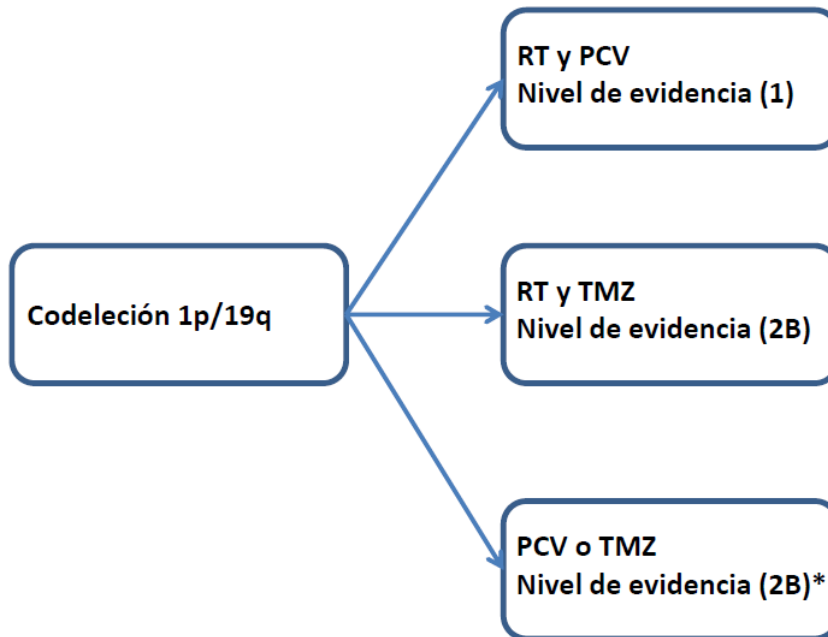
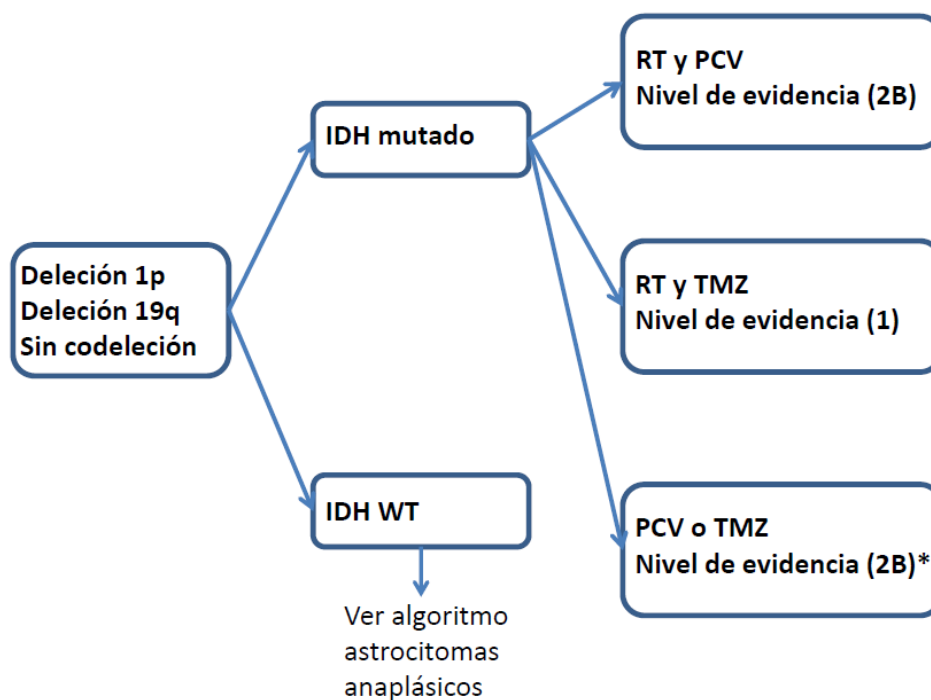
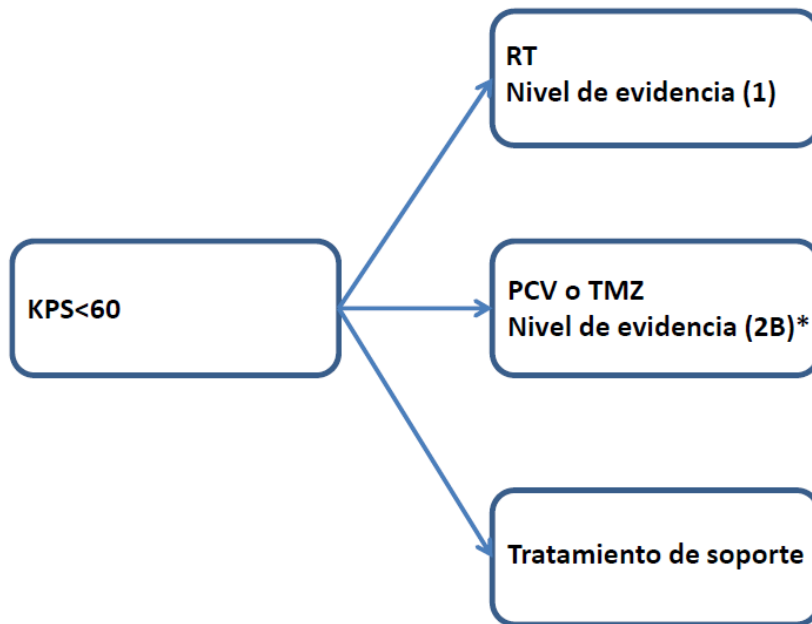


OLIGODENDROGLIOMAS Y OLIGOASTROCITOMAS ANAPLÁSICOS



*No existen datos de estudios fase III que comparen QT+RT frente a QT sola
Se podría evitar la RT en casos muy seleccionados





Los oligodendrogliomas anaplásicos (OA) presentan una baja incidencia (aproximadamente 0,07-0,18 /100.000 habitantes/año), y constituyen el 5-20% de los gliomas. Suelen afectar típicamente a adultos (45-50 años). Son tumores con un mejor pronóstico y respuesta a los tratamientos respecto a los astrocitomas, con una mediana de supervivencia global de aproximadamente 4,5 años y una supervivencia a 5 años del 40% (1).

El abordaje terapéutico postquirúrgico de este tipo tumoral ha presentado un importante cambio como consecuencia de la actualización de dos grandes estudios fase III internacionales (Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 9402 and the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 26951). Así mismo, los estudios de perfiles moleculares han permitido identificar diferentes patrones genéticos, caracterizados principalmente por deleciones combinadas de los cromosomas 1p y 19q, metilación del promotor del gen de la O(6)-metilguanin metiltransferasa (MGMT), y mutaciones de la isocitrato deshidrogenasa 1 (IDH1).

Dichas alteraciones moleculares son factores pronósticos y predictivos para pacientes con OA. Tres estudios clínicos fase III han demostrado que los pacientes con la codeleción 1p/19q presentan una mayor supervivencia cuando reciben RT, QT basada en alquilantes, o ambos.

Los resultados del estudio EORTC 26951 fueron inicialmente reportados en 2006 y actualizados en 2012. 368 pacientes con oligodendrogliomas o oligoastrocitomas anaplásicos se aleatorizaban a recibir RT (RT) o RT seguida de PCV (RT-PCV). 80 pacientes (25%) presentaban la codeleción de 1p/19q (2). En la actualización se evidencia un claro beneficio en supervivencia para los pacientes con la codeleción que reciben PCV adyuvante. Con un seguimiento actual de más de 10 años, la mediana de supervivencia no se ha alcanzado en los 42 pacientes con la codeleción tratados con RT-PCV, comparado con los 9.3 años para los 38 pacientes con codeleción que recibieron RT sola, ($p=0.059$), la mayoría de los cuales recibieron QT a la progresión. En los pacientes sin codeleción la mediana de SG fue similar en ambas ramas, 21 meses para RT vs 25 meses para RT-PCV ($p=0.19$)(3).

En el otro gran estudio, el de la ROTG 9405, 289 pacientes con oligodendrogliomas o oligoastrocitomas anaplásicos fueron aleatorizados a recibir PCV neoadyuvante seguida de RT (PCV-RT) o RT sola. 93 pacientes presentaban la pérdida combinada de 1p19q (46%)(4). En la reciente actualización, la mediana de SG para los pacientes con codeleción tratados con PCV-RT fue de 14.7 años comparado con 7.3 años con RT exclusiva ($p=0.03$)(5).

El estudio alemán NOA-04 incluyó 318 pacientes con astrocitoma anaplásico, oligodendroglioma anaplásico, y oligoastrocitoma anaplásico a recibir RT sola, o dos regímenes distintos de QT: PCV o TMZ. A la progresión los pacientes asignados previamente a RT eran aleatorizados a PCV o TMZ, mientras que los pacientes que habían recibido QT recibían RT. 74 pacientes (23%) presentaron codeleción de 1p/19q. La codeleción era un factor de buen pronóstico en este estudio, pero debido al seguimiento corto, aún no es posible valorar el papel predictivo (6).

Los resultados a largo plazo de los dos grandes estudios RTOG 9402 y EORTC 26951, han establecido un nuevo estándar en el tratamiento de los oligodendrogliomas con la codeleción de 1p19q. (Ver algoritmo)

CUESTIONES POR RESOLVER EN EL MANEJO DE GLIOMAS ANAPLÁSICOS:

Pese a estos avances, existen varias cuestiones aún por resolver. El tratamiento inicial de los oligodendrogliomas anaplásicos no delecionados no está aún definido. Análisis secundarios de los estudios de la RTOG 9402 y EORTC 26951 sugieren que otros factores moleculares como la mutación de IDH1, pueden afectar la respuesta al tratamiento y el pronóstico de estos pacientes(7). Pacientes con mutación de IDH1, pero sin codeleción de 1p/19q podrían beneficiarse también de la QTRT, aunque en menor medida que los pacientes que presentan la codeleción (8).

Otra cuestión abierta es qué tipo de QT podemos emplear ¿debemos tratar con PCV adyuvante o con QT-RT concomitante con Temozolomida? ¿Es igual PCV adyuvante que Temozolomida adyuvante? Existe una evidencia preliminar de que la TMZ podría ser equivalente al PCV en esta población, sin embargo, no existen datos concluyentes de estudios comparativos al respecto (9,10). La comunidad Neuro Oncológica se muestra dividida al respecto (dada la mejor tolerancia a la TMZ), pero hoy por hoy el tratamiento que ha demostrado impacto en oligodendroglioma y oligoastrocitomas en estudios fase III es el PCV.

Otra de las cuestiones planteadas es si podríamos diferir la radioterapia en esta población (NOA-04). A día de hoy no existen datos de estudios fase III. Por otro lado, ¿existe un marcador molecular óptimo para identificar a los pacientes que más se benefician de la QT?: ¿sólo 1p/19q? ¿IDH-1? ¿fenotipo metilador? La codeleción es un factor predictivo de respuesta a PCV, pero no es capaz de identificar a todos los pacientes que se benefician. Existen además evidencias de que otros subgrupos moleculares también podrían beneficiarse de la QT (perfiles de expresión de RNA, IDH-1, CIMP).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Shaw, E.G., B.W. Scheithauer and JRO. Supratentorial gliomas: a comparative study by grade and histologic type. *J Neurooncol.* 1997;31(3):273-8.
2. van den Bent MJ. Adjuvant Procarbazine, Lomustine, and Vincristine Improves Progression-Free Survival but Not Overall Survival in Newly Diagnosed Anaplastic Oligodendrogliomas and Oligoastrocytomas: A Randomized European Organisation for Research and Treatment of Cancer P. *J Clin Oncol.* 2006;24(18):2715-22.
3. van den Bent MJ, Brandes AA, Taphoorn MJB, Kros JM, Kouwenhoven MCM, Delattre J-Y, et al. Adjuvant Procarbazine, Lomustine, and Vincristine Chemotherapy in Newly Diagnosed Anaplastic Oligodendroglioma: Long-Term Follow-Up of EORTC Brain Tumor Group Study 26951. *J Clin Oncol.* 2013;31(3):344-50.
4. Cairncross G. Phase III Trial of Chemotherapy Plus Radiotherapy Compared With Radiotherapy Alone for Pure and Mixed Anaplastic Oligodendroglioma: Intergroup Radiation Therapy Oncology Group Trial 9402. *J Clin Oncol.* 2006;24(18):2707-14.
5. Cairncross G, Wang M, Shaw E, Jenkins R, Brachman D, Buckner J, et al. Phase III Trial of Chemoradiotherapy for Anaplastic Oligodendroglioma: Long-Term Results of RTOG 9402. *J Clin Oncol.* 2013;31(3):337-43.
6. Wick W, Hartmann C, Engel C, Stoffels M, Felsberg J, Stockhammer F, et al. NOA-04 randomized phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with procarbazine, lomustine, and vincristine or temozolomide. *J Clin Oncol.* 2009 Dec 10;27(35):5874-80.
7. Erdem-Eraslan L, Gravendeel LA, De Rooi J, Eilers PHC, Idbaih A, Spliet WGM, et al. Intrinsic molecular subtypes of glioma are prognostic and predict benefit from adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in combination with other prognostic factors in anaplastic oligodendroglial brain tumors: A report from EORTC study. *J Clin Oncol.* 2013;31(3):328-36.
8. Cairncross G, Wang M, Jenkins R et al. IDH status predicts benefit from PCV with radiation therapy in anaplastic oligodendroglioma (RTOG 9402). In: *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012.
9. Lassman AB, Iwamoto FM, Cloughesy TF et al. International retrospective study of over 1000 adults with anaplastic oligodendroglial tumors. *Neuro Oncol.* 2011;13:649-59.
10. Vogelbaum MA, Wang M, Peereboom DM et al. RTOG 0131: phase II trial of pre-irradiation and concurrent temozolomide in patients with newly diagnosed anaplastic oligodendrogliomas and mixed anaplastic oligoastrocytomas - updated survival and progression free survival analysis. In: *Neuro Oncol.* 2012. p. vi75-6.