

GLIOMAS DIFUSOS (GRADO II)

Subcomisión de Tumores del Sistema Nervioso Central

Los gliomas de grado II, también denominados gliomas difusos, son tumores invasivos que degeneran en lesiones de más alto grado (transformación maligna). Dentro de esta categoría se incluyen los astrocitomas, (fibrilar, gemistocítico y protoplásmico) y los oligodendrogliomas. Según la **nueva clasificación de la OMS**¹, se recomienda evitar el diagnóstico de gliomas mixtos (oligoastrocitomas), y determinar la naturaleza del tumor a partir de sus características moleculares.

Representan aproximadamente el 15% de los gliomas, con una incidencia media de 1 caso por cada 100.000 habitantes y año y afectan con mayor frecuencia a adultos jóvenes entre 30 a 40 años. Los gliomas difusos tienen un crecimiento lento con tendencia a migrar a lo largo de los tractos de la sustancia blanca. Tiene además una especial propensión a afectar áreas elocuentes del cerebro (p.e., la ínsula), por lo que son difícilmente curables.

Debido a su carácter difuso, el crecimiento lento, el miedo a las secuelas de una cirugía más agresiva y el dudoso papel de la radioterapia en la supervivencia global del paciente, su manejo es controvertido. Factores pronósticos son el grado de resección quirúrgica, patrones moleculares favorables (IDH1/2 positivo, presencia de la mutación 1p19q) o desfavorables (histología de astrocitoma, o predominio gemistocítico), localización en áreas elocuentes, edad avanzada, tamaño, extensión a través de la línea media, presencia de déficit neurológico al diagnóstico, ausencia de captación de contraste o ausencia de perfusión tumoral en secuencias RM

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

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.

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 Difusos (grado II de la OMS)

Los gliomas difusos contemplados en esta guía son:

- ASTROCITOMA DIFUSO - IDH MUTANTE	9400/3
o ASTROCITOMA GEMISTOCÍTICO, IDF MUT.	9411/3
- ASTROCITOMA DIFUSO - IDH WILDTYPE	9400/3
- ASTROCITOMA DIFUSO - NOS	9400/3
- OLIGODENDROGLIOMA	
IDH MUTANTE Y 1P19Q	9450/3
OLIGODENDROGLIOMA NOS	9450/3
- OLIGOASTROCITOMA NOS	9382/3

Estudio de imagen inicial

- Se realizará RM + Gd, con secuencias volumétricas para navegación en T1+Gd y FLAIR 3D y estudios avanzados de espectroscopía y perfusión en RM de alto campo, siempre que sea posible.
- Se realizará tractografía y estudios funcionales con RM para planificación quirúrgica en tumores cercanos a áreas elocuentes.
- En casos seleccionados (hallazgo incidental, ausencia de áreas de perfusión en RM...), se contempla la posibilidad de realizar un control de RM en 2-3 meses mientras se considera el tratamiento quirúrgico, para observar el comportamiento del tumor.
- Puede considerarse la realización de PET-TC con trazador aminoácido, ¹⁸F-DOPA (dihidroxifenilalanina), si se cree conveniente para confirmar la delimitación del tumor (identificación de regiones infiltrantes de tumor más allá de realce de contraste) o como ayuda para biopsia ("hot-spot", identificar regiones con distinto comportamiento biológico/clínico). (Se solicitará igualmente petición electrónica en Diraya lo antes posible para su programación).

Evaluación clínica

- Siempre que sea posible, el paciente se derivará para evaluación neuropsicológica preoperatoria.
- Se solicitará evaluación por logopedia en pacientes con lesiones en el hemisferio dominante.
- La epilepsia refractaria será evaluada por un Neurólogo de referencia.
- En pacientes pediátricos, se utilizará el recurso de la Unidad de Salud Mental Infantil y Juvenil.

Intervención quirúrgica

- Se intentará la resección más amplia posible teniendo en cuenta la seguridad del paciente.
- La biopsia o resección subtotal/parcial podría considerarse sólo en casos sintomáticos no candidatos a resección quirúrgica más extensa por edad o comorbilidades. En el resto de los pacientes se evaluará la posibilidad, de una resección quirúrgica lo más extensa posible siempre que sea segura para el paciente.
- 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).
- 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.
- Se utilizarán las técnicas de localización intraoperatoria disponibles (ecografía, navegación) para una mejor adaptación del plan quirúrgico y orientación anatómica.
- La utilización de 5-ALA será considerada en pacientes con áreas de captación de contraste en la RM para guiar la toma de muestras para diagnóstico anatómo-patológico.

Diagnóstico anatomopatológico

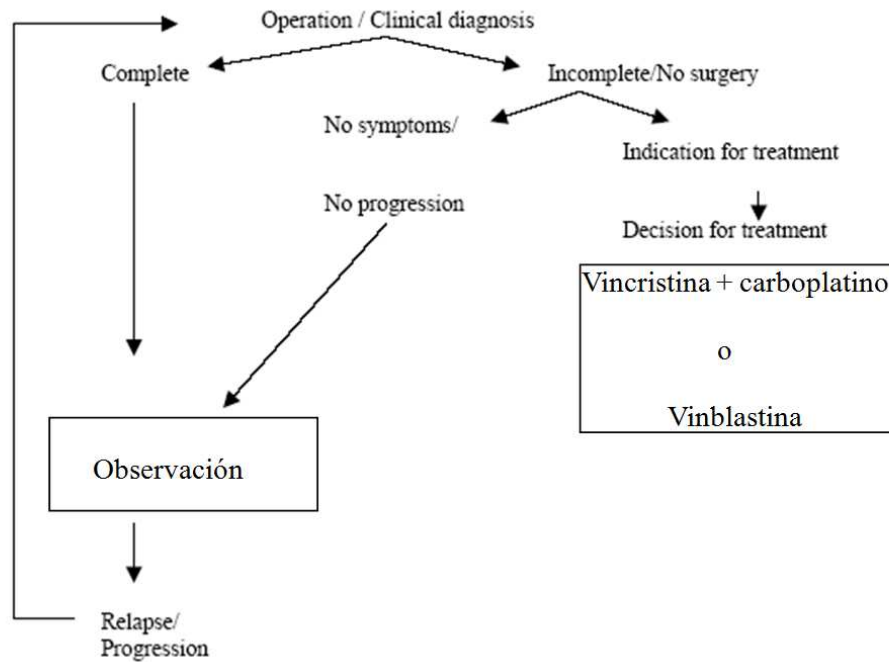
- Biopsia intraoperatoria, siempre que sea de utilidad para la toma de decisiones quirúrgicas. Debido a los artefactos del tejido encefálico sometido a congelación, el diagnóstico intraoperatorio con frecuencia sólo puede aproximar los términos de glioma de bajo grado, sin especificar tipo o grado específico 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

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.
- Se incluirá una secuencia volumétrica en FLAIR para evaluar el grado de resección.

Gliomas de bajo grado pediátricos (niños y adolescentes)

- El tratamiento indicado es cirugía y quimioterapia.
- La RT se reserva para casos muy excepcionales.



* Esquema tomado de: Cooperative multicenter Study for Children and Adolescents with low Grade Glioma. SIOP - LGG 2004. International Consortium on Low Grade Glioma (ICLGG) of the International Society of Pediatric Oncology (SIOP). Versión I, April 2004.

Tratamiento neoadyuvante

- Se contemplará la posibilidad de tratamiento con TMZ neoadyuvante en tumores de gran tamaño en los que tanto el tratamiento con RT como cirugía se vea comprometido por su extensión. También en casos de gliomatosis cerebri o en casos de progresión tumoral.

Tratamiento oncológico

- El paciente será evaluado por las Unidades de Gestión Clínica de Oncología Radioterápica y Oncología Médica tras la intervención quirúrgica, siempre que lo permita la condición clínica del paciente.
- De forma general, Se considerará el tratamiento adyuvante (RT/QT) en casos en los que se haya realizado resección subtotal y/o existan factores de mal pronóstico asociados (**3 o más**), como:
 - a. Edad \geq 40 años
 - b. Karnofsky $<$ 70, con limitación funcional.
 - c. Tamaño \geq 6 cm
 - d. Tumor cruza línea media.
 - e. Sospecha de áreas de alto grado en perfusión.
 - f. Ausencia de mutación IDH1 / 2
 - g. Histología de astrocitoma.
 - h. Déficit neurológico preoperatorio.
 - i. Ausencia de mutación 1p/19q

TRATAMIENTO PRIMERA LÍNEA EN ADULTOS

RT / QT

- Aumentan el intervalo libre de progresión y reducen síntomas (crisis comiciales), pero no aumento de supervivencia global.
- El momento de administración es **controvertido** (después de la cirugía, con clínica o tras progresión), también la dosis y esquema de tratamiento.
- Si buen pronóstico y bajo riesgo: Observación-seguimiento.
- Si alto riesgo:
 - RT seguida de PCV x 6 ciclos (Evidencia 1A) ó
 - RT seguida de TMZ 150-200 mg/m² días 1-5/28 días X 12 ciclos. (Evidencia 2B) ó
 - RT concomitante con TMZ 75 mg/m²/d y posteriormente TMZ 150-200 mg/m² x 5 días/ cada 28 días, 6 ciclos. (Evidencia 2B)

Principios RT

- RT fraccionamiento estándar: 54 Gy a 200 cGy diarios. Se iniciará lo antes posible, siempre que las condiciones clínicas del paciente lo permitan.
- GTV (Gross Tumor Volume): tumor en FLAIR/T2 (RM pre/postquirúrgica).
- CTV (Clinical Target Volume): GTV +1-2 cm.
- PTV (Planning Target Volume): CTV + 3 mm.
- Se considerará aumentar la dosis a 59,4-60 Gy en los pacientes IDH wildtype.

Seguimiento radiológico

- Los controles radiológicos realizados durante el seguimiento serán solicitados por los facultativos responsables de Oncología Radioterápica.
- Ante sospecha de progresión o transformación maligna, se realizará estudio con RM y estudio avanzados (incluye estudio convencional y perfusión). En caso de progresión clínica se adelantará.
- Todos los controles radiológicos serán realizados en Resonancia de alto campo.
- Se realizará una RM cerebral de control a los 3 meses de la finalización del tratamiento completo, incluido el adyuvante con RT/QT, en caso de administrarse.
- Los controles de RM posteriores se realizarán cada 3-6m durante los primeros 5 años a criterio del facultativo responsable, o según clínica del paciente.
- Los periodos mencionados son orientativos y pueden variar según la situación del paciente o bien si existen signos de progresión clínica o radiológica.
- Las pruebas de Medicina Nuclear (PET-TC con ^{18}F -DOPA o SPECT-TC con ^{201}T alio cloruro, en caso de lesión próxima a estriados) podrán utilizarse para la identificación de áreas de transformación maligna vs. cambios post-tratamiento.

Progresión tumoral o recidiva

- Se evaluará la posibilidad de una nueva resección quirúrgica por parte del equipo de Neurocirugía, siempre que sea segura para el paciente.
- En el caso de tratarse de una lesión no resecable, se planteará la posibilidad de realización de una biopsia para asegurar un adecuado diagnóstico anatomopatológico (preferiblemente tomada en zonas de hiperperfusión o captación de contraste).

TRATAMIENTO RECIDIVAS EN ADULTOS

- **RT previa y resecable:** Cirugía y valorar QT

- **RT previa e irresecable:** QT

- **No RT previa y resecable:** Cirugía y RT/QT

1. RT seguida de PCV x 6 ciclos (Evidencia 2A) ó
2. RT (60 GY) seguida de TMZ 150-200 mg/m² días 1-5/28 días X 12 ciclos. (Evidencia 2A) ó
3. RT 60 Gy mediante fraccionamiento de 2 Gy/d, 5 días/semana concomitante con TMZ 75 mg/m²/d y posteriormente TMZ 150-200 mg/m² x 5 días/ cada 28 días, 6 ciclos. (Evidencia 2A)

- **No RT previa e irresecable:**

1. RT/QT (iguales esquemas) ó
2. RT fraccionada ó (Evidencia 2A)
3. QT (Evidencia 2B)

Quimioterapia

1. PCV: Procarbazina 60mg/m²D8 a D21+CCNU 110mg/m²D1+Vincristina 1,4mg/m²(max2) D8 y D29 cada 6 semanas.
2. TMZ 200 mg/m²x 5 días/28 días.
3. Lomustina o Carmustina
4. Platinos y derivados

