

Recomendaciones institucionales ISSSTE en el tratamiento multidisciplinario de los gliomas de alto grado

Aura A. Erazo-Valle-Solís¹, Alejandro Juárez-Ramiro², Josué Mora-Pérez³, María Guadalupe Cervantes-Sánchez⁴, Armando Fernández-Orozco⁵, Cuauhtémoc Gil-Ortiz-Mejía⁶, Aureliano Mauricio Plácido-Méndez⁷, Noel Plascencia-Álvarez⁸, Ricardo Valdez-Orduño⁹, Gabriela Núñez-Guardado¹⁰, Juan Paulo Ceja-García¹¹, Juan Carlos Cruz-López¹², María Isabel Enríquez-Aceves¹³, Pedro Figueiroa-Martínez¹⁴, Noé Flores-Anaya¹⁵, José Luis González-Vela¹⁶, Amancio Guerrero-Maldonado¹⁷, Carlos Alberto Hernández-Hernández¹⁸, Gisela Nieves Hernández-Luis¹⁹, Ana María Landa-Fernández²⁰, Karina Murillo-Medina²¹, Ismael Padilla-Ponce²² y Mónica Edith Serna-Camacho²³

Resumen

INTRODUCCIÓN: El glioblastoma multiforme (GBM) es un tumor del sistema nervioso central (SNC) con un pronóstico desfavorable y supervivencia menor a 10 meses. En la última década se han presentado avances importantes tanto en su fisiopatogenia, diagnóstico y tratamiento, lo que ha modificado la expectativa de vida de estos pacientes. En México existe información limitada sobre los nuevos paradigmas de tratamiento de esta enfermedad.

OBJETIVO: Analizar la evidencia que existe acerca de la epidemiología, diagnóstico y tratamiento del GBM para la creación de recomendaciones internas del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), ya que se cuenta con mayor acceso a medicamentos y a terapias novedosas de tratamiento.

MATERIALES Y MÉTODOS: La Sociedad de Oncología de Instituto de Seguridad Social y Servicios de los Trabajadores del Estado (SOISSTE) convocó a una reunión en la cual médicos con diferentes especialidades y experiencia en el manejo del GBM proporcionaron información actual en el tratamiento y diagnóstico de esta patología, con el fin de ofrecer un documento de apoyo y orientación en su tratamiento. Las recomendaciones vertidas en esta revisión fueron conformadas mediante el sistema GRADE.

RESULTADOS: Se recomienda un tratamiento multidisciplinario, ya que presenta un efecto en supervivencia libre de recurrencia. Se debe de valorar el uso de antiangiogénicos (bevacizumab [BVZ]) ante la recurrencia; persistencia y/o progresión en hospitales que cuenten con estos recursos, se aconseja que este tratamiento sea posterior a un tratamiento estándar pacientes con una puntuación en el *Performance Status* (PS) >70 en la escala ECOG (*East Cooperative Oncology Group*), ECOG 0-1, y subtipo molecular proneural.

CONCLUSIONES: El diagnóstico y el tratamiento del GMB deben de individualizarse con base en los recursos de cada sitio. Debe ser multidisciplinario. Se recomienda la realización de la determinación del *IDH1* por inmunohistoquímica, así como el perfil molecular, para lograr un impacto en la supervivencia global (SVG) con el uso de BVZ en este grupo de pacientes.

PALABRAS CLAVE: Glioblastoma multiforme. Guía de manejo. Multidisciplinario. Angiogénesis. Bevacizumab.

¹Subdirectora de Enseñanza; ²Servicio de Oncología Médica;

³Jefe de Posgrado; ⁴Jefe de Oncología Médica;

⁵Jefe de Servicio de Radiooncología; ⁶Servicio de Neurocirugía;

⁷Jefe de Servicio de Anatomía Patológica; ⁸Neurólogo;

⁹Jefe de Servicio de Neurocirugía; ¹⁰Radiooncología/Radioneurología.

CMN 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México, México.

¹¹Servicio de Oncología Médica, Hospital General del ISSSTE, La Paz, BC, México; ¹²Coordinador de Oncología Médica, Hospital Regional B ISSSTE, Puebla, Pue., México;

¹³Servicio de Oncología Médica, Hospital Regional ISSSTE, León, Guanajuato, Gto., México; ¹⁴Servicio de Oncología Médica, Clínica de Especialidades ISSSTE, San Luis Potosí, SLP, México;

¹⁵Servicio de Oncología Médica, Hospital Regional 1.^o de Octubre, ISSSTE, Ciudad de México, México; ¹⁶Servicio de Oncología Médica, Hospital Regional ISSSTE, Monterrey, N.L., México;

¹⁷Departamento de Neurocirugía, Centro de Especialidades, ISSSTE, Celaya, Guanajuato, Gto., México; ¹⁸Servicio de Oncología Médica, Hospital Regional Presidente Juárez, ISSSTE, Oaxaca, Oax., México; ¹⁹Servicio de Oncología Médica, Hospital Emiliano Zapata, ISSSTE, Cuernavaca, Mor., México

²⁰Encargada de Oncología Médica; ²¹Servicio de Oncología Médica, Hospital Regional Ignacio Zaragoza, ISSSTE, Ciudad de México, México; ²²Cirujano Oncólogo, Morelia, Michoacán, México

²³Servicio de Oncología Médica, Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos, ISSSTE, Ciudad de México, México

Recibido: 17-11-2015

Aceptado: 20-07-2017

Correspondencia:

Alejandro Juárez-Ramírez

E-mail: alexjuarez90@hotmail.com

Rev Esp Méd Quir. 2017;22:110-30

Institutional recommendations ISSSTE in the multidisciplinary management of high grade gliomas

Aura A. Erazo-Valle-Solís¹, Alejandro Juárez-Ramírez², Josué Mora-Pérez³,
María Guadalupe Cervantes-Sánchez⁴, Armando Fernández-Orozco⁵,
Cuauhtémoc Gil-Ortíz-Mejía⁶, Aureliano Mauricio Plácido-Méndez⁷,
Noel Plascencia-Álvarez⁸, Ricardo Valdez-Orduño⁹, Gabriela Núñez-Guardado¹⁰,
Juan Paulo Ceja-García¹¹, Juan Carlos Cruz-López¹², María Isabel Enríquez-Aceves¹³,
Pedro Figueroa-Martínez¹⁴, Noé Flores-Anaya¹⁵, José Luis González-Vela¹⁶,
Amancio Guerrero-Maldonado¹⁷, Carlos Alberto Hernández-Hernández¹⁸,
Gisela Nieves Hernández-Luis¹⁹, Ana María Landa-Fernández²⁰,
Karina Murillo-Medina²¹, Ismael Padilla-Ponce²² y Mónica Edith Serna-Camacho²³

Abstract

INTRODUCTION: Glioblastoma multiforme (GBM) is a Central Nervous System (CNS) tumor with an unfavorable prognosis and survival less than 10 months. In the last decade, important advances have been made in its pathophysiology, diagnosis and treatment, which have modified the life expectancy of these patients. In Mexico there is limited information about the new paradigms of treatment of this disease.

OBJECTIVE: To analyze the evidence on the epidemiology, diagnosis and treatment of GBM for the creation of internal recommendations of the ISSSTE, since there is a greater access to medicines and novel treatment therapies.

MATERIALS AND METHODS: The SOISSTE convened a meeting where physicians with different specialties and experience in the management of GBM provided current information in the treatment and diagnosis of this pathology, in order to provide a document of support and guidance in its management. The recommendations in this review were made through the GRADE system.

RESULTS: A multidisciplinary treatment is recommended since it presents an effect in survival free of recurrence. The use of anti-angiogenic drugs (bevacizumab) should be evaluated in the presence of recurrence. Persistence and/or progression in hospitals that have these resources. It is advised to implement this treatment after a standard treatment in patients with Performance Score (PS) >70, ECOG (East Cooperative Oncology Group) 0-1 and molecular proneural subtype.

CONCLUSIONS: The diagnosis and treatment of GMB should be individualized based on the resources of each site. It must be multidisciplinary. The determination of *HDI1* by immunohistochemistry is recommended, as well as the molecular profile, to achieve an overall survival impact with the use of bevacizumab in this group of patients.

KEY WORDS: Glioblastoma multiforme. Management guide. Multidisciplinary. Angiogenesis. Bevacizumab.

¹Subdirectora de Enseñanza; ²Servicio de Oncología Médica;

³Jefe de Posgrado; ⁴Jefe de Oncología Médica;

⁵Jefe de Servicio de Radiooncología; ⁶Servicio de Neurocirugía;

⁷Jefe de Servicio de Anatomía Patológica; ⁸Neurólogo;

⁹Jefe de Servicio de Neurocirugía; ¹⁰Radiooncología/Radioneurología. CMN 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México, México.

¹¹Servicio de Oncología Médica, Hospital General del ISSSTE, La Paz, BC, México; ¹²Coordinador de Oncología Médica, Hospital Regional B ISSSTE, Puebla, Pue., México;

¹³Servicio de Oncología Médica, Hospital Regional ISSSTE, León, Guanajuato, Gto., México; ¹⁴Servicio de Oncología Médica, Clínica de Especialidades ISSSTE, San Luis Potosí, SVLP, México;

¹⁵Servicio de Oncología Médica, Hospital Regional 1.º de Octubre, ISSSTE, Ciudad de México, México; ¹⁶Servicio de Oncología Médica, Hospital Regional ISSSTE, Monterrey, N.L., México;

¹⁷Departamento de Neurocirugía, Centro de Especialidades, ISSSTE, Celaya, Guanajuato, Gto., México; ¹⁸Servicio de Oncología Médica, Hospital Regional Presidente Juárez, ISSSTE, Oaxaca, Oax., México; ¹⁹Servicio de Oncología Médica, Hospital Emiliano Zapata, ISSSTE, Cuernavaca, Mor., México

²⁰Encargada de Oncología Médica; ²¹Servicio de Oncología Médica. Hospital Regional Ignacio Zaragoza, ISSSTE, Ciudad de México, México; ²²Cirujano Oncólogo, Morelia, Michoacán, México

²³Servicio de Oncología Médica, Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos, ISSSTE, Ciudad de México, México

Correspondencia:

Alejandro Juárez-Ramírez

E-mail: alexjuarez90@hotmail.com

MOTIVOS

En junio del 2015, en Cuernavaca Morelos, se llevó a cabo la primera reunión de expertos institucionales en el manejo del astrocitoma de alto grado, con el objetivo de analizar la información referente al uso de BVZ (Avastin®), carmustina (Gliadel®), marcadores tumorales y radiocirugía, ya que en diferentes Hospitales del ISSSTE se cuenta con estas opciones de tratamiento. Al tener diversas oportunidades de tratamiento se analizó cuál de ellas puede favorecer a nuestros derechohabientes. El hecho de que la Guía de Práctica Clínica sobre el Tratamiento del Glioma Cerebral de Alto Grado comenta el uso de antianti-giogénicos solo cuando se cuente con el recurso, y el ser un centro de referencia a nivel nacional y tener acceso a diferentes terapéuticas, nos condujo a la realización de esta reunión, no solo con el objetivo de analizar las opciones de tratamiento novedosas, sino también recomendar esquemas de tratamiento.

Se llevaron a cabo reuniones de revisión que actualizaron los conocimientos y la información disponibles tanto en generalidades como en tratamiento; además, se contó con otras subespecialidades y disciplinas relacionadas con el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad. Se considera que la información generada será una herramienta de apoyo no solo para profesionales institucionales, sino para todo aquel que tome decisiones en el tratamiento de los astrocitomas de alto grado.

Fueron convocados más de 30 médicos a nivel institucional con especialidades relacionadas con esta enfermedad, quienes en grupos de trabajo previos analizaron la información actualizada de cada área a fin de presentarla al pleno para su aprobación. Cada grupo de trabajo recabó información y analizó la misma según el sistema GRADE, en el cual el grado A tiene una calidad de evidencia Alta y el grado D una calidad baja; el Nivel 1 sugiere que la mayoría de los pacientes debe de recibir la acción, a reserva de recurso institucional.

Esperamos que estas recomendaciones institucionales sirvan como guía para la comunidad médica en general ya sea del ISSSTE o externa, con el fin de ofrecer a los pacientes con esta enfermedad un diagnóstico preciso y un tratamiento óptimo y actualizado.

INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA

Los gliomas son los tumores malignos cerebrales más comunes en el adulto. El astrocitoma anaplásico (AA) es un glioma de grado III que constituye el 4% de los tumores primarios del SNC. El GBM representa del 12 al 15% de las neoplasias intracraneales y del 50 al 60% de los tumores astrocíticos¹⁻³.

La histología más común de los tumores cerebrales es la del glioblastoma y el astrocitoma anaplásico, cuya incidencia es de 2.93 casos por 100,000 habitantes. La incidencia aumenta más de cuatro veces entre los 45 y 65 años de edad, en una proporción 2:1 hombre vs. mujer².

A pesar de la mejora constante en las modalidades diagnosticoterapéuticas, el pronóstico continúa siendo sombrío, con una supervivencia promedio < 15 meses^{1-3,6}.

En EE.UU., los gliomas tienen una incidencia del 29 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 3.16-3.41) y 2.95 (IC 95%: 2.82-3.08) casos por 100,000 para personas de raza blanca, negra y otra, respectivamente¹.

En México, de acuerdo con el Registro Histopatológico de Neoplasias, la proporción de casos nuevos fue del 1.3%, con un 56% en hombres y un 44% en mujeres⁴⁻⁷. GLOBOCAN⁵ 2012 reportó en México 4,446 casos (3%) y una mortalidad de 2,237 casos (2.8%), así como una prevalencia de 6,527 casos.

FACTORES DE RIESGO

Dieta. El consumo de vegetales frescos es un factor protector en contra de esta neoplasia (razón de momios [RM]: 0.29). Se debe incrementar el consumo de vegetales y pescado salados (RM: 2.54)³⁻⁷.

Alergias. Diversos estudios epidemiológicos de grandes y diversos grupos de casos y controles sugieren que el asma, el eczema y las alergias a alimentos reducen el riesgo de gliomas en un 40%. Asimismo, numerosos análisis han demostrado un incremento en el glioma de grado III (según la estadificación de la Organización Mundial de la Salud [OMS]) con el uso de antihistamínicos. Algunos estudios reportan que los pacientes con glioma tienen niveles bajos de biomarcadores de alergia (inmunoglobulina E).

Radiación ionizante. Existe una asociación con dosis altas de radiaciones ionizantes, después de tres o más dosis acumulativas. Un consenso de expertos concluyó que la dosis aguda baja de radiación gamma incrementa el riesgo con 10-50 mSv.

Radiación no ionizante, teléfono celular. Estudios epidemiológicos de casos y controles encontraron, respecto al riesgo de gliomas en relación con el uso de teléfono celular en el adulto, un cambio en el porcentaje anual del 0.1% en hombre y del 0.0% en la mujer (IC 95%), por lo que la asociación no resulta significativa.

Campos magnéticos de frecuencia extremadamente baja (ELF). Un metaanálisis reportó una relación extremadamente positiva entre tumores cerebrales y ELF >3.0 mg.

Exposición química ocupacional. Investigaciones de la asociación entre la exposición ocupacional y el riesgo de glioma en el Upper Midwest Health Study (UMHS) muestran relación con el uso de pesticidas, bifenilos-policlorados y compuestos N-nitrosos³⁻⁷.

DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO DEL GLIOBLASTOMA MULTIFORME

Aspectos macroscópicos

En general, los GBM son tumores grandes, de más de 5 cm, con bordes regularmente definidos, confinados a un solo hemisferio cerebral, excepto cuando infiltran el cuerpo calloso y se extienden al hemisferio contralateral, lo cual forma la característica imagen en «alas de mariposa»^{8,9}.

Los tumores multifocales son muy poco frecuentes. Antes de considerar su presencia se debe descartar otro tipo de lesiones múltiples, como metástasis o abscesos. Macroscópicamente son de consistencia blanda, de color gris claro homogéneo, con zonas amarillentas y café oscuro, que corresponden a necrosis y hemorragia. Es frecuente que la necrosis tenga una distribución central y, en algunas ocasiones, derive en degeneración quística¹⁰⁻¹³.

Aspectos microscópicos

Estos tumores presentan características propias de células neoplásicas (primarias), pero también peculiaridades

que derivan de otros componentes tisulares (secundarias). Para el diagnóstico, es indispensable contar con todas ellas^{8,9,12,14}.

Características primarias. El GBM es la neoplasia astrocítica más agresiva. El espectro morfológico de las células que lo integran es muy amplio, desde células monomorfas pequeñas redondas hasta células grandes con importante pleomorfismo y gran cantidad de mitosis atípicas. Típicamente, todas ellas poseen una matriz fibrilar. Estos distintos tipos celulares pueden coexistir en un tumor o puede también haber predominio de un tipo en particular, lo cual da lugar a la descripción de patrones histológicos específicos, como el glioblastoma de células pequeñas o el glioblastoma de células gigantes multinucleadas. También se han descrito casos en los que se identifican restos de neoplasias astrocíticas, de menor grado, cuando se trata de glioblastomas secundarios; es decir, derivados de un astrocitoma de larga evolución que presenta progresión¹¹⁻¹⁴.

Características secundarias. Los cambios vasculares en el GBM son la neoformación de capilares vérulas y arteriolas, así como la proliferación endotelial, que da origen a los conocidos vasos glomeruloides. Es común encontrar estos componentes vasculares en forma dispersa o alineada a la periferia del tumor. En ocasiones, algunos de estos vasos se encuentran trombosados. La necrosis es un dato característico e indispensable para el diagnóstico; frecuentemente se describe como necrosis en empalizada, aunque también es común encontrarla en forma difusa.

Inmunohistoquímica. El diagnóstico de esta neoplasia es básicamente morfológico; sin embargo, en algunas ocasiones se requieren tinciones de inmunohistoquímica para caracterizarlas. El anticuerpo más utilizado es la proteína glial fibrilar, que en la mayoría de los casos resulta positivo, aunque en algunas series se ha descrito su negatividad hasta en una quinta parte de los casos¹⁴.

Recomendaciones

El diagnóstico histopatológico es indispensable para conocer los criterios morfológicos del tumor y realizar la correspondiente correlación clínica y radiológica (1B).

Cuando se trate de estudios transoperatorios, el tejido debe estudiarse en fresco sin medio de fijación

alguno; preferentemente debe medir, como mínimo, 5 mm³ (1A).

Cuando se trate de estudios definitivos, el tejido se debe fijar en formol amortiguado al 10%, pero no debe permanecer en este medio de fijación más de 24 horas. Posteriormente, se debe conservar en solución *buffer* de fosfatos con pH 7.4. Preferentemente debe medir, como mínimo, 10 mm³ (1A).

El informe de patología de estas neoplasias debe mencionar, como mínimo, si el tejido es suficiente para emitir diagnóstico, además de proporcionar el diagnóstico morfológico y el grado histológico (según la clasificación de la OMS).

ESTADIFICACIÓN Y ESTUDIOS DE IMAGEN EN ASTROCITOMAS DE ALTO GRADO

Estadificación

Hoy día no existe una estadificación debido a que la clasificación TNM en tumores cerebrales no es particularmente de ayuda como predictor de respuesta, además de las siguientes razones^{15,16}:

- Tamaño (T): el tamaño del tumor es significativamente menos relevante que la histología y la localización, por lo cual la T no es de utilidad.
- Diseminación a ganglios linfáticos (N): dado que el encéfalo y médula espinal no tienen drenaje linfático, no es evaluable.
- Metástasis (M): no es aplicable, porque su diseminación permanece limitada al SNC y las metástasis a distancia no se logran detectar, por la supervivencia del 27% a dos años.

Estudios de imagen

Los estudios de imagen indicados para la evaluación y respuestas de los tumores cerebrales, son los siguientes¹⁷⁻¹⁹:

Resonancia magnética (RM), con o sin gadolinio. Estándar de oro en la evaluación de los tumores malignos cerebrales. Proporciona información sobre el tipo específico de tumor. En T1 se define la anatomía y debería obtenerse pre y poscontraste.

Imágenes en T2 y FLAIR. Ayudan a detectar edema o infiltración del parénquima cerebral, incluida la

infiltración a través del cuerpo calloso, lo cual no es infrecuente en este tipo de tumores. El patrón de reforzamiento es útil en el diagnóstico diferencial de la lesión.

RM espectroscopia. Puede ayudar en la diferenciación entre el tumor y la radioneurosis, así como a evaluar respuesta y seguimiento. Es auxiliar en la selección del mejor sitio de toma de biopsia. Determina el grado de diferenciación en tumores quirúrgicamente inaccesibles. Sus limitaciones son tumores cerca de vasos sanguíneos y hueso, así como requerir mayor tiempo en su realización.

RM perfusión. Se utiliza en la evaluación del volumen sanguíneo, velocidad y oxigenación en los tumores cerebrales^{19,20}.

Otros estudios, como la tomografía computarizada (TC), han sido ampliamente reemplazados por la RM. Sin embargo, es útil en ciertas situaciones^{20,21}:

- Detectar implicación ósea, vascular y calcificaciones.
- Identificar metástasis de la base del cráneo, *clivus* o regiones cerca del *foramen magnum*.
- En situaciones de emergencia, cuando el realizar una TC es más rápido que una RM.
- En pacientes en quienes la RM está contraindicada debido a claustrofobia o portadores de implantes metálicos.

Tomografía por emisión de positrones-Fluorodesoxiglucosa (PET-FDG). Evalúa el metabolismo dentro del tumor y tejido normal; ayuda en la diferenciación del tumor y la radioneurosis, pero con limitaciones. Muestra la correlación con el grado del tumor y provee el área óptima de la biopsia. Permite el mapeo de las áreas funcionales del cerebro, previamente a la cirugía o radioterapia (RT), en conjunto con una RM funcional, con la finalidad de minimizar el daño en áreas elocuentes.

La PET-FDG tiene una sensibilidad del 71% y una especificidad del 80%, por lo que no se encuentra aprobada para evaluar malignidades en el SNC^{21,22}.

Recomendaciones de estudios de imagen.

- LA RM tiene una exactitud diagnóstica del 80-90% (1A).

- La RM ayuda en la diferenciación del grado del tumor o del tumor vs. necrosis.
- La RM delimita áreas con mayor perfusión para definir el sitio ideal de toma de biopsia (1A).
- La TAC craneal tiene menor resolución, en comparación con la RM, especialmente en la fosa posterior; por tal motivo no recomendamos este estudio de forma sistemática (C2).
- La PET-FDG depende de la exactitud de la interpretación y la disponibilidad de equipos isótopos; de modo que no es un estudio de primera instancia (C1).

MARCADORES MOLECULARES EN ASTROCITOMAS DE ALTO GRADO Y SU IMPACTO EN EL TRATAMIENTO

Promotor de la metilación de la O⁶ metilguanina DNA metiltransferasa (MGMT)

El gen *MGMT* está localizado en el cromosoma 10q26. Codifica la proteína reparadora del DNA, que elimina los grupos alquilos de la posición O⁶ de la guanina. El silenciamiento epigenético del *MGMT* por hipermetilación de su región promotora está asociado con pérdida de la expresión de la *MGMT* y la disminución en la reparación del DNA²³. La frecuencia de la expresión de *MGMT* metilada en el GBM es del 45%, aproximadamente.

En el estudio de Hegi, et al., en el subgrupo con *MGMT* metilada, tratados con RT + temozolomida (TMZ) ($n = 46$) vs. RT ($n = 46$), se encontró un aumento en la supervivencia libre de progresión (SVLP) de 10.3 vs. 5.9 meses y en la SVG, de 21.7 vs. 15.3 meses a favor del brazo RT + TMZ²³.

Otros estudios como el RTOG 0825 muestran que los pacientes con *MGMT* metilada tienen una mejoría en la SVLP de 14.1 vs. 8.2 meses y en la SVG de 23.2 vs. 14.3 meses, en comparación con los pacientes con *MGMT* no metilada. En los pacientes con *MGMT* metilada, con perfil molecular desfavorable, el BVZ tiene un efecto beneficioso en la SVLP (16.9 vs. 8.4 meses, hazard ratio [HR]: 0.63, IC 95%: 0.40-0.98, $p = 0.04$), pero no en la SVG. En pacientes con *MGMT* no metilada, con perfil favorable o desfavorable, no se encuentra ningún beneficio en SVLP ni en SVG²⁴.

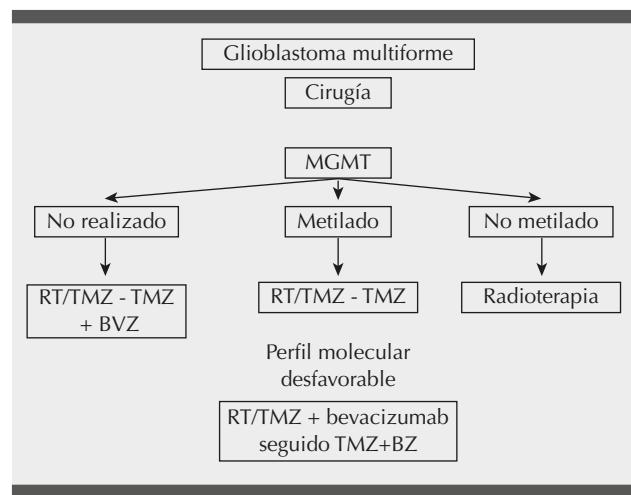


Figura 1. Presencia de O⁶ metilguanina DNA metiltransferasa (MGMT) en el glioblastoma multiforme. BVZ, BVZ; RT: radioterapia; TMZ: temozolomida.

Como podemos observar, en pacientes con *MGMT* metilada existe una diferencia en la SVLP, en comparación con los pacientes con *MGMT* no metilada; es decir, cuatro de cada 10 pacientes con GBM se benefician del uso de quimioterapia/radioterapia (QT/RT), en pacientes con oligodendrogliomas anaplásicos (ODA) y oligoastrocitomas anaplásicos (OAA), en los cuales la frecuencia de la *MGMT* se encuentra entre 60 y el 67% aproximadamente²⁵. Como sabemos, el pronóstico es distinto en estos tipos de tumores. En el estudio EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) 26951 se incluyeron 368 pacientes en el subgrupo de *MGMT* metilada que fue tratado con RT seguido de procarbacin + vincristina + lomustina (PVC) ($n = 74$) vs. RT ($n = 62$), aumentó la SVLP de 55.6 vs. 15.2 meses y la SVG de 70.9 vs. 43.3 meses, a favor del brazo RT seguido de PVC. En el subgrupo de *MGMT* no metilada no se observó beneficio en la SVLP ni en la SVG. En el análisis multivariante, la presencia de la *MGMT* no fue un factor pronóstico independiente²⁶. Por tal motivo se propone el siguiente esquema de tratamiento (Fig. 1):

En el estudio NOA-04 se incluyeron 318 pacientes con gliomas anaplásicos, la *MGMT* metilada se encontró en 123/202 muestras (60.9%), RT ($n = 59$) vs. PVC o TMZ ($n = 64$). La presencia de la *MGMT* metilada se asoció con aumento en la SVLP con RT y QT (PVC o TMZ)²⁵ (Fig 2).

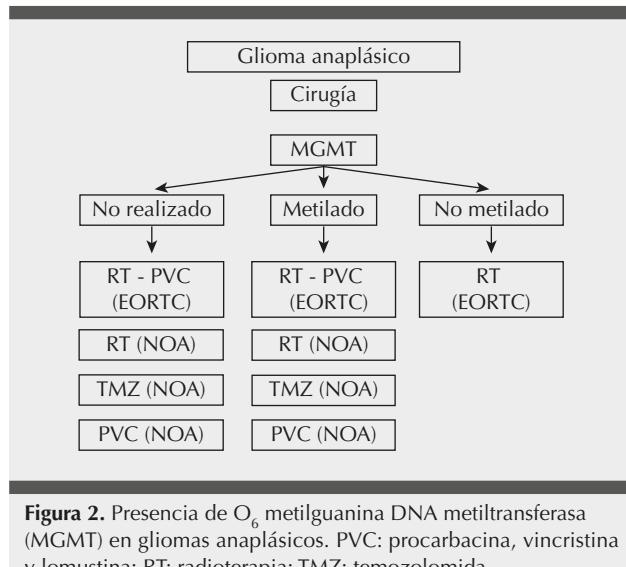


Figura 2. Presencia de O_6 metilguanina DNA metiltransferasa (MGMT) en gliomas anaplásicos. PVC: procarbicina, vincristina y lomustina; RT: radioterapia; TMZ: temozolomida.

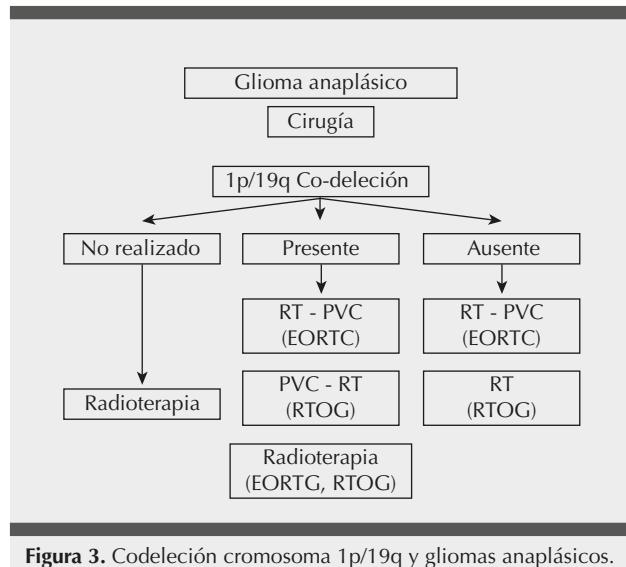


Figura 3. Codelección cromosoma 1p/19q y gliomas anaplásicos. PVC: procarbicina, vincristina y lomustina; RT: radioterapia.

Pérdida de heterocigocidad (LOH) del cromosoma 1p y el 19q

La pérdida concomitante de los cromosomas 1p y 19q resulta de la traslocación centromérica desequilibrada t(1;19)(q10;p10)²⁷. Esta se detecta en el 80% de los oligodendrogliomas, el 60% de los ODA, en el 40% de los oligoastrocitomas, en el 30% de OAA y en el 10% de astrocitomas difusos, de todos los grados. Esta codelección es rara en neoplasias pediátricas. No expresan amplificación del EGFR (gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico).

Los pacientes con ODA u OAA que presentan codelección 1p/19q tienen mayor supervivencia que los pacientes que no tienen delección. Ello se demuestra en el estudio RTOG 9402, en el cual se incluyeron 291 pacientes, a quienes se asignó aleatoriamente a recibir PVC seguido de RT vs. RT, sin hallarse diferencia en la SVG. Sin embargo, la presencia de la codelección 1p/19q (126/263 casos, 48%) se asoció a un aumento de la SVLP (8.4 vs. 1.2 años) y la SVG (14.7 vs. 2.6 años) en los pacientes tratados con PVC seguido de RT. En el brazo de RT, la presencia de codelección aumenta la SVG (7.3 vs. 2.7 años) y la SVLP (2.9 vs. 1.0 años). En ausencia de la codelección no se encuentra beneficio en SVLP ni SVG²⁷.

En el estudio EORTC 26951²⁶, los pacientes se asignaron aleatoriamente a RT, seguida de PVC vs. RT, y se encontró beneficio en presencia de la codelección 1p/19q (80/316, 25%), con SVLP de 157 vs. 50 meses (HR: 0.42; IC 95%: 0.24-0.74). La SVG no había sido lograda vs. 111 meses a favor de RT, seguido de PVC ($n = 59$) vs. RT ($n = 67$) (HR: 0.56, IC 95%: 0.31-1.03). En pacientes sin la codelección se obtiene un beneficio en la SVLP (14 vs. 8 meses), sin aumento en la SVG.

En el estudio NOA-04 se incluyeron 318 pacientes con gliomas anaplásicos, la codelección se halló en 74/181 muestras (40.9%), RT ($n = 41$) vs. PVC o TMZ ($n = 33$). La presencia de la codelección no tuvo un valor pronóstico en este estudio²⁵.

La LOH 1p/19q es un marcador predictivo y pronóstico; sin embargo, está determinado en un grupo histológicamente heterogéneo. En algunos estudios de análisis multivariante, la presencia de la codelección 1p/19q es un factor pronóstico independiente (Fig. 3).

Gen isocitrato deshidrogenasa (IDH)

La familia de las IDH comprende tres enzimas distintas que están involucradas en la descarboxilación oxidativa del isocitrato a alfa-cetoglutarato, e inducen la producción del factor 1 inducible por hipoxia (HIF)

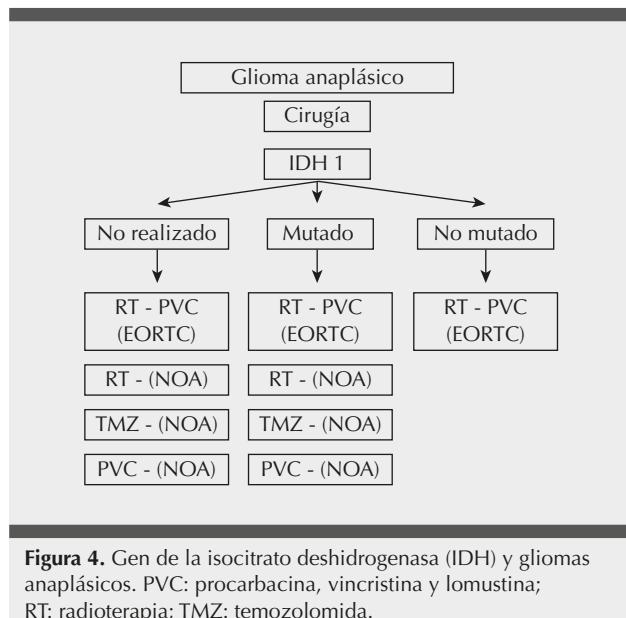


Figura 4. Gen de la isocitrato deshidrogenasa (IDH) y gliomas anaplásicos. PVC: procarbicina, vincristina y lomustina; RT: radioterapia; TMZ: temozolomida.

alfa, el cual dispara el proceso angiogénico. No obstante, el mecanismo preciso de su efecto en la biología tumoral no está muy claro. La IDH1 (citoplasmática y peroxisomal) y la IDH2 (mitocondrial) son enzimas homodiméricas, que utilizan la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato en su forma oxidada (NADP⁺) como cofactor en una reacción reversible²⁵.

Alrededor de 90% de las mutaciones de las IDH involucran el gen *IDH1* y el resto el *IDH2*. La mutación más común, en el 90% de los casos, es la forma R132H.

Del 70-80% de los gliomas grado II-III y los glioblastomas secundarios presentan mutaciones del gen *IDH1* o el *IDH2*. Dicha mutación es rara o ausente en glioblastomas primarios y astrocitomas pilocíticos. La frecuencia de la mutación IDH en los ODA y OAA es del 65%, aproximadamente.

En el estudio del EORTC 26951²⁶, el subgrupo con IDH mutada tratado con RT seguido de PVC ($n = 45$) vs. RT ($n = 36$) mostró una SVLP de 71.2 vs. 36 meses y SVG no había sido lograda, vs. 64 meses a favor del brazo RT seguido de PVC vs. RT; en aquellos sin mutación en la IDH existe un beneficio en la SVLP de 10 vs. 8 meses, pero no existe beneficio en la SVG. En el análisis multivariante, la presencia de la IDH mutada es un factor pronóstico independiente.

En el estudio NOA-04 se incluyeron 318 pacientes con gliomas anaplásicos, la IDH1 mutada se detectó en 128/195 muestras (65.6%), RT ($n = 36$) vs. PVC o TMZ ($n = 31$). La presencia de la IDH1 mutada se asoció con un aumento en la SVLP en RT y QT (PVC o TMZ). En la comparación IDH mutada vs. no mutada, con un HR: 2, se obtuvo IC 95%: 1.2-3.3, $p = 0.01^{25}$. Con base en lo anterior, se recomienda el flujoograma de tratamiento mostrado en la **Figura 4**.

Expresión molecular

En el estudio AVAGlio se realizó un análisis retrospectivo, en el cual 376/484 muestras tuvieron material suficiente para estudiarse. Se determinó el *IDH1* por secuenciación del DNA y con inmunohistoquímica. Para la identificación de subtipos del GBM se utilizó la plataforma *NanoString gene expression* (*NanoString Technologies*, Seattle, WA). Se encontraron 112 casos (32.1%) de tipo proneural, 139 casos (39.8%) de tipo mesenquimal, 58 casos (16.6%) proliferativos y 40 casos no clasificados (11.5%).

El estudio retrospectivo demuestra beneficio en la SVG en pacientes con el subtipo proneural + IDH 1 no mutada en el brazo con BVZ, con 17.1 vs. 12.8 meses; en el análisis multivariante se confirma dicho beneficio, con una RR: 0.42, un IC 95%: 0.25-0.71 y $p = 0.001$. En los subtipos no proneurales no se observó beneficio²⁸. Recordemos que la clasificación molecular del GMB se basó en la experiencia del MD Anderson Cancer Center al analizar 35 genes, en la cual se reportó (2006) que el origen de los GBM se origina en las células madre de origen neuronal, y que cada subtipo proviene de dos líneas de células madre. Ello explica por qué en el subtipo mesenquimatoso hay mayor expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), los receptores Flt1/VEGFR1 y KDR/VEGFR2, y el marcador endotelial PECAM1 (*Platelet And Endothelial Cell Adhesion Molecule 1*). Asimismo, el porcentaje de expresión de la Ki67 es mayor en el tipo proliferativo, comparado con el mesenquimatoso; sin embargo, la determinación de estos subtipos solo se realiza en investigación²⁹.

Recomendaciones

La determinación de la MGMT metilada se realiza con extracción del DNA del tejido de GBM y la técnica de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR)

(B2). La delección 1p y 19q, con FISH (*Fluorescence in situ hybridization*) (B2). La determinación del *IDH1*, por PCR e inmunohistoquímica (B2).

ABORDAJE QUIRÚRGICO

El sustrato científico para el tratamiento quirúrgico de los pacientes con gliomas de alto grado está evolucionando rápidamente. La naturaleza difusa e infiltrante de estos cánceres hace poco plausible una cura quirúrgica, pero a pesar de ello, la cirugía citorreductora sigue siendo un pilar fundamental en el tratamiento del paciente oncológico³⁰⁻³².

La cirugía, además de proveer de muestras de tejido suficientes para el diagnóstico histopatológico preciso y su posterior caracterización mediante técnicas de genética molecular, proporciona el beneficio clínico de la descompresión de las lesiones ocupantes de espacio^{33,34}.

Mediante la integración de técnicas microquirúrgicas avanzadas, la caracterización de genética molecular de la enfermedad y la QT/RT dirigida es posible desarrollar un programa quirúrgico personalizado para pacientes con esta patología. El objetivo de este enfoque terapéutico personalizado es optimizar la seguridad del paciente y su resultado clínico, en un entorno multidisciplinario³⁵⁻³⁷.

Rol de la cirugía resectiva en los astrocitomas de alto grado

La resección quirúrgica es, habitualmente, la modalidad terapéutica inicial en pacientes de diagnóstico reciente que tiene como factor pronóstico en supervivencia una resección amplia (A1). Esto se demuestra por el metaanálisis que agrupó a los tres grandes estudios prospectivos multicéntricos aleatorizados y confirmó el efecto beneficioso de la resección extensa en la SVG³⁷⁻⁴⁰. Asimismo, una resección extensa potencia la eficacia de las terapias adyuvantes y facilita el manejo clínico de dichos pacientes (dependencia a esteroides y uso de depletantes) (B1)³⁴. La cirugía citorreductiva proporciona una muestra histológica más robusta, que permite un diagnóstico más preciso. (A1)³⁸⁻⁴⁰.

La reducción de la carga tumoral tras la cirugía resectiva proporciona un alivio de la presión intracraneal

y, por consiguiente, una reducción del edema peritumoral³⁶. Otro de los beneficios de dicha intervención es la disminución de la incidencia de los ataques epilépticos.

Evaluación de la extensión de la resección

La extensión de la resección deberá ser calculada con un análisis volumétrico, del pre y posoperatorio (24 a 48 horas), con imágenes por RM con secuencia FLAIR.

La definición de «resección total» más aceptada es aquella mayor del 90%. La resección subtotal adecuada deberá considerarse cuando se logra una resección superior al 70% y menor al 90%. El cálculo de la extensión de la resección se calculará mediante la siguiente manera (y se expresa en porcentaje):

(Volumen preoperatorio – Volumen posoperatorio/Volumen preoperatorio) x 100 (B1)⁴¹⁻⁴⁴.

Técnicas intraoperatorias que optimizan la seguridad para el paciente

La craneotomía del paciente despierto, aunada al mapeo corticosubcortical y el monitoreo intraoperatorio, constituye actualmente el estándar de oro (A1)^{20,21,45-47}. Asimismo, la neuronavegación intraoperatoria se ha convertido en un complemento quirúrgica muy difundido; sin embargo, su precisión se ve comprometida una vez que se ha realizado la apertura dural.

Una herramienta intraoperatoria simple y rentable para lograr una resección más extensa y segura es el empleo de fluorescencia con ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) (A1)⁴⁸. La fluorescencia mediante 5-ALA tiene un valor predictivo alto para detectar realce del tejido afectado por astrocitoma de alto grado, así como para evidenciar focos anaplásicos en gliomas de bajo grado. El principio subyacente es la acumulación de porfirinas fluorescentes en astrocitomas de alto grado, glioma maligno dirigido por el precursor metabólico 5-ALA (28)⁴⁸.

Rol de la reintervención quirúrgica en pacientes con recidiva tumoral

A pesar de los recientes avances, la tasa de recurrencia es alta, cerca de 80%. La decisión de volver a operar debe realizarse por un equipo multidisciplinario; no

obstante, la reintervención en las recidivas de astrocitomas de alto grado sigue causando controversia⁴⁹⁻⁵⁴. No hay uniformidad en los criterios de selección de los pacientes candidatos a una reintervención quirúrgica; sin embargo, pacientes con recurrencia focal, en buen estado general (KPS >70, C1) y que han sido seleccionados mediante un comité multidisciplinario, pueden verse beneficiados de dicha intervención. Desafortunadamente, el número de pacientes apropiados sigue siendo limitado⁵⁴.

Rol de la cirugía en el paciente de edad avanzada

La incidencia de los astrocitomas de alto grado incrementa con la edad, cerca del 60% en pacientes mayores de 70 años de edad⁵⁵. Debido a las consideraciones de la habilidad de los pacientes de edad avanzada para hacer frente a la terapia radical y su mayor propensión a las complicaciones médicas, en general puede decirse que dicho grupo etario suele recibir un tratamiento menos intensivo y que en muchos casos se relega a biopsia diagnóstica en lugar de cirugía de citorreducción⁵⁶.

Terapias locales (Gliadel®)

La terapia local con láminas de carmustina (implante Oblea Gliadel®, Arbor Pharmaceuticals, LLC, Atlanta, GA) fue aprobada para el tratamiento del glioma de alto grado de reciente diagnóstico como un complemento a la cirugía y a la radiación, así como para el tratamiento de las recurrencias⁵⁶⁻⁶². La QT local con las obleas de carmustina ha demostrado aumentar significativamente la supervivencia, en comparación con el placebo, en gliomas de alto grado de reciente diagnóstico (2B)⁶³⁻⁶⁵ y en el GBM recurrente⁶⁶. Los riesgos asociados con su uso incluyen edema cerebral, anomalías en la cicatrización local, infecciones intracraneales, convulsiones, aumento de la presión intracranial, riesgo de fuga de líquido cefalorraquídeo y formación de quistes en el sitio de la resección^{67,98}.

Las guías de tratamiento recomiendan el uso de las obleas de carmustina, según corresponda, para algunos pacientes, por ejemplo, en quienes la resección casi total es factible⁶⁸ o en los que se indica craneotomía sobre la biopsia estereotáctica (resecciones subtotal o pequeñas menores a 4 cm)⁶⁹.

Biopsia estereotáctica

En los pacientes no candidatos a cirugía resectiva por edad avanzada, comórbidos al momento del diagnóstico, performance bajo en la escala de Karnofsky (> 70) (B1) o aquellos cuya localización de la lesión hace prohibitiva una resección amplia o subtotal, el diagnóstico deberá consolidarse mediante un método menos invasivo. En tales casos, la biopsia estereotáctica proporciona un diagnóstico histopatológico; su ejecución basada en el método de imagen guía dependerá de si es captante en los estudios tomográficos. Se prefiere la guía mediante RM en lesiones infiltrantes, cuya zona de mayor captación (celularidad, perfusión) solo sea identificable por este medio. Cabe mencionar que ambos estudios son complementarios.

Del seguimiento radiológico y evaluación de las recidivas

Aunque no hay un consenso claro para el seguimiento de los pacientes posoperados de gliomas de alto grado^{70,71,95}, la tendencia global es que todo paciente sometido a cirugía en quien se haya realizado una resección significativa deberá evaluarse mediante RM posoperatoria dentro de las 24 a 48 horas posteriores a la intervención. Esto servirá como estudio base y de comparación con posteriores, seguido de estudio de seguimiento a las 3 semanas. Posteriormente deberá individualizarse de acuerdo con los hallazgos de biología molecular con un rango de frecuencia que varía de 2 a 3 meses (C1).

Recomendaciones

La resección quirúrgica es comúnmente la modalidad terapéutica inicial en pacientes de diagnóstico reciente y que tiene como factor pronóstico en supervivencia una resección amplia (A1).

La definición de «resección total» más aceptada es aquella mayor del 90% (B1).

Es imperativo contar con un adecuado diagnóstico histopatológico transoperatorio para establecer la naturaleza de la lesión y guiar la extensión de la resección, así como el emplear obleas de carmustina (1A).

Se deben de utilizar las obleas de carmustina en pacientes con resección casi total, resecciones subtotal o menores a 4 cm (2B).

Tabla 1. Características del RTOG RPA

| Clase | Características | SV |
|--------|--|-------------|
| I-II | Astrocitoma anaplásico: edad > 50 años y estado mental normal o edad > 50 años y KPS > 70 y duración de síntomas > 3 meses | 40-60 meses |
| III-IV | Astrocitoma anaplásico < 50 años y estado mental anormal o edad > 50 años con KPS < 70 y duración de síntomas < 3 meses. Glioblastoma con edad < 50 años o > 50 años con un KPS > 70, resección quirúrgica y buen estado neurológico funcional | 11-18 meses |
| V-VI | Glioblastoma con edad > 50 años, KPS < 70 o glioblastoma con edad > 50 años, KPS > 70, resección quirúrgica, pero un pobre estado neurológico funcional o glioblastoma > 50 años, KPS > 70, solo biopsia | 4-6 meses |

TRATAMIENTO ADYUVANTE DE LOS ASTROCITOMAS ANAPLÁSICOS, OLIGOASTROCITOMA Y OLIGODENDROGLIOMA GIII

Los gliomas anaplásicos incluyen el astrocitoma anaplásico, el ODA y el OAA. Aunque casi siempre los AA se han agrupado junto con los glioblastomas, estos tumores tienen una supervivencia muy prolongada (alrededor de tres años) en las pruebas prospectivas, comparados con los glioblastomas.

Para determinar el tratamiento adyuvante con RT en gliomas de alto grado, se recomienda utilizar el índice de RPA (*Recursive partitioning analysis*). Los pacientes quedan clasificados en seis grupos o clases conocidas como RTOG RPA clase I a VI (**Tabla 1**). Para ello se toman en cuenta ocho variables: edad, histología, estado de Karnofsky, estatus mental, función neurológica, duración de los síntomas, extensión de la resección y dosis de RT. Fue realizado en una extensa base de datos de pacientes tratados con cirugía, RT y QT y otorga un pronóstico⁷¹.

Sin embargo, previo a un tratamiento con radiaciones, se deberá hacer una valoración completa para determinar si:

- Está indicada o no la RT
- Dosis y tiempo óptimo del tratamiento.
- Fraccionamientos alterados.
- Volumen de tratamiento adecuado.

Esta valoración no solo evalúa el estado físico, sino también las capacidades intelectuales. La incapacidad, por tanto, no deberá ser analizada solamente en términos físicos, ya que las lesiones cerebrales pueden

causar profunda incapacidad en las esferas intelectual, social y emocional. Cuando el deterioro de las funciones mentales superiores se debe a la destrucción de tejido cerebral, la mejoría no es más probable que la que se puede esperar cuando hay marcados signos sensoriales y motores.

Una incapacidad grave está asociada con una temprana e inevitable muerte. En consecuencia, no consideramos como un objetivo legítimo del tratamiento la prolongación a corto plazo de la vida para personas que han llegado a ser una parodia de su anterior existencia.

Habiendo hecho todas estas consideraciones y tomada la determinación de un tratamiento con RT, tenemos diversas opciones terapéuticas, como son:

- RT fraccionada; de preferencia, conformal.
- Fraccionamientos alterados: hipofraccionamiento, hiperfraccionamiento o fraccionamiento acelerado.
- RT estereotáctica.
- Braquiterapia con o sin hipertermia. Sobre todo en pacientes seleccionados.
- RT usando protones, neutrones (esta modalidad no existe en México).
- RT combinada con QT o radiosensibilizadores.
- Radioinmunoterapia.

Para los gliomas de alto grado, GM, AA, OA y AOA, la RT se administra a dosis de 60 Gy en fracciones de 2 Gy^{72,73}.

Se ha intentado alterar los fraccionamientos para el tratamiento de estas lesiones. En el hiperfraccionamiento, la dosis por fracción es de 1.1 a 1.3 Gy, pero se dan dos

a tres fracciones por día. Con esto, en teoría, se puede aumentar la dosis total de 10 a 15%, pero por disminuir el tamaño de la dosis, no se incrementa el riesgo de morbilidad tardía. Hay al menos cinco grandes estudios prospectivos y dos retrospectivos sobre hiperfraccionamiento, de los cuales solo en dos (uno prospectivo y el otro retrospectivo) se encontró una mejoría en la supervivencia. Sin embargo, en ambos, la supervivencia en el brazo control fue menor de lo reportado en otras series. Otro fraccionamiento es el acelerado, en el cual se dan dosis por fracción de 1.7 a 2 Gy, pero se repiten dos veces al día. En algunas series se ha combinado con QT. Nuevamente, con la alteración en el fraccionamiento, no hay diferencia con otros esquemas, en lo que a supervivencia se refiere.

Recomendaciones

Para los gliomas de alto grado, GM, AA, OA y AOA, la RT se administra a dosis de 60 Gy en fracciones de 2 Gy (1A).

Consecuencias técnicas del tratamiento con radioterapia

Simulación y planeación

- Una TC de planeación, cuyas imágenes se fusionan con las de una RM, permite definir el GTV, así como el PTV. Previo a estos estudios, se debe de contar con dispositivos de inmovilización, como una base de cabeza y cuello, aquaplast, etc.
- Si se cuenta con ello, puede incorporarse al proceso de planeación las imágenes de perfusión, espectrosco-pia, DTI (*diffusion tensor imaging*) y PET.
- Identificar la zona subventricular donde se encuentran las células *stem* neurales (adyacentes a los ventrículos laterales y a la zona subgranular del giro dentado), ya que evitar dichas células puede disminuir la neurotoxicidad.
- La TC debe obtenerse en la posición de tratamiento. Los cortes no deben ser mayores de 1.25 de grosor y se deben obtener desde arriba de la cabeza (aire), hasta los hombros.
- El volumen de los gliomas es deseable ahora que el análisis se basa en las imágenes posoperatorias; también se deben tomar en cuenta los cambios que

ocurren después de la cirugía. En las regiones anatómicas del cerebro donde las barreras naturales podrían excluir la extensión microscópica (tales como el cerebelo, hemisferio contralateral, tienda del cerebro y ventrículos), los márgenes pueden ser modificados.

- GTV1: Para los gliomas de alto grado, es la lesión que refuerza con el contraste, la cavidad quirúrgica y el edema adyacente.
- PTV1: GTV1 más un margen de 2 cm (PTV1 recibe 46 Gy en 23 Fx y después hay una reducción del tamaño de campo al PTV2, que recibe 14 Gy en 7 Fx).
- GTV2: Lesión que refuerza con el contraste y cavidad quirúrgica.
- PTV2: GTV2 más un margen de 2.5 cm.
- La inhomogeneidad en el volumen blanco debería ser mantenida < 10% y la dosis mínima al volumen blanco debería ser mantenida dentro 5-10% de la dosis al centro del volumen.
- Arreglos de campos. De preferencia, múltiples campos para alcanzar la homogeneidad en el volumen blanco y respetar los tejidos vecinos. Esto se logra con radioterapia tridimensional conformada (RTC), con radioterapia de intensidad modulada (IMRT). Campos paralelos y opuestos solo recomendados para casos en los que el tumor invade el lado contralateral (cuerpo calloso), lo cual es recomendado para el PTV1.
- Utilizar XVI o Cone beam CT para verificación y ajustes.

TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA

El tratamiento de los gliomas malignos se asocia con un gran porcentaje de fracaso. La mayoría de los pacientes progresará al tratamiento inicial.

Tras la recaída, las alternativas de tratamiento ofrecen, en general, beneficios modestos en respuestas y un beneficio marginal en SVLP y SVG. El tratamiento de los astrocitomas recurrentes de alto grado debe ser individualizado, ya que cualquier tratamiento que se ofrezca no tendrá fines curativos, y porque a la fecha no existen estudios aleatorizados que comparan las

distintas intervenciones, incluso con el mejor soporte médico.

Las opciones de tratamiento para los astrocitomas recurrentes de alto grado incluyen reintervención quirúrgica, RT y tratamiento sistémico.

Astrocitomas anaplásicos grado III

A la progresión, la reintervención quirúrgica debe ser considerada. En el tratamiento sistémico, los agentes alquilantes son el tratamiento de elección en pacientes previamente tratados con QT, que progresan a la RT.

La TMZ y las nitrosoureas presentan eficacia similar. En un estudio fase II, la TMZ obtuvo una SVLPSVLP de 23 semanas, con 46% de los pacientes sin progresión a los 6 meses. El BVZ es un agente frecuentemente utilizado tras el fracaso de la RT y la QT con agentes alquilantes, con una SVLP del 20 al 60% a los 6 meses.

Oligodendroglioma anaplásico y oligoastrocitoma grado III

El tratamiento tras progresión debe evaluarse en el contexto del tipo de tratamiento en primera línea y respuesta. En caso de no ser candidatos a RT o QT con agentes alquilantes por fracaso previo o intolerancia, el BVZ puede ser una alternativa de rescate. Hasta ahora no existen estudios controlados que señalen que la combinación de BVZ con drogas citotóxicas pueda ser una alternativa superior.

Glioblastomas grado IV OMS

En los pacientes con glioblastoma recurrente no existe un estándar de tratamiento bien definido y la decisión, generalmente, depende del tratamiento previo, edad, estado funcional y las características del patrón de recaída.

Hasta un 20 a 30% de los pacientes pueden beneficiarse de una segunda cirugía, generalmente aquellos con lesiones bien circunscritas, que producen déficit neurológico y cuando han transcurrido más de 6 meses desde la primera cirugía.

El papel de la reirradiación es incierto.

Terapia sistémica

Los agentes más empleados en el tratamiento de los astrocitomas recurrentes de alto grado incluyen BVZ, nitrosoureas y retratamiento con TMZ.

Bevacizumab

El BVZ ha demostrado su actividad clínica en estudios fase II como agente único o en combinación con QT (irinotecán o lomustina) en pacientes con astrocitomas grado III o IV. Asimismo, tiene un papel en la reducción de la dosis de esteroides.

El estudio BRAIN (AVF3708g), fase II, abierto, multicéntrico, aleatorizado y no comparativo se llevó a cabo para evaluar la eficacia y seguridad del BVZ, solo o en combinación con irinotecán, en 167 pacientes con glioblastoma que habían progresado tras la terapia inicial, que incluía cirugía, RT y TMZ.

Los objetivos primarios del estudio fueron evaluar las respuestas objetivas y la SVLP a 6 meses.

El porcentaje de respuestas obtenidas fue del 28.2%, con una duración media de la respuesta de 5.6 meses. La SVLP a 6 meses fue de 42.6%, con una SVG de 9.3 meses. En el grupo con BVZ + irinotecán, la respuesta fue del 37.8%, con una duración media de la misma de 4.3 meses. La SVLP fue de 50.3% y la SVG de 8.9 meses (**Tabla 2**). Asimismo, en ambos grupos se observó un menor requerimiento de esteroides para el control de síntomas y mejoría en la función cognitiva.

Los efectos adversos grado 3 o más incluyeron hipertensión (8.3 y 1.3% en BVZ y BVZ más irinotecán, respectivamente), eventos tromboembólicos venosos (3.6 y 8.9%) y arteriales, hemorragia intracraneal, dehiscencia de herida quirúrgica y perforación gastrointestinal, estos últimos en bajo porcentaje (<3%)⁷⁴.

Otro estudio fase II, de un solo grupo, realizado en un centro del *National Cancer Institute* reportó una SVLP a 6 meses del 29% con respuestas objetivas del 35% en 48 pacientes altamente pretratados, con el empleo del BVZ a dosis de 10 mg/kg cada 2 semanas. En este estudio se contempló agregar BVZ a irinotecán 340 mg/m² o 125 mg/m² (con o sin uso de anticonvulsivantes) en los pacientes que progresarán a BVZ; sin embargo, solo 19 pacientes pudieron ser incluidos

Tabla 2. Resultados del uso de bevacizumab

| Variable | Control (quimioterapia de rescate) | Bevacizumab (85) | Bevacizumab + irinotecán (82) |
|------------------|------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| RG (%) ORR | 5-20 | 28.2 (IC 97.5%: 18.5-40.3%) | 37.8 (IC 97.5%: 26.5-50.8%) |
| SVLP 6 meses (%) | 15 | 42.6 | 50.3 |
| SVLP (m) | *** | 4.2 (IC 95%: 2.9 – 5.8) | 5.6 (IC 95%: 4.4 a 6.2) |
| SVG (m) | 3-7.5 | 9.2 (IC 95%: 8.2-10.7) | 8.7 (IC 95%: 7.8-10.9) |

y de ellos el 71% progresaron tras un ciclo del tratamiento combinado; no se documentó ninguna respuesta radiológica y hubo una media de progresión de 30 días⁷⁵.

El tratamiento sistémico con nitrosureas como la carmustina, fotemustina y lomustina ha sido evaluado. En estudios fase II y fase III, la lomustina como grupo control vs. enzataurina y cediranib, se demostró una mediana de SVLP de 1.6 a 2.7 meses con SVG de 7.1 a 9.8 meses en glioblastoma recurrente. Sin embargo, estos fármacos no se encuentran disponibles en México.

El retratamiento con TMZ es otra alternativa para gliomas recurrentes de alto grado. En un estudio fase II (RESCUE), la TMZ a dosis continua de 50 mg/m²/d alcanzó una SVLP a 6 meses de 23.9% para glioblastoma y 35.7% en gliomas anaplásicos. El mayor beneficio se encontró en pacientes con recaída por al menos 2 meses después de finalizado el tratamiento adyuvante y con metilación de la MGMT. Este esquema se asoció también con buena tolerancia y baja mielotoxicidad⁷⁶.

El uso de BVZ en estudios retrospectivos y prospectivos presenta una SVLP de 4.2 meses a 7.2 meses y una SVG 11 meses⁷³⁻⁷⁵.

Recomendaciones

Bevacizumab es útil en pacientes con gliomas de alto grado, recurrentes, ya que disminuye el tamaño tumoral, mejora los síntomas neurológicos, disminuye el empleo de esteroides e incrementa la SVLP. Recomendamos una dosis de 10 mg/kg bisemanal o 15 mg/ cada 3 semanas (1A).

La combinación BVZ + irinotecán puede ser una opción útil en pacientes con rápido deterioro, ya que presenta un mayor porcentaje de respuestas, en comparación con BVZ solo (B2).

En pacientes que están recibiendo BVZ, puede considerarse continuar BVZ y agregar o cambiar el agente citotóxico (B2).

El retratamiento con TMZ a dosis baja y continua (50 mg/m²/día) también puede beneficiar a este grupo de pacientes, principalmente a los que recurrieron más de 2 meses posteriores al tratamiento adyuvante con TMZ (B2).

REIRRADIACIÓN

Los astrocitomas de alto grado son frecuentemente progresivos y recurrentes. La gran mayoría de los gliomas recurre dentro de 2 cm del sitio quirúrgico original.

Antes de tomar una determinación terapéutica en gliomas GIV, se debe distinguir entre progresión temprana y cambios asociados al tratamiento que incluyen pseudoprogresión o radionecrosis.

– *Progresión temprana.* La frecuencia reportada es del 60%. Está asociada a deterioro clínico y MGMT no metilada. El tiempo para su definición es de 4 semanas a 6 meses. De acuerdo con los criterios de RANO (Evaluación de respuesta en neurooncología), dentro de las primeras 12 semanas.

– *Pseudoprogresión.* La frecuencia reportada es del 15-30%. Sigue en el periodo inmediato o subagudo (dentro de 3 meses), posterior a completar

tratamiento con QT/RT concomitante. Generalmente es asintomática y en la RM mimetizan progresión tumoral, pero mejoran o se estabilizan de forma espontánea, con la continuidad de TMZ.

– *Radionecrosis.* Es un efecto tardío de la RT, con presentación mínima a 6 meses después del tratamiento. El daño está caracterizado patológicamente por desmielinización, cambios vasculares y, finalmente, necrosis. No hay una modalidad estándar para hacer la diferencia entre necrosis y recurrencia tumoral asociada a necrosis. Algunas técnicas ayudan, como la RM con espectroscopía. Con la PET-FDG se han reportado una sensibilidad del 81 a 86% y especificidad del 40 a 94%. El coregistro de RM y trazadores de aminoácidos puede mejorar la exactitud diagnóstica⁷⁷⁻⁷⁹.

La indicación de la reirradiación debe ser individual y cuando el potencial para el beneficio sobrepase el riesgo. No debe desestimarse el efecto en calidad de vida, ya que pueden agudizarse los síntomas presentes o agregarse nuevos, además de déficits focales que pueden comprometer la memoria, deterioro cognitivo y cambios de la personalidad. La elección del tratamiento deberá tomar en cuenta diversos factores como la edad del paciente, el estado general y neurológico, la localización y tamaño de la lesión, el tratamiento y dosis de radiación previa, el patrón de recurrencia, el periodo libre de enfermedad, y la extensión y el grado histológico^{79,80}. Tiempo de reirradiación no menor a 12 meses, por riesgo de toxicidad tardía en cuanto a radionecrosis se refiere.

Mayer, et al. concluyeron que el factor de riesgo más importante para necrosis fue la dosis total recibida, donde la acumulativa no debe ser mayor a 100 Gy. Algunos estudios sugieren que limitar el blanco a unos 4-5 cm solamente disminuye el riesgo de morbilidad y si hay un volumen mayor, la dosis tendrá que reducirse. No encontraron correlación entre el tiempo a la reirradiación y el desarrollo de necrosis. Por último, no hay consenso acerca del tiempo entre los tratamientos, pero se recomienda que sea más de un año, ya que un tiempo menor sugiere que hay resistencia primaria del tumor. En conclusión, hay datos escasos de que puede haber un grupo seleccionado de pacientes con

gliomas recurrentes, en quienes la reirradiación puede ser segura y eficaz⁸¹.

Existen al menos 30 estudios sobre reirradiación en gliomas malignos. La mayoría es retrospectiva y usa una gran variedad de modalidades en técnicas, incluida la RT conformal, RT estereotáctica fraccionada, radiocirugía y braquiterapia, con o sin QT (**Tabla 3**). En pacientes altamente seleccionados, la radiocirugía y la RT estereotáctica fraccionada pueden ser una opción de tratamiento, idealmente en tumores de pequeño volumen (3 a 3.5 cm), no zonas elocuentes⁸²⁻⁹¹. Los principales se muestran en la **tabla 3**.

Algunos estudios han reportado resultados en gliomas recurrentes con la administración de TMZ. Combs reportó los resultados de un estudio con RT + TMZ en 25 pacientes con supervivencia media de 8 meses y sin mayor morbilidad. Otros enfoques que administraron gefitinib (inhibidor del EGFR) o BVZ (antiangiogénico) combinados con RT hipofraccionada han sido investigados en estudios fase II con pocos pacientes y en el futuro se esperan resultados definitivos⁹²⁻⁹⁴.

Ante estos resultados, el tratamiento con reirradiación en astrocitomas de alto grado tiene un nivel de evidencia (C2).

EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA Y SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES

Evaluación clínica

La evaluación de la respuesta y el seguimiento de los pacientes deberá hacerse mediante evaluación integral neuropsicológica, estado funcional, calidad de vida, requerimiento de esteroides y anticomiales, efectos adversos del tratamiento, análisis bioquímico orientado y estudios de imagen cerebral⁹⁵.

La evaluación clínica se realizará con la finalidad de establecer el beneficio clínico de una terapia. Se utilizarán escalas validadas que analicen el estado global de salud, desempeño físico, funcionamiento social, disfunción motora y déficit de comunicación del paciente (B1).

Una puntuación de Karnofsky de 70 indica que el paciente es capaz del autocuidado, pero no de

Tabla 3. Modalidades de reirradiación en gliomas recurrentes

| Radioterapia conformal en fraccionamiento convencional | | | |
|---|-----------------------|------------------------|------------------------------|
| Autor | No de Px | Técnica y dosis | SVG media |
| Arcicasa et al., 1999 | 31 GM | 34.5 Gy en 23 Fx | 13.7 meses |
| Cho et al., 1999 | 24 GM | 37.5 Gy en 15 Fx | 12 meses |
| Koshi et al., 2000 | 11 GM 14 GIII OMS | RST 22 Gy en 8 Fx | 11 meses 19 meses |
| Combs et al., 2008 | 8 GM 10 GIII OMS | RST 36 Gy en 18 Fx | 9 meses |
| Radioterapia estereotáctica hipofraccionada | | | |
| Shepherd et al., 1997 | 33 GM | 20 a 50 Gy | 11 meses |
| Lederman et al., 2000 | 88 GM | 24 Gy en 4 Fx | 7 meses |
| Grosu et al., 2005 | 44 GM | 30 Gy 5 Gy por 6 Fx | 5 meses 9 meses |
| Fokeas et al., 2009 | 53GM | 30 Gy en 10 Fx | 9 meses |
| Fogh et al., 2010 | 105 GM 42 GIII OMS | 35 Gy 10 Fx | 11 meses 10 meses |
| Radiocirugía estereotáctica | | | |
| Shrieve et al., 1995 | 86 GM | RST 13 Gy | 10.5 meses |
| Cho et al., 1999 | 46 GM | RST 17 Gy | 11 meses |
| Combs et al., 2005 | 32 GM | RST 10-20 Gy | 10 meses |
| Combs et al., 2005 | 54 GM | RST | 8 meses |
| Kong et al., 2008 | 65 GM 49 GIII OMS | 16 Gy | 13 meses 26 meses |
| Pateñ et al., 2009 | 36 GM | 18 Gy | 8.5 meses |
| Braquiterapia (modalidad no existente en México) | | | |
| Scharfen et al., 1992 | 66 GM | I-125 64.4 Gy | 11.3 meses |
| Sneed et al., 1997 | 66 GM 45 GIII OMS | I-125 64.4 Gy | 11.7 meses 12.3 meses |
| Gayaban et al., 2006 | 81 GM 15 GIII OMS | 60 Gy | 35.9 semanas 43.6 semanas |
| Tselis et al. | 84 GM | Ir-192 40 Gy | 37 semanas |
| Fabrini et al. | 18 GM | HDR 18 Gy | 8 meses |

realizar actividades normales diarias o trabajar. La capacidad de autocuidado es por sí misma una meta del tratamiento del glioblastoma. Sugiere independencia funcional del paciente. La definición de deterioro clínico se referirá a una disminución del Karnofsky de 100 o 90 a 70 o menos, disminución de al menos 20 desde 80 o menos, o disminución desde cualquier puntuación basal a 50 o menos, sostenido por 7 días y que no sea atribuible a comorbilidades o cambios en la dosis de esteroides. De manera similar, una disminución del estado funcional puntuada mediante

ECOG y OMS desde 0 o 1 a 2 o de 2 a 3, deberá considerarse deterioro clínico⁹⁶.

Recomendaciones

La evaluación clínica se realizará con la finalidad de establecer el beneficio clínico de una terapia. Se utilizarán escalas validadas que analicen el estado global de salud, desempeño físico, funcionamiento social, disfunción motora y déficit de comunicación del paciente (B1).

Se recomienda evaluar el estado de desempeño del paciente mediante escalas funcionales como un subrogado de la independencia funcional del paciente y calidad de vida (A1).

Se recomienda evaluación cognitiva y neuropsicológica para conocer el deterioro clínico y plantear opciones terapéuticas orientadas a la rehabilitación, tanto neuropsicológica como psicosocial, con el objetivo de mejorar la calidad de vida de los pacientes y de sus familias (C2).

Se recomienda vigilancia estrecha del perfil de seguridad del tratamiento con escalas para gradificar la toxicidad y ajustar el tratamiento de acuerdo con las mismas (A1).

Se recomienda análisis de laboratorio en los pacientes que reciben QT con o sin terapia antiangiogénica, esteroides y anticomiciales para monitorizar la toxicidad del tratamiento (B1).

La evaluación del deterioro cognitivo se efectúa mediante la utilización de una amplia gama de herramientas e instrumentos; de tal manera que sus resultados sean confiables y objetivos. Los diferentes autores han encontrado que las alteraciones más frecuentes se presentan en memoria, praxias, lenguaje, funciones ejecutivas, gnosias y aprendizaje verbal. Para esta evaluación existe una constelación de instrumentos y, específicamente, para evaluar la calidad de vida en pacientes con gliomas de alto grado puede utilizarse el FACT-Br (Evaluación Funcional de la Terapia en Tumores Cerebrales)⁹⁷.

Los efectos adversos del tratamiento afectan la calidad de vida del paciente y en caso de uso de BVZ debe considerarse el incremento en la incidencia de hipertensión arterial, proteinuria y tromboembolia como los más relevantes.

El uso de las nuevas terapias antiangiogénicas se ha asociado con disminución del uso de esteroides, debido al mejor control local y la disminución de la permeabilidad vascular tumoral, por lo que se recomienda monitorizar el uso y dosis de esteroides como un subrogado del beneficio clínico del tratamiento (B1).

Evaluación mediante imagen cerebral

La evaluación mediante imagen cerebral se inicia posterior al evento quirúrgico. En las 48-72 horas

posquirúrgicas existe incremento en captación de contraste en la pared de la cavidad quirúrgica. Para evitar confundir cambios posquirúrgicos con enfermedad residual hipercaptante, deberá realizarse una RM basal dentro de 24-48 horas después de la cirugía y no después de 72 horas. La inclusión de una RM con difusión en el posquirúrgico inmediato puede ser útil para determinar si nuevas zonas de captación de contraste desarrolladas en semanas o meses subsecuentes son causadas por secuelas de isquemia o recurrencia tumoral. Adicionalmente, existe un incremento temporal de la captación del contraste tras la administración de terapias locales⁹⁵.

El estudio de elección para el seguimiento del paciente es la RM (secuencias T1/contrastada y T2/FLAIR), la TC no tiene lugar en el seguimiento de los pacientes, excepto en presencia de complicaciones como hidrocefalia o hemorragia (A1).

El seguimiento deberá iniciarse con una RM basal dentro de 24-48 horas después de la cirugía, posteriormente los pacientes deberán ser evaluados con RM a las 4-6 semanas posteriores a concluir el tratamiento con RT, luego cada 2-4 meses por 2-3 años y luego menos frecuentemente, a menos que exista sospecha clínica de recurrencia o progresión (A1).

En 1990, McDonald publicó criterios de evaluación de respuesta que fueron desarrollados, primariamente, para estudios tomográficos, y posteriormente fueron extrapolados a la RM. Las áreas tumorales con arquitectura vascular anormal y disrupción de la barrera hematoencefálica están representadas como el componente con captación de contraste en la RM. A diferencia de los Criterios de McDonald, que no tomaban en cuenta la extensión tumoral sin captación de contraste, los criterios de evaluación subsecuentes incluyeron secuencias en T2/FLAIR para registrar este criterio adicional. El inicio de estos cambios puede ser sutil y la detección de crecimiento tumoral convincente, sin captación de contraste, puede requerir uno o dos estudios de RM confirmatorios. Si existe progresión demostrada en estudios comparativos, el estudio en el que primero se vieron los cambios se considerará como el de la progresión.

En 2010, el grupo de trabajo RANO agregó la extensión tumoral, sin captación de contraste, a los parámetros para evaluar respuesta. Se consideró enfermedad

Tabla 4. Glosario de criterios de respuesta RANO

| Criterio | Respuesta completa | Respuesta parcial | Enfermedad estable | Progresión |
|--------------------------|--------------------|-------------------|--------------------------------------|------------------|
| T1 captación contraste | No | Baja $\geq 50\%$ | Baja $< 50\%$ Incrementa $< 25\%$ | Sube $\geq 25\%$ |
| T2/FLAIR señal | Estable o baja | Estable o baja | Estable o baja | Elevada |
| Nueva lesión | No | No | No | Presente |
| Uso de esteroides | No | Estable o baja | Estable o baja | No aplica |
| Estado clínico | Estable o mejora | Estable o mejora | Estable o mejora | Empeora |
| Requisito para respuesta | Todos | Todos | Todos | Cualquiera |

medible a las lesiones captantes de contraste bidimensionales claramente definidas, con 2 diámetros perpendiculares de al menos 10 mm, que son visibles en 2 o más cortes axiales. Un tumor alrededor de la cavidad quirúrgica o un quiste solo se considerarán medibles si tienen un componente nodular que mida más de 10 mm. La enfermedad no medible incluirá lesiones medibles unidimensionales, tumores sin márgenes definidos y lesiones menores de 10 mm. Dada la heterogeneidad de los gliomas de alto grado y la dificultad para medir algunas lesiones, deben incluirse un máximo de cinco de las lesiones más grandes. Al establecer un grado de respuesta mediante los criterios de respuesta RANO (Evaluación de respuesta en neurooncología) (**Tabla 4**), se debe considerar que esta respuesta debe ser sostenida al menos durante 4 semanas^{95,99}.

La evaluación de la respuesta al tratamiento deberá realizarse mediante los criterios RANO, que incluyen las secuencias básicas de RM, función neurológica y uso de esteroides (A1).

Considerar que la QT/RT causa disfunción adicional de la BHE, por lo que puede incrementarse el uso de esteroides. El estudio de imagen puede empeorar en los primeros tres meses posteriores a la RT, sin existir progresión tumoral (pseudoprogresión). Los estudios de RM temprana permiten titular la dosis de esteroides, dependiendo del efecto de masa y edema cerebral. Los estudios tardíos permiten identificar recaída tumoral.

En pacientes con progresión radiológica temprana (dentro de las 12 semanas posteriores a RT) considere la presencia de pseudoprogresión. Si no se confirma progresión tumoral, deberá continuar el tratamiento

establecido y repetir el estudio de imagen 6-8 semanas después (A1).

La detección de recaídas tempranas está justificada ante la disponibilidad de terapias locales y sistémicas para la enfermedad recurrente, por lo que estudios como espectroscopia, RM de perfusión y PET pueden considerarse para descartar radionecrosis o «pseudoprogresión» (B2).

Las terapias antiangiogénicas generan incremento en los índices de respuesta radiográfica, definida por una disminución rápida de la captación de contraste, que ocurre dentro de los primeros días de inicio del tratamiento y que es resultado de reducción en la permeación vascular al contraste más que a un efecto antitumoral, también conocido como pseudorespuesta tumoral. Estos agentes antiangiogénicos producen un marcado descenso en la captación del contraste tan temprano como 1-2 días posteriores al inicio del tratamiento, que resulta en índice de respuestas radiológicas del 25-60%⁹⁹.

Esta respuesta no necesariamente indica un efecto antitumoral verdadero y debe ser interpretada con cautela. Aunque la duración de respuesta o enfermedad estable puede ser un indicador más acertado de efecto antitumoral, existe evidencia que sugiere que un grado de respuesta inicial también correlaciona con la supervivencia. Además, un subgrupo de pacientes desarrolla recurrencia tumoral que se caracteriza por un incremento en el área tumoral, sin captación de contraste representado en la RM, con secuencia T2/FLAIR.

Actualmente la adopción de estudios neurorradiológicos que realizan evaluaciones volumétricas del

tumor no se consideran de elección, su disponibilidad es escasa y hasta ahora representan un área importante de investigación. Técnicas de imagen más avanzadas como RM con imagen de perfusión (susceptibilidad dinámica), RM con imagen de permeabilidad (captación contrastada dinámica), RM con imagen de difusión, RM con espectroscopia y PET con aminoácidos pueden predecir respuesta tumoral o ayudarnos a diferenciar lesiones tumorales, no captantes de otras causas de incremento de señal en secuencia FLAIR. Estas técnicas requieren estudios de validación antes de incluirse en criterios para evaluación de respuesta de uso clínico sistemático.

En caso de que haya duda de progresión tumoral mediante estudios de RM ordinarios, se puede indicar una RM que incluya las secuencias de difusión, perfusión y espectroscopia de las zonas dudosas a evaluar. Incluso se puede complementar con una evaluación de la actividad metabólica de la lesión con el uso de PET con aminoácidos como trazadores (B1).

FINANCIAMIENTO

Se recibió apoyo por parte de ROCHE, ASOFARMA e ISAI para la realización de este trabajo.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno de los participantes declaró conflictos de intereses.

AGRADECIMIENTOS

«Me esforzaré aún más para proseguir con esta investigación, misma que confío no será meramente especulativa, sino de suficiente empuje para inspirar la agradable esperanza de que se convierta en algo esencialmente beneficioso para la humanidad». Edward Jenner.

BIBLIOGRAFÍA

1. de Robles P, Fiest KM. The worldwide incidence and prevalence of primary brain tumors: a systematic review and meta-analysis. *Neuro Oncol*. 2015;16(7):776-83.
2. Vovoras D, Pokhrel KP, Tsokos CP. Epidemiology of tumors of the brain and central nervous system: review of incidence and patterns among histological subtypes. *Open Journal of Epidemiology*. 2014;4:224-34.
3. Ostrom QT, Bauchet L, Davis FG. The epidemiology of glioma in adults: a estate of science. *Review*. *Neuro Oncol*. 2014;16(7):896-913.
4. Perfil epidemiológico de los tumores malignos en México Junio 2011. Secretaría de Salud. Dirección General de Epidemiología.
5. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012 (IARC): Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 v1.0.
6. Guevara Donde JE. Incidencias de Gliomas Malignos en Derechohabientes del IMSS residentes en el estado de Veracruz. *Arch Neurocienc (Mex., D.F.)*. 2004;9(2):80-4.
7. Corona Jiménez F. Tumores intracraneales. Incidencia en la Unidad de Cuidados Intensivos en 30 meses. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int*. 2005;19:5-6.
8. Connroy S, Krut FA, Joseph JV, et al. Subclassification of newly diagnosed glioblastomas through an immunohistochemical approach. *PLoS ONE* 9:e115687.
9. Kim YH, Nobusawa, Mittelbronn M, et al. Molecular classification of low grade diffuse gliomas. *Am J Pathol*. 2010;177 (6):2708-14.
10. Le Marcier M, Hastir D, Moles Lopez X, et al. A simplified approach for the molecular classification of glioblastomas. *PLoS ONE* 7:e45475.
11. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. WHO classification of tumors of the central nervous system. *Acta Neuropathol*. 2016; 114(2):97-109.
12. Motomura K, Natsume A, Watanabe R, et al. Immunohistochemical analysis-based proteomic subclassification of newly diagnosed glioblastomas. *Cancer Sci*. 2010; 103(10):1871-9.
13. Popova SN, Bergqvist M, Dimberg A, et al. Subtyping of gliomas of various WHO grades by the application of immunohistochemistry. *Histopathology*. 2014;64(3):365-79.
14. Suzuki A, Nobusawa S, Natsume A, et al. Olig2 labeling index is correlated with histological and molecular classification in low-grade diffuse gliomas. *J Neurooncol*. 2014;120(2):283-91.
15. Stupp R, Brada M, van de Bent MJ, et al.; ESMO Guidelines Working Group. High-grade glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014; 25:93-101.
16. American Joint Committee on Cancer 2012. *Cancer Staging Atlas*. Second Edition.
17. -NCCN Version 1.2015.1
18. Rees JH. Diagnosis and treatment in neuro-oncology: an oncological perspective. *Br J Radiol*. 2011;84:s82-s89.
19. Scott JN, Brasher PM, Sevick RJ, et al. How often are non-enhancing supratentorial gliomas malignant? A population study. *Neurology*. 2002;59:947.
20. Cao Y, Sundgren PC, Tsien CI, et al. Physiologic and metabolic magnetic resonance imaging in gliomas. *J Clinic Oncology*. 2006;24:1228-35.
21. Hanson MW, Glantz MJ, Hoffman JM, et al. FDG-PET in the selection of brain lesions for biopsy. *Comput Assist Tomogr*. 1991;15(5):796-801.
22. Herholz K, Pietrzky U, Voges J, et al. Correlation of glucose consumption and tumor cell density in astrocytomas. A stereotactic PET study. *J Neurosurg*. 1993;79(6):853.
23. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolamide in glioblastoma. *N Engl J Med*. 2005;352:997-1003.
24. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolamide in glioblastoma. *N Engl J Med*. 2005;352:997-1003.
25. Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong TS, et al. Randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med*. 2014;370:699-708.
26. Wick W, Hartmann C, Engel C, et al. NOA-04 randomized phase III trial of sequential radiotherapy of anaplastic glioma with procarbazine, lomustine, and vincristine or temozolamide. *J Clin Oncol*. 2009;27:5874-80.
27. van den Bent MJ, Brandes AA, Taphoorn MJ, 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;31:344-50.
28. Sandmann T, Bourgon R, Garcia J, et al. Patients with proneural glioblastoma may derive overall survival benefit from the addition of bevacizumab to first-line radiotherapy and temozolamide: retrospective analysis of the AVAglio trial. *J Clin Oncol*. 2015;33:1-10.
29. Phillips HS, Kharbanda S, Chen R, et al. Molecular subclasses of high-grade glioma predict prognosis, delineate a pattern of disease progression, and resemble stages in neurogenesis. *Cancer Cell*. 2006 Mar;9(3):157-73.
30. Stupp R, Weber DC. The role of radio- and chemotherapy in glioblastoma. *Onkologie*. 2005;28(6-7):315-7.
31. Smith AA, Huang YT, Eliot M, et al. A novel approach to the discovery of survival biomarkers in glioblastoma using a joint analysis of DNA methylation and gene expression. *Epigenetics*. 2014;9(6):873-83.
32. Prados MD, Seiferheld W, Sandler HM, et al. Phase III randomized study of radiotherapy plus procarbazine, lomustine, and vincristine with or without

- BUdR for treatment of anaplastic astrocytoma: final report of RTOG 9404. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;58(4):1147-52.
33. van den Bent MJ. Advances in the biology and treatment of oligodendroglomas. *Curr Opin Neurol.* 2004;17(6):675-80.
34. Bloch O, Han SJ, Cha S, et al. Impact of extent of resection for recurrent glioblastoma on overall survival: clinical article. *J Neurosurg.* 2012; 117(6):1032-8.
35. Pang BC, Wan WH, Lee CK, et al. The role of surgery in high-grade glioma--is surgical resection justified? A review of the current knowledge. *Ann Acad Med Singapore.* 2007;36(5):358-63.
36. Stummer W, Tonn JC, Mehrtens HM, et al. Counterbalancing risks and gains from extended resections in malignant glioma surgery: a supplemental analysis from the randomized 5-aminolevulinic acid glioma resection study. *Clinical article. J Neurosurg.* 2011;114(3):613-23.
37. Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, et al. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol.* 2006;7(5):392-401.
38. Stummer W, Meinel T, Ewerl C, et al. Prospective cohort study of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolamide chemotherapy for glioblastoma patients with no or minimal residual enhancing tumor load after surgery. *J Neurooncol.* 2012;108(1):89-97.
39. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolamide for glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005; 352(10): 987-96.
40. Westphal M, Hilt DC, Bortey E, et al. A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma. *Neuro Oncol.* 2003;5(4):79-88.
41. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolamide for glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005;352(10): 987-96.
42. Westphal M, Hilt DC, Bortey E, et al. A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma. *Neuro Oncol.* 2003;5(4):79-88.
43. Westphal M, Ram Z, Riddle V, et al. Gliadel wafer in initial surgery for malignant glioma: long-term follow-up of a multicenter controlled trial. *Acta Neurochir (Wien).* 2006;148(3):269-75.
44. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolamide 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(5):459-66.
45. Zhang Z, Jiang T, Xie J, et al. Surgical strategies for glioma involving language areas. *Chin Med J (Engl).* 2008;121(18):1800-5.
46. Sanai N, Berger MS. Operative techniques for gliomas and the value of extent of resection. *Neurotherapeutics.* 2009; 6(3):478-86.
47. Stummer W, Tonn JC, Goetz C, et al. 5-Aminolevulinic acid-derived tumor fluorescence: the diagnostic accuracy of visible fluorescence qualities as corroborated by spectrometry and histology and postoperative imaging. *Neurosurgery.* 2014;74(3):310-9.
48. Feigl GC, Ritz R, Moraes M, et al. Resection of malignant brain tumors in eloquent cortical areas: a new multimodal approach combining 5-aminolevulinic acid and intraoperative monitoring. *J Neurosurg.* 2010;113(4):352-7.
49. Panciani PP, Fontanella M, Schatlo B, et al. Fluorescence and image guided resection in high grade glioma. *Clin Neurol Neurosurg.* 2012; 114(1):37-41.
50. Schucht P, Beck J, Abu-Isa J, et al. Gross total resection rates in contemporary glioblastoma surgery: results of an institutional protocol combining 5-aminolevulinic acid intraoperative fluorescence imaging and brain mapping. *Neurosurgery.* 2012;71(5):927-35.
51. Stummer W, Novotny A, Stepp H, et al. Fluorescence-guided resection of glioblastoma multiforme by using 5-aminolevulinic acid-induced porphyrins: a prospective study in 52 consecutive patients. *J Neurosurg.* 2000;93(6):1003-13.
52. Soultz CB, Canute GS, Ryken TC. Evidence-based review of the role of reoperation in the management of malignant glioma. *Neurosurg Focus.* 1998; 4(6):e11.
53. Mandl ES, Dirven CM, Buis DR, et al. Repeated surgery for glioblastoma multiforme: only in combination with other salvage therapy. *Surg Neurol.* 2008; 69(5):506-9.
54. Laws ER, Parney IF, Huang W, et al. Survival following surgery and prognostic factors for recently diagnosed malignant glioma: data from the Glioma Outcomes Project. *J Neurosurg.* 2003; 99(3):467-73.
55. Iwamoto FM, Reiner AS, Panageas KS, et al. Patterns of care in elderly glioblastoma patients. *Ann Neurol.* 2008;64(6):628-34.
56. Kita D, Ciernik IF, Vaccarella S, et al. Age as a predictive factor in glioblastomas: population-based study. *Neuroepidemiology.* 2009;33(1):17-22.
57. Stummer W, Nestler U, Stockhammer F, et al. Favorable outcome in the elderly cohort treated by concomitant temozolamide radiochemotherapy in a multicentric phase II safety study of 5-ALA. *J Neurooncol.* 2011;103(4):361-70.
58. Laperriere N, Weller M, Stupp R, et al. Optimal management of elderly patients with glioblastoma. *Cancer Treat Rev.* 2013;39(4):350-7.
59. Tanaka S, Meyer FB, Buckner JC, et al. Presentation, management, and outcome of newly diagnosed glioblastoma in elderly patients. *J Neurosurg.* 2013;118(4): 786-98.
60. Wick W, Platten M, Meissner C, et al. Temozolamide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(7):707-15.
61. Scott JG, Suh JH, Elson P, et al. Aggressive treatment is appropriate for glioblastoma multiforme patients 70 years old or older: a retrospective review of 206 cases. *Neuro Oncol.* 2011;13(4):428-36.
62. Eisai Inc. (2010) Gliadel wafer (poliflurorosan 20 with carmustine implant) [prescribing information]. Eisai Inc., Woodcliff Lake, New Jersey.
63. Valtonen S, Timonen U, Toivanen P, et al. Interstitial chemotherapy with carmustine-loaded polymers for high-grade gliomas: a randomized double-blind study. *Neurosurgery.* 1997;41(1):44-8.
64. Westphal M, Hilt DC, Bortey E, et al. A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers (Gliadelwafers) in patients with primary malignant glioma. *Neuro Oncol.* 2003;5(2):79-88.
65. 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.
66. Sabel M, Giese A. Safety profile of carmustine wafers in malignant glioma: a review of controlled trials and a decade of clinical experience. *Curr Med Res Opin.* 2008;24(11):3239-57.
67. National Comprehensive Cancer Network (2013) NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines): central nervous system cancers, version 2.2013. National Comprehensive Cancer Network, Fort Washington, PA.
68. Fadul CE, Wen PY, Kim L, et al. Cytotoxic chemotherapeutic management of newly diagnosed glioblastoma multiforme. *J Neurooncol.* 2008;89(3):339-57.
69. van den Bent MJ, Weefel JS, Schiff D, et al. Response assessment in neurooncology (a report of the RANO group): assessment of outcome in trials of diffuse low-grade gliomas. *Lancet Oncol.* 2011;12:583-93.
70. Curran WJ Jr, Scott CB, Horton J, et al Recursive partitioning analysis of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group malignant glioma trials. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85:704-10.
71. Bleehen NM, Stenning SP. A Medical Research Council trial of two radiotherapy doses in the treatment of grades 3 and 4 astrocytoma. The Medical Research Council Brain Tumour Working Party. *Br J Cancer.* 1991;64:769-74.
72. Cardinale R, Won M, Choucair A, et al. A phase II trial of accelerated radiotherapy using weekly stereotactic conformal boost for supratentorial glioblastoma multiform: RTOG 0023. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;65:1422-8.
73. Friedman H, Prados M, Wen P, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent Glioblastoma. *J Clin Oncol.* 2009;27:4733-40.
74. Kreisl T, Kim L, Moore K, et al. Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol.* 2009;27:740-5.
75. Perry J, Bélanger K, Mason W, et al. Phase II trial of continuous dose-intense temozolamide in recurrent malignant glioma: RESCUE study. *J Clin Oncol.* 2010;28:2051-7.
76. Hyun Chang Ji, Chae-Yong K, Byung Se Ch, et al. Pseudoprogression and pseudoresponse in the management of High-Grade Glioma: optimal decision timing according to the response assessment of the Neuro-Oncology working group. *J Korean Neurosurg Soc.* 2014;55:5-11.
77. Linhares P, Carvalho B, Figueiredo R, et al. Early pseudoprogression following chemoradiotherapy in glioblastoma patients: The value of Rano Evaluation. *J Oncol.* 2013;2013:690585.
78. Brandoma D, Stalper L, Toal W, et al. Clinical features , mechanisms and management of pseudoprogression in malignant gliomas. *Lancet Oncology.* 2008; 9:453-61.
79. Barker FG 2nd, Chang SM, Gutin PH, et al. Survival and functional status after resection of recurrent glioblastoma multiform. *Neurosurgery.* 1998;42:709.
80. Keles GE, Lamborn KR, Chang SM, et al. Volume of residual disease as a predictor of outcome in adult patients with recurrent supratentorial glioblastomas multiform who are undergoing chemotherapy. *J Neurosurg.* 2004; 100:41-6.
81. Tsao MN, Mehta MP, Whelan TJ, et al. The American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) evidence-based review of the role of radiosurgery for malignant glioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;63:47.

82. Gutin PH, Iwamoto FM, Beal K, et al. Safety and efficacy of bevacizumab with hypofractionated stereotactic irradiation for recurrent malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;75:156-63.
83. Fogh SE, Andrews DW, Glass J, et al. Hypofractionated stereotactic radiation therapy: an effective therapy for recurrent high-grade gliomas. *J Clin Oncol.* 2010;28:4280.
84. Combs SE, Thilmann C, Edler L, et al. Efficacy of fractionated stereotactic reirradiation in recurrent gliomas: long-term results in 172 patients treated in a single institution. *J Clin Oncol.* 2005;23:8863.
85. Lederman G, Wronski M, Arbit E, et al. Treatment of recurrent glioblastoma multiform using fractionated stereotactic radiosurgery and concurrent paclitaxel. *Am J Clin Oncol.* 2000;23:155-9.
86. Cabrera AR, Cuneo KC, Desjardins A, et al. Concurrent stereotactic radiosurgery and bevacizumab in recurrent malignant gliomas: a prospective trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;86:873-9.
87. Kong DS, Lee JL, Park K, et al. Efficacy of stereotactic radiosurgery as a salvage treatment for recurrent malignant gliomas. *Cancer.* 2008;112:2046-51.
88. Gutin PH, Phillips TL, Wara WM, et al. Brachytherapy of recurrent malignant brain tumors with removable high-activity iodine-125 sources. *J Neurosurg.* 1984;60:61-8.
89. Simon JM, Cornu P, Boissiere G, et al. Brachytherapy of glioblastoma recurring in previously irradiated territory: predictive value of tumor volume. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;53:67-74.
90. Larson DA, Suplicia JM, Chang SM, et al. Permanent iodine 125 brachytherapy in patients with progressive or recurrent glioblastoma multiforme. *Neuro Oncol.* 2004;6:119-26.
91. Welsh J, Sanan A, Gabayan AJ, et al. GliaSite brachytherapy boost as part of initial treatment of glioblastoma multiform: a retrospective multi-institutional pilot study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;68:159-65.
92. Kreisl TN, Kim L, Moore K, et al. Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol.* 2009;27:740-5.
93. 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.
94. Cloughesy T, Vredenburgh JJ, Day B, et al. Updated safety and survival of patients with relapsed glioblastoma treated with bevacizumab in the BRAIN study [abstract # 2008]. *J Clin Oncol.* 2010;28:181s.
95. Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol.* 2010;28:1963-72.
96. Celis MA, Alegria-Loyola MA, Gonzalez-Aguilar A, et al. Primer consenso mexicano sobre glioblastoma multiforme. *Gac Med Mex.* 2015;151:403-15.
97. Validation of Functional Assessment of Cancer Therapy-Brain (FACT-Br) Questionnaire and FACT-Br Symptom Index (FBrSI) in Patients with Recurrent High-Grade Gliomas. [Poster]. Chicago Supportive Oncology Conference, Chicago, Illinois, 2005
98. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Central Nervous System Cancers Version 1.2015
99. Huang RY, Neagu MR, Reardon DA et al. Pitfalls in the neuroimaging of glioblastoma in the era of antiangiogenic and immuno/targeted therapy-detecting illusive disease, defining response. *Front Neurol.* 2015;6:1-16.