

GUÍA GEINO DE MANEJO DEL PACIENTE CON GLIOBLASTOMA

JUNIO 2016

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 del grado histológico que algunas veces ocurre con la biopsia estereotáxica. 2º) **mejorar la sintomatología** que el efecto masa provoca (edema, hidrocefalia, etc.). 3º) permitir la administración y una **mayor eficacia de la radio-quimioterapia** 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 tumores que afectan áreas elocuentes o cercanas a ellas (pacientes que mejoran los síntomas de focalidad con corticoides), el uso de **técnicas de monitorización operatoria** (con paciente despierto o no) disminuye el riesgo de complicaciones post-operatorias y aumenta el grado de resección. [3-4]

C. En un ensayo aleatorizado se ha visto un aumento de la tasa de resección completa y de la supervivencia libre de progresión (SLP) con el **uso de fluorescencia (5-ALA)**. [5] **Nivel de evidencia IIA.** Está demostrado esta ventaja sólo en fluorescencias obtenidas con 5-ALA y con equipos entrenados para su uso, con las limitaciones de utilización expuestas en ficha técnica.[6]

D. 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**

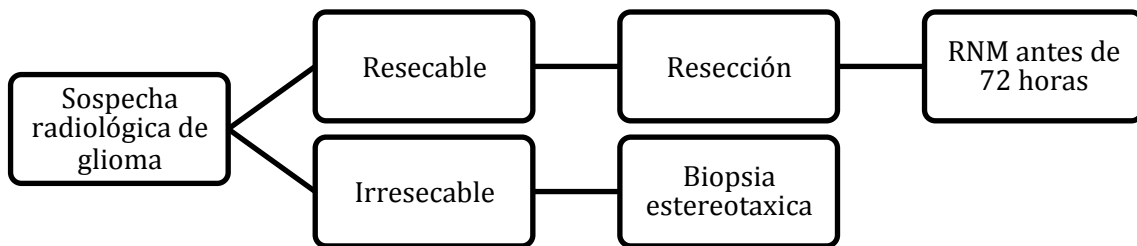


Ilustración 1: Algoritmo terapéutico ante RNM sospechosa de glioma de alto grado

E. **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. En algunos casos puede ser más indicada la biopsia abierta que la estereotáxica. En aquellos pacientes que por situación tumoral de muy alto riesgo para la práctica de biopsia (tronco encefálico, etc) e imagen inequívoca de glioma de alto grado se aconseja iniciar tratamiento de quimio-radioterapia sin muestra histológica. También aquellos pacientes con muy mal estado clínico, como Karnofsky Performance Status (KPS) < 60, no son tributarios de ningún tratamiento de quimio o radioterapia y se puede obviar la biopsia.

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

Principios del tratamiento quimio-radioterápico de 1ª línea del GLIOBLASTOMA

1. El término Glioblastoma (GBM) incluye los siguientes diagnósticos anatómopatológicos: GBM IDH-wiltype (que a su vez incluye el GBM de células gigantes, el gliosarcoma y el GBM epiteliode); GBM IDH-mutado y el GBM NOS. [7] Por tanto ante el diagnóstico histológico de GBM es muy importante **llevar a cabo las siguientes determinaciones moleculares: Mutación de IDH1/2 y Metilación de MGMT.**
2. **En pacientes entre 18 y 70 años el tratamiento estándar es la combinación de radioterapia (RT) y quimioterapia (QT) con temozolomida (TMZ) [8]: 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) [9] **+ 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 dosis de 150-200 mg/m²/día (**Nivel de evidencia I A**). Para favorecer la absorción de TMZ 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 además de TMZ, hay uso crónico de corticoides).[8] **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**)
3. **En pacientes >65 años:**
 - Un estudio fase III presentado en la sesión plenaria de la reunión ASCO 2016 ha demostrado que un esquema de **RT hipofraccionada (40Gy/15 sesiones) junto con TMZ 75 mg/m²/día por 7 días/semana, las 3 semanas de la RT, seguido de TMZ adyuvante, 12 ciclos de 5 días cada 28 días** a dosis de 150-200 mg/m²/día mejora de forma significativa tanto la supervivencia global (SG) como la SLP, en pacientes entre 66 y 90 años con mediana de 73 años (**Nivel de evidencia I A**) [10]. En el análisis por subgrupos los pacientes con metilación de MGMT la SG casi fue el doble con RT+QT (13.5m) que con RT sola (7.7m). En pacientes con MGMT no metilada no se alcanzó la significación estadística (p= 0.055) pero hubo una clara tendencia a una mejor SG (10m vs 7.9m). El régimen fue bien tolerado y no hubo diferencias en los test de calidad de vida por lo que este esquema puede ser considerado como el nuevo estándar en pacientes > 70 años.
 - Un estudio con **RT hipofraccionada (3,4Gy x 10 o 2,66 Gy x 15)** demostró una **eficacia equivalente a la RT estándar de 60 Gy en 30 fracciones** [11] (**Evidencia nivel IIA**)
 - El estudio aleatorizado de 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** [12]
 - También un reciente estudio retrospectivo sobre 16717 pacientes de > 65 años, también encontró una SG superior con la combinación de quimio-radioterapia que con cualquiera de las dos monoterapias (9 meses frente a 4.7 y 4.5 meses (P<.001).[13]
 - Un estudio alemán demostró que en tumores sin metilación de MGMT la RT es superior a TMZ, en cambio TMZ es superior en tumores con metilación de MGMT [14]. En consecuencia solo en pacientes muy ancianos y frágiles está justificado indicar **solo RT en GBM sin metilación y TMZ sola si MGMT está metilado.** (**Evidencia II A**)

4. El tratamiento con **campos eléctricos alternantes (TTF)** añadido a la radioquimioterapia convencional ha demostrado en un ensayo clínico aleatorizado en pacientes con diagnóstico reciente de GBM una ventaja de 3 meses en la mediana tanto de SG como de SLP [15]. El tratamiento con TTF para el GBM recién diagnosticado fue aprobado por la FDA el 5 de octubre de 2015, pero aún no ha sido aprobado por la EMA.
5. 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 SLP en 3-4 meses pero no la SG. En uno de estos estudios, además se mejoraba la calidad de vida y el tiempo hasta el deterioro neurológico [16], y en el otro no [17]. Por el momento este tratamiento no está indicado fuera de estudio clínico. (Nivel de evidencia III C)
6. En meta-análisis se demostró que la **combinación de radioterapia y quimioterapia con nitrosoureas (NU)** en GBM mejoraba la SG [18]. (Evidencia II B).
7. 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 [19]. (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)
8. Dada la incurabilidad con los tratamientos actuales, se debe considerar siempre la posibilidad de incluir a estos pacientes en tratamientos dentro de ensayo clínico controlado.
9. El tratamiento soporte es la mejor opción **en pacientes con PS3 o KPS < 60**. (Nivel de evidencia V C)

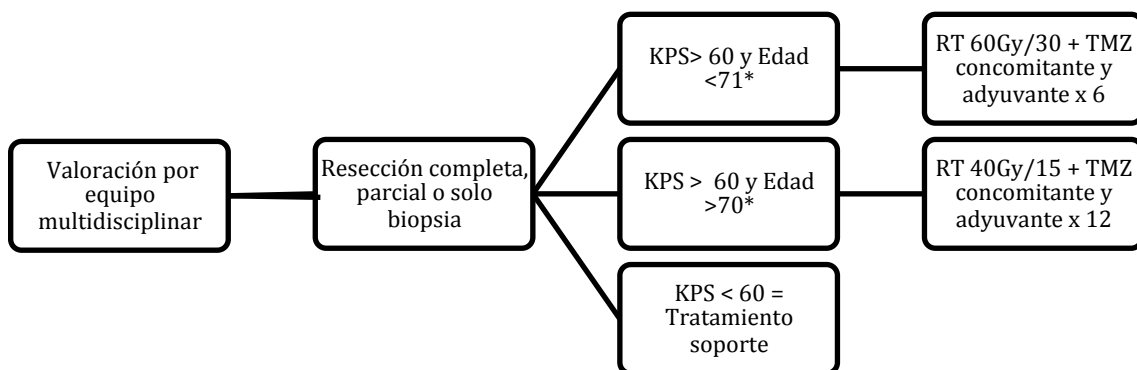


Ilustración 2: Algoritmo de tratamiento del glioblastoma de novo diagnóstico (*considerar siempre la posibilidad de ensayo clínico).

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) [20]. 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 [21].
- C. El papel de la **re-irradiación** es incierto, aunque se ha de considerar la RT estereotáxica en tumores no muy voluminosos pero irreseccables por su localización.[22](**Nivel de evidencia IV C**)
- D. Después del tratamiento local de rescate, **siempre habrá que estudiar la posibilidad de añadir un tratamiento médico** (**Nivel de evidencia IV C**).

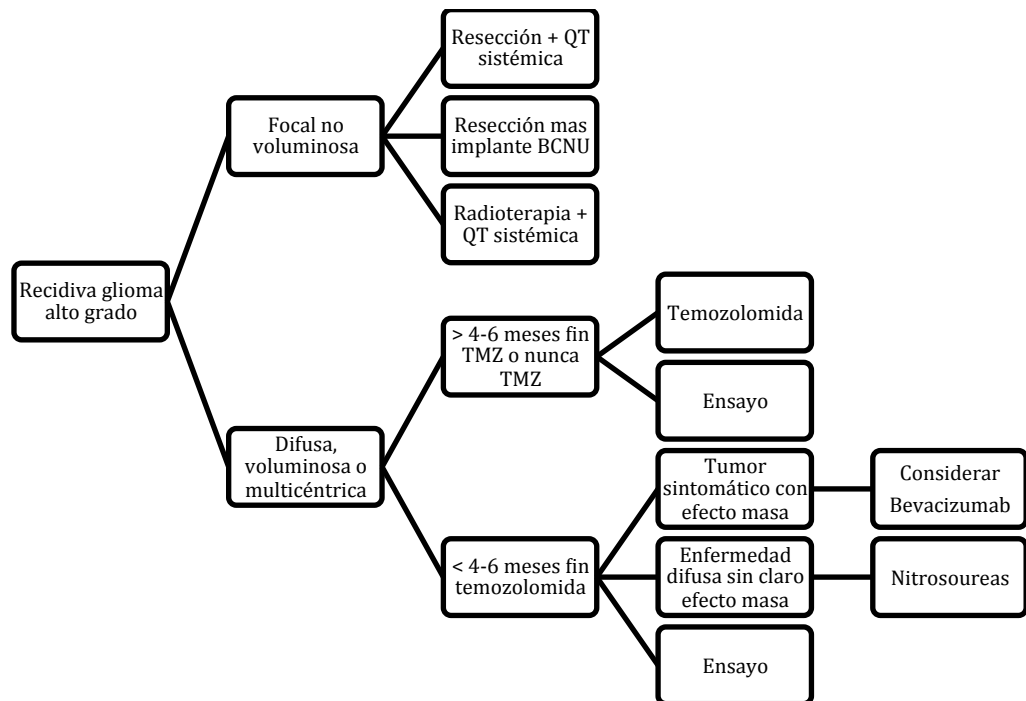


Ilustración 3: Algoritmo de tratamiento del glioma de alto grado en recaída tras RT:

- E. Las posibilidades de **tratamiento médico** son:
 - a. Incluir el paciente en un **ensayo clínico**.
 - b. 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 TMZ.[23] (**Evidencia nivel II B**)
 - c. Una alternativa es usar TMZ 50 mg/m² en dosis continua. Su eficacia fue analizada en un ensayo fase II pero no existe ningún estudio comparativo que haya demostrado que este esquema sea superior al estándar de 150 mg/m²/día x 5 días cada 28.[23] (**Evidencia nivel II B**)
 - d. Ofrecer un tratamiento basado en **nitrosoureas** (NU): Fotemustina, Lomustina, Carmustina o PCV [24-26]. (**Evidencia nivel II B**)
 - e. Tratar con **bevacizumab** 5-10mg/kg cada 2 semanas, bien en

monoterapia, asociado a nitrosoureas o a CPT11 [27-28]. Este tratamiento puede ser especialmente útil en casos de tumor sintomático voluminoso con efecto masa. (Evidencia nivel II B)

- f. Para los pacientes que han demostrado resistencia a TMZ y NU y sin posibilidad de ensayo, las **sales de platino** son una alternativa.[29](evidencia nivel IV D)
- g. En un estudio aleatorizado, la aplicación de **TTF** sobre el cuero cabelludo no evidenció diferencias en SG en comparación con la quimioterapia escogida por el investigador [30] (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 [31]
 - 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. [26,32]
- **BCNU:** 200 mg/m² cada 6-8 semanas.[33]
- **CCNU:** 100 a 130 mg/m² cada 6 semanas. [24]
- **Fotemustina:**
 - 80 mg/m² días 1, 15, 30, 45, 60 seguido de un período de descanso de 4 semanas y de una fase de mantenimiento 80mg/m² cada 4 semanas hasta progresión o toxicidad inaceptable (esquema de Addeo) [34]
 - 75 mg/m² días 1,8 y 15 seguidos de un período de descanso de 5 semanas y de una fase de mantenimiento 100mg/m² cada 3 semanas hasta progresión o toxicidad inaceptable o máximo 1 año (esquema de Brandes) [35]
 - 100 mg/m² días 1,8 y 15 seguidos de un período de descanso de 4-6 semanas y de una fase de mantenimiento 100mg/m² cada 3 semanas hasta progresión o toxicidad inaceptable o máximo 1 año (esquema de Fabrini) [36]
- **PCV** cada 6 semanas [26]
 - 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.[37]
- **Bevacizumab:** 10 mg/Kg cada 14 días (monoterapia [27] o combinado con CCNU 90 mg/m² cada 6 sem [28]; Irinotecan [27] o Fotemustina 75mg/m² días 1,8 seguido tras 3 sem de descanso de 75mg/m² cada 3 sem).[38]
- **Carboplatino** AUC de 5 cada 4 sem [29]

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. Kretz 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. Sanai N, Mirzadeh Z, Berger MS. Functional outcome after language mapping for glioma resection. *N Engl J Med*. 2008;358(1):18.
4. Hervey-Jumper SL, Li J, Lau D, Molinaro AM, Perry DW, Meng L, Berger MS. Awake craniotomy to maximize glioma resection: methods and technical nuances over a 27-year period. *J Neurosurg*. 2015 Aug;123(2):325-39. Epub 2015 Apr 24.
5. 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.
6. Pichlmeier U, Bink A, Schackert G, Stummer W, ALA Glioma Study Group. Resection and survival in glioblastoma multiforme: an RTOG recursive partitioning analysis of ALA study patients. *Neuro Oncol*. 2008;10(6):1025.
7. Louis DN, Perry A, Reifeberger, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol* 2016; 131: 803-820.
8. 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.
9. 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.
10. Perry JR, Laperriere N, O'Callaghan CJ, et al. A phase III randomized controlled trial of short-course radiotherapy with or without concomitant and adjuvant temozolomide in elderly patients with glioblastoma (CCTG CE.6, EORTC 26062-22061, TROG 08.02, NCT00482677). *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr LBA2)
11. Roa W, Brasher PM, Bauman G et al. Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 2004; **2**: 1583-1588
12. 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.
13. Rusthoven CG, Koshy M, Sher DJ, et al. Combined-Modality Therapy With Radiation and Chemotherapy for Elderly Patients With Glioblastoma in the Temozolomide Era: A National Cancer Database Analysis. *JAMA Neurol*. 2016; doi:10.1001/jamaneurol.2016.0839.
14. 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.
15. Stupp R, Taillibert S, Kanner A, et al. Tumor treating fields (TTFields): A novel treatment modality added to standard chemo- and radiotherapy in newly diagnosed glioblastoma—First report of the full dataset of the EF14 randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr 2000)
16. Chinot O, Wick W, Mason W, et al. Bevacizumab plus radiotherapy– temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med* 2014; **370**: 709–22.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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
21. 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.
22. Fogh SE, Andrews DW, Glass J et al. Hypofractionated stereotactic radiation therapy: an effective therapy for recurrent high-grade gliomas. *J Clin Oncol* 2010; **28**: 3048-3053.
23. 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.

24. 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.
25. 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 Gruppo Italiano Cooperativo di Neuro-Oncologia (GICNO). *Cancer Chemother Pharmacol* 2009; **64**: 769-775
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. W K Yung WK, Mechtler L and Gleason MJ. Intravenous carboplatin for recurrent malignant glioma: a phase II study. *J Clin Oncol* 1991; **9**:860-844
30. 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.
31. Yung WK, Prados MD, Yaya-Tur R et al. Multicenter phase II trial of temozolomide in patients with anaplastic astrocytoma or anaplastic oligoastrocytoma at first relapse. Temodal Brain Tumor Group. *J Clin Oncol* 1999; **17**: 2762–2771.
32. Gilbert MR, Wang M, Aldape KD et al. Dose-dense temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: a randomized phase III clinical trial. *J Clin Oncol* 2013; **31**: 4085–4091.
33. Levin VA, Wara WM, Davis RL, et al Phase III comparison of BCNU and the combination of procarbazine, CCNU, and vincristine administered after radiotherapy with hydroxyurea for malignant gliomas. *J of Neurosurgery* 1985; **63**: 218-223
34. Addeo R et al. A new schedule of fotemustine in temozolomide-pretreated patients with relapsing glioblastoma. *J Neurooncol*. 2011 May;102(3):417-24. Epub 2010 Aug 10. PubMed PMID: 20694830.
35. Brandes AA et al. Fotemustine as second-line treatment for recurrent or progressive glioblastoma after concomitant and/or adjuvant temozolomide: a phase II trial of Gruppo Italiano Cooperativo di Neuro-Oncologia (GICNO). *Cancer Chemother Pharmacol*. 2009 Sep;64(4):769-75. Epub 2009 Jan 24. PubMed PMID:19169684.
36. Fabrini MG et al. A multi-institutional phase II study on secondline Fotemustine chemotherapy in recurrent glioblastoma. *J Neurooncol*. 2009 Mar;92(1):79-86. Epub 2008 Nov 19. PubMed PMID: 19018476.
37. Cloughesy TF, Filka E., Nelson G, et al. Irinotecan Treatment for Recurrent Malignant Glioma Using an Every-3-Week Regimen. *Am J Clin Oncol (CCT)* **25** (2): 204–208, 2002.
38. Soffietti R, Trevisan E, Bertero L, et al Bevacizumab and fotemustine for recurrent glioblastoma: a phase II study of AINO (Italian Association of Neuro-Oncology) *J Neurooncol* 2014; **116**(3): 533–541.