

GLIOMAS DE ALTO GRADO

Subcomisión de Tumores del Sistema Nervioso Central

Los gliomas de alto grado incluidos en esta guía son los astrocitomas y oligodendrogliomas anaplásicos y el glioblastoma multiforme.

Los astrocitomas de grado III (anaplásicos) y de grado IV (glioblastoma multiforme) son los tumores cerebrales primarios más frecuentes en los adultos y son responsables hasta del 2,3% de las muertes relacionadas con el cáncer. El glioblastoma multiforme constituye más del 50% de todos los gliomas, con una incidencia aproximada de 3 casos nuevos por 100.000 habitantes y año, lo que en España supondría unos 1.400 nuevos casos cada año. El pico de incidencia ocurre entre los 45 y los 55 años. Los astrocitomas de alto grado tienden a infiltrar de forma difusa los tejidos circundantes y con frecuencia atraviesan la línea media para afectar el tejido cerebral contralateral. Las manifestaciones clínicas más habituales son las derivadas de la hipertensión intracraneal, crisis epilépticas o signos focales en relación con la localización del tumor y el edema perilesional asociado. Los factores pronósticos más importantes en los pacientes con astrocitomas de alto grado son el diagnóstico histológico, la edad, el estado general del paciente, el tipo y duración de los síntomas y el grado de resección quirúrgica.

Los oligodendrogliomas anaplásicos (grado III) tienen una incidencia anual de 0,11 casos / 100.000 habitantes. Suponen un 0,5% de todos los tumores cerebrales primarios y un 33% de todos los tumores oligodendrogliales. Se manifiestan en adultos, con una edad media de presentación de 49 años y una ligera predominancia en varones. Su pronóstico es algo más favorable que los tumores de origen astrocítico. Se ha observado una mayor supervivencia en pacientes jóvenes, con mejor situación funcional y mayor grado de resección quirúrgica. Recientemente, se ha sugerido la eliminación de los oligoastrocitomas o gliomas mixtos. Los análisis de genética molecular muestran que la mayoría de estos tumores tienen un perfil genético típico de astrocitoma difuso u oligodendroglioma.

La nueva clasificación de tumores del sistema nervioso central de la OMS¹ revisa la clasificación previa de 2007 para incluir criterios marcadores moleculares, que son fundamentales para la caracterización y pronóstico de los gliomas malignos. Estos marcadores se encuentran ausentes en células normales y en las células tumorales de tumores específicos. Esta revisión **obliga a la inclusión de determinados marcadores moleculares en la cartera de servicios de Anatomía Patológica**, imprescindibles para una adecuada y precisa caracterización de los gliomas malignos.

Este protocolo es orientativo y las decisiones sobre el tratamiento de cada paciente individual serán tomadas de forma multidisciplinar. Se han tomado como referencia la versión más reciente de las guías de la *National*

¹ The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. Louis DN, *et al.* Acta Neuropathologica. 2016. 161(6):803-20.

*Comprehensive Cancer Network*² y de la *European Association for Neuro-Oncology (EANO)*³.

² NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines(R)). Central Nervous System Cancers. Version 1.2018 - March 20, 2018. National Comprehensive Cancer Network. NCCN.org.

³ Weller *et al.* EANO Guideline on the diagnosis and treatment of adult astrocytic and oligodendroglial gliomas. *Lancet Oncol.* 2017.

Protocolo para Gliomas Anaplásicos / Glioblastoma Multiforme / Oligodendrogliomas anaplásicos

Bajo el término de Gliomas de Alto Grado se incluyen: oligodendroglioma anaplásico, astrocitoma anaplásico y otros gliomas anaplásicos menos frecuentes.

- ASTROCITOMA ANAPLÁSICO, IDH MUTANTE	9401/3
- ASTROCITOMA ANAPLÁSICO, IDH WILDTYPE	9401/3
- ASTROCITOMA ANAPLÁSICO, NOS	9401/3
- GLIOBLASTOMA, IDH WILDTYPE	9440/3
o GLIOBLASTOMA DE CÉLS. GIGANTES	9441/3
o GLIOSARCOMA	9442/3
o GLIOBLASTOMA EPITELIOIDE	9440/3
- GLIOBLASTOMA, IDH MUTANTE	9445/3
- GLIOBLASTOMA, NOS	9440/3
- OLIGODENDROGLIOMA ANAPLÁSICO IDH MUTANTE + CODELECCIÓN 1p19q	9451/3
- OLIGODENDROGLIOMA ANAPLÁSICO, NOS	9451/3
- OLIGOASTROCITOMA ANAPLÁSICO, NOS	9382/3

Presentación radiológica como lesión expansiva cerebral

- RM+Gd, si el diagnóstico inicial fue realizado mediante TC craneal. El estudio se realizará lo antes posible, con el compromiso por parte del Servicio de Neurocirugía de grabar en Diraya la petición al ingreso del paciente.
- Se utilizará la RM de alto campo para realización de estudios avanzados (espectroscopía, perfusión).
- Se incluirá secuencia volumétrica en T1+Gd y FLAIR para navegación.
- En pacientes con lesiones cercanas a áreas elocuentes, se valorará la realización de tractografía y RM funcional para planificación quirúrgica.
- Puede considerarse la realización de PET-TC con trazador aminoácido, ¹⁸F-DOPA (dihidroxifenilalanina), previo a la cirugía si se cree conveniente para confirmar la delimitación del tumor previo a la resección o como ayuda en la planificación de biopsia. (Se solicitará igualmente petición electrónica en Diraya lo antes posible para su programación).

Impresión clínica

Se tendrá en cuenta para valorar la resecabilidad del tumor:

- Edad y situación clínica del paciente (escala de valoración funcional de Karnofsky).
- Localización (área elocuente, invasión ventricular), extensión y tamaño tumoral.

Intervención quirúrgica

- Se intentará la resección más amplia posible teniendo en cuenta la seguridad del paciente.
- En aquellos casos no subsidiarios de resección quirúrgica, se planteará la realización de una biopsia cerebral, bien asistida por navegación intraoperatoria, ecodirigida o estereotáxica.
- Si se estima posible una resección completa de la tumoración, se aconseja la administración de la dosis correspondiente de ácido aminolevulínico (5-ALA) por vía oral previamente a la intervención quirúrgica, con el fin de practicar una resección guiada por fluorescencia bajo luz azul.
- Si existe la sospecha de linfoma cerebral en el estudio RM, se planificará la realización de una biopsia cerebral, excepto en los casos en los que la masa sea de gran tamaño y el paciente pueda beneficiarse de una resección quirúrgica, como en las lesiones de la fosa posterior.
- En tumores localizados en el hemisferio dominante cercanos a áreas relacionadas con el lenguaje, se valorará la posibilidad de realización de cirugía con el paciente despierto con mapeo córtico-subcortical.
- En tumores localizados en áreas elocuentes (área motora, área motora suplementaria, corteza somatosensorial y área visual, así como afectación de tractos relacionados con estas áreas) se utilizará monitorización neurofisiológica intraoperatoria para mapeo cortical y subcortical y control de potenciales evocados motores (PEM) con estimulación eléctrica transcraneal y estimulación directa cortical y potenciales evocados somatosensoriales (PESS).
- Se utilizarán las técnicas de localización intraoperatoria disponibles (ecografía, navegación) para una mejor adaptación del plan quirúrgico y orientación anatómica.

Diagnóstico anatomopatológico

- Biopsia intraoperatoria, siempre que sea de utilidad para la toma de decisiones quirúrgicas. Debido a los artefactos del tejido encefálico sometido a congelación, el diagnóstico intraoperatorio con frecuencia sólo puede aproximar los términos de glioma de alto grado, sin especificar tipo o grado específico de la nomenclatura de la OMS.
 - La muestra para estudio intraoperatorio se remitirá al Servicio de Anatomía Patológica teniendo en cuenta las siguientes recomendaciones para su óptima adecuación:
 - Entrega inmediata y personalizada en tiempo menor de 20 minutos tras su extracción.
 - Tamaño ≥ 5 mm
 - Muestra procedente de tejido neoplásico no necrótico y del área de mayor agresividad.
 - Muestra sobre superficie lisa, seca e impermeable.
 - Fragmento restante para biobanco y proyectos de investigación activos.
- De acuerdo con los nuevos criterios de la OMS, se incluirán los siguientes marcadores moleculares cuando sea necesario:
 - IDH1 / IDH2 (al menos, IDH1 R132H)
 - ATRX
 - Codelección 1p/19q
 - Oligo 2
 - MGMT
 - H3K27M
 - TERT

Según la nueva clasificación de la OMS, **para un correcto diagnóstico anatomopatológico y, por tanto, para la toma de decisiones terapéuticas y estratificación pronóstica, es fundamental disponer de los métodos diagnósticos moleculares contemplados por la OMS.** En la siguiente tabla se resumen los diagnósticos más frecuentes basados en diagnóstico molecular. El pronóstico es diferente en cada grupo.

Tabla 1. Clasificación molecular de los tumores cerebrales según OMS 2016.

IDH1 (+)	ATRX nuclear perdido	Ausencia codelección 1p/19q (-)		Astrocitoma difuso a astrocitoma anaplásico IDH(+) o glioblastoma IDH (+)
IDH1 (+)	ATRX conservado	Ausencia codelección 1p/19q (-)		Astrocitoma difuso o anaplásico, IDH(+) o glioblastoma IDH (+)
		Codelección 1p/19q (+)		Oligodendroglioma u oligodendroglioma anaplásico, IDH(+) y codelección 1p/19q
IDH1 (-)	ATRX conservado	IDH(+)	1p/19q (+)	Oligodendroglioma u oligodendroglioma anaplásico IDH (+) y 1p/19q (+)
			1p/19q (-)	Astrocitoma difuso o anaplásico, IDH(+) o glioblastoma IDH (+)
		IDH(-)		Astrocitoma difuso o anaplásico, IDH(-) o glioblastoma IDH (-)
		Histología de glioblastoma > 55 años		Glioblastoma IDH (-)
IDH1 (-)	ATRX nuclear perdido	IDH (-)		Astrocitoma difuso o anaplásico, IDH(-) o glioblastoma IDH (-)
		IDH (+) [1p19q(-)]		Astrocitoma difuso o anaplásico, IDH(+) o glioblastoma IDH (+)
Tumores de línea media				
IDH1 (-)	H3-K27M (+)	Glioma difuso de la línea media, H3-K27M mutante		

Control radiológico postquirúrgico

- Se realizará dentro de las 72h posteriores a la intervención quirúrgica, siempre que las condiciones clínicas del paciente sean adecuadas. Será solicitado por Neurocirugía, con el compromiso de comunicar la programación quirúrgica a Neuroradiología y grabar la petición en PDI con suficiente antelación.
- Puede considerarse la realización de PET-TC con ¹⁸F-DOPA tras la cirugía para confirmar la extensión de la resección, para la

planificación de RT y/o como estudio basal para monitorización de tratamiento.

Tratamiento oncológico

- El paciente será evaluado por la Unidad de Gestión Clínica de Oncología Radioterápica y Oncología Médica tras la intervención quirúrgica, siempre que lo permita la condición clínica del paciente.

GLIOBLASTOMA MULTIFORME
Pacientes ≤ 70 años
Con pobre PS (Kf < 60) <ul style="list-style-type: none">- Si se indica RT, preferiblemente será un esquema hipofraccionado ± Temozolamida concomitante o Temozolamida adyuvante.- Temozolamida- Cuidados Paliativos
Con buen PS (Kf ≥ 60) <ul style="list-style-type: none">- RT con fraccionamiento estándar con Temozolamida concomitante y adyuvante
Pacientes > 70 años
Con pobre PS (Kf < 60) <ul style="list-style-type: none">- MGMT metilada: Temozolamida sola.- MGMT no metilada o desconocida: RT con esquema hipofraccionado (sin TMZ)- Cuidados paliativos
Con buen PS (Kf ≥ 60) <ul style="list-style-type: none">- RT con esquema hipofraccionado con TMZ concomitante y adyuvante- RT con fraccionamiento estándar con TMZ concomitante y adyuvante- RT con esquema hipofraccionado (sin TMZ)

ASTROCITOMA ANAPLÁSICO Y OLIGOASTROCITOMA ANAPLÁSICO (no codelección 1p/19q, IDH mutado o wt)

Con buen PS (Kf ≥60)

- RT (59,4Gy/33 fx) seguida de TMZ adyuvante x 12 ciclos. (Evidencia 1A) o RT (60Gy/30fx) concomitante con TMZ y posteriormente adyuvante x 6 ciclos. (Evidencia 2B)
- En pacientes con MGMT metilada se valorará Temozolamida sola.

Con pobre PS (Kf <60)

- Si se indica RT, preferiblemente será un esquema hipofraccionado
- Temozolamida
- Cuidados Paliativos

Protocolo de radioterapia (RT) y quimioterapia (QT) tras la intervención

- RT fraccionamiento estándar: 60 Gy a 200 cGy diarios (30 fx).
- RT esquema hipofraccionado: 40,05 Gy/15 fx o 34 Gy/10 fx.
- Se iniciará lo antes posible, siempre que las condiciones clínicas del paciente lo permitan.
- Temozolamida 75 mg/m² diaria concomitante con RT, seguido de 6-12 ciclos de Temozolamida 150-200 mg/m²/día x 5 días cada 28 días.
- GTV (Gross Tumor Volume): tumor en T1 con contraste y FLAIR/T2 (RM pre/postquirúrgica).
- CTV (Clinical Target Volume): GTV +2 cm. vs. GTV + edema.
- PTV (Planning Target Volume): CTV + 3mm.

OLIGODENDROGLIOMA ANAPLÁSICO (codelección 1p19q)

RT

- RT postoperatoria prolonga el tiempo hasta la recaída.
- GTV (Gross Tumor Volume): tumor en T1 con contraste y FLAIR/T2 (RM pre/postquirúrgica).
- CTV (Clinical Target Volume): GTV + 2 cm de margen.
- PTV (Planning Target Volume): CTV + 3mm.
- Dosis: 60Gy. Fx: 200 cGy/d.

QT

- RT seguida de PCV x 6 ciclos (o 4 pre RT). (Evidencia 1A)
 - STUPP
 - RT seguida de TMZ en mayores o frágiles. (Evidencia 2B)
 - PCV o TMZ (Evidencia 2B)

Seguimiento radiológico

- Los controles radiológicos realizados durante el seguimiento serán solicitados por los facultativos responsables de Oncología Radioterápica o Médica.
- Todos los controles radiológicos serán realizados en la Resonancia de alto campo.
- Se realizará una RM cerebral tras la finalización del tratamiento adyuvante con RT/QT. En caso de empeoramiento clínico, se realizará tras la RT o durante el tratamiento con QT adyuvante.
- A continuación, con periodicidad trimestral durante los primeros 6 meses y semestral posteriormente. Los controles podrán espaciarse anualmente según evolución clínica.
- Los periodos mencionados son orientativos y pueden variar según la situación del paciente o bien si existen signos de progresión clínica o radiológica.
- Puede considerarse PET-TC con ¹⁸F-DOPA en los 3 primeros meses tras adyuvancia y durante el seguimiento para el diagnóstico de recidiva versus cambios relacionados con tratamiento (ej. pseudoprogresión, radionecrosis).

Recidivas

- Se utilizarán los siguientes criterios clínicos y radiológicos para decidir una reintervención:
 - Edad del paciente.
 - Situación clínica y funcional.
 - Localización del tumor en área elocuente.
 - Tamaño tumoral.
 - Tiempo transcurrido desde la intervención previa.
 - Diagnóstico anatomopatológico previo (grado III / IV).
- Los principios quirúrgicos, de diagnóstico anatomopatológico y seguimiento radiológico son los citados previamente.
- En pacientes con sospecha de recidiva de glioma de alto grado en los que los estudios de RM no sean concluyentes se valorará la realización de un de PET-TC con ¹⁸F-DOPA o SPECT con Cloruro de ²⁰¹Talio (ej en caso de lesión próxima a los núcleos estriados (con actividad fisiológica de F-DOPA) (véase “Principios del diagnóstico por imagen mediante técnicas de Medicina Nuclear”).

RECIDIVAS DE GLIOBLASTOMA MULTIFORME

No existe tratamiento estándar. Eficacia limitada.

Reintervención: tumor circunscrito e intervalo de cirugía previa >6-12 meses. **(Evidencia 4B).**

Quimioterapia (Evidencia 2B excepto platinos 4D)

- **TMZ:** si ILP >4-6 meses desde el fin del tratamiento previo o si nunca ha recibido TMZ (TMZ 150 mg/m²/d x 5 días/28 días).
- **Bevacizumab (BVZ):** 10mg/Kg cada 2 semanas en monoterapia o en combinación con CPT-11 o nitrosoureas (carmustina/lomustina), TMZ. Especialmente útil en tumor sintomático voluminoso con efecto masa.
- *En pacientes con buen PS y progresión, se pueden beneficiar de continuar BVZ para prevenir el rápido deterioro neurológico. En progresión a BVZ, se puede considerar BVZ+QT*
- **Nitrosoureas: Fotemustina, Lomustina, Carmustina**
- **PCV**
- **Platinos o derivados**

Reirradiación: papel incierto. RT estereotáxica en tumores no voluminosos pero irsecables por localización. **(Evidencia 4C)**

RECIDIVAS DE ASTROCITOMA ANAPLÁSICO Y OLIGODENDROGLIOMA ANAPLÁSICO
Con buen PS (Kf ≥60):
Quimioterapia: - MGMT metilados: No TMZ previa: TMZ TMZ previa e intervalo >4-6 meses: PCV o TMZ TMZ previa e intervalo <4-6 meses: PCV BVZ±Fotemustina ó CPT11 - MGMT no metilados: PCV tras TMZ ó TMZ tras PCV.
Con pobre PS (Kf<60)
- Soporte

Medicina Nuclear

- La **PET/TC** es actualmente la exploración de Medicina Nuclear disponible con mayor sensibilidad y especificidad. Permite “marcar” con diversos trazadores distintos procesos biológicos relacionados con la actividad neoplásica (metabolismo glicídico y proteico, síntesis de fosfolípidos de membrana, proliferación celular, hipoxia tisular, etc...).
- **¹⁸F-FDG:** es el radiofármaco más comúnmente usado en oncología. Refleja el consumo de glucosa y el metabolismo local en la lesión. Sin embargo, en el cerebro presenta la limitación de la elevada actividad fisiológica en sustancia gris. La captación de FDG es similar o menor a la materia blanca en gliomas de bajo grado, y similar a la materia gris en los de alto grado. La sensibilidad del SPECT con Talio es superior a la PET con FDG, de forma global, fundamentalmente si se combina con RNM (88-99 vs 66-87).
- **Trazadores Aminoácidos PET (¹⁸F- DOPA, ¹¹C- Metionina, ¹⁸F-FET):** Los aminoácidos marcados utilizan el sistema de transporte de aminoácidos neutros, cuya expresión está aumentada en células tumorales y en células vasculares de los tumores gliales.

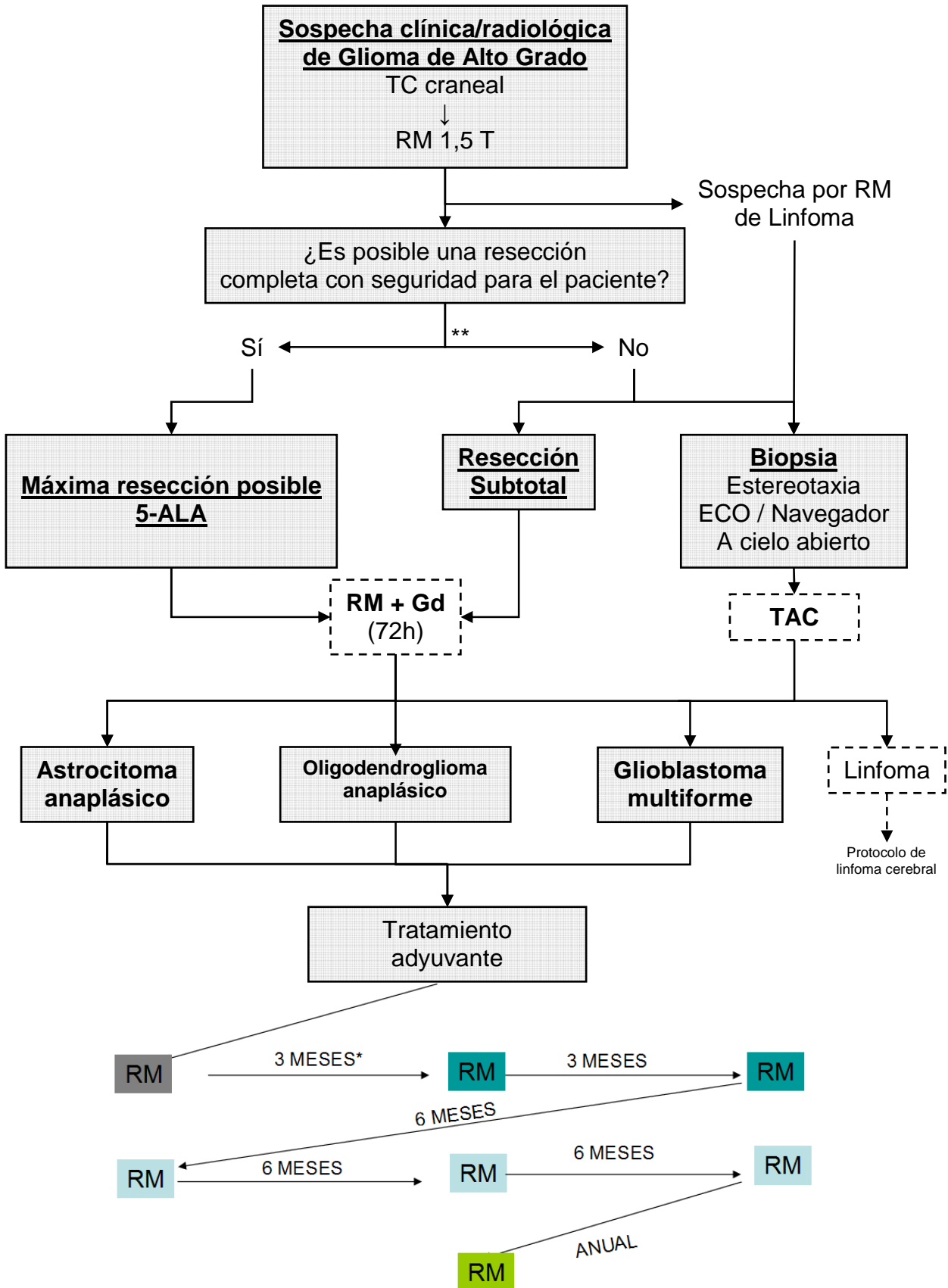
Son útiles en la diferenciación de tumor vs procesos no tumorales, aunque lesiones inflamatorias agudas como esclerosis múltiple o abscesos también pueden presentar moderada captación. La mayor captación existe en tumores grado III/IV. El aumento de captación (cuantificable mediante SUVmax) refleja aumento de la densidad celular, de la tasa de proliferación y de la densidad de microvasculatura. La

captación de ^{18}F -DOPA, a diferencia del estudio SPECT con $^{201}\text{Talio}$ Cloruro, es independiente de la integridad de la barrera hematoencefálica y de la perfusión regional.

La ^{18}F -DOPA (Dihidroxifenilalanina): análogo de la L-DOPA, precursor de la dopamina, atraviesa la BHE mediante transportadores de aminoácidos (sobrexpresados en gliomas). Presenta como limitación la elevada actividad fisiológica en estriados.

La ^{18}F -DOPA está disponible en nuestro medio como medicamento de uso en situaciones especiales, precisando autorización de la AEMPS en cada caso.

- Otros trazadores de aminoácidos marcados con ^{11}C , como la **^{11}C -Metionina** no son accesibles en nuestro medio (al precisar un ciclotrón próximo), así como la **^{11}C -Colina** (refleja síntesis de fosfolípidos de membrana, incrementada en tumores cerebrales).
- **SPECT con $^{201}\text{Talio}$ Cloruro.** El $^{201}\text{Talio}$, en forma de cloruro, es un catión análogo del K. Su elevada sensibilidad se explica por sus mecanismos de captación, relacionados con la disrupción de la BHE, el flujo sanguíneo y la actividad de la bomba Na-K ATPasa. Por tanto, se acumula en los tumores cerebrales en función del flujo sanguíneo, la pérdida de integridad de la barrera hematoencefálica y la viabilidad tumoral. Entre sus limitaciones, su menor resolución espacial y calidad de imagen y la limitación en áreas con actividad fisiológica (plexo coroideo, hipófisis, área diencefálica, senos venosos,...).



* (los periodos son orientativos y dependen de la situación clínica del paciente)

** Valorar PET-TC ¹⁸F-DOPA o SPECT con ²⁰¹TalioCl en caso de RM no concluyente, al diagnóstico, tras resección, tras adyuvancia o sospecha de recidiva vs cambios postratamiento

Protocolo para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes con glioma de alto grado.