no quirúrgicas
cuando exista sintomatología, o a resecciones incompletas con síntomas.

Se administran D:50-54Gy a un fraccionamiento convencional de 2Gy por sesión.

El oligodendroglioma anaplásico es más agresivo pero su evolución algo más favo-
rable que del GBM. El tratamiento consiste en conseguir la mayor resección posi-
ble seguido de RT.

CTV: GTV + 2-3 cm

PTV: CTV + margen

D: 60 Gy a 1.8/2 Gy/sesión

Los oligodendrogliomas muestran una especial sensibilidad a la QT, apreciándose
respuesta en lesiones anaplásicas. En los de bajo grado no está tan clara la ven-
taja terapéutica.

Gliomas de tronco

Corresponden a un grupo de patología poco frecuente. Suponen cerca del 5% de
los gliomas, pero tienen trascendencia por su mayor incidencia en la infancia y su
difícil manejo. Actualmente se considera esencial disponer de un conocimiento
exacto de la histología. Las diferentes entidades implicadas requieren manejos
clínicos distintos y presentan pronósticos diferentes, por ejemplo abscesos, neu-
rofibromatosis, placas desmielinizantes o MAV. Entre las neoplasias, la mayoría
son astrocitomas de bajo grado y el resto astrocitomas de alto grado y ependi-
omas.

La radioterapia puede mejorar o estabilizar las disfunciones neurológicas.
Ocasionalmente mejora la supervivencia.

El volumen de tratamiento se definirá en las imágenes T2 de la RMN y con ayuda del BEV, en el planificador.

Para evitar el secundarismo, sobre todo en los niños, se recomienda tratarlos con técnicas de alto gradiente de dosis como la radioterapia esterotáxica fraccionada o la IMRT.

La dosis suele ser de 54 Gy a 1.8 Gy/sesión.

Abreviaturas

ICRU: International Commission on Radiation Units and measurements

HDV: Histograma dosis volumen

GTV: Volumen tumoral macroscópico

CTV: Volumen tumoral clínico

PTV: Volumen tumoral planificado

BEV: Visión virtual del haz

BRT: Braquiterapia

IMRT: Radioterapia con intensidad modulada de dosis

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer

RTOG: Radiation Therapy Oncology Group

GBM: Glioblastoma Multiforme

IK: Índice de Karnofsky

7. QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE EN GLIOMAS DE ALTO GRADO

GLIOBLASTOMAS MULTIFORMES (GBM) Y ASTROCITOMAS ANAPLÁSICOS (AA)

El objetivo de la quimioterapia (QT) adyuvante cuando la combinamos con la cirugía y la radioterapia (RT) debe ser el aumento de la supervivencia.

Los ensayos clínicos realizados hasta la fecha ofrecen resultados contradictorios. A lo sumo, parece haber una tendencia hacia un pequeño beneficio. Para analizar la magnitud del beneficio en la supervivencia se han hecho dos metaanálisis por separado, comparando la RT con/sin quimioterapia (generalmente con nitrosoureas), que evalúan cada uno de ellos unos 3.000 pacientes. En ambas, se ha visto que la QT adyuvante aporta un beneficio modesto en la supervivencia en pacientes con gliomas de alto grado recién diagnosticados. El beneficio absoluto de la supervivencia a 1 año es de un 6% (de 40 a 46%). Si la supervivencia de los GBM tras la cirugía + RT es de unas 36 semanas, añadiendo la QT puede llegar a ser de 40-50 semanas. Estas cifras son algo mayores en los pacientes con AA.

El beneficio de la terapia combinada frente a la monoterapia no está demostrada. La mayoría de los estudios comparan nitrosoureas con/sin cisplatino o PCV.

La procarbacina parece igual de efectiva que las nitrosoureas.

La temozolomida es un agente alquilante activo por vía oral, muy bien tolerado y con pocos efectos secundarios. En adyuvancia, e, se ha visto que simultánea a la RT, sigue siendo segura y bien tolerada. Recientemente, se ha presentado el ensayo fase 3 sobre 573 pacientes que compara este mismo esquema frente a sólo RT, y en el que la terapia combinada consigue incrementar la progresión libre de enfermedad de 5 a 7,2 meses y la supervivencia de 12 a 14 meses de forma significativa; la principal toxicidad ha sido la hematológica, observándose un máximo de toxicidad G (3-4) de un 16%. Por su buena tolerancia y fácil administración, es un fármaco que podría ser aplicable en pacientes > 65 años, que tienen un peor pronóstico y que además asocian comorbilidad frecuentemente. Estudios pequeños no randomizados dirigidos a este subgrupo de pacientes en especial, han mostrado que en aquellos con un *performance status* >70%, dándolo después de la RT, además de ser bien tolerado y seguro, se obtiene una supervivencia mayor que sólo con la RT. Estos resultados deberían de ser confirmados en estudios randomizados y más amplios, pero reafirman la baja toxicidad de la medicación, incluso en pacientes mayores.

La generalización de estos resultados es incierta. La tolerancia del fármaco, la calidad de vida y la mejoría del nivel cognitivo son fundamentales en este tipo de pacientes con un pronóstico tan malo a corto plazo. La tolerancia tanto a las nitrosoureas como a la procarbacina y la temozolomida sabemos que es buena, pero la calidad de vida y la mejoría del nivel cognitivo no se ha analizado de forma rigurosa en la mayoría de estos estudios.

Recomendaciones

La quimioterapia adyuvante se puede ofrecer a todo aquel paciente que tras la cirugía va a recibir un tratamiento de radioterapia adyuvante, advirtiéndole del beneficio marginal.

El tratamiento recomendado sería de:

- RT seguida de **temozolamida** 150-200 mg/m² x 5 días cada 4 semanas x 6 ciclos. Como alternativa a la temozolamida, como segunda opción, recomendamos **carmustina** (150 a 200 mg/m² cada 6 semanas).
- En pacientes diagnosticados de GBM, nuestra recomendación es de **temozolomida 75 mg/d + RT** seguido de **temozolomida 150-200 mg/m²/día x 5** cada 28 días x 6 ciclos. La temozolomida sola se comenzará un mes después de finalizar la radioterapia. Durante el tratamiento concomitante es recomendable realizar profilaxis con cotrimoxazol 400 mg/d o pentamidina inhalada durante la primera

y quinta semana de RT, sobre todo si llevan glucocorticoides como tratamiento concomitante.

OLIGODENDROGLIOMAS ANAPLÁSICOS

Se sabe que son tumores especialmente sensibles, con un índice de respuestas de entre el 60-70%, con respuestas completas del 14-60%. Lo que no está claro es el momento de su uso, si como adyuvante a la cirugía o en la recidiva. Tampoco está claro si, en caso de darlo en adyuvancia, en qué momento darlo: antes o después de la radioterapia o bien sola. Todo ello tratando de evitar toxicidad crónica a enfermos con supervivencias potencialmente largas. En cualquier caso, parece que la terapia combinada con radioterapia como tratamiento complementario a la cirugía puede ser ventajosa. Actualmente hay dos estudios comparativos para intentar aclarar este punto.

El esquema más empleado es la poliquimioterapia con PCV (Procarbazina, CCNU o lomustina y Vincristina)

Recomendaciones

Hasta la publicación de los últimos resultados, proponemos realizar QT con PCV como tratamiento complementario después de la radioterapia.

PCV

CCNU: 110 mg/m² v.oral, día 1.

Procarbazina: 60 mg/m² v. Oral, d 8-21.

Vincristina 1,4 mg/m² (max 2 mg) v. E.v, d 8 y 29.

Este esquema se repite cada 6 semanas. El número de ciclos a administrar no está definido. La mayoría de estudios recomiendan administrar entre 3 y 6 ciclos.

QUIMIOTERAPIA EN GLIOMAS DE ALTO GRADO RECURRENTES

GBM y AA

Las tasas de respuesta (completa + parcial+ estabilizacion) están en torno al 40%. En general, los AA tienen una mayor tasa de respuestas que los GBM. Sin embargo, ningún agente quimioterápico ha aumentado claramente la supervivencia global. La temozolomida ha demostrado una mejoría en la supervivencia libre de progresión y en el estado neurológico y calidad de vida en aquellos pacientes que no progresan en un estudio alentador fase II en AA.

Sin embargo, no se analizó supervivencia global. De la misma manera, en otro ensayo clínico en GBM, en el que se la comparaba con procarbicina, demostró un mayor intervalo libre de progresión y una mejoría en el estado neurológico (significativos). En este estudio, la supervivencia libre de progresión era el objetivo primario, no la supervivencia global. Con todo, el beneficio de esta droga es marginal.

Recomendaciones

Tras descartar previamente cualquier otra maniobra local, se puede aplicar temozolomida a todo aquel paciente con GBM o AA recurrente que tenga un buen *performance status* (K_{PS} > 70% o ECOG igual o inferior a 2), advirtiéndole de ese beneficio marginal y de los posibles efectos secundarios.

La dosis a administrar será de 200 mg/m²/d x 5 cada 28 días. En caso de haber recibido RT previa, el primer ciclo es recomendable iniciarlo a dosis de 150 mg/m² y en caso de no presentar toxicidad hematológica/no hematológica superior a grado 2, se puede aumentar la dosis a 200 mg/m² en los posteriores ciclos.

OLIGODENDROGLIOMAS ANAPLÁSICOS RECURRENTES O GLIOMAS DE BAJO GRADO QUE HAN PROGRESADO A ALTO GRADO

Los oligodendrogliomas o los oligoastrocitomas mixtos que han progresado a anaplálicos son tumores altamente quimiosensibles. El esquema de QT más analizado y demostrado en la recurrencia es la poliquimioterapia con PCV, aunque cada vez hay más estudios con temozolomida tanto en segunda línea tras progresar a PCV como en primera línea. Todos estos estudios son fase 2, pero los que evalúan el esquema PCV son habitualmente más grandes. No hay ningún estudio que compare directamente PCV con temozolomida. El principal inconveniente de la QT con PCV es la mielosupresión acumulativa, la anorexia y la pérdida de peso.

Recomendaciones

Como primera opción recomendamos PCV:

C: CCNU o Lomustina: 110 mg/m² Día 1, v. oral

P: Procarbicina 60 mg/m² días 8-21 v. oral

V: Vincristina 1.4 mg/m² (máximo 2 mg) d 8 y d 29, v. endovenosa

Este esquema se repite cada 6 semanas, hasta un máximo de 6 ciclos.

Como segunda opción, en caso de toxicidad hematológica/no hematológica o intolerabilidad a PCV o recurrencia del tumor tras QT con PCV, recomendamos Temozolomida, a dosis de 150-200 mg/m²/dx 5 cada 28 días. La duración del tratamiento no está determinada.

BIBLIOGRAFÍA

- Ammirati M, Vick N. Effect of the extent of surgical resection on survival and quality of life in patients with supratentorial glioblastomas and anaplastic astrocytomas. *Neurosurgery* 1987; 21: 201-206.
- Anthony T Yachnis, MD. Intraoperative Consultation for Nervous System Lesions. *Seminars in Diagnosis Pathology*, Vol 19. Nº4, 2002; 192-206
- Apuzzo MLJ, Sabshin JK. Computed tomographic guidance stereotaxis in the management of intracranial mass lesions. *Neurosurgery* 1983; 12:227-285.
- Arraez MA, Herruzo I, Acha T, Tumores de Sistema Nervioso Central en el adulto y en la infancia; enfoque multidisciplinario neuro-oncológico. 2003
- Arazola M; Comuñas F; Conde B; Urculo E; Díaz FJ. Oligodendrogliomas: Estado Actual. El problema de los tumores mixtos. *Neurocirugía* 1999; 398-405.
- Ashby LS. Low Grade Gliomas: When and How to Treat. ASCO Meeting 2000, Educational book; 688-695.
- Bauman GS, Gairn Cross JC . Multidisciplinary management of adult anaplastic oligodendrogliomas and anaplastic mixed oligoastrocytomas. *Semin Radiat Oncol*. 200; 11(2): 170-80.
- Brandes AA, Vastola F, Basso U et al. A Prospective Study on Glioblastoma in the Elderly. *Cancer* 2003; 97: 657.
- Burger PC, Scheithauer B. Tumors of the central nervous system. In: *Atlas of Tumor Pathology*. Third Series. Fascicle 10. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1994.
- Byrne TN: Imaging of gliomas. *Semin Oncol* 1994; 2: 162-171.
- Cairncross G, McDonald D, Ludwin S, Lee Donald et al. Chemotherapy for Anaplastic Oligodendroglioma. *JCO*, 1994; 12: 2013-21.
- Chan, JL, Lee SW, Fraass BA et al. Survival and failure patterns of high-grade gliomas after three dimensional conformal radiotherapy. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1635-42.
- Chinot OL, Honore S, Dufour H, Barry M et al. Safety and Efficacy of Temozolomide in Patients With Recurrent Anaplastic Oligodendroglioma After Standard Radiotherapy and Chemotherapy. *JCO*, 2001;19:2449-55.
- Ciric V, Rovin R, Jeffrey W. Role of surgery in the treatment of malignant cerebral gliomas. Malignant Cerebral Gliomas. In *AANS Publications*. Illinois. 1990; 141-155.
- Coffey RJ, Lundsford LD. Survival after stereotactic biopsy of malignant gliomas. *Neurosurgery* 1988;17:12-18.

- DeAngelis LM: Brain Tumors. N Engl J Med 2001;344-:114-123.
- Edwin P.M.Jansen, Luc G.H.Dewit et al.Target volumen in radiotherapy for high-grade glioma of the brain. Radiotherapy and Oncology. 2000 Volume 56, Issue 2,151-156.
- Fadul C, Wood J, Thaler H, Galicich J. Morbidity and mortality of craniotomy for excision of supratentorial gliomas. Neurology. 1988; 38: 1374-1379.
- Fuller GN, Hess KR, Rhee CH, Yung WKA, Sawaya RA, Bruner JM, Zhang W. Molecular classification of human diffuse gliomas by multidimensional scaling analysis of gene expression profiles parallels morphology-based classification, correlates with survival, and reveals clinically-relevant novel glioma subsets. Brain Pathol. 2002; 12: 108-116.
- Garcia-Berrocal M I. RT paliativa y RT conformacional. Indicaciones, resultados y perspectivas frente a la asociación.. Oncologia 2003; 26 (10): 322-327.
- Genc M, Zorlu AF Atahan II: Accelered hyperfractionated radiotherapy in supratentorial malignant astrocytoma. Radiother Oncol, 2000, 56: 233-238.
- Graus F, Cerdá M, Piquer J, Reynes G, Santos M. Recomendaciones sobre la atención multidisciplinar del paciente con glioma maligno. Med. Clin. 2001: 116. 271-275.
- Green SB; Byar DP; Walker MD et al. Comparisons of carmustine, procarbazine, and high dose methyl-prednisolone as additions to surgery and radiotherapy for the treatment of malignant glioma. Cancer Treat Rep 1983; 67: 121.
- Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al, eds. AJCC Cancer Staging Manual. 6th ed. New York: Sprenger; 2002: 387-390.
- Grossman SA; O'Neill A; Grunnet M et al. Phase III Study Comparing Three Cycles of Infusional Carmustine and Cisplatin followed by Radion Therapy with Radiation Therapy and Concurrent Carmustine in Patients With Newly Diagnosed Supratentorial Glioblastoma Multiforme.JCO 2003; 21: 1485.
- Hess Kr. Extent of resection as a prognostic variable in the treatment of gliomas. J neuro-oncol. 1999; 42: 227-231.
- Heesters M, Mdenaar W, Gok. Radiotherapy in supratentorial gliomas. A study of 821 cases (Abstract). Strahlenther Onkol 2003. Sep; 179(9):606-14.
- Howard A. Fine, MD; Keith B.G.; Dear, Ph.D; Jay S. Loeffler, M.D; Peter McL.; Black, M.D.; George P. Canellos, M.D. Meta-Analysis of Radiation Therapy with or without Adjuvant Chemotherapy for Malignant Gliomas in Adults. Cancer, April 15, 1993, vol 71, nº 8, 2585-2597.
- Huncharek M; Muscat J; Geschwind JF. Multi-drug versus single agent chemotherapy for high-grade astrocytoma; results of meta-analysis. Anticancer Res 1998; 18: 4693.
- Hutter A, Schwetye KE, Bierhals AJ, McKinstry RC. Brain neoplasms: epidemiolgy, and prospects for cost-effective imaging. Neuroimag Clin N Am 2003, 13: 237-250.

- Hutter A. Brain neoplasms: epidemiology, diagnosis and prospects for cost-effective imaging. *Neuroimaging Clin N Am* 2003;13:237-250.
- Iglesias Pérez L. .Oligodendrogliomas En: MA Arraez, I. Herruzzo, T. Acha, M. Benavides. Tumores del sistema nervioso central en el adulto y en la infancia. Cap 20. 2003. Ed: Nova Sidonia Oncología y Hematología. ISBN:84-7885-318-9.
- Karim AB, Cornu P, Bleehe N y cols. : Immediated postoperative radiotherapy in low grade glioma improves progression free survival but not overall survival: preliminary results of and EORTC/CmCR randomised phase III study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998. 17:400a.
- Kleihues P, Cavennee WK, eds. Pathology and Genetics of Tumors of the Nervous System. World Health Organization Classification of Tumors. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2000: 6-7.
- Kyritsis et al. Oligodendroglioma and Mixed Glioma Therapy. *Neurosurgery*, 1993; 32: 365-372.
- Lantos PL, Vandenberg SR, Kleihues P. Tumors of the nervous system. In: Graham DI, Lantos PL, eds. *Greenfield's Neuropathology*. 6th ed. Vol1. New York, NY: Oxford University Press: 125-126.
- Larson DA, ed. Radiation Therapy for Gliomas: Sem. In *Radiation Oncology*.1991, 1(1) 1-78.
- Larson DA, Gutin PH, Mcdermont M et cols.: Gamma Knife for glioma. Selection factors and survival. *Int J Radia Oncol Biol Phys*, 1996, 36: 1045-1050.
- Leeds NE, Kumar AJ: Magnetic resonance imaging and computed tomography. En: Levin VA. Ed. *Cancer in the Nervous System*. New York, Churchill Livingstone INC, 1996; 13-49.
- Leibel SA, Sctt CB, Loeffler JS: Contemporary approaches to the treatment of malignant gliomas with radiation therapy. *Sem Oncol* 1994; 21: 198-219.
- Levin, VA; Silver P; Hannigan J et al. Superiority of post-radiotherapy adjuvant chemotherapy with PCV over BCNU for anaplastic gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 18:321.
- Loeffler JS, Alexander EJ, Shea WM: Radiosurgery as part of the initial treatment of malignant gliomas. *J. Clin Oncol*, 1992, 10(9):1379-1384.
- Martí Massó JF. *Neurología práctica general*. Sandoz Pharma S.A.E. Barcelona 1992.
- Medical Research Council Brain Tumor Working Party. Randomized Trial of Procarbazine, Lomustine and Vincristine in the Adjuvant Treatment of High-Grade Astrocytoma: A Medical Research Council Trial. *JCO* 19 (January 15, 2001): 509-518.
- Nakagawa k, Aoki Y, Fujimaki T, Tago m, Terahara A et cols. High-dose conformal radiotherapy influence the pattern of failed but did not improve survival in glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998,40(5):1141-9.

- Normand Laperriere, Lisa Zuraw, Gregory Cairncross and the Cancer Care Ontario Practice Guidelines. Radiotherapy for newly diagnosed malignant glioma in adults: a systematic review. *Radiotherapy and Oncology*, 2002. Volume: 64, Issue 3, 259-273.
- Olson JD, Riedel E, DeAngelis LM: Long-term outcome of low grade oligodendrogliomas and mixed glioma. *Neurology*. 2000. 54:1442-1448.
- Osoba D, Brada M, Yung W, Prados MD. Health-related quality of life in patients with anaplastic astrocytoma during treatment with temozolomide. *European Journal of Cancer* 2000; 36:1788-95.
- Osoba D, Brada M, Yung WKA, Prados M. Health-Related Quality of Life in Patients Treated With Temozolomide Versus Procarbazine for Recurrent Glioblastoma Multiforme. *JCO* 2000; 18:1481-91.
- Rappaport ZH. Reoperation for recurrent malignant gliomas: what are your indications. *Surg. Neurol.* 1997; 4, 39-42.
- Ricci PE. Imaging of adult brain tumors. *Neuroimaging Clin N Am* 1999; 9:651-69.
- Roseblum Mk, Neuromuscular system. In: Rosai J. ed. *Ackerman's Surgical Pathology*. 8th ed. Vol. 2. St. Louis, Mo: Mosby-Year Book, Inc; 1996: 2267-2268.
- Santos Ortega M. Astrocitomas . En: MA Arraez, I. Herruzzo, T. Acha, M. Benavides. *Tumores del sistema nervioso central en el adulto y en la infancia*. Cap 19. 2003. Ed: Nova Sidonia Oncologia y Hematologia. ISBN:84-7885-318-9.
- Sakaria JN, Metha MP, Loeffler JS y cols. Radiosurgery in the initial management of malignant gliomas: Survival comparison with the RTOG recursive partitioning analysis. *Radiation Therapy Oncology Group. Int. J. Radiat. Oncol. Phys*, 1995, 32:931-941.
- Shapiro, WR; Green, SB; Burger, PC et al. Randomized trial of three chemotherapy regimens and two radiotherapy regimens in postoperative treatment of malignant glioma. *J Neurosurgery* 1989; 71:1
- Soffieti R, Rudá R, Bradac GN, Schiffer D. PCV Chemotherapy for Recurrent Oligodendrogliomas and Oligoastrocytomas. *Neurosurgery*, 1998; 43: 1066.
- Stupp R, Mason WP, Van den Bent MJ a.l. *NEJM* 2005; 352:987-996, Mar 10, 2005. Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma.
- Sugahara T. Posttherapeutic intraaxial brain tumors: the value of perfusion-sensitive contrast-enhanced MR imaging for differentiating tumor recurrence from non neoplastic contrast-enhancing tissue. *AJNR* 2000; 21:901-909.
- Ten Haken RK, Thorton AF Jr et cols. A quantitative assessment of the addition of MRI to CT-base D treatment planning of brain tumors. *Radiother Oncol* 1992 Oct 25(2): 121-33.
- Tracy Batchelor. Management of high grade malignant astrocytoma. En: *Up ToDate* 2003, Vol. 11 N° 2. www.uptodate.com.

- Tribolet N, Reoperation for recurrent malignant gliomas: what are your indications. *Surg. Neurol.* 1997; 47,39-42.
- Waltregny A, Petrov V, Broychi J: Serial stereotaxic biopsies. *Acta Neurochir.* 21: 221-226, 1974.
- Yung WK, Prados MD, Yaya-Tur R, Rosenfeld S, Brada M. et al. Multicenter Phase II Trial of Temozolomide in Patients With Anaplastic Astrocytoma or Anaplastic Oligoastrocytoma at First Relapse. *JCO* 1999; 17: 2762-71.
- Yung WKA, Albright RE, Olson J, Frederics R, Fink K et al. A phase II study of temozolomide versus procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapsed. *British Journal of Cancer* 2000; 83: 588-93.