

Tumores del Sistema Nervioso Central

–Avances en el diagnóstico y tratamiento de los Gliomas de Bajo Grado del adulto–

Dr. Robinson Rodríguez Lemes

Médico Oncólogo. Jefe del Servicio de Oncología y Jefe del Dpto. de Diagnóstico y Tratamientos Especiales. Hospital Central de las FF.AA. Coordinador de la Unidad de Neuro-Oncología. del Dpto. de Oncología del Hospital de Clínicas. Oncólogo. del Instituto Nacional del Cáncer (INCA). Colaborador Honorario Especializado de la Cátedra de Oncología Clínica. Facultad de Medicina. Universidad de la República. Montevideo. Uruguay.



Resumen: Los gliomas difusos de bajo grado incluyen al oligodendroglioma y al astrocitoma.

A partir de la clasificación de la OMS de 2016 se introduce el concepto molecular en la clasificación de los mismos, que implica un cambio en el pronóstico y tratamiento de los gliomas grados 2.

Previamente los estudios clínicos se basaron en la edad y en la extensión de la cirugía, considerando de bajo riesgo los pacientes menores de 40 años y con exéresis completa, mientras que los de mal pronóstico son considerados como candidatos a radioterapia seguida de quimioterapia, luego de la cirugía. Estos tratamientos pueden producir alteración de la calidad de vida y trastornos neurocognitivos.

Con la clasificación molecular, se definen diferentes grupos de riesgo, lo que ayuda a un mejor conocimiento del pronóstico y a adaptar el tratamiento luego de la cirugía, a observación, tratamiento combinado de radioquimioterapia o quimioterapia.

Abstract: Low-grade diffuse gliomas include oligodendroglioma and astrocytoma.

From the WHO classification of 2016 the molecular concept is introduced in their classification, which implies a change in the prognosis and treatment of grade 2 gliomas.

Previously the clinical studies were based on the age and the extension of the surgery, considering low risk patients under 40 years and with complete excision, while those with poor prognosis are considered as candidates for radiation therapy followed by chemotherapy after surgery. These treatments can produce altered quality of life and neurocognitive disorders.

With molecular classification, different risk groups are defined, which helps to better understand the prognosis and adapt the treatment after surgery between observation, combined treatment of radiochemotherapy or chemotherapy.

Palabras clave: tumores del sistema nervioso central, gliomas de bajo grado, oligodendroglioma, astrocitoma, perfil molecular, cirugía, radioterapia, quimioterapia.

Key words: tumors of the central nervous system, low grade gliomas, oligodendroglioma, astrocytoma, molecular profile, surgery, radiotherapy, chemotherapy.

Introducción

Los gliomas de bajo grado (GBG), son tumores poco frecuentes, representando entre el 5 y el 10 % de todos los tumores cerebrales y aproximadamente el 20-30 % de los gliomas^(1,2).

E-mail: rrodri@hc.edu.uy

Del punto de vista morfológico y de acuerdo a la clasificación de la 4ta. Edición de la OMS del año 2007, los gliomas de bajo grado son clasificados como gliomas grado 2. Lo integran los *astrocitomas*, los *oligodendrogliomas* y los *gliomas mixtos*, donde se observan tanto elementos de la serie astrocitaria, como de la oligodendrogliol⁽³⁾.

En el año 2016 fue publicada la actualización de la clasificación de los tumores del sistema nervioso central (SNC), que a la conocida clasificación histológica introduce los parámetros moleculares⁽⁴⁾. Dentro de estos, es fundamental la determinación de la mutación de la enzima isocitrato deshidrogenasa y la codelección 1p19q, con la cual desaparecen los gliomas mixtos.

Comparado con los gliomas agresivos, los GBG se observan mayoritariamente en *pacientes jóvenes*, con un pico de incidencia, entre los 35 y los 40 años de edad.

La forma más típica de presentación son las *crisis convulsivas*, siendo éstas más frecuentes en los pacientes portadores de oligodendrogliomas.

Los déficits neurológicos son menos frecuentes, hecho probablemente relacionado a su lento crecimiento.

Otras veces son diagnosticados durante estudios imagenológicos por cefaleas, vértigos o luego de un TEC.

En general los pacientes con gliomas de bajo grado, tienen una larga supervivencia, medida en años e incluso décadas⁽⁵⁾. Se ha avanzado mucho en el tratamiento de los mismos, contribuyendo el conocimiento molecular a un tratamiento más personalizado, pero aún existen áreas de controversia en el manejo de estos tumores, siendo un campo de activa investigación, donde no se deben perder de vista las eventuales secuelas a largo plazo, en especial, las neurocognitivas, en pacientes jóvenes, con una larga expectativa de supervivencia⁽⁶⁾.

Las opciones de tratamiento, incluyen, la observación, cirugía, radioterapia, quimioterapia y la combinación de las diferentes opciones.

El tratamiento debe ser personalizado, basado en el área cerebral donde asienta el tumor, la histología, el perfil molecular y las características del propio paciente.

Diagnóstico

Presentación clínica

Los GBG se presentan entre la segunda y cuarta década de la vida, con un pico de incidencia en la tercera y cuarta década, pudiendo los oligodendrogliomas presentarse aún a edades mayores.

Las *convulsiones* son uno de los síntomas más frecuentes de presentación, siendo aún más frecuentes en el oligodendroglioma, pudiendo incluso presentarse, meses o años antes del diagnóstico imagenológico.

Aunque las convulsiones pueden ser generalizadas o focales, prácticamente cualquier foco puede causar una convulsión generalizada.

En los pacientes con convulsiones focales, la presentación clínica depende de la localización del tumor.

Los tumores del lóbulo frontal pueden causar movimientos tónico-clónicos focales, mientras que las que se originan en el lóbulo occipital pueden causar alteraciones visuales.

La disfunción cognitiva se manifiesta por problemas de memoria y deterioro del estado de ánimo o cambios en la personalidad.

La disartria es frecuente, sobre todo en tumores que asientan a nivel tèmoro-parietal izquierdo.

La mayoría de los déficits neurocognitivos asociados con tumores cerebrales son sutiles. Los pacientes a menudo refieren falta de energía, cansancio, deseos de dormir y la pérdida de interés en las actividades cotidianas, síntomas que puede confundirse con la depresión.

Imagenología

El diagnóstico de Glioma de Bajo Grado a menudo se puede hacer sobre la base de la presentación clínica y los hallazgos de imagen.

Se sospecha cuando un paciente presenta una alteración neurológica transitoria, como pueden ser convulsiones u otros síntomas, donde la tomografía computarizada (TC) o la resonancia magnética (RM) de cráneo muestran una *lesión hemisférica que produce poco efecto de masa*.

Los estudios por imágenes son fundamentales para la planificación pre-operatoria, a menudo proporcionan información acerca de la etiología del tumor y muchas veces orientan al tipo y grado histológico.

La técnica de elección en el manejo de los tumores cerebrales es la RM, debido fundamentalmente a su gran capacidad para lograr diferentes contrastes y a la obtención de imágenes en cualquier plano o en 3D, la ausencia de efectos secundarios y también al empleo de medios de contraste menos riesgosos que la TC.

La *resonancia magnética con gadolinio* es generalmente la única prueba necesaria para diagnosticar un tumor cerebral, aunque una TC de cráneo puede mostrar calcificaciones, que cuando asientan a nivel frontal, prácticamente son patognomónicas del oligodendroglioma, lugar donde asientan el 40% de los ODG.

Los Gliomas de Bajo Grado generalmente se presentan como una lesión hemisférica infiltrante que produce poco efecto de masa y no capta el contraste.

Además de permitir la visualización del tumor y de su relación con el parénquima normal circundante, la RM es superior a la TC para la evaluación de las meninges, espacio subaracnoideo, fosa posterior y para la definición de la distribución vascular anormal.

La *resonancia magnética con espectroscopia* se está utilizando cada vez más como una técnica de diagnóstico en los pacientes con tumores cerebrales.

Esta técnica puede mejorar la diferenciación de los tumores cerebrales localmente infiltrantes de otros tipos de lesiones intracraneales bien circunscrita mediante el análisis de la composición química en un área de interés seleccionada por el imagenólogo^(7,8).

Las señales espectroscópicas incluyen N - acetil aspartato, colina, lactato y 2- hidroxiglutarato:

- *N - acetil aspartato* señala la presencia de neuronas, ya que se localiza en las terminales sinápticas, y disminuye en gliomas.
- *Colina*, un componente de las membranas celulares, se incrementa en los tumores.
- *Lactato*, un producto de la respiración anaeróbica, puede estar presente en el tumor necrótico, infección, o un derrame cerebral.

La resonancia magnética con espectroscopia no puede diferenciar los tipos de lesiones infiltrativas o circunscritas, y no puede sustituir el diagnóstico histológico de malignidad. Sin embargo, puede ayudar a diferenciar entre neoplasia y otros procesos del sistema nervioso central.

El *PET-CT con Metionina* puede diferenciar a los Gliomas de bajo grado de lesiones no tumorales. Es útil también como guía para biopsia estereotáxica y define el volumen tumoral en el preoperatorio. También es útil para monitorizar la respuesta al tratamiento.

Permite diferenciar tumor con actividad biológica, frente a la RM, que puede mostrar una imagen que no necesariamente corresponda a tumor activo y con ello tomar una mejor decisión terapéutica, desde decidir un tratamiento oncoespecífico o mantener un paciente en observación.

En Europa, la metionina está siendo sustituida por la tirosina, que entre otras ventajas, tiene una mayor vida media, de 110 minutos⁽⁹⁾.

Sin embargo *ninguna técnica de imagen, sustituye al estudio neuropatológico, que permite llegar al diagnóstico histológico y con los últimos avances conocer el perfil molecular de los gliomas*, cuyo material podrá lograrse a través de la cirugía a cielo abierto o de una biopsia estereotáxica.

Clasificación patológica

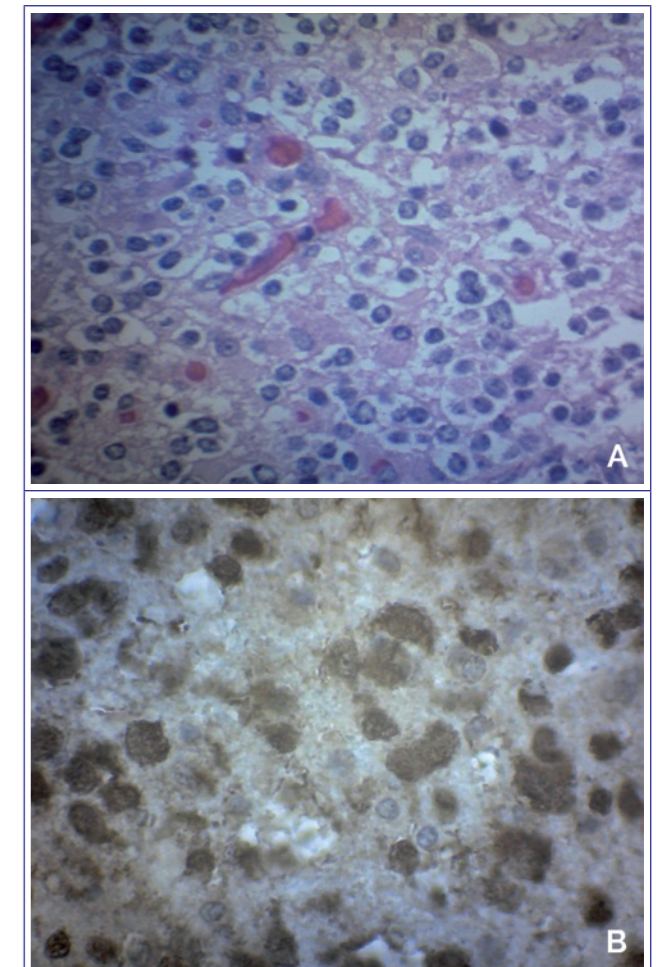
La reciente actualización de la 4ta. Edición del año 2007, en el año 2016 ha permitido clarificar el diagnóstico de los gliomas de bajo grado⁽³⁾.

La introducción del concepto molecular permitirá diferenciar los astrocitomas de los oligodendrogliomas y seguramente los gliomas mixtos desaparecerán cuando se cuente con un estudio completo del punto de vista molecular.

Dentro de todos los estudios moleculares que permitirán tipificar a los gliomas como astrocitario u oligodendroglioma, existen dos estudios mandatorios, a saber:

- el *complejo isocitrato deshidrogenasa* y
- la *codelección 1p19q*.

Cuando dichos estudios no sean realizados, es decir que el diagnóstico sea realizado a través de las técnicas clásicas de hematoxilina y eosina, debe informarse como astrocitoma NOS (*no especificado por sus siglas en inglés*) u oligodendroglioma NOS.



A) Oligodendroglioma grado II, 40x técnica de H y E. Núcleos redondeados con halo claro perinuclear y fina red vascular.
B) Positividad citoplasmática del 80% para IDH1 (*IDH1 mutada*).

Figura 1

Experiencia clínica

Caso clínico

De nuestra casuística personal, mostramos el caso de una paciente de 39 años de edad, sometida a una exéresis parcial por un tumor parietal izquierdo, donde las técnicas convencionales mostraron un oligodendroglioma grado II, con áreas de transformación, dado por un mayor índice de proliferación (*ki67* de hasta 15%).

La técnica para la IDH1, mostró positividad citoplasmática del 80% (Ver Figura 1).

Para la misma paciente, se muestra un patrón de célula normal por FISH, dos señales verdes y dos señales rojas (Ver Figura 2A). La figura 2B muestra delección de 1p (una señal roja y dos verdes), mientras la figura 2C muestra delección 19q (una señal roja y dos verdes), configurando una codelección 1p19q.

Serie de pacientes tratados

En nuestra experiencia en el tratamiento de 45 gliomas de bajo grado, predominaron los oligodendrogliomas y el 60% asentaron a nivel frontal.

La mediana de **sobrevida libre de progresión** fue de 112 meses y la mediana de **sobrevida global** fue de 140 meses, lo que está de acuerdo a la literatura.

En cuanto a los **factores pronóstico** clásicos, tuvieron significación estadística como factores de mal pronóstico en análisis de múltiples variables, la edad igual o mayor a 40 años y los tumores iguales o mayores a 6 cm. de diámetro mayor.

La **transformación a la malignidad** alcanzó a un tercio de los casos, lo que está muy por debajo a lo descrito en la literatura (Comunicación personal).

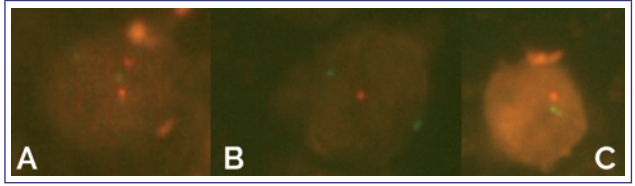
Oligodendroglioma

El **oligodendroglioma**, con las técnicas de hematoxilina y eosina, se caracteriza por estar surcado por una fina red vascular, un núcleo redondeado y el clásico halo claro perinuclear con el aspecto de "huevo frito".

Del punto de vista molecular, se caracteriza por tener la mutación de la IDH, en general de la IDH1 y en un porcentaje menor al 5-10 % de la IDH2.

Se asocia a la pérdida del brazo corto del cromosoma 1 y del largo del cromosoma 19 (codelección 1p19q).

Las técnicas más empleadas y validadas para la determinación de la IDH son las técnicas de inmunohistoquímica y para la búsqueda de la codelección cromosómica, las técnicas de inmunofluorescencia in situ (FISH).



Oligodendroglioma:

A) Núcleo hibridizado con la sonda 19p13/19q13 (Zytovision), patrón normal (2R2V).

B) Núcleo hibridizado con la sonda 1p36/1q25 (Zytovision), patrón de una delección (1R2V).

C) Núcleo Hibridizado con la sonda 19p13/19q13 (Zytovision), delección (1R2V).

Figura 2

Astrocitoma

El **astrocitoma** con las técnicas de hematoxilina y eosina, se caracteriza por un núcleo hiper Cromático, irregular, elongado, sobre un fondo fibrilar y tinción de la proteína ácida gliofibrilar.

Del punto de vista molecular, frecuentemente también presenta la mutación de la IDH1, pero no presenta la delección 1p19q.

Asocia la pérdida del gen del síndrome X de alfa talasemia/retardo mental (*ATRX*), mientras que el oligodendroglioma retiene dicho gen.

Los gliomas difusos grado 2 y 3, presentan una mutación de la IDH1 o 2 en más del 80% de los casos y se asocian a un mejor pronóstico, comparado a la IDH1 salvaje o no mutada.

Un estudio del Grupo de investigación del genoma, analizó 293 gliomas de bajo grado e identificó 3 subgrupos pronósticos, que se relacionaron mejor al perfil molecular para IDH1, 1p19q y TP53, comparado a la histología.

Los pacientes con gliomas de bajo grado con IDH mutada, codelección 1p19q, presentaron el mejor pronóstico y se relacionaron con otras mutaciones en CIC, FUBP1, NOTCH1 y el promotor del gen TERT, con una mediana de sobrevida global de 8 años.

Un grupo de pronóstico intermedio presentó IDH mutada, pero sin codelección 1p19q y se asociaron a un patrón de TP53 mutada en el 94% e inactivación del gen *ATRX* en el 86% con una mediana de sobrevida global de 6.3 años.

Por último, un grupo de mal pronóstico sin mutación de la IDH, se asoció a las mutaciones de PTEN, EGFR, NF1, TP53, PIK3ca, PTPN11 y PLCG1, molecularmente similar al glioblastoma (*glioma grado IV*), reconocido como el glioma más agresivo y de pobre pronóstico, con una mediana de sobrevida global de 1.7 años, intermedia entre glioblastoma con IDH salvaje y glioblastoma IDH mutada, de 1.1 y 2.1 años, respectivamente⁽¹⁰⁾.

Tratamiento

Cirugía

El tratamiento de los gliomas de bajo grado, ha sido motivo de controversia, no solo en cuanto al tipo de tratamiento, sino también a la oportunidad del mismo. Para su decisión, se toman en cuenta factores pronósticos adversos, como la edad igual o mayor de 40 años, histología astrocitaria, tamaño tumoral mayor de 6 cm, tumor que cruce la línea media y déficit neurológico previo a la cirugía.

El tratamiento *de elección es la cirugía*, que cuando se trata de un paciente menor de 40 años y la misma es macroscópicamente completa, no necesita tratamiento adyuvante.

La exéresis completa del tumor mejora la sobrevida libre de progresión (SLP), así como la sobrevida global (SVG).

Disminuye el riesgo de transformación a gliomas agresivos y mejora el control de la crisis convulsivas⁽¹¹⁾.

En aquellos pacientes que presentan una recaída, la cirugía muchas veces es la única opción de tratamiento, pero además permite conocer la anatomía patológica, así como la tipificación molecular, que puede ser hacia la transformación maligna en hasta un 70% de los casos o agregar alteraciones moleculares, relacionadas a un peor pronóstico.

Observación

La observación clínica e imagenológica ha sido una opción largamente defendida por algunos autores, no basada en estudios clínicos prospectivos, aunque cada vez tiene menos adeptos.

La inclinación por esta conducta se ve sobre todo en aquellos pacientes con diagnóstico de gliomas de bajo grado en *zonas eloquentes* y donde una intervención quirúrgica, puede introducir secuelas no presentes hasta el momento de la intervención quirúrgica.

Una conducta expectante podría llevar al crecimiento del tumor, de manera que después no fuera posible la intervención quirúrgica o que cuando se realice la cirugía, estemos en presencia de un tumor transformado, maligno, con peor pronóstico.

Con el advenimiento de la biopsia estereotáxica, los avances en las cirugías y el mejor conocimiento de los gliomas en cuanto al subtipo histológico, así como al perfil molecular, indican, siempre que sea posible la intervención quirúrgica, ya sea a cielo abierto o biopsia estereotáxica, cuando la cirugía no es posible.

Las técnicas con mapa del paciente despierto y RM intraoperatoria, mejoran el manejo quirúrgico de los

gliomas de bajo grado, especialmente en áreas eloquentes.

La identificación de marcadores moleculares, ha permitido estratificar a los pacientes de acuerdo a los mismos, resultando en factores que no solo ayudan en la tipificación de los gliomas, sino también como factores pronósticos e incluso predictivos de respuesta al tratamiento.

Una revisión sobre marcadores moleculares como diagnóstico, factores pronóstico y predictivos de respuesta en los gliomas, ha sido realizada previamente por nosotros⁽¹²⁾.

El 90% a 100% de los tumores con co-delección 1p19q, asocian mutación de la IDH1 o 2. Por otro lado, en general los tumores con IDH1 salvaje, no presentan la co-delección 1p19q y TP53 no está mutado.

Los gliomas de bajo grado triple negativos, es decir, IDH1 salvaje, TP53 y 1p19q intactos, por lo general se relacionan a gliomas insulares, mayor tamaño tumoral, tienen un patrón infiltrativo en la RM de cráneo, con un peor pronóstico, con una sobrevida global de 54% a 5 años, comparada al 91%, de los gliomas de bajo grado con factores pronósticos moleculares favorables.

Radioterapia y Quimioterapia

La radioterapia ha sido históricamente, el tratamiento de elección luego de la cirugía incompleta o en los pacientes con tumores de mal pronóstico. Su uso inmediatamente después de la cirugía completa, muestra un aumento de la SVLP pero no de la SVG⁽¹³⁾.

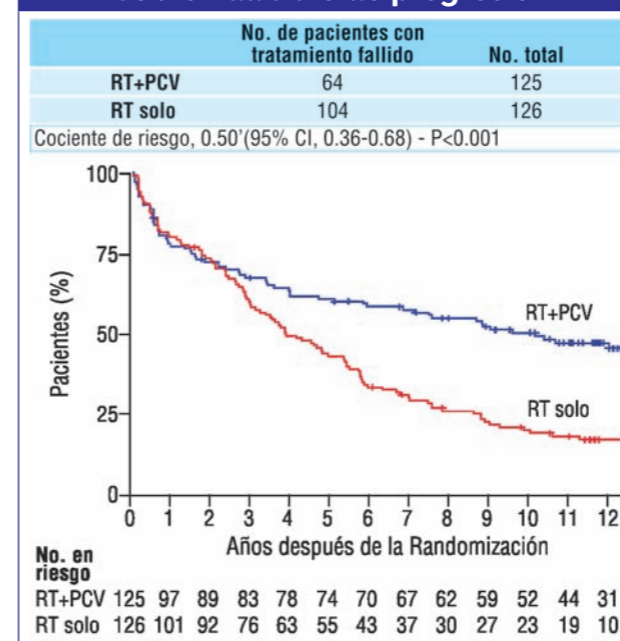
El volumen a irradiar debe incluir la captación de la RM en T2 y FLAIR más 2 cm por fuera del edema a una dosis de 54 Gy con un fraccionamiento de 1.8 a 2.0 Gy día, sabiendo que dosis mayores, no mostraron beneficio respecto a las dosis más bajas⁽¹⁴⁾.

En un ensayo clínico se asignó al azar a 311 pacientes con gliomas de bajo grado para recibir radioterapia inmediatamente después de la cirugía, o ningún tratamiento hasta la progresión después de la biopsia inicial o la resección⁽⁶⁾.

Con una mediana de seguimiento de casi ocho años, se demostró que la radioterapia postoperatoria inmediata prolonga significativamente la SVLP, de 5,4 frente a 3,7 años, pero no la SVG, 7,4 frente a 7,2 años.

La falta de beneficio en la SVG con radioterapia adyuvante ha sido utilizada como una justificación para posponer la radiación hasta la progresión de la enfermedad, retrasar o hasta evitar así el potencial de toxicidad relacionada con la misma.

Gliomas de bajo grado. Sobrevida libre de progresión



Buckner JC et al. N Engl J Med 2016; 14: 1344-1355

Figura 3

Es por eso que se ha incursionado en el momento exacto de realizar el tratamiento radiante, valiéndonos de factores clínicos y moleculares.

Los factores clínicos de *mal pronóstico* son:

- la edad igual o mayor de 40 años,
- histología astrocitaria,
- tamaño tumoral mayor de 6 cm,
- tumor que cruce la línea media y
- déficit neurológico previo a la cirugía.

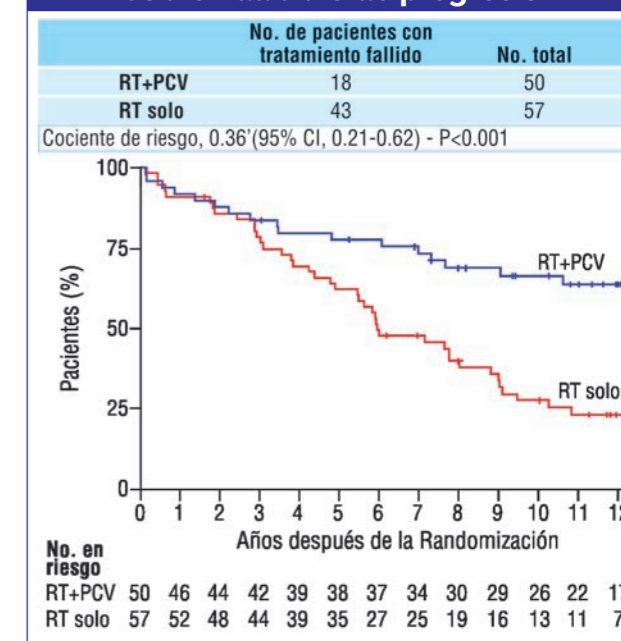
Son factores de *buen pronóstico, del punto de vista molecular*:

- la delección 1p/19q,
- la mutación de la enzima IDH1,
- así como la metilación de la enzima MGMT, ya que tumores oligodendrogliales con estas características son mucho más sensibles a la quimioterapia que otros gliomas de bajo grado.

En general la quimioterapia se había reservado como tratamiento luego de la progresión a la radioterapia.

Resultados alentadores de la quimioterapia, primero con el esquema PCV (*procarbina, CCNU o lomustina y vincristina*) y más tarde con la *temozolomida*, llevaron a considerar el empleo de la quimioterapia en combinación con la radioterapia e incluso a plantearla como una opción inicial y reservar la RT, ante resistencia a la QT o toxicidad^(15,16).

Oligodendrogliomas G 2. Sobrevida libre de progresión



Buckner JC et al. N Engl J Med 2016; 14: 1344-1355.

Figura 4

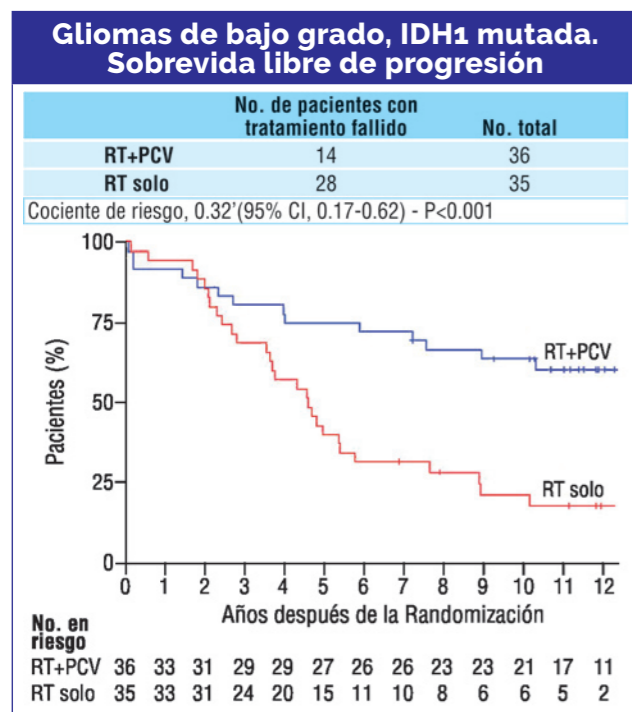
El ensayo Fase III EORTC 22033 se diseñó para valorar quimioterapia en base a Temozolomida, por 12 ciclos vs Radioterapia como tratamiento inicial, luego de la cirugía. En este estudio prospectivo randomizado, se incluyeron paciente portadores de gliomas de bajo grado, con factores pronósticos adversos, dado por pacientes mayores a 40 años, tumor mayor a 5 cm., tumor que cruza la línea media, sintomáticos, convulsiones no controladas o aquellos que encontrándose en observación luego de la cirugía, presentaran progresión por imagenología.

El objetivo principal fue sobrevida libre de progresión (SLP) y los secundarios, sobrevida global, calidad de vida y función neurocognitiva.

Entre diciembre de 2005 y diciembre de 2012, se incluyeron 477 pacientes, de los cuales 240 recibieron RT y 237 temozolomida. Con una mediana de seguimiento de 48 meses, la mediana de sobrevida fue de 39 meses para temozolomida y 46 meses para RT, diferencias no significativas.

De acuerdo al perfil molecular con IDH1 y delección cromosómica 1p19q, se definieron 3 subtipos pronósticos:

- uno de mejor pronóstico dado por mutación del complejo IDH y codelección 1p19q,
- otro, mutación de la IDH, sin codelección cromosómica, de pronóstico intermedio y
- otro de peor pronóstico con IDH salvaje.



Buckner JC et al. N Engl J Med 2016; 14: 1344-1355

Figura 5

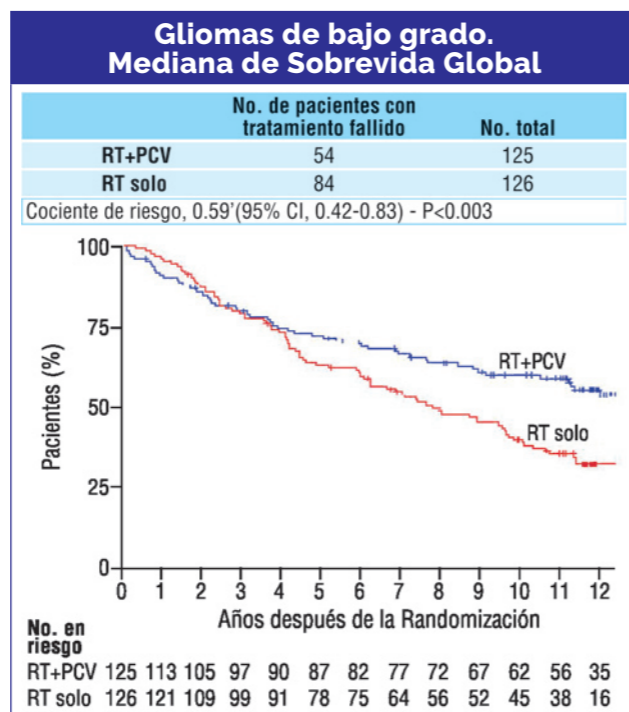
Los del grupo intermedio, tuvieron una mejor sobrevida libre de progresión cuando recibieron RT, comparada a la temozolomida, de 55.4 meses vs 36 meses ($p=0.004$).

Hasta el momento de esta publicación, no hubo diferencia en calidad de vida, ni trastornos neurocognitivos, pero el seguimiento es demasiado corto para evaluar tratamientos en gliomas de bajo grado, con larga expectativa de sobrevida.

Por otro lado se considera mejor para evaluar resultados de tratamiento en gliomas de bajo grado, la sobrevida global, pero dado el tiempo transcurrido y pocos pacientes fallecidos, no hay reporte de sobrevida global^(17,18).

El interés de la quimioterapia adyuvante a la radioterapia fue estudiada en el estudio prospectivo randomizado fase 3 RTOG 9802, donde los pacientes con gliomas de bajo grado que presentaban los *factores de mal pronóstico* descritos previamente, o menores de 40 años, pero con exéresis incompleta, fueron randomizados luego de la cirugía a radioterapia 54 Gy en 30 sesiones o radioterapia seguida de quimioterapia con el clásico esquema PCV por 6 ciclos.

Entre 1998 y 2002, fueron incluidos 251 pacientes, con una mediana de seguimiento de 11.9 años y 55% de los pacientes fallecidos, la mediana de sobrevida libre de progresión para RT + PCV, vs RT exclusiva, fue de 10.4 vs 4 años, respectivamente, con una $P=0.001$, $HR=0.50$,



Buckner JC et al. N Engl J Med 2016; 14: 1344-1355.

Figura 6

mientras que la mediana de sobrevida global para RT+PCV, vs RT exclusiva, fue de 13.3 vs 7.8 años, respectivamente, con una $p=0.003$, $HR=0.59$.

La sobrevida libre de progresión a 10 años, fue de 51 % en el grupo que recibió RT seguida de quimioterapia y 21% en el grupo que recibió RT exclusiva.

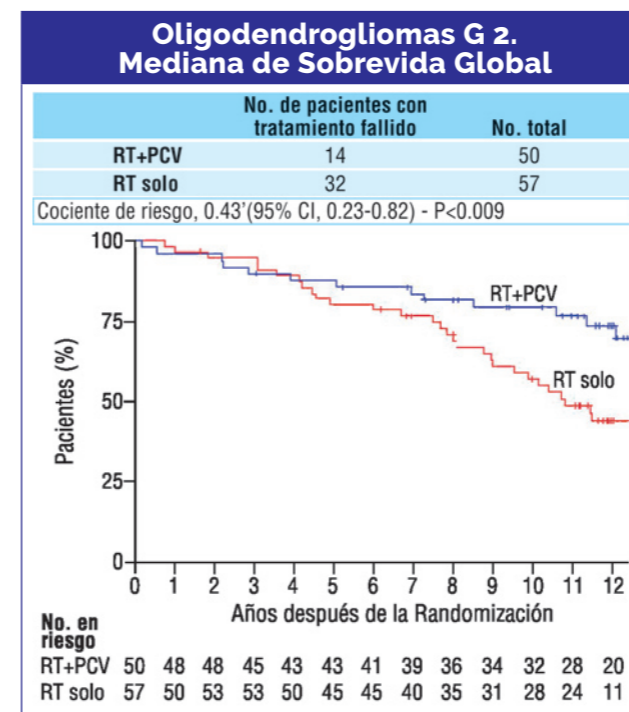
La sobrevida global a 10 años, fue de 60 % y 40 %, respectivamente^(1,19).

En las figuras 3, 4 y 5 aparecen la sobrevida libre de progresión para toda la población del estudio, oligodendrogliomas e IDH1 mutada, respectivamente.

En las figuras 6, 7 y 8 aparecen la sobrevida global de toda la población, oligodendrogliomas e IDH1 mutada, respectivamente.

La RT + PCV fue identificada como variable pronóstica para sobrevida libre de progresión y sobrevida global. Astrocitoma o componente astrocitario predominante en el oligodendroastrocitoma vs oligodendroglioma u oligodendroastrocitoma con componente oligodendroglioma predominante, resultó de peor pronóstico, tanto para sobrevida libre de progresión, como sobrevida global. El género masculino resultó de peor pronóstico para sobrevida global, pero no para sobrevida libre de progresión.

Los autores concluyen que en la exéresis menor que exéresis completa o casi completa, edad mayor a 40 años, la combinación de RT y PCV mejora la sobrevida



Buckner JC et al. N Engl J Med 2016; 14: 1344-1355

Figura 7

libre de progresión, así como la sobrevida global. Los pacientes con astrocitoma o tumores mixtos, con componente astrocitario predominante y hombres tienen peor pronóstico.

En la muestra de tejido tumoral de 113 pacientes, fue posible realizar la determinación de IDH1 y en menor cantidad la búsqueda de la codeleción 1p19q.

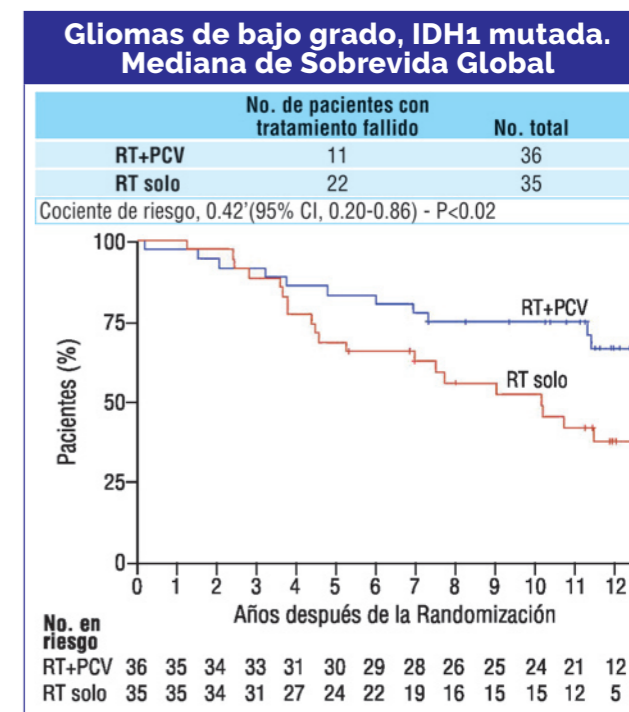
Tanto la sobrevida libre de progresión, como sobrevida global, fueron mayores en el grupo de pacientes que recibieron RT, seguida de QT.

Este fue el primer estudio prospectivo randomizado en gliomas de bajo grado que demostró el beneficio de la quimioterapia sumada a la radioterapia.

Tratamiento de las recurrencias

Una situación que sucede en la mayoría de estos pacientes es la recurrencia de la enfermedad, que puede ser por un tumor de igual grado o mayor. Muchas veces se presenta una duda diagnóstica, ya que diferenciar una recurrencia de una necrosis no es sencillo, incluyendo a los procedimientos diagnósticos.

Ante una recurrencia recomendamos la *re-resección* del tumor como tratamiento de rescate, y la quimioterapia y radioterapia como tratamiento que debería combinarse a la misma, dependiendo siempre del tratamiento inicial previo, ya que muchas veces la re-



Buckner JC et al. N Engl J Med 2016; 14: 1344-1355.

Figura 8

irradiación no es posible por la toxicidad neurológica que ello conllevaría.

Ante la progresión tumoral de los gliomas de bajo grado, la quimioterapia tiene indicación formal, particularmente, aquellos que no son pasibles de cirugía y ya recibieron radioterapia, siendo la *temozolomida*, el citostático de elección, por tolerancia y respuesta.

Un concepto fundamental en el tratamiento con quimioterapia de los gliomas de bajo grado, es que la respuesta es lenta. Mientras que los gliomas agresivos, sobre todo el oligodendroglioma, responden luego de 2-3 ciclos, los de bajo grado, en general alcanzan la máxima respuesta a los 12 meses.

Conclusiones

Los avances en el conocimiento de los gliomas de bajo grado, en especial el conocimiento del perfil molecular, hace que cada vez más se deba instaurar una terapia personalizada, en base a la característica del paciente, en general jóvenes, a las actividades que realizan, con una alta expectativa de sobrevida.

Siempre que sea posible se debe lograr obtener muestra tumoral para diagnóstico neuropatológico y molecular, que cuando es a través de una exéresis quirúrgica completa, no solo resulta en un factor pronóstico favorable, sino que además puede ser el único tratamiento oncológico inicial.

La radioterapia podrá emplearse como tratamiento de primera línea o en la evolución, dependiendo del grado de exéresis inicial, así como de otros factores pronóstico.

De acuerdo a la evidencia científica actual, los gliomas de bajo grado, de alto riesgo, luego de la cirugía, deberían ser tratados con radioterapia seguida de quimioterapia con el esquema PCV, duplicando la sobrevida global en años, comparada a la radioterapia exclusiva.

De no estar disponible, la *temozolomida* es el agente recomendado, que además tiene un mejor perfil de toxicidad, por lo cual se ha convertido en el tratamiento de elección.

También existe evidencia suficiente en aquellos gliomas de alto riesgo, de comenzar tratamiento con quimioterapia con temozolomida y reservar la radioterapia para el momento de la progresión tumoral.

En aquellos grupos de pacientes con IDH1 mutada, pero sin codeleción cromosómica 1p19q, la radioterapia logra mayor sobrevida libre de progresión.

Los mejores candidatos para tratamiento con quimioterapia con temozolomida inicial, son los pacientes menores de 40 años, con exéresis parcial y un perfil molecular favorable, dado por IDH1 mutada y codeleción 1p19q.

Se propone un tratamiento agresivo para un grupo de especial mal pronóstico, como lo son los gliomas de bajo grado, aun con exéresis completa, cuando presentan la IDH1 no mutada.

La quimioterapia es el tratamiento de elección en aquellos pacientes, donde no es posible la cirugía y/o ya han recibido radioterapia.

Recibido: 21/04/2017
Aprobado: 12/05/2017

Agradecimientos:

A la Anatómo-Patóloga Dra. Elena Gervaz, por la realización de las técnicas de H y E, y determinación de la IDH1.

A la Dra. Cynthia de Almeida Esteves y la Lic. Florencia Ferrara del Servicio de Genética Médica - Dpto. de Diagnóstico y Tratamientos Especiales del H.C.FF.AA. por la realización de las técnicas de FISH de la deleción 1p19q.

Bibliografía

- Buckner JC, Shaw EG, Pugh SL, Chakravarti A, Gilbert MR, Barger GR, et al. Radiation plus Procarbazine, CCNU and Vincristine in Low-Grade Glioma. *N Engl J Med* 2016; 14: 1344-1355.
- Oberheim Bush NA, Chang S. Treatment Strategies for Low-Grade Glioma in Adults. *J Oncol Pract* 2016; 12 (12): 1235-1241.
- Louis DN, Ohgaki H, Wiestler O, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. Who Classification of Tumours of the Central Nervous System, 4th. Edn. Lyon: International Agency for Research on Cancer 2007.
- Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol* 2016; 131: 803-820.
- Forst DA, Nahed BV, Loeffler JS, Batchelor TT. Low-Grade Gliomas. *The Oncologist* 2014; 19: 403-413.
- Douw L, Klein M, Fagel SS, van den Heuvel J, Taphoorn MJB, Aaronson NK, et al. Cognitive and radiological effects of radiotherapy in patients with low-grade glioma: long-term follow-up. *Lancet Neurol* 2009; 8(9): 810-818.
- Sgarbi N. Estudio imagenológico en el paciente con tumor del SNC. In: Salamano R, Scaramelli A, Oehninger C, Buzó R. Diagnóstico y Tratamiento en Neurología. 2da. Edición Ampliada y Revisada. Montevideo. Dedos; 2015: 377-384.
- Burtscher I, Skagerberg G, Geijer B, Englund E, Ståhlberg F, Holtås S. Proton MR spectroscopy and preoperative diagnostic accuracy: an evaluation of intracranial mass lesions characterized by stereotactic biopsy findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21(1):84-93.
- Kim MM, Parolia A, Dunphy MP, Venneti S. Non-invasive metabolic imaging of brain tumours in the era of precision medicine. *Nature Reviews Clin Oncol* 2016; 13: 725-739.
- Cancer Genome Atlas Research Network, Brat DJ, Verhaak RG, Aldape KD, Yung WKA, Salama SR, Cooper LAD, et al. Comprehensive, integrative genomic analysis of diffuse lower-grade gliomas. *N Engl J Med* 2015; 372: 2481-2498.
- Smith J, Chang E, Lamborn K, Chang S, Prados M, Chan S, et al. Role of extent of resection in the long-term outcome of low-grade hemispheric gliomas. *J Clin Oncol* 2008; 26 (8):1338-1345.
- Rodríguez R. Marcadores moleculares como diagnóstico, factores pronósticos y predictivos de respuesta en los gliomas. *Opción Médica* 2014; (2) (4) 41: 5-10.
- Van den Bent MJ, Afra D, Witte OD, Hassel MB, Schraub S, Hoang-Xuan K, et al. Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomised trial. *Lancet*. 2005; 366 (9490): 985-990.
- Shaw E, Arusell R, Scheithauer B, O'Fallon J, O'Neill B, Dinapoli R, 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 (9) :2267-2276.
- Rosenfeld MR. Bridging Science and Clinical Practice: How to Use Molecular Markers When Caring for a Patient with Brain Cancer. *ASCO Educational Book* 2013; 108-113.
- Yan H, Parsons DW, Jin G, McLendon R, Rasheed BA, Yuan W, et al. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med* 2009; 360: 765-773.
- Baumert BG, Hegi, ME, van den Bent MJ, von Deimling A, Gorlia T, Hoang-Xuan K, et al. Temozolomide chemotherapy versus radiotherapy in high-risk low-grade glioma (EORTC 22033-260033): a randomised, open-label, phase 3 intergroup study. *Lancet Oncol* 2016; 17 (11): 1521-1532.
- Schiff D. Molecular profiling optimizes the treatment of low-grade glioma. *Neuro-Oncology* 2016; 18 (12): 1593-1594.
- Van den Bent MJ. Practice changing mature results of RTOG study 9802: another positive PCV trial makes adjuvant chemotherapy part of standard of care in low-grade glioma. *Neuro-Oncology* 2014; 16 (12): 1570-1574.