

TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Marta Camacho Manzanares. María Elena Centelles Hidalgo. Eva Fernández Lizarbe.

Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

INTRODUCCIÓN

Las lesiones cerebrales se pueden dividir en lesiones cerebrales primarias y metastásicas. Ante el amplio abanico de tumores cerebrales primarios, tanto benignos como malignos, así como los importantes avances en el manejo del espectro de lesiones primarias y metastásicas, este tema se centra en lesiones cerebrales primarias, en concreto, en gliomas de bajo y alto grado y meningiomas¹.

La afectación sintomática que producen los gliomas, el impacto en la calidad de vida, así como su elevada mortalidad las posiciona en una neoplasia de especial importancia de estudio diagnóstico y terapéutico para mejorar el pronóstico de los pacientes².

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia y prevalencia de los tumores cerebrales varían según la histología, la edad de la persona afectada, el género y la región geográfica.

A nivel mundial, se estima que la incidencia anual de tumores cerebrales primarios sea de aproximadamente 7 casos por cada 100.000 personas, según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Se estima que en todo el mundo se diagnostican alrededor de 300,000 nuevos casos de tumores cerebrales cada año. Los tumores cerebrales son más comunes en hombres que en mujeres y su incidencia aumenta con la edad³.

En cuanto a la prevalencia, se estima que alrededor del 1,4% de la población mundial presenta un tumor cerebral, lo que representa aproximadamente 110 casos por cada 100.000 personas con diferencias significativas en función de la estirpe tumoral y la región geográfica.

Los meningiomas son los tumores cerebrales más comunes en general y representan aproximadamente el 30%². Los gliomas son los tumores cerebrales malignos más comunes en adultos y representan aproximadamente el 80% del total de malignos.

Los tumores cerebrales son responsables de aproximadamente el 2% de todas las muertes relacionadas con el cáncer y representan una carga significativa para los sistemas de salud en todo el mundo³.

FACTORES DE RIESGO

Existen diversos factores de riesgo asociados a tumores cerebrales, entre los cuales se incluyen la edad avanzada, existiendo un aumento de incidencia a partir de los 65 años, la exposición a ciertas sustancias como nitrito de sodio, el

tabaquismo, la obesidad y ciertos comportamientos nutricionales como una dieta rica en grasas y baja en frutas o verduras. Se ha observado una relación posible con virus como virus de Epstein-Barr (EBV) y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Existe mayor prevalencia en varones y en raza blanca. Sin embargo, no es posible predecir la aparición de dichos tumores mediante screening poblacionales teniendo en cuenta estos factores⁴. Otros factores con mayor evidencia científica son:

- Exposición a radiación ionizante: existe una relación causal bien descrita. Estudios de seguimiento a poblaciones expuestas a radiación por motivos médicos durante la niñez (tinea capitis, hemangiomas cutáneos, hipertrofia amigdalina, linfoma, leucemia u otros tumores cerebrales) han demostrado que está relacionada con la aparición de tumores cerebrales años después. Los tumores radio-inducidos más frecuentes son los meningiomas, gliomas y schwannomas. El tiempo entre la exposición y la aparición de un glioma o meningioma radio-inducido son de 9 a 18 años y 17 a 23 años respectivamente. Existe además una relación entre la dosis aplicada y el riesgo, siendo de 0.079 a 0.56 por Gy de radiación para gliomas y 0.64 a 5.1 por Gy para meningiomas. El riesgo es mayor de desarrollar un meningioma radioinducido que el de desarrollar un glioma radioinducido⁴

- Factores genéticos: No hay datos en la actualidad para considerar que algunos tumores cerebrales puedan ser hereditarios. Sin embargo, sí existen síndromes hereditarios en los que los tumores cerebrales forman parte del cuadro clínico global, como en la neurofibromatosis o la esclerosis tuberosa.

El proyecto Atlas del Genoma del Cáncer está catalogando los cambios genéticos en múltiples tumores, entre ellos el glioblastoma, en el que ya se han descrito diferentes vías que pueden ayudar a explicar cómo se desarrollan⁵.

SÍNDROME GENÉTICO	GENES ASOCIADOS	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	TUMORES ASOCIADOS SNC
Neurofibromatosis 1 y 2	NF 1(17q11.2)	Manchas café con leche, neurofibromas, neurinomas	Astrocitoma, glioma del nervio óptico, ependimomas, neurinomas VIII, meningiomas
Esclerosis Tuberosa, Fraumeni Li	TSC1, TSC2 (9q34) y (14); TP53 (17q13.1)	Tumores benignos sistémicos, cáncer de mama, SNC y tejidos blandos.	Astrocitoma de células gigantes subependimario, glioblastoma, astrocitoma, meduloblastoma y carcinoma de plexo coroideo
Sd Turcot (tipos 1 y 2)	1 (APC), 2 (MMR)	Poliposis adenomatosa y glioblastoma	Astrocitoma anaplásico y meduloblastoma
Von Hippel Lindau	VHL (3p25-26)	Feocromocitoma y neuroendocrinas del páncreas	Hemangioblastomas del SNC

HISTOLOGÍA⁶

En 2021 se publicó la última edición de la Clasificación de tumores del SNC de la OMS, que introduce cambios importantes que promueven el papel del diagnóstico molecular en su clasificación, manteniendo la histología e inmunohistoquímica. La OMS divide los tumores cerebrales en dos grandes categorías: neuroepiteliales y no neuroepiteliales. La categoría de tumores neuroepiteliales incluye gliomas, tumores del sistema nervioso central embrionario, tumores neuroepiteliales de la infancia y tumores de la vaina del nervio periférico. La categoría de tumores no neuroepiteliales incluye tumores meníngeos, tumores de la hipófisis y tumores de las células de Schwann.

a) Gliomas. Son tumores derivados de las células gliales: astrocitos y oligodendrocitos; por lo que tradicionalmente se han dividido en astrocitomas y oligodendrogliomas. En función del grado de malignidad de la OMS (1-4) se clasifican en:

- Grado 1: Presenta bajo potencial proliferativo.
- Grado 2: Presenta mayor potencial proliferativo, atipia celular y tendencia a infiltrar estructuras vecinas.
- Grado 3: Existe atipia celular y mitosis.
- Grado 4: En este caso hay presencia de necrosis en empalizada y proliferación endovascular (típico del GBM), y presentan mayor tendencia a infiltrar tejidos circundantes, cruzando la línea media y afectar al cerebro contralateral.

b) Meningiomas. Son los tumores primarios del SNC más comunes. Estos tumores son benignos y de crecimiento lento. Sin embargo, aproximadamente el 20 % de los meningiomas tienen un curso clínico menos favorable, con recurrencia local y/o progresión a un grado tumoral más alto con invasión cerebral, lo que plantea un desafío terapéutico significativo.⁹⁵

- Grado 1 o típico: más benigno y representa aproximadamente el 80% de todos los meningiomas.
- Grado 2 o atípico: Si existe invasión cerebral o 4-19 mitosis/campo o atipia celular.
- Grado 3 o anaplásico: Si existen >20 mitosis/campo. Es el más agresivo

ASPECTOS MOLECULARES

A) GLIOMAS

En los últimos años ha existido un gran avance en el conocimiento molecular de los tumores del SNC, sobre todo en el estudio de los gliomas. Este avance ha supuesto un cambio en el pronóstico de estos tumores, hasta el punto de que la actual clasificación de 2021 ha agregado parámetros moleculares como biomarcadores, siendo un método complementario e imprescindible al diagnóstico histológico.⁶

La presencia de mutación en el gen de la isocitrato hidrogenasa (IDH1 o IDH2 en función del codón mutado) y la codelección 1p19q clasifican a los gliomas difusos del adulto en tres tipos:

- Astrocitoma IDH mutado
- Oligodendroglioma IDH mutado y 1p19q codeleccionado
- Glioblastoma IDH wildtype

Ambos parámetros moleculares confieren a esta familia un mejor pronóstico, con supervivencias tras tratamiento combinado de radioquimioterapia que se duplican frente a pacientes sin la mutación. Esto se debe a que confieren quimiosensibilidad al impedir el desarrollo de microtúbulos tumorales, involucrados en la invasión cerebral.

Los astrocitomas difusos IDH mutados presentan también la mutación de ATRX, mientras que los oligodendrogliomas muestran la codelección 1p19q.

En cuanto a los astrocitomas difusos, la presencia de delección homocigótica de CDKN2A/B da como resultado un grado 4 de la OMS en el SNC, incluso en ausencia de proliferación microvascular o necrosis.

Por otro lado, para los tumores astrocíticos difusos tipo IDH wild-type (no mutado) la presencia de 1 o más de estos tres parámetros genéticos parece suficiente para asignar el grado más alto de la OMS: la mutación del promotor TERT, la amplificación del gen EGFR y la ganancia combinada del cromosoma 7 completo y la pérdida de todo el cromosoma 10 (+7/-10). Por lo tanto, cualquiera de estos criterios sirve para el diagnóstico de glioblastoma IDH wild-type.

La metilación del promotor del gen reparador de DNA O6-metilguanina-metiltransferasa (MGMT) da lugar a un silenciamiento epigenético de la proteína reparadora que se traduce en una mayor supervivencia en pacientes diagnosticados de glioblastoma que reciben agentes alquilantes junto con radioterapia.

El estudio de estas nuevas vías moleculares abre la puerta al desarrollo de tratamientos dirigidos y vacunas que pretenden mejorar las cifras de supervivencia de los pacientes.

B) MENINGIOMAS

La clasificación de tumores del SNC de la OMS de 2016 incorporó por primera vez características moleculares en la clasificación de los meningiomas. La clasificación de la OMS de 2021 conserva el meningioma como un solo tipo de tumor con 15 subtipos distintos, pero cambió a un sistema de clasificación dentro del tipo tumoral⁷. El grado tumoral ya no está definido por el subtipo de meningioma, los criterios para los meningiomas de grado 2 y grado 3 deben aplicarse independientemente del subtipo⁸.

Aunque los subtipos de meningioma y los grados de la OMS del SNC siguen basándose principalmente en criterios histológicos, la clasificación de la OMS de 2021 otorga especial importancia a los biomarcadores moleculares para su clasificación⁹.

En comparación con otros tumores sólidos, los meningiomas tienen pocas alteraciones genéticas recurrentes.¹⁰ El evento genético recurrente más común es la alteración del gen supresor del tumor neurofibromatosis-2 (NF2), que se observa en la mayoría de los meningiomas que ocurren tanto en el entorno de la neurofibromatosis tipo 2 como en aproximadamente el 60 % de los meningiomas esporádicos. Se asocia generalmente con la pérdida del cromosoma 22, lo que afecta al segundo alelo.¹¹ Las mutaciones adicionales cariotípicas aumentan en frecuencia con el grado de meningioma e incluyen la delección de 1p, 6q, 9p, 10, 14q y 18q.¹² Podemos encontrar meningiomas en otros síndromes como Li-Fraumeni, Gorlin, Von Hippel-Lindau, enfermedad de Cowden y MEN1

El estado mutacional se correlaciona no solo con fenotipos clínicos únicos, sino también con el pronóstico. Los cambios citogenéticos son más extensos en los grados 2 y 3¹³ y las alteraciones cariotípicas, especialmente la pérdida de 1p, se ha asociado con un comportamiento clínico más agresivos.¹⁴

Otras mutaciones genéticas que podríamos encontrar en los meningiomas son en los genes AKT1, KLF4, TRAF7, SMO, PIK3CA y ARN polimerasa II subunidad A (POLR2A), Proteína 1 asociada a BRCA (BAP1), y regulador dependiente de actina asociado a la matriz de la cromatina (SMARCE1),¹⁵ y una alteración de especial relevancia clínico-patológica es aquella que afecta al promotor del gen TERT y al CDKN2A que se observan con frecuencia en meningiomas de grado superior y constituyen un factor de riesgo fuerte e independiente de progresión y baja supervivencia. El meningioma anaplásico, grado 3, ahora se diagnostica incluso en ausencia de características histopatológicas anaplásicas si está presente una mutación del promotor TERT y/o una delección homocigótica de CDKN2A¹⁶.

Sin embargo, no se requieren biomarcadores moleculares para el diagnóstico si están presentes características histopatológicas definitivas de un subtipo de meningioma. Los biomarcadores moleculares establecidos en la clasificación de la OMS de 2021 tienen implicaciones importantes para el diseño y la interpretación de ensayos clínicos que investigan nuevas opciones terapéuticas en meningiomas debido a la presencia de múltiples alteraciones genéticas que impulsan nuevas terapias dirigidas.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Los síntomas más frecuentes en los tumores del SNC son la cefalea y las crisis convulsivas, que pueden estar acompañados por alteraciones cognitivas y/u otras alteraciones focales. En función de la localización, los síntomas focales se clasifican en:

- Lóbulo frontal: alteraciones en la personalidad y en el nivel de conciencia (demencia, afasia, astenia, apatía...)
- Lóbulo temporal: cambios en la memoria, crisis convulsivas, alteraciones en el lenguaje...
- Lóbulo parietal: afasia sensitiva, alteraciones sensitivas, alteraciones motoras.
- Lóbulo occipital: alteraciones visuales.
- Cerebelo: ataxia, dismetría, disdiacocinesia, nistagmus.
- Tálamo: alteraciones en la coordinación, alteraciones en el comportamiento, alteraciones sensitivas.
- Tronco del encéfalo: ataxia, alteraciones de los pares craneales, hemiparesia, disfunción autonómica...

DIAGNÓSTICO¹

- Tomografía computarizada (TC). En el diagnóstico inicial de sospecha, la TC se utiliza ante síntomas neurológicos pudiendo objetivar la presencia de una masa. En caso de contraindicación de RM, la TC con contraste puede proporcionarnos importante información.
- Resonancia magnética con contraste (RM). Es la prueba de imagen de elección de lesiones cerebrales tanto primarias como metastásicas.
- Estudio histológico. El diagnóstico definitivo se obtiene a través del resultado anatomopatológico de una muestra de tejido obtenida en la cirugía o, en su defecto, de una biopsia. En los pacientes en los que se lleva a cabo tratamiento quirúrgico debe realizarse una RM 24-48 horas tras la intervención para valorar el grado de resección quirúrgico.
- Otras pruebas. SPECT, PET, EEG, angiografía intraarterial.

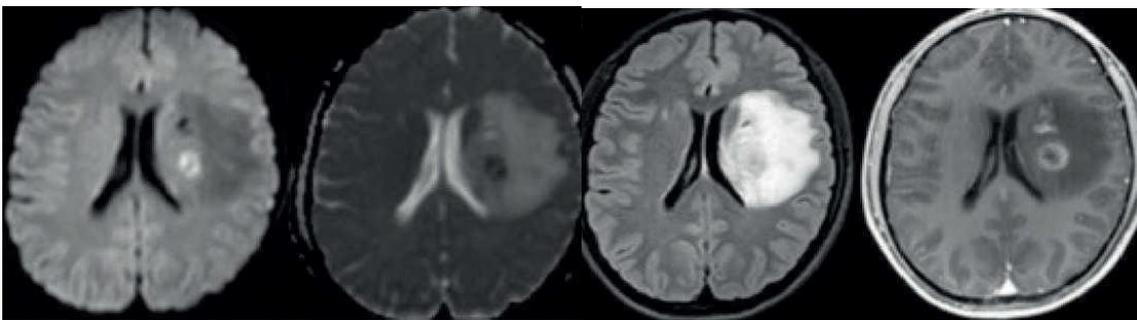


Figura 1: RM secuencias T2 Flair y T1-Gd, difusión y perfusión

La RM convencional, incluyendo secuencias T2, FLAIR, T1 antes y después de administrar gadolinio, en al menos un plano, es el método de elección para detectar un glioma, siendo imprescindible para la planificación del tratamiento tanto quirúrgico como radioterápico, aunque los diferentes subtipos de GBG son muy similares o indistinguibles. A pesar de la presencia de focos de realce tras gadolinio se ha asociado con un alto grado de malignidad, pueden observarse hasta en el 20% de los GBG.

Una masa hipointensa en T1 que no realza contraste e hiperintensa en T2/FLAIR corresponde con un glioma de bajo grado, sin embargo, los gliomas de alto grado y las metástasis captan contraste, de manera más heterogénea los primeros. Las secuencias T2/FLAIR nos ayudan a distinguir el edema peritumoral de la lesión. Una masa dural que realza tras contraste de forma homogénea y presenta cola dural suele corresponder a un meningioma.

Técnicas de RM como la difusión, perfusión, espectroscopia, tractografía o RM funcional, complementan la información anatómica y asisten en la planificación quirúrgica.

La RM perfusión permite cuantificar el flujo sanguíneo cerebral que se encuentra aumentado en tumores, aumentando el gradiente, asimismo en tumores de alto grado. La RM difusión permite cuantificar el coeficiente de movimiento de moléculas de agua a través de los tejidos que es más elevado en tumores que en tejido cerebral normal.

La RM con espectroscopia nos ayuda a evaluar las características lesionales a través de la captación en picos de NAA, colina, creatina. En los gliomas se objetiva una elevación del pico de la colina (algo menor en los de bajo grado) y un pico de NAA bajo o ausente, y en el caso de glioblastoma, debido a la presencia de necrosis se observan además picos de lípidos y lactato. En los meningioma podemos objetivar colina muy elevada sin NAA y es característica la presencia de un pico de alanina. La espectroscopia también sirve como diagnóstico diferencial entre recurrencia/progresión y necrosis. El descenso de picos de NAA y colina, y la presencia de lípidos y lactato en el espectro, sugiere necrosis mientras un aumento significativo en la colina asociado a una disminución del NAA en el tiempo, es decir, el aumento de la relación colina/NAA, es un indicador sensible de recurrencia.

La RM funcional es de ayuda principalmente en intervenciones neuroquirúrgicas ya que permite planificar resección en zonas de áreas elocuentes.

El SPECT permite cuantificar el flujo cerebral mediante la infusión de un radioisótopo que se fija al tejido cerebral de forma proporcional al flujo sanguíneo, que en caso de los tumores se encuentra aumentado. La angiografía intraarterial puede ayudar también a planificar la cirugía. La PET con aminoácidos puede definir focos metabólicos calientes para dirigir la biopsia y también sirve para diferenciar progresión tumoral de daño causado por radioterapia. Estudios de líquido espinal no tienen un papel definido y el EEG puede ser útil para monitorizar la epilepsia frecuentemente asociada a estos tumores.

TRATAMIENTO

A) GLIOMAS DE BAJO GRADO

- Cirugía: El primer tratamiento que debe valorarse es realizar una cirugía con la mayor resección posible de una forma segura, siempre buscando mejorar o al menos preservar la función neurológica del paciente. A mayor grado de resección mayor supervivencia global y mayor supervivencia libre de progresión. Además, asegura el diagnóstico histológico y molecular, reduce el efecto masa y favorece el control de las convulsiones.

Tras la cirugía hay que valorar la indicación de tratamiento adyuvante. En el año 2002 se publicaron los factores pronósticos de Pignatti¹⁷ que clasificaban a los pacientes en dos grupos: bajo y alto riesgo. Los factores de mal pronóstico eran los siguientes: ≥ 40 años, tumor ≥ 6 cm, tumor que cruza la línea media, histología astrocitaria y tener déficit neurológico al diagnóstico. Los pacientes con 0-2 factores se consideraban de bajo riesgo con media de supervivencia de 7.8 años y los pacientes con 3-5 factores se clasificaban como alto riesgo con media de supervivencia de 3.6 años. En un estudio posterior RTOG 98024 se clasifica para los pacientes en alto riesgo teniendo en cuenta únicamente edad y grado de resección.

Por tanto, son pacientes de alto riesgo aquellos con resección subtotal o con 40 años o más independientemente del grado de resección. A la hora de decidir si un paciente precisa o no un tratamiento adyuvante tras resección de un glioma de bajo grado hay que tener en cuenta tanto los factores pronósticos anteriormente descritos como la nueva clasificación molecular (son de peor pronóstico los pacientes con IDH wildtype y sin codelección 1p19q).

- Radioterapia adyuvante. Su objetivo es mejorar el control y supervivencia. La Radioterapia (RT) aumenta la supervivencia libre de progresión, independientemente de la extensión de la resección.

En el estudio EORTC 228455 se analizaron 314 pacientes con diagnóstico de glioma de bajo grado. Se comparó administrar el tratamiento de radioterapia inmediatamente (dosis 54 Gy a 1.8 Gy/fracción) tras cirugía o retrasarlo hasta el momento de progresión clínica o radiológica. La radioterapia inmediata demostró beneficio en supervivencia libre de progresión (5.3 años vs 3.4 años con $p < 0.0001$) pero sin mejoría en la supervivencia global (7.4 años vs 7.2 años). Según este estudio se recomienda no realizar tratamiento en pacientes jóvenes (< 40 años) a los que se les ha realizado una buena resección quirúrgica para evitar toxicidad¹⁸.

En el estudio EORTC 228446 se ha evaluado la dosis óptima de radioterapia, siendo ésta 50.4-54 Gy a 1.8 Gy/fracción. La escalada de dosis no demostró mejoría en supervivencia y si mayor toxicidad¹⁹.

- Quimioterapia adyuvante. En el estudio fase 3 EORTC 22033-26033 se comparó en 477 pacientes el tratamiento con radioterapia (dosis 50.4 Gy) vs temozolamida en pacientes con gliomas de bajo grado de alto riesgo. No hubo diferencias significativas en supervivencia libre de progresión (46 meses si radioterapia vs 39 meses si temozolomida). Al analizar por subgrupos se encontró mejor supervivencia libre de progresión a favor de la radioterapia en pacientes con presencia de IDH mutado.
- Radioquimioterapia adyuvante. El estudio fase 3 RTOG 9802 comparó en 251 pacientes con gliomas de bajo grado de alto riesgo (≥ 40 años o resección subtotal) el tratamiento con radioterapia exclusiva (dosis 54 Gy) vs radioterapia seguida de 6 ciclos de PCV. Mejoró la supervivencia libre de progresión a 10 años a favor del tratamiento combinado (51% vs 21%) y también aumento en la supervivencia global (13.3 vs 7.8 años). La mejoría se observó en presencia de IDH mutado²⁰.

Por otro lado, en el estudio fase 2 RTOG 0424 se estudiaron 129 pacientes con gliomas de bajo grado de alto riesgo. Estos pacientes recibieron tratamiento con radioterapia (dosis 54 Gy) concurrente con temozolomida a dosis 75mg/m² seguido de 12 ciclos de temozolomida adyuvante. Los resultados se compararon con grupo histórico que sólo había recibido tratamiento con radioterapia. La supervivencia global a 3 años fue de 74% en tratamiento combinado vs 54% si radioterapia exclusiva. La supervivencia libre de progresión en 4 años fue de 59%. En un análisis secundario presentaban mejor respuesta los que tenían metilación MGMT²¹.

Por lo tanto, aunque las nitrosoureas ocupan el segundo lugar de elección en Europa, y los estudios existentes comparándolas con la TMZ son escasos, los datos disponibles sugieren una mayor eficacia de PCV sobre TMZ en GBG.

Dosis y volúmenes:

- GTV = Lecho quirúrgico + realce en T2/Flair o T1.
- CTV = GTV + 1-2 cm. No debe expandirse por fuera de barreras anatómicas (hueso, ventrículos, hoz, tienda del cerebelo).
- PTV = CTV + 0.3 a 0.5 cm.

Dosis: 50.4-54 Gy con un fraccionamiento 1.8-2 Gy/fracción.

Los órganos de riesgo que tenemos que considerar a la hora de elaborar la planificación de radioterapia incluyen el quiasma, nervios ópticos, retina, cristalino, tronco del encéfalo, hipófisis, cóclea e hipocampo. (Anexo1)

B) GLIOMAS DE ALTO GRADO

- Cirugía: Al igual que en los gliomas de bajo grado, la primera opción de tratamiento en la cirugía con la máxima resección posible, pero en algunos casos sólo será posible hacer una biopsia por encontrarse el tumor en un área en la que no es posible intervenir. El grado de resección quirúrgica se evalúa con una RM con y sin contraste a las 72h tras la cirugía.
- Radioterapia adyuvante. Tras la resección quirúrgica máxima, el tratamiento estándar es la radioterapia postoperatoria. La indicación de radioterapia postoperatoria quedó establecida en un estudio de 1978 realizado por Walker et al, en el que observaron que en los brazos que recibían radioterapia, la supervivencia se duplicaba respecto de no administrarla (36 vs 14 semanas).
- Radioquimioterapia adyuvante. El estudio que ha cambiado la práctica clínica y ha establecido el estándar actual de tratamiento fue el publicado el 2005 por Stupp et al²². En este estudio se incluyeron 573 pacientes diagnosticados de glioblastoma con < 70 años y buen PS (<2) y se aleatorizaron a recibir radioterapia postquirúrgica 60 Gy a 2 Gy/fracción versus el mismo tratamiento con temozolomida concurrente durante toda la irradiación (75mg/m²/día) seguido de 6 ciclos de temozolomida adyuvante, 150-200 mg/m²/día, 5 días al mes. Se demostró un aumento de supervivencia significativo (12,1 versus 14,6 meses) a los 12 meses, y una mayor tasa de supervivencia a 2 años (largos supervivientes) que aumentó del 10 al 24%, presentando un perfil de tolerancia aceptable.

Además, este esquema demostró mayor eficacia en pacientes que presentan metilación del gen promotor MGMT, según los resultados comunicados por Hegi et al.

En cuanto a los pacientes ancianos, debido a su limitado estado funcional y peor pronóstico, las estrategias se han dirigido en reducir el tiempo de tratamiento manteniendo la eficacia del mismo. Roa, et al. Aleatorizaron pacientes de 60 años o más con pobre PS (KPS<70) a recibir dosis de 60 Gy en 6 semanas versus 40 Gy en 3 semanas y no encontraron diferencias en supervivencia entre estos dos regímenes²³.

En pacientes diagnosticados de astrocitomas anaplásicos con buen PS, otra alternativa al protocolo de Stupp podría ser RT seguida de temozolomida adyuvante según los resultados del ensayo CATNON²⁴

En cuanto a los oligodendrogliomas de alto grado hay dos estudios que avalan el tratamiento con radioterapia y quimioterapia secuenciales:

- RTOG 9402: se aleatorizaron 291 pacientes a recibir radioterapia sola o seguida de 4 ciclos de PCV. Se administró hasta una dosis de 59.4 Gy a 1.8 Gy/fracción. La supervivencia mediana se duplicó con el esquema combinado, de 7,3 a 14,7 años. El estudio incluía tumores considerados oligodendrogliomas por criterios histológicos, pero no moleculares, y se vio que en pacientes sin codelección, no había diferencias en supervivencia²⁵.
- EORTC 26952: publicó resultados similares en 2013 de 368 pacientes con los dos mismos brazos que el estudio de la RTOG, encontrando una diferencia en supervivencia global, de 42,3 a 30,6 meses a favor del brazo de tratamiento combinado²⁶.
- Tratamiento con campo eléctrico alterno (TTF). En 2015 se aprobó el tratamiento con campo eléctrico alterno junto con la temozolomida para pacientes con glioblastomas, basándose en los resultados del ensayo clínico fase III EF-14. Este dispositivo médico portátil administra campos eléctricos alternos de baja intensidad para interrumpir la división celular. En el ensayo EF-14, se aleatorizaron 695 pacientes a recibir TMZ exclusiva o TMZ y terapia con campo eléctrico alterno, tras completar la RT estándar con TMZ diario. Se observó un aumento en la supervivencia libre de progresión (7,1 vs 4 meses) y en la supervivencia global (19.6 vs 16.6 meses)²⁷.

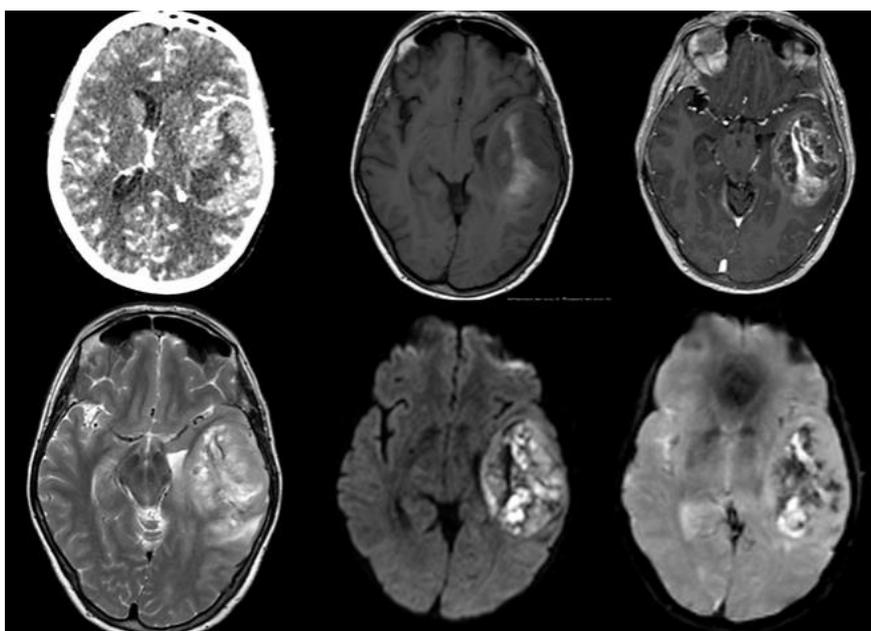


Figura 2: Glioblastoma, TC y RM.

Volúmenes:

- GTV: Incluye la cavidad quirúrgica más cualquier realce residual tumoral en secuencias T1 con contraste. Las guías de la RTOG incluyen edema perilesional como parte del GTV. Sin embargo, las de la EORTC adoptadas por la ESTRO no incluyen el edema, basándose en estudios de recaídas centrales, marginales o a distancia según se incluyesen o no el edema, que no encontraron diferencias significativas. En casos de glioblastoma secundario (IDH mutado) puede ser necesarios incluir áreas sin realce en T1 pero que se ven como una hiperintensidad en T2/FLAIR.
- CTV: GTV más 2 cm teniendo en cuenta ajustarnos a las barreras anatómica como cráneo (0 mm), ventrículos (5 mm), línea media (5 mm), tentorio cerebeloso (5 mm), vía visual/quiasma óptico y tronco del encéfalo (0 mm), siempre y cuando éstas no hayan sufrido una disrupción por el tumor o la extirpación.
- PTV: CTV más un margen de incertidumbre de 3-5 mm según la técnica realizada, el tipo de máscara, el empleo de IGRT...

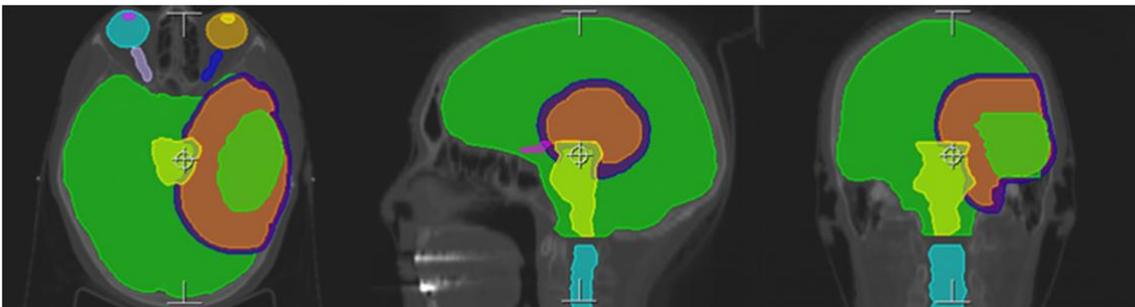


Figura 3. Volúmenes según ESTRO

Reirradiación en situación de recaída de glioma: las opciones terapéuticas en situación de recaída suelen ser escasas, con dificultad para conseguir resecciones tumorales completas y en muchas ocasiones con líneas de tratamiento sistémico casi agotadas. Es por ello por lo que debemos plantear la posibilidad de reirradiación realizando una adecuada selección de los pacientes según la edad (favorable menores de 50 años), la localización y el tamaño, y el tiempo transcurrido hasta la recaída desde la radioterapia previa (favorable si más de 1 año)²⁸

Se han comunicado resultados de reirradiación en el metaanálisis realizado por Kadmi et al en 2019 que incluye datos de 2095 pacientes procedentes de 50 estudios retrospectivos. A pesar de que el nivel de evidencia es bajo debido a la calidad de los estudios, se obtienen cifras a 6 meses de supervivencia global del 73% y de supervivencia libre de progresión del 43%, y a 12 meses supervivencia global de 36 % y supervivencia libre de progresión de 17%²⁹.

La dosis que podemos administrar, según la propuesta de Scoccianti con el cálculo de dosis sumatorio de EQ2, es de 12-15 Gy en dosis única para tumores

de menos de 12.5cc; 25 Gy en 5 fracciones para tumores de entre 12,5 y 35 cc; y 36 Gy en 20 fracciones para tumores de 35 a 50cc³⁰

El volumen de tratamiento incluye el tumor macroscópico en recaída visible por RM en T1, aunque existen estudios que exploran la utilidad de las pruebas de Medicina Nuclear en la correcta delimitación. Se propone margen de a CTV de 0.5mm según posibilidades de diseminación teniendo en cuenta barreras anatómicas³¹

Parece adecuado explorar esquemas con Temozolomida y con Bevacizumab, que han demostrado aumentar el control y en caso del bevacizumab, disminuir la incidencia de radionecrosis.

C) MENINGIOMAS.

Grado 1. Se tratan con cirugía y en algunos casos puede no ser necesario realizar tratamiento adicional. Sin embargo, si hay un riesgo de recurrencia o el tumor no se puede extirpar completamente o el paciente se niega a cirugía, pueden ser tratados con radioterapia³².

Grado 2 y 3. En meningiomas atípicos o anaplásicos, la indicación de inicio es la resección quirúrgica. En resección parcial con imposibilidad de reintervención, en recrecimiento de la lesión o en tumores grado III resecados, administraremos radioterapia adyuvante³³.

El volumen y dosis/fraccionamiento del tratamiento radioterápico depende del grado del tumor, su tamaño, ubicación, tratamientos previos y características clínicas del paciente.

- Fraccionamiento convencional:

Para los meningiomas de mayor tamaño a los que no es posible proporcionar un tratamiento mediante radiocirugía o SRS, debido a la imposibilidad de cumplimiento de dosis de tolerancia de órganos de riesgo (especialmente en lechos tumorales grandes), se puede utilizar un fraccionamiento convencional con radioterapia externa de haz conformado (IMRT) o de intensidad modulada (VMAT), que permiten minimizar la exposición a los tejidos sanos^{39,40}.

Los esquemas comúnmente utilizados son⁴⁰:

- Dosis total de 45-50.4 Gy en 25-28 fracciones en cercanos al quiasma óptico.
- Dosis total de 50.4-54 Gy en 28-30 fracciones en base cráneo/seno cavernoso.
- Dosis total de 54-59.4 Gy en 30-33 fracciones en recurrentes grado I.
- Dosis total de 59.4-66 Gy en 30-33 fracciones en los grados II y III

Los volúmenes de tratamiento en fraccionamiento convencional son¹⁷:

- GTV: en meningioma captante en RM T1 postcontraste. En lecho tumoral se debe incluir el lecho (que incluya el meningioma en RM prequirúrgica) + cualquier realce nodular residual en la RM postoperatoria.
- CTV: CTV = GTV en grado I, II. CTV = GTV + 0,5-1 cm en grado III.
- PTV: CTV + 0,3-0,5 cm, dependiendo del método de localización y la reproducibilidad.

- Radiocirugía y radioterapia estereotáctica fraccionada (SRS):

La decisión del fraccionamiento indicado en los meningiomas no depende del grado histológico, si no del tamaño y cumplimiento de tolerancia de tejidos sanos cercanos³⁴.

En los meningiomas de base de cráneo debemos valorar si son > 1.5-2 cm o si ocasionan compromiso de OAR por proximidad, se deberá valorar el hipofraccionamiento ³⁵. Asimismo, en meningiomas de vía óptica está indicado el tratamiento con esquemas hipofraccionados buscando distribuciones de dosis homogéneas dentro del PTV que contiene al nervio óptico. Realizaremos campimetría basal, 2 meses tras RT y luego como parte del seguimiento.

En cuanto a la dosis y el fraccionamiento, debemos tener en cuenta que en los grados 2 y 3 se administran dosis mayores que para meningiomas grado 1³⁶.

Los esquemas comúnmente utilizados^{37,38}:

- Dosis única de 13-16 Gy en grado 1, menores de 2-3cm o de 7.5cc
- Dosis única de 16-20 Gy en grado 2.
- Dosis única de 18-20 Gy o dosis total de 21-24 Gy en 3 fracciones en grado 3. El fraccionamiento en 3 sesiones es óptimo para volúmenes mayores > 3cm o que comprometan OAR.
- Dosis total de 25 Gy en 5 fracciones en meningiomas cercanos a vía óptica, base de cráneo, reirradiaciones, tumores grandes > 3cm cercanos a tronco.
- Dosis total de 21,5 Gy en 5 fracciones en tumores muy grandes que sobrepasan tolerancia de OAR.

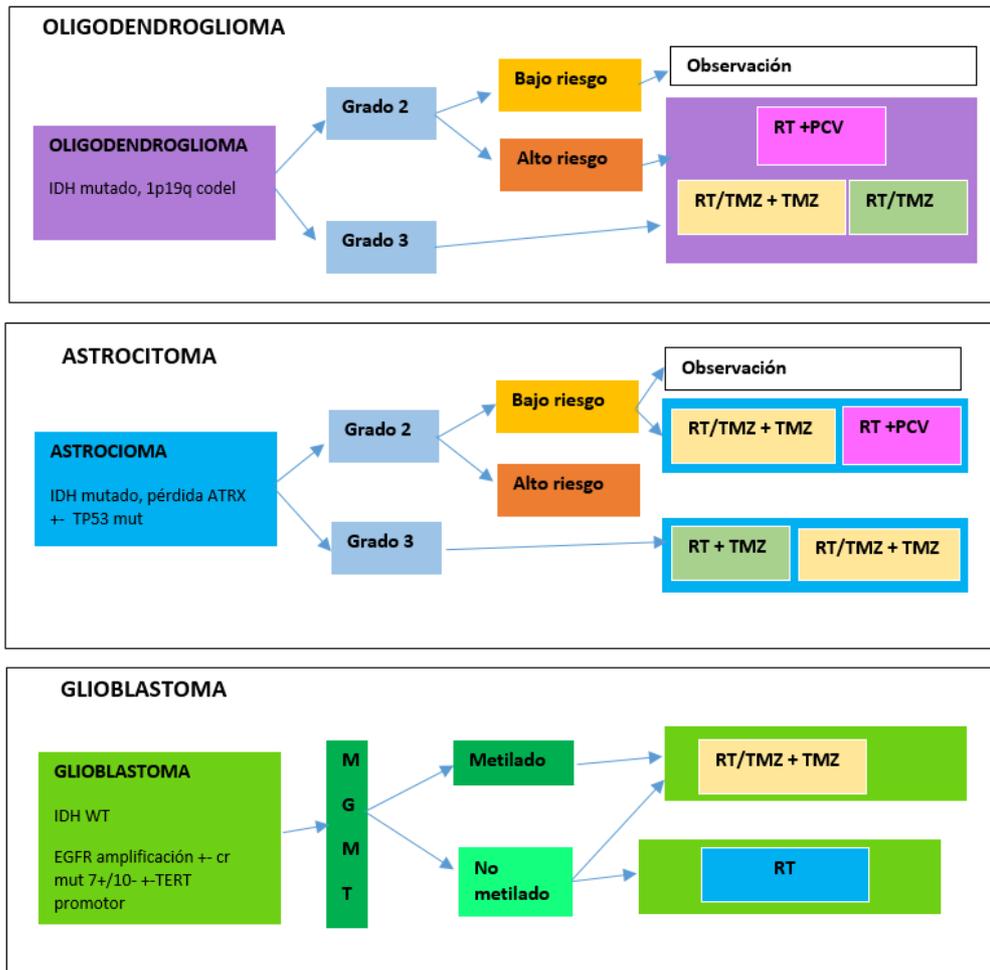
Los volúmenes en RC y SRS³⁹:

- GTV: meningioma o lecho tumoral, captante en T1 sin incluir edema.
- CTV: CTV=GTV +0-2mm según grado en lesión macroscópica. En lecho tumoral el CTV se delimita por la cavidad quirúrgica que

muestra cambios en la RM, principalmente la parte del lecho que corresponde a la zona de la lesión utilizando la RM previa añadiendo 0-2mm.

- PTV: PTV= CTV+0-2mm en lesión macroscópica y PTV= CTV+ 0-2mm en lecho tumoral. Considerar 0mm de margen en tronco, vía óptica y base de cráneo.

ESQUEMA DE INDICACIONES DE TRATAMIENTO



S
E
G
U
I
M
I
E
N
T
O

RM
3-6m < 5a
después
anual

ANEXO I

Tabla de dosis limitantes en órganos de riesgo.

Órgano	Fraccionamiento	Dosis máxima
Tronco	3D RC	≤54 Gy ≤12.5 Gy
Vía óptica	3D RC	≤55 Gy ≤10 Gy
Médula	3D RC	≤50 Gy ≤13 Gy
Parénquima	3D RC	≤60 Gy V12≤5-10 cc
Retina	3D	≤45 Gy
Cristalino	3D	≤10 Gy
Cóclea	3D RC	Dosis media≤45 Gy ≤14 Gy
Glándula lacrimal	3D	≤50 Gy V30≤40%
Hipocampo	3D RC	≤45 Gy ≤6 Gy V3≤20%
Hipófisis	3D	≤45 Gy

*Basado en recomendaciones del estudio QUANTEC³⁹

BIBLIOGRAFÍA

1. Weller M van der Bent M, Tonn JC, Stupp R, Preusser M, et al. European Association for Neuro-Oncology (EANO) guideline on the diagnosis and treatment of adult astrocytic and oligodendroglial gliomas. *Lancet Oncol* 2017;18(6): e315-29.
2. Sepúlveda-Sánchez JM, Muñoz Langa J, Arráez MA, Fuster J, Hernández Lain A, Reynes G, et al. SEOM clinical guideline of diagnosis and management of low-grade glioma (2017). *Clin Transl Oncol*. 2018;20(1):3-15.
3. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol*. 2016;131(6):803–20.
4. Vienne-Jumeau A, Tafani C, Ricard D. Environmental risk factors of primary brain tumors: A review. *Rev Neurol*. 2019;175(10):664-78.
5. McNeill KA. Epidemiology of Brain Tumors. *NeurolClin*, 34 (2016), pp. 981-998
6. David N. Louis, Arie Perry, Pieter Wesseling, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neurooncology* 2021; 23(8), 1231-1251.
7. Louis, D.N.; Perry, A.; Wesseling, P.; Brat, D.J.; Cree, I.A.; Figarella-Branger, D.; Hawkins, C.; Ng, H.K.; Pfister, S.M.; Reifenberger, G.; et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: A summary. *Neuro Oncol*. 2021, 23, 1231–1251. [CrossRef] [PubMed]

8. Rogers, L.; Barani, I.; Chamberlain, M.; Kaley, T.J.; McDermott, M.; Raizer, J.; Schiff, D.; Weber, D.C.; Wen, P.Y.; Vogelbaum, M.A. Meningiomas: Knowledge base, treatment outcomes, and uncertainties. A RANO review. *J. Neurosurg.* 2015, 122, 4–23. [CrossRef] [PubMed]
9. Sahm, F.; Schrimpf, D.; Stichel, D.; Jones, D.T.W.; Hielscher, T.; Schefzyk, S.; Okonechnikov, K.; Koelsche, C.; Reuss, D.E.; Capper, D.; et al. DNA methylation-based classification and grading system for meningioma: A multicentre, retrospective analysis. *Lancet Oncol.* 2017, 18, 682–694. [CrossRef]
10. Sahm, F.; Schrimpf, D.; Stichel, D.; Jones, D.T.W.; Hielscher, T.; Schefzyk, S.; Okonechnikov, K.; Koelsche, C.; Reuss, D.E.; Capper, D.; et al. DNA methylation-based classification and grading system for meningioma: A multicentre, retrospective analysis. *Lancet Oncol.* 2017, 18, 682–694. [CrossRef]
11. Goutagny S, Bah AB, Henin D, Parfait B, Grayeli AB, Sterkers O, et al. Long-term follow-up of 287 meningiomas in neurofibromatosis type 2 patients: clinical, radiological, and molecular features. *Neuro-Oncol* (2012) 14(8):1090–6. doi: 10.1093/neuonc/nos129.
12. Tang H, Zhu H, Wang X, Hua L, Li J, Xie Q, et al. KLF4 is a tumor suppressor in anaplastic meningioma stem-like cells and human meningiomas. *J Mol Cell Biol* (2017) 9(4):315–24. doi: 10.1093/jmcb/mjx023
13. Harmancı AS, Youngblood MW, Clark VE, Coşkun S, Henegariu O, Duran D, et al. Integrated genomic analyses of de novo pathways underlying atypical meningiomas. *Nat Commun* (2017) 8(1):14433. doi: 10.1038/ncomms1443
14. Driver J, Hoffman SE, Tavakol S, Woodward E, Maury EA, Bhave V, et al. A molecularly integrated grade for meningioma. *Neuro-Oncol.* (2021) 11:noab213. doi: 10.14791/btrt.2022.10.F-2747
15. Maas SLN, Stichel D, Hielscher T, Sievers P, Berghoff AS, Schrimpf D, et al. Integrated molecular-morphologic meningioma classification: A multicenter retrospective analysis, retrospectively and prospectively validated. *J Clin Oncol* (2021) 39(34):3839–52. doi: 10.1200/JCO.21.00784
16. Magill ST, Vasudevan HN, Seo K, Villanueva-Meyer JE, Choudhury A, John Liu S, et al. Multiplatform genomic profiling and magnetic resonance imaging identify mechanisms underlying intratumor heterogeneity in meningioma. *Nat Commun* (2020) 11(1):4803. doi: 10.1038/s41467-020-18582-7
17. De B et al. Long-term outcomes of adult medulloblastoma patients treated with radiotherapy. *J Neurooncol.* 2018 Jan;136(1):95-104.
18. Van den Bent MJ, Afra D, de Witte O, Ben Hassel M et al. Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomised trial. *Lancet Lond Engl.* 2005; 366(9490):985–90.
19. Shaw E, Arusell R, Scheithauer B et al. Prospective randomized trial of low- versus high-dose radiation therapy in adults with supratentorial low-grade glioma: initial report of a North Central Cancer Treatment Group/Radiation Therapy Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 2002;20(9):2267–76.

20. Buckner JC, Shaw EG, Pugh SL et al. Radiation plus Procarbazine, CCNU, and Vincristine in Low-Grade Glioma. *N Engl J Med*. 2016;374(14):1344–55.
21. Fisher BJ, Hu C, Macdonald DR et al. Phase 2 study of temozolomide-based chemoradiation therapy for high-risk lowgrade gliomas: preliminary results of Radiation Therapy Oncology Group 0424. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;91(3):497-504.
22. 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 randomized phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol* 2009;10(5):459-466.
23. Roa W, Kepka L, Kumar N, et al. International Atomic Energy Agency randomized phase III study of radiation therapy in elderly and/or frail patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol*. 2015;33(35): 4145-50.
24. Van den Bent MJ, Baumert B, Erridge SC et al. Interim results from de CATNON trial (EORTC study 26053- 22054) of treatment with concurrent and adjuvant temozolamide for 1p/19q non-co-deleted anaplastic glioma: a phase 3, randomized, open-label intergroup study. *Lancet*. 2017; 390:1 645-1653.
25. Cairncross G, Wang M, Shaw E et al. Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term results of RTOG 9402. *J Clin Oncol*. 2013 Jan 20; 31(3):337-43.
26. 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 Jan 20; 31(3):344-50.
27. Stupp R, Taillibert S, Kanner A, et al. Effect of tumor- treating fields plus maintenance temozolamide vs maintenance temozolamide alone on survival in patients with glioblastoma: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;318(23):2306-2316.
28. E. Combs, Lutz Edler, Renate Rausch, Thomas Welzel, Wolfgang Wick & Jürgen Debus (2013) Generation and validation of a prognostic score to predict outcome after re-irradiation of recurrent glioma, *Acta Oncologica*, 52:1, 147-152, DOI:10.3109/0284186X.2012.692882
29. Kadmi et al Re-rradiation for recurrent GBM: a systematic review and meta-analysis. *Journal of neurooncol* 2019.
30. Scoccianti S et al. Re-irradiation as salvage treatment in recurrent glioblastoma: A comprehensive literature review to provide practical answer to frequently asked questions. *Clinical reviews in oncology/hematology* 2018
31. Minitti et al. Current Status and recent advances in reirradiation of glioblastoma. - *Radiation oncology* 2021.
32. Cohen-Inbar O. et al. The Contemporary Role of Stereotactic Radiosurgery in the Treatment of Meningiomas. *Neurosurg Clin N Am* 27 (2016) 215–228
33. Pinzi V et al. Radiosurgery for intracranial meningiomas: A systematic review and meta-analysis. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 113 (2017) 122–134.

34. First-line Treatments for Imaging-diagnosed Intracranial Meningiomas. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 57, 627–633, 2017
35. Goldbrunner R et al. EANO guidelines for the diagnosis and treatment of meningiomas. *Lancet Oncol* 2016; 17: e383–91
36. Zhang M et al. CyberKnife Stereotactic Radiosurgery for Atypical and Malignant Meningiomas. *World Neurosurg.* (2016) 91:574-581.
37. Marchetti M et al. Multisession radiosurgery for perioptic meningiomas: medium-to-long term results from a CyberKnife cooperative study. *Journal of Neuro-Oncology* (2019) 143:597–604
38. Di Franco R et al. Radiosurgery and stereotactic radiotherapy with cyberknife system for meningioma treatment. *The Neuroradiology Journal* 0(00) 1–9
39. Scoccianti S, et al. Organs at risk in the brain and their dose-constraints in adults and in children: A radiation oncologist's guide for delineation in everyday practice. *Radiotherapy and Oncology* 114 (2015) 230–238.
40. Chung LK et al. Stereotactic radiosurgery versus fractionated stereotactic radiotherapy in benign meningioma. *Journal of Clinical Neuroscience* 2016. DOI 10.1016/j.jocn.2016.10.009