

GLIOMAS DE BAJO GRADO:

Por convención de la WHO los gliomas son subdivididos en 4 grados. Se asocia peor pronóstico según el grado. El conocimiento de la heterogenicidad de estos tumores ha hecho reconsiderar subclasificaciones que nos reflejan un espectro pronóstico diferente y un enfoque terapéutico en que sólo el grado sea insuficiente para tomar una decisión. La era de la medicina genómica en estos tumores ha clarificado una serie de marcadores que nos ayudan a delimitar el pronóstico de los gliomas de bajo grado. El conocimiento de las mutaciones de IDH1, pérdida de heterocigosidad de 1p y 19q y la metilación de MGMT nos ayudan a predecir el pronóstico (añadido a todas las características clínicas del paciente y los factores pronósticos ya descritos por Pignati (la edad mayor de 40 años, la histología de astrocitoma, el diámetro > 6 cm, el tumor que cruza la línea media y la presencia de déficit neurológico). (1).

La diversidad en la concordancia del dictamen anatomopatológico se ha puesto de relieve especialmente en los gliomas de bajo grado (2). El reciente conocimiento de la caracterización molecular de los gliomas de bajo grado ayudará a delimitar subgrupos claros de pacientes con implicaciones terapéuticas seleccionadas acordes a su pronóstico (3,4,5). La nueva clasificación de la OMS ha incorporado la importancia de las alteraciones genéticas en la subdivisión de los diferentes gliomas (6).

Las mutaciones somáticas de los genes de isocitrate dehidrogenase (IDH1 y IDH2) son de gran significación pronóstica. Estas mutaciones están presentes entre 50 al 80% de los gliomas grado II-III. Estas enzimas mutadas conllevan la conversión de α -ketoglutarate a D-2-hydroxyglutarate, un oncometabolito que dirige la actividad oncogénica. Independientemente de los tratamientos los pacientes con estas mutaciones presentan mejor pronóstico.

En los tumores de estirpe oligodendroglial la alteración citogenética más frecuente es la translocación t(1;19)(q10;p10). La translocación resulta en la fusión de los brazos de 1p y 19q acompañado de pérdida de heterocigosidad de 1p y 19q. Esta alteración tiene una clara significación pronóstica favorable.

Otros biomarcadores se han incorporado para delimitar subgrupos en los gliomas de bajo grado. Ejemplos de ello son las mutaciones de telomerase reverse transcription (TERT) promotor, mutaciones y pérdidas de alpha thalassaemia/mental retardation syndrome X linked (ATRX), BRAF y P53 (TP53).

Usando estas alteraciones genéticas la mayoría de los gliomas de bajo grado pueden subdividirse en tres categorías claramente reproducibles (lo que es importante en el diseño de ensayos) y con clara significación pronóstica y consecuentemente terapéutica:

(1) GBG IDH1WT: Tumores de mal pronóstico Presentan deleciones del cromosoma 10 y ganancias del 7, amplificación de EGFR, mutaciones de PTEN y NF1.

(2) GBG IDH1 mutados sin codelección de 1p19q: Tumores de pronóstico intermedio. Presentan P53 mutados, ATRXmutados, 8q24amp.

(3) GBG IDH1 mutados con codelección de 1p19q: Tumores de buen pronóstico Presentan CIC mut, FUBP1mut. TERTmut y Notch1 mut.

Las recomendaciones de tratamientos complementarios tras la cirugía deberán contemplar esta información pronóstica de los estudios moleculares. Aunque los pacientes de buen pronóstico y bajo riesgo especialmente pacientes jóvenes y con resección completa no serán candidatos más que de seguimiento (especialmente los oligodendrogliomas).

QUIMIOTERPIA EN GLIOMAS DE BAJO GRADO:

Dado el relativamente bajo índice de proliferación de estos tumores se les ha considerado clásicamente como quimiorresistentes. En un ensayo del Southwest Oncology group en pacientes con resección subtotal randomizados a tratamiento con RT vs RT+lomustina no hubo claras diferencias (7). El ensayo RTOG-9802 testaba el papel de la combinación de PCV en pacientes con gliomas de bajo grado de alto riesgo (considerados como tales los mayores de 40 años y/o resección subtotal). Con un seguimiento de 12 años la supervivencia global fue claramente superior (13,3 años) en la rama de combinación (RT/PCV) vs RT (7,8 años). (8,9). La significación de 1p19q, MGMT y IDH eran desconocidas al inicio del estudio y varios análisis moleculares se hicieron posthoc. La alteración de IDH1 estaba presente en el 61% de los pacientes tratados con RT+PCV y en el 64% de los tratados con RT. Los pacientes con mutaciones presentaron una mayor supervivencia libre de progresión y supervivencia global si recibían el tratamiento combinado. La supervivencia global de los pacientes mutados a IDH fue de 13 ,1 años vs 5,1 en los no mutados. El número de pacientes no mutados es insuficiente para extrapolar el beneficio de la combinación en los no mutados (8), (9).

El estudio RTOG 0424 fue un estudio fase II (129 pacientes con tres o más factores de mal pronóstico). Se les aplicó a los pacientes la combinación de radioterapia y temozolamida. La supervivencia global a tres años fue del 73.1%, significativamente superior a controles históricos (10).

La EORTC 22033 (TMZ) testó en un estudio fase III en gliomas de bajo grado de alto riesgo RT vs temozolamida. La PFS fue de 39 meses para todos los pacientes, 30 meses para los pacientes con 1p/19q conservado, y 55 meses para los pacientes con 1p/19q codeleteccionado. El tratamiento de primera línea con TMZ comparado con RT no incrementó la PFS en los pacientes afectados de glioma de bajo grado de alto riesgo. La supervivencia global todavía no se ha reportado con datos maduros(11).

RADIOTERAPIA EN GLIOMAS DE BAJO GRADO:

Clásicamente los ensayos con radioterapia han demostrado aumentar la supervivencia libre de progresión, reducir síntomas (especialmente crisis comiciales) pero no ha demostrado aumento de supervivencia global (12). El incremento de dosis de 45 a 64 GY no ha mejorado los resultados (13).

El ensayo de la EORTC 22033-26033 en gliomas de bajo grado estratificó los pacientes con delección de 1p randomizándolos a recibir RT vs temozolamida. Un post hoc análisis molecular se ha reportado con 407 pacientes. Las mutaciones de IDH1 y IDH2 se detectaron en 85.8% de los casos. Codelección de 1p19q se identificó en el 33% de los casos. La MGMT fue metilada en el 90% de los pacientes. Las mutaciones de IDH1 o IDH2, independientemente de la codelección de 1p19q fue un factor pronóstico positivo. Los pacientes con IDH-mutado, no-codeleccionado tuvieron una SLP menor en los pacientes tratados con temozolamida vs los tratados con RT (HR 1.86; 95% CI, 1.21–2.87; log rank p = .0043). No se observaron diferencias en los pacientes con IDH no mutado o IDH mutados con presencia de codelección (14).

CIRUGÍA EN LOS GLIOMAS DE BAJO GRADO:

El papel de la cirugía es fundamental en doble sentido: diagnóstico y terapéutico. Históricamente el diagnóstico del grado es mejor definido en función del volumen de tejido que disponga el patólogo. Las biopsias pueden no ser del todo representativas (15). Algunos trabajos realizando biopsia y posterior resección reportaron una correcta correlación diagnóstica sólo en el 49% de casos (16). Muchos autores abogan por la máxima resección posible en estos pacientes (17).

El papel terapéutico de la resección en los gliomas de bajo grado se ha estudiado recientemente. Los trabajos suelen ser retrospectivos y no randomizados pero aportan la conclusión que la resección de los pacientes IDH1 mutados se asocia a mayor número de resecciones completas (18). La cohorte del estudio de la RTOG 9802 con mayor supervivencia fueron los pacientes con diámetro menor de 4 cm en la RNM preoperatoria, histología de oligodendroglioma y menos de 1 cm de tumor residual tras la cirugía (lo que reafirma el papel de la cirugía) (19).

CONCLUSIONES:

Hay evidencia del papel de los marcadores moleculares en los gliomas de bajo grado (papel pronóstico y predictivo de respuesta).

Los principales factores moleculares para subdividir los gliomas de bajo grado son: mutaciones de IDH, codelecciones 1p19q, mutaciones ATXR y TERT.

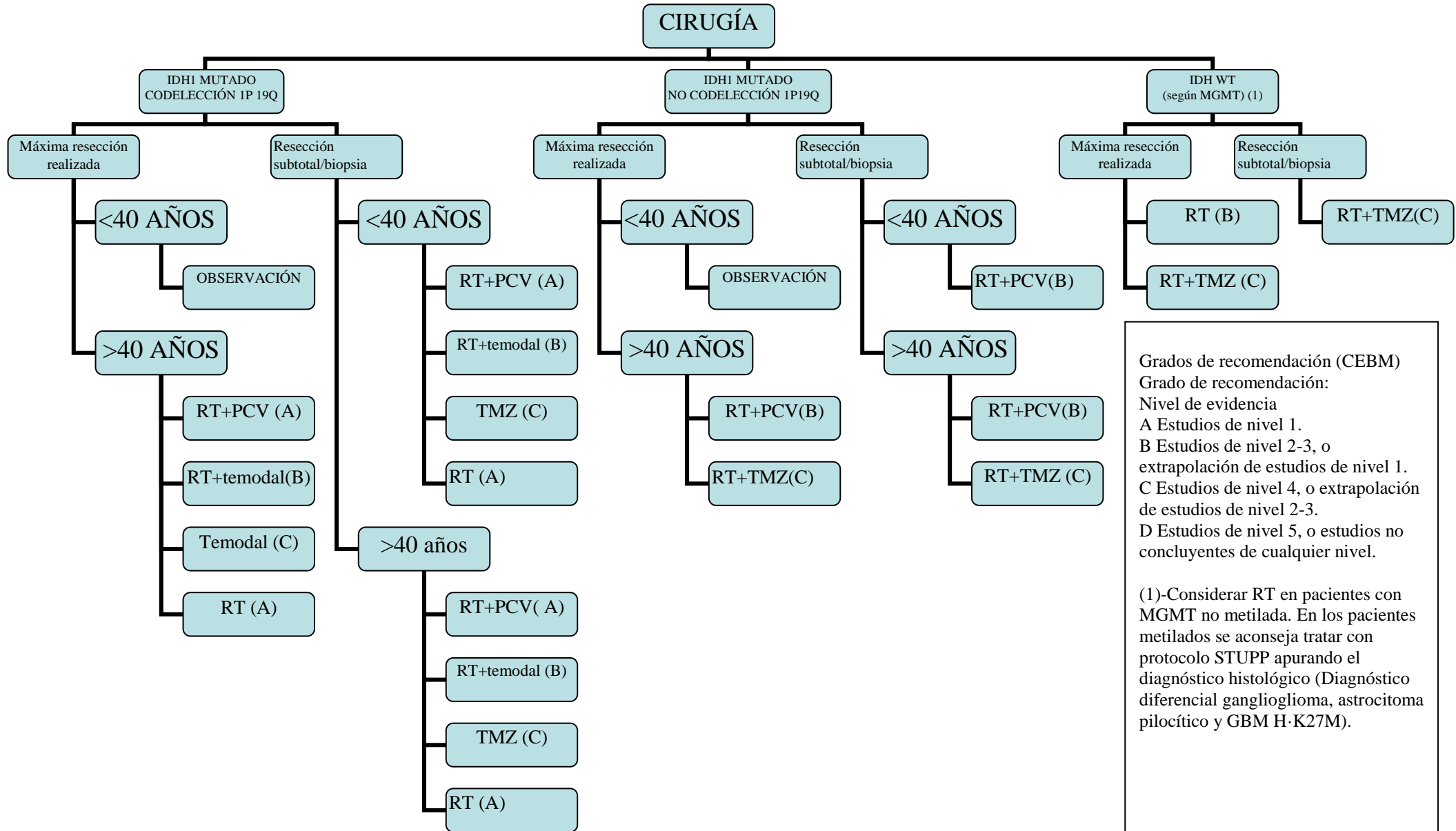
Se pueden subdividir los gliomas de bajo grado en tres grupos: 1) IDH wt 2) IDH mut+ sin codelección 1p19q 3) IDH mut+codelección 1p19q.

El pronóstico y el tratamiento debe ser motivo de investigación en ensayos prospectivos (20).

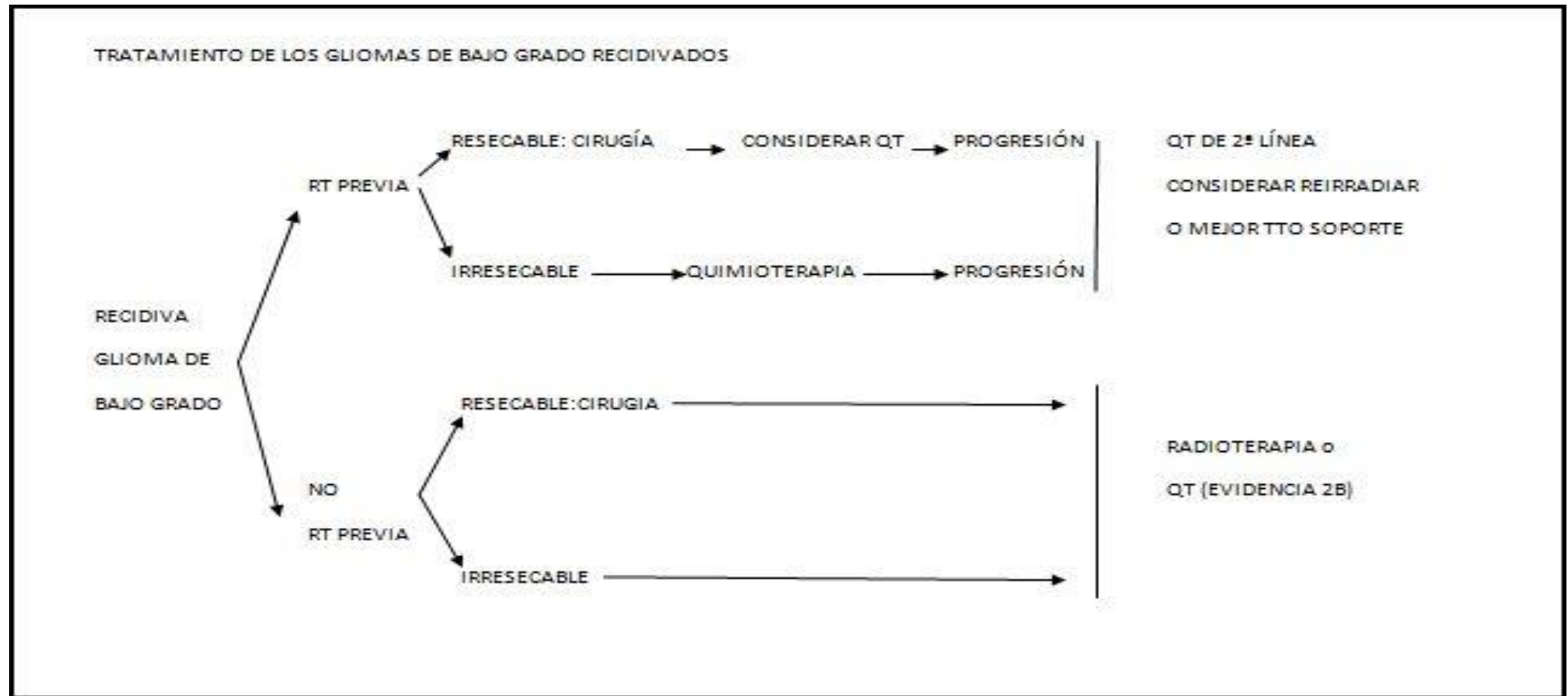
Las recomendaciones actuales se sustentan en una evidencia controvertida pero el tratamiento debe ser más agresivo en los pacientes con peor pronóstico, especialmente el subgrupo IDHwt.

Es recomendable que todos los casos de glioma de bajo grado sean discutidos en comité multidisciplinar antes de tomar una opción terapéutica.

GLIOMAS DE BAJO GRADO: ALGORITMO PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO.



GLIOMAS DE BAJO GRADO: ALGORITMO EN LA RECIDIVA:



BIBLIOGRAFÍA:

1. Pignatti F. Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma. *J Clin Oncol.* 2002 Apr 15;20(8):2076-84.
2. Van den Bent MJ. Interobserver variation of the histopathological diagnosis in clinical trials on glioma: a clinician's perspective. *Acta Neuropathol.* 2010;120:297-304.
3. Brat DJ, Verhaak RG, Aldape KD, et al; Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive, integrative genomic analysis of diffuse lower-grade gliomas. *N Engl J Med.* 2015;372:2481-2498.
4. Eckel-Passow JE, Lachance DH, Molinaro AM, et al. Glioma groups based on 1p/19q, IDH, and TERT promoter mutations in tumors. *N Engl J Med.* 2015;372:2499-2508.
5. Yan H, Parsons DW, Jin G, et al. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med.* 2009;360:765-773.
6. Louis DN¹, Perry A², Reifenberger G^{3,4} *Acta Neuropathol.* The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. Epub 2016 May 9. 2016 Jun;131(6):803-20.
7. Shaw EG, Wisoff JH. Prospective clinical trials of intracranial low-grade glioma in adults and children. *Neuro Oncol.* 2003;5:153-160.
8. Buckner JC, Pugh SL, Shaw EG, et al. Phase III study of radiation therapy (RT) with or without procarbazine, CCNU, and vincristine (PCV) in low-grade glioma: RTOG 9802 with Alliance, ECOG, and SWOG. *J Clin Oncol.* 2014;32:5s (suppl;abstr 2000).
9. Buckner JC, Shaw EG, Pugh SL, et al. Long-term results of R9802: a Phase III study of radiation therapy (RT) with or without procarbazine, CCNU, and vincristine (PCV) in low-grade glioma—RTOG with NCCTG, ECOG, and SWOG. *N Engl J Med* 2016; 374:1344-1355.
10. Fisher BJ et al. Phase 2 study of temozolomide-based chemoradiation therapy for high-risk low-grade gliomas: preliminary results of Radiation Therapy Oncology Group 0424. *J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015 Mar 1;91(3):497-504.
11. Baumert BG, Ryan G, et al. Temozolomide chemotherapy versus radiotherapy in molecularly characterized (1p loss) low-grade glioma: a randomized phase III intergroup study by the EORTC/NCIC-

CTG/TROG/MRC-CTU (EORTC 22033–26033). J Clin Oncol 2013;31. (suppl);abstract #2007.

12. Karim AB, Afra D, Cornu P, et al. Randomized trial on the efficacy of radiotherapy for cerebral low-grade glioma in the adult: European Organization for Research and Treatment of Cancer Study 22845 with the Medical Research Council study BRO4—an interim analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;52:316-324.
13. Shaw E, Arusell R, Scheithauer B, et al. Prospective randomized trial of low- versus high-dose radiation therapy in adults with supratentorial low-grade glioma: initial report of a North Central Cancer Treatment Group/Radiation Therapy Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 2002; 20:2267-2276.
14. Baumert BG¹, Hegi ME², van den Bent MJ³ et al. Temozolomide chemotherapy versus radiotherapy in high-risk low-grade glioma (EORTC 22033-26033): a randomised, open-label, phase 3 intergroup study. *Lancet Oncol.* 2016 Nov;17(11):1521-1532. 2016 Sep 27.
15. Glantz MJ, Burger PC, Herndon JE II, et al. Influence of the type of surgery on the histologic diagnosis in patients with anaplastic gliomas. *Neurology.* 1991;41:1741-1744.
16. Jackson RJ, Fuller GN, Abi-Said D, et al. Limitations of stereotactic biopsy in the initial management of gliomas. *Neuro Oncol.* 2001;3:193-200.
17. Smith JS, Chang EF, Lamborn KR, et al. Role of extent of resection in the long-term outcome of low-grade hemispheric gliomas. *J Clin Oncol.* 2008;26:1338-1345.
18. Beiko J, Suki D, Hess KR, et al. IDH1 mutant malignant astrocytomas are more amenable to surgical resection and have a survival benefit associated with maximal surgical resection. *Neuro Oncol.* 2014;16:81-91.
19. Shaw EG, Berkey B, Coons SW, et al. Recurrence following neurosurgeon-determined gross-total resection of adult supratentorial low-grade glioma: results of a prospective clinical trial. *J Neurosurg.* 2008;109:835-841.