

GUÍA GEINO DE MANEJO DE LOS GLIOMAS DE ALTO GRADO

Principios del tratamiento quirúrgico en Glioma de Alto Grado

A. Se recomienda **la más extensa extirpación posible**; pero **preservando la función neurológica**. Con ello se consigue: 1º) un **diagnóstico histológico** preciso, evitando la infravaloración histológica que algunas veces ocurre con biopsia estereotáxica. 2º) **mejorar la sintomatología** que el efecto masa provoca (edema, hidrocefalia, etc.). 3º) permite la administración y una **mayor eficacia de la radioquimioterapia** posterior y 4º un modesto, pero significativo **impacto en la supervivencia**, de forma que el grado de resección **forma parte de la clasificación de pronóstico RPA**. [1,2] **Nivel de evidencia II C.**

B. En un ensayo aleatorizado se ha visto un aumento de la tasas de resección completa y en la SLP con el uso de fluorescencia (ALA). [3] **Nivel de evidencia IIA.**

C. En caso de exéresis macroscópica completa o parcial, se debe realizar una **RNM antes de 72 horas del postoperatorio**. Esta RNM tiene la finalidad de distinguir entre restos tumorales y cambios postquirúrgicos. Es muy importante valorar el grado de resección antes de emprender los tratamientos adyuvantes, porque en función de ésta imagen basal se van a tomar muchas decisiones terapéuticas posteriores. **Nivel de evidencia IVB**

D. **Cuando la mayor parte del tumor es irresecable**, está indicada la **biopsia estereotáxica**. En los tumores heterogéneos, es necesario tomar muestra de múltiples áreas. Así pues, las indicaciones de la biopsia estereotáxica son: tumores profundos, lesiones en áreas elocuentes y lesiones múltiples o bilaterales. Casi siempre es importante obtener el diagnóstico histológico tumoral de cara a ofrecer a cada caso, el tratamiento complementario, médico y/ o radioterápico, más apropiado. Solo en aquellos pacientes que, por mal estado clínico, no son tributarios de ningún tratamiento de quimio o radioterapia se puede obviar la biopsia

E. Los procedimientos quirúrgicos podemos resumirlos en: Biopsia estereotáxica, biopsia a cielo abierto, resección parcial, y resección macroscópica completa.

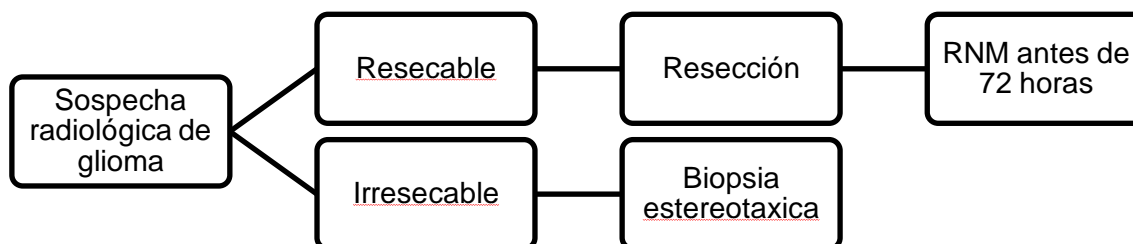


ILUSTRACIÓN 1: ALGORITMO TERAPÉUTICO ANTE RNM SUSPECTOSA DE GLIOMA DE ALTO GRADO

Principios del tratamiento postquirúrgico de 1ª línea del GBM

1. En pacientes entre 18 y 70 años el **tratamiento estándar es la combinación de radioterapia (RT) y quimioterapia (QT) con temozolomida (TMZ)** [4]: RT (con planificación tridimensional hasta alcanzar una dosis total de 60 Gy, mediante un fraccionamiento de 2 Gy/día, 5 días/semana, en un campo que incluya un margen de 1-2 cm alrededor de la imagen de captación de contraste definida en T1 o bien todo el volumen anormal definido en la imagen de T2 o FLAIR. [5] + **TMZ 75 mg/m²/día por 7 días/semana, las 6 semanas de la RT.** Seguido de **TMZ adyuvante, 6 ciclos de 5 días cada 28 días a 150-200 mg/m²/día Nivel de evidencia I A.** Para favorecer su absorción se recomienda un ayuno previo y posterior mínimo de 1 hora. La toxicidad aguda más frecuente son náuseas y vómitos (requiere tratamiento antiemético); neutropenia y trombocitopenia (requiere de control hematológico) y linfopenia (se aconseja profilaxis contra neumocistis si hay uso crónico de corticoides).[4] En casos con tumor residual estable o en respuesta se puede considerar prolongar el tratamiento de TMZ más allá de 6 ciclos, pero esto no ha sido demostrado en ningún estudio aleatorizado (Nivel de evidencia V C)
2. Los resultados de 2 estudios fase III doble ciego han demostrado que el uso de bevacizumab concomitante con RT y TMZ prolonga de forma significativa la supervivencia libre de progresión en 3-4 meses pero no la supervivencia general (SG). En uno de estos estudios [6], además, se mejoraba la calidad de vida y el tiempo hasta el deterioro neurológico y en el otro no [7]. Por el momento no está indicado fuera de estudio. (Nivel de evidencia III C)
3. **En pacientes >70 años:**
 - No hay estudios aleatorizados de la combinación RTP +TMZ por lo que la indicación del tratamiento concomitante debería individualizarse en función de edad y estado funcional. (Evidencia IV D)
 - El estudio aleatorizado ANOCEF demostró que una RT focal de 1.8 Gy por día, 5 días por semana hasta un total de 50.4 Gy era mejor que tratamiento de soporte. Nivel de evidencia II B [8]
 - Un estudio alemán ha demostrado que en tumores sin metilación de MGMT la RT es superior a TMZ, en cambio TMZ es superior en tumores con metilación de MGMT [9]. En consecuencia está justificado en pacientes ancianos **con metilación de MGMT tratar con TMZ sola** en tumores con metilación de MGMT e indicar **solo RTP en los**

tumores sin metilación. (Evidencia II A)

4. En meta-análisis se ha demostrado que la combinación de radioterapia y NU en GBM mejoraba la SG [10]. (Evidencia II B).
5. Un estudio con implantes biodegradables de BCNU colocados en el lecho tumoral demostró un aumento significativo de 2 meses en la SG, pero esta diferencia dejó de ser significativa al excluir del análisis los casos con astrocitoma anaplásico [11].(Evidencia II B) No existen datos de estudios aleatorizados que comparen la asociación de este tratamiento + RT + TMZ frente a la rama estándar. (Evidencia IV D)
6. El tratamiento soporte es la mejor opción en pacientes con PS3 o IK < 60. Nivel de evidencia V C)

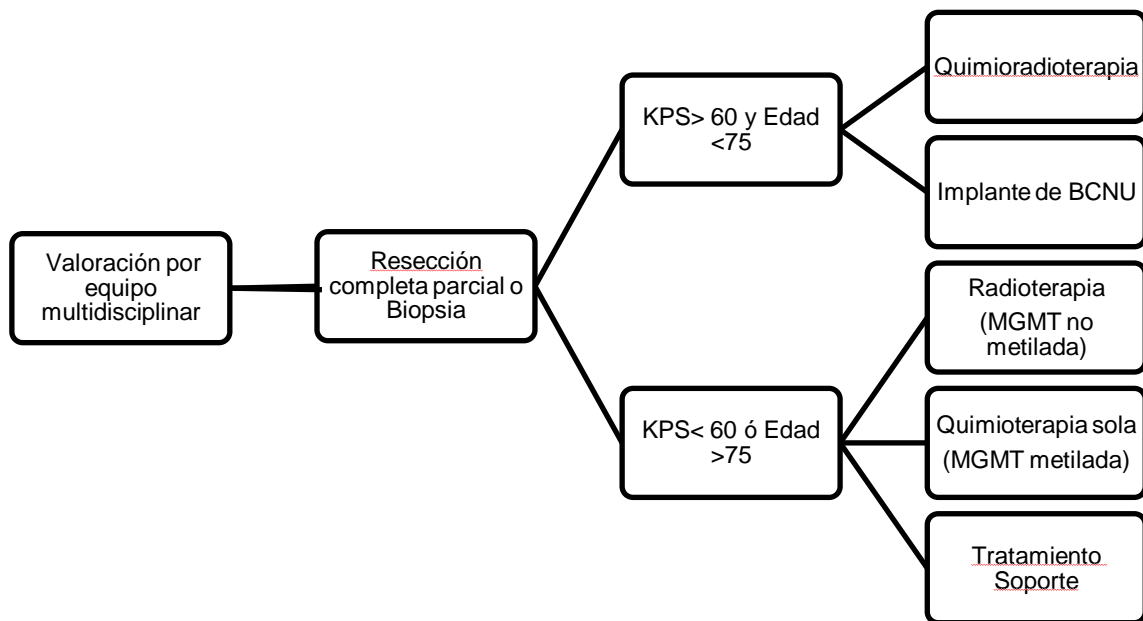


ILUSTRACIÓN 2: ALGORITMO DE TRATAMIENTO DEL GLIOBLASTOMA DE NOVO DIAGNOSTICO (CONSIDERAR SIEMPRE LA POSIBILIDAD DE ENSAYO CLINIC).

Principios del tratamiento del a GBM y otros Gliomas de Alto Grado en progresión tras radioterapia.

- A. **No existe un tratamiento estándar** bien definido (todas las opciones han demostrado una eficacia limitada) [12] La decisión terapéutica vendrá condicionada por el tratamiento previo, KPS, edad y patrón de recaída.
- B. Un pequeño porcentaje de pacientes son candidatos a una **segunda cirugía**: tumores circunscritos y con intervalo de la cirugía previa > de 6-12 meses. Pero no existen estudios aleatorizados. Nivel de evidencia IV B. Cuando es posible la cirugía, se puede acompañar de la colocación de un polímero biodegradable de BCNU intracavitario [13].
- C. El papel de la **re-irradiación** es incierto aunque se ha de considerar la RT estero-tóxica en tumores no muy voluminosos e irresecables por su localización.[14](Nivel de evidencia IV C)

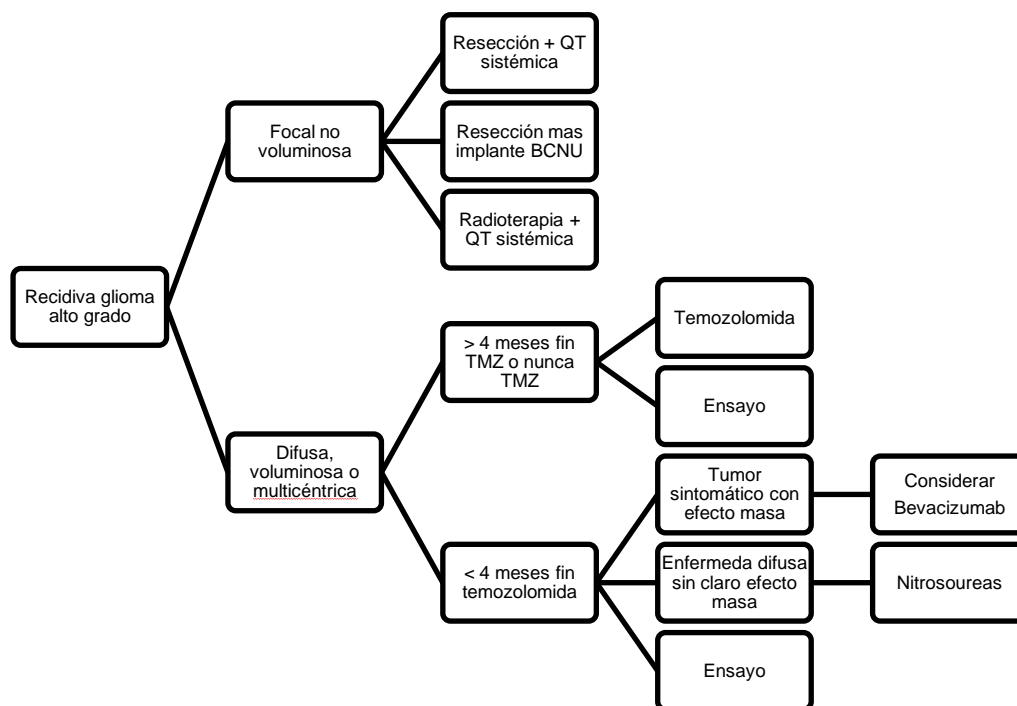


ILUSTRACIÓN 3: ALGORITMO DE TRATAMIENTO DEL GLIOMA DE ALTO GRADO EN RECÁIDA TRAS RE:

Las posibilidades de **tratamiento médico** son:

1. Incluir el paciente en un **ensayo clínico**.
2. Tratar con **TMZ** 150mg/m²/día x 5 días / 28 días. Esta opción debe ser considerada especialmente si existe un intervalo libre de progresión > 4-6 meses desde el fin del tratamiento previo o nunca ha recibido.[15] (Evidencia nivel II B)
3. Ofrecer un tratamiento basado en **nitrosoureas** (NU): Fotemustina, Lomustina, Carmustina o PCV [16-18]. (Evidencia nivel II B)
4. Tratar con **bevacizumab** 5-10mg/kg cada 2 semanas, bien en monoterapia, asociado a nitrosoureas o a CPT11 [19-20]. Este tratamiento puede ser especialmente útil en casos de tumor sintomático voluminoso con efecto masa. (Evidencia nivel II B)
5. Para los pacientes que han demostrado resistencia a TMZ y NU y sin posibilidad de ensayo, las **sales de platino** son una alternativa.(evidencia nivel IV D)
6. En un estudio aleatorizado, la aplicación de **campos eléctricos de corriente alternae intensidad intermedia** sobre el cuero cabelludo no evidencio diferencias en SG en comparación con la quimioterapia escogida por el investigador [21] (Evidencia nivel I D)

Esquemas de quimioterapia habitualmente empleados en gliomas de alto grado en recaída:

- **Temozolomida:**
 - Convencional: 150 mg/m² (200 mg/m² si no QT previa) x 5 días cada 28 días
 - Las pautas extendidas no han demostrado ser superiores y si más tóxicas (75 – 100mg/m² D1 a D21 cada 28 días o 150mg/m² durante 7 días cada 14 días.
- **BCNU:** 200 mg/m² cada 6-8 semanas.
- **CCNU:** 130 mg/m² cada 6 semanas.
- **Fotemustina:**
 - 75 mg/m² días 1,8 y 15 seguidos de 100 mg/m² cada 3-5 semanas.
 - 80 mg/m² días 1, 15, 30, 45, 60 seguido de 100 mg/m² cada 4 semanas.
- **PCV** cada 6 semanas
 - Procarbazina 60 mg/m² días 8 a 21
 - CCNU 110 mg/m² día 1
 - Vincristina 1,4 mg/m² días 8 y 29
- **Irinotecan:** 125 mg/m² (350 si antiepilépticos inductores) cada 21 días.
- **Bevacizumab:** 10 mg/Kg cada 14 días (monoterapia o combinado con CCNU 90 mg/m² cada 6 sem; Irinotecan o Fotemustina 75mg/m² días 1,8 seguido tras 3 sem de descanso de 75mg/m² cada 3 sem).
- **Carboplatino** AUC de 5 cada 4 sem

BIBLIOGRAFIA:

1. Vuorinen V, Hinkka S, Färkkilä M, Jääskeläinen J. Debulking or biopsy of malignant glioma in elderly people—a randomised study. *Acta Neurochir (Wien)* 2003; **145**: 5–10.
2. Kreth FW, Thon N, Simon M, et al. Gross total but not incomplete resection of GBM prolongs survival in the era of radiochemotherapy. *Ann Oncol* 2013; **24**: 3117–23.
3. Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, Zanella F, Reulen HJ, and the ALA-Glioma Study Group. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol* 2006; **7**: 392–401.
4. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al, and the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups and the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005; **352**: 987–96.
5. Laperriere N, Zuraw L, Cairncross G, and the Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative Neuro-Oncology Disease Site Group. Radiotherapy for newly diagnosed malignant glioma in adults: a systematic review. *Radiother Oncol* 2002; **64**: 259–73.
6. Chinot O, Wick W, Mason W, et al. Bevacizumab plus radiotherapy– temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med* 2014; **370**: 709–22.
7. Gilbert MR, Dignam J, Armstrong TS, et al. A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med* 2014; **370**: 699–708.
8. Keime-Guibert F, Chinot O, Taillandier L, et al, and the Association of French-Speaking Neuro-Oncologists. Radiotherapy for glioblastoma in the elderly. *N Engl J Med* 2007; **356**: 1527–35.
9. Wick W, Platten M, Meisner C, et al, and the NOA-08 Study Group of Neuro-oncology Working Group (NOA) of German Cancer Society. Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; **13**: 707–15.
10. Stewart LA, and the Glioma Meta-analysis Trialists (GMT) Group. Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. *Lancet* 2002; **359**: 1011–18.
11. Westphal M, Ram Z, Riddle V, Hilt D, Bortey E, and the Executive Committee of the Gliadel Study Group. Gliadel wafer in initial surgery for malignant glioma: long-term follow-up of a multicenter controlled trial. *Acta Neurochir (Wien)* 2006; **148**: 269–75.
12. Weller M, Van den Bent M, Hopkins K, et al. EANO guideline for the diagnosis and treatment of anaplastic gliomas and glioblastomas. *Lancet Oncology* 2014; **15**: 395–403
13. Brem H, Piantadosi S, Burger PC et al. Placebo-controlled trial of safety and efficacy of intraoperative controlled delivery by biodegradable polymers of chemotherapy for recurrent gliomas. The Polymer-brain Tumor Treatment Group. *Lancet* 1995; **345**(8956): 1008–12.
14. Fogh SE, Andrews DW, Glass J et al. Hypofractionated stereotactic radiation therap: an effective therapy for recurrent high-grade gliomas. *J Clin Oncol* 2010; **28**: 3048–3053.
15. Perry JR, Bélanger K, Mason WP, et al. Phase II trial of continuous dose-intense temozolomide in recurrent malignant glioma: RESCUE study. *J Clin Oncol* 2010; **28**: 2051–57.
16. Wick W, Puduvalli VK, Chamberlain MC, et al. Phase III study of enzastaurin compared with lomustine in the treatment of recurrent intracranial glioblastoma. *J Clin Oncol* 2010; **28**: 1168–74.
17. Brandes AA, Tosoni A, Franceschi E et al. Fotemustine as second-line treatment for recurrent or progressive glioblastoma after concomitant and/or adjuvant temozolomide: a phase II trial of Grupo Italiano Cooperativo di Neuro-Oncologia (GICNO). *Cancer Chemother Pharmacol* 2009; **64**: 769–775
18. Brada M, Stenning S, Gabe R et al. Temozolomide vs procarbazine, lomustine and vincristine in recurrent high-grade glioma. *J Clin Oncol* 2010; **13**: 4601–4608.
19. Friedman HS, Prados MD, Wen PY, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2009; **27**: 4733–40.
20. Taal W, Oosterkamp HM, Walenkamp AME, et al. Single-agent bevacizumab or lomustine versus a combination of bevacizumab plus lomustine in patients with recurrent glioblastoma (BELOB study): a randomised controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014; **15**: 943–53.
21. Stupp R, Wong Et, Kanner AA e al. Novo TTF-100^a versus physician’s choice chemotherapy in recurrent glioblastoma: a randomized phase III trial of a novel treatment modality. *Eur J cáncer* 2012; **48**: 2192–2202.