

Gliomas de alto grado en adultos

Mariana Sinning O.

Unidad de Neurooncología, Departamento de Neurología y Neurocirugía, HCUCh.

SUMMARY Malignant gliomas represent 80% of primary malignant central nervous system tumors. It generally presents with headache, epilepsy, cognitive change, dysphasia, or progressive hemiparesia. Current standard treatment for malignant glioma includes: surgical resection or biopsy, radiation therapy and/or chemotherapy. The prognosis of malignant gliomas is still dismal despite aggressive treatment attempts. Understanding the molecular pathogenesis of glioma may lead to a rational development of new therapies. This review summarizes the diagnosis and management of these tumors in adults.

INTRODUCCIÓN

Los gliomas de alto grado corresponden al 25% de los tumores primarios del sistema nervioso central (SNC)⁽¹⁾. Pese a los avances en técnicas quirúrgicas, en radioterapia y quimioterapia de los últimos años, los gliomas de alto grado (astrocitomas, oligodendrogliomas y oligoastrocitomas de grado III y IV según la clasificación OMS) persisten siendo un enfermedad de pronóstico ominoso⁽²⁾.

EPIDEMIOLOGÍA

A nivel mundial existe una gran variabilidad geográfica con diferencias de hasta 4 veces entre regiones de baja prevalencia (Filipinas, India y Japón) y de alta prevalencia (Australia, Canadá, Dinamarca, Finlandia y EEUU). Existe a su vez variabilidad racial en una misma área de residencia. Así, en la región de la Bahía de San Francisco, los blancos no hispanos tienen mayor prevalencia de gliomas de alto grado que hispanos, afroamericanos, japoneses, chinos y filipinos⁽³⁾.

La incidencia anual en EEUU en adultos para tumores malignos del sistema nervioso central es de 8,8 por 100.000 habitantes. Un 80% de ellos corresponden a gliomas de alto grado⁽¹⁾.

FACTORES DE RIESGO

Numerosos factores nutricionales y ocupacionales, así como la exposición a productos químicos o infecciones virales, han sido estudiados como posibles factores de riesgo para gliomas de alto grado. De entre ellas sólo las radiaciones ionizantes han mostrado evidencia consistente como factor de riesgo. En el seguimiento a largo plazo de niños expuestos a dosis bajas de radioterapia sobre el cuero cabelludo en el tratamiento de *tinea capitis* y hemangiomas cutáneos, se observó un riesgo relativo de 18 veces para tumores de la vaina nerviosa, 10 veces para meningioma y 3 veces para gliomas. En niños portadores de leucemia linfoblástica aguda tratados con quimioterapia y radioterapia encefálica profiláctica se ha evidenciado una mayor incidencia de meningiomas y gliomas⁽³⁾.

Los estudios realizados en familiares de primer grado de pacientes con tumores primarios del SNC (TPSNC) muestran una gran variabilidad, con un riesgo relativo que oscila entre 1 y 10. Existen, eso sí, algunos síndromes genéticos determinados por la presencia familiar de un oncogen específico que determinan una mayor tendencia a desarrollar TPSNC. Éstos son la neurofibromatosis 1 (NF1) y 2 (NF2), la esclerosis tuberosa (*TSC1, TSC2*), retinoblastoma (RB1), síndrome de Li-Fraumeni (p53), síndrome de Turcot (APC, hMLH1, hMSH2, PMS2) y el síndrome de Cowden o hamartoma múltiple (PTEN)⁽³⁾.

CUADRO CLÍNICO

Las manifestaciones clínicas de los gliomas malignos son variadas y dependen, en gran medida, de la localización de la lesión. Dentro de las presentaciones clásicas destaca en el 50% de los pacientes la presencia de cefalea. Ésta puede presentar un perfil holocráneo de carácter inespecífico o el cuadro característico de hipertensión endocraneana con cefalea matinal que se incrementa ante maniobras de Valsalva, acompañada de vómitos explosivos. Un 30 a 50% de los pacientes presentan síntomas o signos focales motores y 60% trastorno cognitivo entre las manifestaciones iniciales de la enfermedad. El perfil de instalación del cuadro es clásicamente subagudo, observándose ocasionalmente presentaciones pseudoictales⁽⁴⁾.

Si bien un 4% de los pacientes adultos con epilepsia presenta un tumor cerebral, en pacientes con glioma maligno 15-20% debutan con un cuadro de crisis convulsiva⁽⁵⁾.

DIAGNÓSTICO

Frecuentemente se realiza a nivel de Servicio de Urgencia una tomografía computada de cerebro (TCC) como examen imagenológico inicial, por su amplia disponibilidad y menor costo. Si bien

la TCC presenta una menor resolución ante tumores de fosa posterior o tumores infiltrantes de bajo grado, este examen nos ayudará a determinar emergencias como riesgo de herniación, hidrocefalia o una hemorragia intracerebral.

El estudio de elección en forma diferida es la resonancia magnética de cerebro (RMC) la que posee mejor resolución anatómica para la planificación operatoria, mayor sensibilidad en la pesquisa lesiones múltiples o compromiso meníngeo y en el diagnóstico diferencial de procesos expansivos de otra etiología. La secuencia de FLAIR (*fluid-attenuated inversion recovery*) presenta alta sensibilidad, en especial, para el estudio de gliomas de bajo grado. La presencia de captación de contraste en la secuencia de T1 con gadolínico nos demuestra un aumento en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y es característica de lesiones de alto grado, si bien puede presentarse en tumores de bajo grado⁽⁶⁾.

La espectroscopía por RMC muestra un espectro metabólico basado en protones (núcleo hidrógeno -1) en lugar de imágenes anatómicas, entregando información acerca de la composición química de la lesión. Una espectroscopía compatible con una lesión tumoral muestra un pico de colina mayor (por el gran recambio celular) y un pico de N acetil-aspartato menor (por destrucción neuronal). En glioblastoma, tumor que presenta extensas áreas de necrosis, se puede observar además un mayor pico de lactato.

De entre otras técnicas en evaluación, una de las más promisorias es DSC (*dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced*), estudio de perfusión por RMC. En gliomas, estudios histológicos e imagenológicos se ha demostrado que lesiones de mayor grado de malignidad presentan una mayor vascularización. Esta técnica tendría utilidad para la selección del blanco donde realizar biopsia en lesiones heterogéneas y para diferenciar recidiva tumoral de cambios postradio-quimioterapia⁽⁶⁾.

GENERALIDADES DEL MANEJO

Corticoides: el uso de corticoides reduce el edema vasogénico peritumoral y produce alivio sintomático. En un paciente con efecto de masa y sintomatología de hipertensión endocraneana, se sugiere iniciar el tratamiento con un bolo de 40 mg de dexametasona endovenosa, mantener dosis de entre 16 y 32 mg diarios y luego descender hasta la menor dosis útil. El efecto sintomático máximo de los corticoides se manifiesta al segundo o tercer día de iniciada la terapia. Dados los efectos colaterales a largo plazo de la terapia corticoesteroidal es importante restringirse a la mínima dosis útil y, si es posible, suspender su uso. En casos en que se plantee como posible diagnóstico un linfoma primario del SNC, se sugiere diferir el inicio de los corticoides hasta realizada la biopsia para un mejor rendimiento diagnóstico⁽⁴⁾.

Antiepilépticos: todo paciente portador de un tumor cerebral debe ser interrogado exhaustivamente acerca de sintomatología compatible con crisis epiléptica. Ante la presencia de crisis se debe iniciar inmediatamente terapia anticonvulsivante (AC). Se sugiere utilizar fármacos que cuenten con preparaciones para administración endovenosa en el perioperatorio y que no induzcan el citocromo p450, pues podrían disminuir el efecto de los corticoides y algunos quimioterápicos. Fármacos que cumplen ambos requisitos son el ácido valproico y el levetiracetam. Si bien en estudios *in vitro* el ácido valproico puede producir en altas dosis discretas alteraciones hemoestásicas, en el seguimiento de pacientes con distintos fármacos AE, no se ha demostrado mayor tendencia al sangrado. El ácido valproico presenta *in vitro* un potencial antitumoral directo e inhibe las MDR1 (proteína multiresistencia a drogas) propiedad que pudiese determinar un mayor efecto en quimioterapia concomitante⁽⁵⁾.

Recientemente se reportó un estudio retrospectivo de 620 pacientes portadores de glioblastoma en

los que el uso de anticonvulsivantes inductores del citocromo p450 determinó un mejor pronóstico, incluso corrigiendo variables pronósticas como son la edad, el estado general, el grado de resección, el uso de corticoides y el estado cognitivo⁽⁷⁾. Se requiere confirmar este hallazgo mediante estudios prospectivos.

La indicación de terapia anticonvulsivante en pacientes que no han presentado crisis, se reserva para el perioperatorio y casos especiales seleccionados. La terapia corticosteroidal y antitumoral reducen en sí el riesgo de crisis. Cabe destacar que los pacientes neurooncológicos presentan una tasa mayor de complicaciones a los fármacos AC que la población general, por lo que su administración debe ser estrechamente supervisada⁽⁵⁾.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

El manejo quirúrgico de los pacientes con TMS-NC reconoce 3 objetivos: tomar una muestra para el diagnóstico histológico, aliviar sintomatología y prolongar la sobrevida⁽⁸⁾. Los gliomas de alto grado son lesiones infiltrantes, existiendo células tumorales a distancia, principalmente dentro de un radio de 2 cm de la lesión principal. Dada la alta funcionalidad del cerebro no es posible la realización de una intervención quirúrgica con margen de tejido sano sin provocar sintomatología adicional. Se acepta como terapia quirúrgica de elección una resección total segura, que equivale a la resección de la zona captadora de contraste sin agregar morbilidad neurológica. De presentarse un alto riesgo de secuela neurológica se sugiere la toma de muestra histológica mediante biopsia estereotáxica o abierta.

Numerosas ayudas técnicas se han ido incorporando al campo de la neurocirugía oncológica que permiten delimitar áreas funcionales para evitar su daño y evaluar el grado de resección durante el acto operatorio. Entre ellas destaca la realización de imágenes

funcionales por RMC que muestran las áreas cerebrales que activan funciones específicas y la cirugía vigíl, en la cual se despierta al paciente durante el acto operatorio y se delimitan las áreas funcionales por estimulación directa. La RMC y la ecografía intraoperatoria se han introducido como técnicas que ayudan a evaluar la presencia y localización de un residuo tumoral durante el procedimiento, lo que permite ampliar el grado de resección.

Si bien se recomienda la resección total segura, existe gran debate acerca del impacto de la cirugía sobre la supervivencia de los pacientes. Desde 1990 existen 30 estudios observacionales, aunque sólo 4 de ellos se realizaron con estudio volumétrico de la lesión. 20 estudios muestran ya sea un impacto en la supervivencia global, en el tiempo para progresión tumoral o ambos y 10 no mostraron diferencia estadísticamente significativa. Existe dificultad en el análisis de esta información, pues con frecuencia se analizan en conjunto pacientes con tumores grado III o IV y diversos protocolos de manejo adyuvante⁽⁸⁾.

ASTROCITOMA ANAPLÁSICO (AA)

El AA es un astrocitoma infiltrante con cambios focales o difusos de anaplasia y un alto potencial de proliferación. Puede derivar de un astrocitoma difuso previo o aparecer de novo. La supervivencia global de estos pacientes se estima de entre 3 a 4 años. La edad de presentación promedio es a los 40 años y se manifiesta mayoritariamente en hombres (1,8:1). De entre los factores de buen pronóstico se encuentran: edad < 50 años, buen estado funcional, ausencia de captación de contraste en neuroimagen (10-23% de los AA) y bajo índice de proliferación (ki67 < 5%). Es un tumor de la línea astrocitaria OMS grado III y corresponde a un 6,8% de los gliomas^(1,2).

El tratamiento del AA comprende la resección total segura o, en su defecto, una biopsia seguida

de radioterapia conformacional. Se ha comprobado que la quimioterapia en base a nitrosoureas "PCV" (procarbazina, lomustina y vincristina) o temozolamida tienen efecto sobre los AA, si bien no existe consenso en la actualidad si administrarla en primera línea asociada a radioterapia o reservarla para una segunda línea ante una progresión tumoral.

OLIGODENDROGLIOMA ANAPLÁSICO (OA)

El OA es un tumor de la línea oligodendroglial que presenta transformación anaplásica difusa. Se localiza preferentemente a nivel hemisférico y en el 50% a nivel frontal. Suele presentar invasión leptomeningea al momento de la progresión. Puede derivar de un oligodendroglioma previo o aparecer de novo. Corresponde al 5,1% de los gliomas y se estima la supervivencia global de los pacientes de entre 3 a 5 años.

La presencia de células tumorales de la línea oligodendroglial determina un mejor pronóstico para un mismo grado de malignidad. En 1988 Cairncross demostró que los OA eran especialmente quimiosensibles y 10 años después describió una asociación entre respuesta favorable a la quimioterapia con la presencia de una delección 1p, en especial cuando se presenta en conjunto con una delección 19q, denominada pérdida de heterocidad 1p/19q (LOH 1p/19q)⁽⁹⁾. Esta quimiosensibilidad se ha probado ante el esquema PCV y ante temozolamida.

Existen dos extensos estudios fase III (RTOG 94-02 y EORTC 26951) que evaluaron el uso de quimioterapia PCV asociada o no a radioterapia como esquema inicial. Ambos demostraron que había un aumento en la supervivencia libre de progresión, no así en la supervivencia global de los pacientes. Cabe destacar que al momento de la progresión, aquellos previamente irradiados recibieron quimioterapia⁽¹⁰⁾.

El tratamiento del OA comprende, en la actualidad, la resección total segura o, en su defecto, una biopsia seguida de terapia adyuvante. La terapia adyuvante puede ser radioterapia o quimioterapia en esquema PCV o temozolamida. Si bien se reconoce el valor pronóstico de la LOH1p/19q, dado que los pacientes con OA 1p/19q intacto responden a quimioterapia, su medición no define conducta en la actualidad.

GLIOBLASTOMA (GB)

El GB es un glioma infiltrante con cambios anaplásicos difusos, un alto potencial de proliferación, áreas de necrosis y alto grado de vascularización (OMS grado IV). Puede derivar de un glioma OMS grado II o III previo o aparecer de novo. La sobrevida global de estos pacientes se estima de entre 1 a 2 años. La edad de presentación promedio es a los 62 años. De entre los factores de buen

pronóstico se encuentran: edad < 60 años y buen estado funcional. Corresponde a un 50% de los gliomas^(1,2).

El tratamiento del GB es la resección total segura o, en su defecto, una biopsia seguida de radioquimioterapia. Se realiza radioterapia conformacional con dosis total de 60 Gy en dosis de 2Gy acompañadas de temozolamida diaria, seguida por quimioterapia con temozolamida por 6 meses adicionales. Con este esquema se demostró una sobrevida de 14,6 meses en comparación con 12,1 meses con radioterapia sola ($P < 0.001$)⁽¹¹⁾. En una selección de pacientes que presentan la metilación del promotor de MGMT (O6-metilguanina-metiltransferasa), lo que silencia la expresión de esta enzima, cuya acción es la reparación en el ADN del daño inducido por la terapia, la sobrevida alcanza los 21,7 meses⁽¹²⁾.

REFERENCIA

1. CBTRUS (2009). CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2004-2005. Source: Central Brain Tumor Registry of the United States, Hinsdale, IL. www.cbtrus.org
2. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK. WHO Classification of tumors of the central nervous system. Lyon: IARC, 2007.
3. Wrensch M, Minn Y, Chew T, Bondy M, Berger MS. Epidemiology of primary brain tumors. Current concepts and review of the literature. *Neuro-Oncology* 2002;4:278-99.
4. De Angelis LM. Brain Tumors. *N Engl J Med* 2001;344:114-23.
5. Van Breemen M, Wilms EB, Vecht CJ. Epilepsy in patients with brain tumours: epidemiology, mechanisms, and management. *Lancet Neurol* 2007;6:421-30.
6. Cha S. Neuroimaging in neuro-oncology. *Neurotherapeutics* 2009;6:465-77.
7. Jaekle KA, Ballman K, Furth A, Buckner JC. Correlation of enzyme-inducing anticonvulsant use with outcome of patients with glioblastoma. *Neurology* 2009;73:1207-13.
8. Sanai N, Berger MS. Operative Techniques for gliomas and the value of extent of resection. *Neurotherapeutics* 2009;6:478-86.

9. JG Cairncross, K Ueki, MC Zlatescu, DK Lisle, DM Finkelstein, RR Hammond *et al.* Specific Genetic Predictors of chemotherapeutic response and survival in patients with anaplastic oligodendrogliomas. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1473-9.
10. Wen Y, Kesari S. Malignant glioma in adults. *N Engl J Med* 2008;359:492-507.
11. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Janzer RC *et al.* Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol* 2009;10:459-66.
12. Hegi M, Diserens AC, Gorlia T, Hamou MF, de Tribolet N, Weller M *et al.* MGMT Gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;352:997-1003.

CORRESPONDENCIA



Dra. Mariana Sinning Opazo
Unidad de Neurooncología
Departamento de Neurología y Neurocirugía
Hospital Clínico Universidad de Chile
Santos Dumont 999, Independencia, Santiago
Fono 56-2-9788260
Fax: 56-2-4177604.
E-mail: marianasinning@gmail.com