

I/180/91

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA

ESTUDIO PROSPECTIVO DE GLIOMAS SUPRATENTORIALES
DE ALTO Y BAJO GRADO DE MALIGNIDAD
EN MAYORES DE 15 AÑOS DE EDAD

Autor: DRA. SOFIA NIEVES M.
Residente IV Radioterapia
DR. JUAN CARLOS ARBELAEZ
Radioterapeuta - Oncólogo
DR. RAMON AMAYA
Instructor Radioterapia
Grupo Neurología - INC
Grupo de Radiodiagnóstico-INC

SANTA FE DE BOGOTA, D.C.
Agosto de 1991

TABLA DE CONTENIDO

INTRODUCCION

MATERIAL Y METODOS

RESULTADOS

DISCUSION

RESUMEN

BIBLIOGRAFIA

INTRODUCCION

Los gliomas malignos de los cuales el más común es el glioblastoma multiforme, tienen un curso rápidamente fatal con un 50% de mortalidad a los 6 meses y un 90% al año y medio. La cirugía radical, las técnicas anestésicas mejoradas, la terapia con esteroides, los agentes deshidratantes y la radioterapia son útiles en el manejo de la enfermedad, al menos desde el punto de vista de paleación. Una serie de estudios realizados por el grupo de estudios de tumores cerebrales comenzados en 1963 han demostrado la mejoría en la sobrevida de pacientes con esta enfermedad. La terapia multimodal que comprende cirugía, radioterapia y quimioterapia produce sobrevida promedio de un año y un 25-30% de pacientes sobreviven más de 18 meses. Mientras que esta cifra está considerablemente aumentada en relación con las anotadas anteriormente, la enfermedad permanece siendo incurable y es improbable que exista un adelanto fundamental en su tratamiento. Sin embargo, se continúa trabajando en la adición de modalidades terapéuticas para extender la sobrevida de esta enfermedad.

Los gliomas de mas bajo grado de malignidad comprenden el 8-10 % de los tumores cerebrales primarios en adultos y su tratamiento continúa siendo solo parcialmente satisfactorio. La efectividad del tratamiento subsecuente, especialmente la terapia de

radiación, no ha sido probada y preguntas tales como: ¿saber si se debe o no irradiar, cuando y cuanta cantidad de radioterapia? continua sin respuesta. Los gliomas de bajo grado pueden crecer lentamente durante años, pueden convertirse en gliomas malignos o pueden recurrir rápidamente. El efecto de la radioterapia en estos resultados no ha sido determinado. Algunos estudios retrospectivos recientes sugieren que la radioterapia puede ser efectiva, especialmente para los tumores resecados incompletamente (Leibel y col 1975; Marsa y col 1975), mientras que otros artículos son menos alentadores (Laws y col 1984; Piepmier 1987). El problema se ha incrementado en los últimos años porque se cuenta con la ayuda diagnóstica de la tomografía computarizada, y especialmente la imagen de resonancia magnética. Con estos exámenes se puede mostrar una lesión cuya apariencia radiológica es típica de un tumor cuyo curso clínico lento sugiere "glioma benigno". Preguntas sin contestar incluyen: Cuándo deben ser tratados estos pacientes? Se debe realizar una operación? Debe el paciente recibir radioterapia con o sin la cirugía, pero especialmente después de la cirugía?

Mientras que el principio es que el cáncer debe ser tratado tempranamente, también se aplica a los tumores cerebrales. El efecto de la radiación en el cerebro normal también se debe considerar en la evaluación de la terapia, especialmente en pacientes jóvenes con probabilidad de sobrevivir 3-5 años más.

Finalmente, el número relativamente pequeño de esta clase de pacientes hace difícil realizar estudios lo suficientemente grandes para contestar estas preguntas.

El diagnóstico en estos casos se ha confiado mucho en la escanografía y especialmente en la imagen de resonancia magnética en los últimos años. La terapia empieza casi siempre con la resección; a menudo se hace un gran intento para remover el tumor completamente, pero por lo menos se hace una biopsia. Los datos de Laws indican una asociación de sobrevida prolongada con la resección completa; igualmente fué buena la sobrevida a 5 años para la cirugía radical subtotal, pero no para la biopsia o para la resección subtotal; es de anotar que la sobrevida en los pacientes que recibieron dosis de más de 4.000 cGy fué generalmente mejor que para aquellos que recibieron dosis menores. Los datos de Piepmeier muestran un curso relacionando una sobrevida más larga a una cirugía más extensa, pero el curso no fué estadísticamente significativo. La radioterapia (que fué mas uniforme que la reportada por Laws) no agregó sobrevida. Sin embargo, un estudio retrospectivo reciente de radioterapia en gliomas de bajo grado indicó que la sobrevida en los pacientes sometidos a resección completa, no fué mejorada por la radioterapia, este estudio incluyó pacientes con astrocitomas cerebelosos, lo mismo que un número de niños y por ende no puede reflejar con precisión la historia natural de la enfermedad en

adultos.

Las discrepancias entre los estudios retrospectivos donde el beneficio de la radiopterapia no se ha demostrado, aún en pacientes cuyos tumores no fueron completamente resecaados, se hace énfasis en la necesidad de un estudio prospectivo para investigar sólo esta pregunta: cuando los pacientes con Gliomas de Bajo Grado de malignidad que se sometieron a resección quirúrgica deben recibir radioterapia post operatoria?. La pregunta es especialmente importante hoy en día cuando se hacen diagnósticos tempranos y a sabiendas que dosis más altas de radioterapia son más efectivas para destruir células tumorales.

El oligodendroglioma es el tercer glioma más común después del astrocitoma y el glioblastoma, comprende el 5 % de todos los tumores cerebrales. Las manifestaciones clínicas más comunes son las convulsiones y las cefaleas. La proliferación neoplásica de oligodendrocitos y el crecimiento de los oligodendrogliomas solían ser considerados, y asociados con una larga historia natural. Sin embargo, datos recientes indican que este tumor tiene un pronóstico menos favorable de lo que se pensaba. Mork y Col. en 1985 revisaron 208 casos, todos cerebrales y la mayoría afectaba el lóbulo frontal. La edad media es de 47 años, la duración media de la enfermedad a partir del comienzo de los síntomas hasta la muerte fué de 14 meses. En pacientes con oligodendrogliomas tratados quirúrgicamente, el tiempo promedio

de sobrevida a partir del inicio de los síntomas fué de 74 meses, pero el tiempo medio de sobrevida al postoperatorio fué solamente de 35 meses.

Hay controversia acerca del papel de la radioterapia en el tratamiento del oligodendroglioma. Lindergard y col.(1987) revisan el tratamiento de 179 pacientes con oligodendrogliomas y encontraron que los 108 pacientes irradiados tenían una mejor mediana de sobrevida postoperatoria (38 meses) que la que tuvieron los 62 pacientes que no recibieron radioterapia.

La edad parece ser importante para el pronóstico en los astrocitomas de bajo grado. Los pacientes menores de 40 años responden mejor que aquellos mayores de 40 años.

La cirugía de tumor cerebral tiene los siguientes objetivos:

1. Realizar el diagnóstico.
2. Realizar terapias citoreductoras.
3. Tratar síntomas. Con frecuencia se pueden mejorar los signos y síntomas retirando el tumor y ejecutando el procedimiento de derivación.
4. Proporcionar tiempo para permitir la realización de otra terapia, cuando un tumor no puede ser curado por medio de la resección quirúrgica, como en el caso de los tumores

intraxiales, neuroectodérmicos; la resección parcial, con frecuencia prolonga la vida de manera suficiente para que el paciente reciba radioterapia y quimioterapia adyuvante.

5. Alterar la cinética del tumor. Si se reduce la masa tumoral las células latentes entran a una fase de crecimiento que las hace más sensibles a la radiación y a la quimioterapia.

Aún cuando la radioterapia se ha utilizado para tratar gliomas durante aproximadamente 40 años, su valor no fué demostrado hasta la realización de los estudios BTOG 6 (01 y 72-01) los cuales se puso de presente de manera estadística que existían diferencias significativas de mayor sobrevida en pacientes tratados con fracciones diarias convencionales de radioterapia hasta una dosis total de 2.000 cGy suministrados a todo el cerebro.

El protocolo de la BTOG (80-01) fué comenzando con una dosis standard de radioterapia a todo el cerebro de 6.020 cGy para todos los pacientes. Sin embargo la evidencia que se está acumulando sugiere que los pacientes que sobrevivieron 3 años o más después de la cirugía tuvieron una incidencia aumentada de daño a cerebro, presumiblemente relacionada con la radioterapia con o sin quimioterapia, tales pacientes pueden mostrar reducción del estado mental, ventrículos aumentados de tamaño y surcos con hipodensidad de la materia blanca según lo demuestra la tomografía computarizada y la evidencia post-mortem de atrofia

cerebral. En este momento no es claro que porcentaje de pacientes originalmente tratados con radioterapia vigorosa, en última instancia desarrollaron daño al cerebro. Puede ser posible reducir o eliminar el daño cerebral por medio de una irradiación más focal. Un reporte reciente sugiere por ejemplo que los gliomas más malignos recurren a los 2 cms del margen del tumor originalmente definido por la escanografía. Teniendo esto en cuenta el BTOG altera su protocolo 80-01 después de la entrada de 250 pacientes, de tal manera que la mitad de los pacientes restantes son designados aleatoriamente para recibir radioterapia cerebral total como se venía efectuando previamente y la otra mitad recibió 4.300 cGy a todo el cerebro seguido por un refuerzo en cono de 1720 cGy hasta un área de 2 cms alrededor del tumor según puede definirse por la escanografía.

El estudio BTOG 69-01 demostró una mejoría modesta en la sobrevida a largo término, por ejemplo 18 meses, de pacientes que recibieron BCNU y radioterapia en comparación con aquellos que recibieron radioterapia sola; estudios más recientes demostraron un incremento estadístico en la supervivencia total de tales pacientes. La supervivencia promedio para radioterapia se ha aproximado a 36 semanas. Con la adición de BCNU la supervivencia aumenta hasta 50 semanas.

Las hormonas corticosteroides regularmente se usan para tratar el edema cerebral en pacientes que tienen glioma. Para evaluar la eficacia de esta droga el protocolo del BTOG 75-01 colocó una

cuarta parte de los pacientes en una división del estudio, quienes recibieron altas dosis de metilprednisolona (400 mg/m² por día, por siete días cada cuatro semanas). Y otro grupo adicional de pacientes fueron designados para recibir una alta dosis de metil-prednisolona más BCNU. Los pacientes quienes recibieron corticosteroides en altas dosis no sobrevivieron mas tiempo que aquellos tratados solamente con BCNU. Este estudio no fué capaz de demostrar que los corticosteroides son quimioterapéuticos y de esta manera establece una relación para permitir el uso de esteroides en pacientes en quienes están siendo sometidos a quimioterapia con agentes nuevos o experimentales sin riesgo de que los resultados puedan ser confundidos por el uso de corticosteroides.

El propósito de este estudio prospectivo aleatorio programado es investigar a pacientes con Gliomas de Alto y Bajo grado de malignidad confirmados por patología y de localización supratentorial en mayores de 15 años y la eficacia de tratamiento por medio de:

1. Cirugía completa, cirugía parcial radioterapia holoencefálica
2. Cirugía completa, cirugía parcial radioterapia cono
3. Biopsia, radioterapia holoencefálica.
4. Biopsia, radioterapia cono.

Los Objetivos son:

Comparar el efecto de la sobrevida de la terapia de irradiación suministrada inmediatamente después del diagnóstico patológico en pacientes adultos con gliomas supratentoriales de bajo y alto grado de malignidad.

Comparar la calidad de sobrevida en los pacientes que recibieron radioterapia holoencefálica versus cono, en tumores de alto y bajo grado de malignidad.

Comparar la sobrevida de los pacientes que recibieron cirugía completa más radioterapia versus biopsia mas radioterapia.

MATERIAL Y METODOS

Este es un estudio prospectivo a 5 años de pacientes mayores de 15 años con diagnóstico de Gliomas Supratentoriales de Alto y Bajo Grado de Malignidad. Todos los pacientes fueron remitidos al Instituto Nacional de Cancerología después de haberseles realizado tratamiento quirúrgico. El tratamiento complementario con radioterapia fué administrado durante un año Marzo 21 de 1990 a Marzo 30 de 1991.

Todos los pacientes en su historia clínica tienen una hoja que los identifica como escogidos para este protocolo en donde se evalúa edad, sexo, tipo de tratamiento quirúrgico, Escala Funcional (Karnofsky), dosis de radioterapia y tiempo en que realizo este tratamiento.

CRITERIOS PARA ELECCION DE PACIENTES

1. Pacientes con diagnóstico de Gliomas Supratentoriales de Alto y Bajo Grado de Malignidad que incluyen:
 - Astrocitoma Anaplásico Maligno
 - Oligodendroglioma Anaplásico

- Glioma Mixto Maligno
- Glioma maligno no clasificado
- Gliomas de bajo grado de malignidad

Este diagnóstico deberá ser confirmado por los Patólogos del Instituto Nacional de Cancerología

2. Pacientes mayores de 15 años de edad.
3. Pacientes con tratamiento quirúrgico previo en una sola oportunidad (Resección Total, Resección Parcial o biopsia).
4. El tiempo transcurrido entre el tratamiento quirúrgico y la iniciación de la radioterapia debe ser menor o igual a 45 días.
5. Estado funcional mayor o igual del 70% evaluado por la Escala de Karnofsky siendo hasta el momento la más evaluativa aunque es una apreciación subjetiva y será realizada por los Neurólogos del Instituto Nacional de Cancerología, de donde son enviados los pacientes a radioterapia y a donde se enviarán inmediatamente terminado el tratamiento y donde seguirán sus controles.

ESCALA DE ESTADO FUNCIONAL

Escala de KARNOSKY*		Grupo Oncológico Cooperativo del Este **		
ESTADO	DEFINICION	COMENTARIO	DEFINICION	ESTADO
%				
100	Normal sin evidencias de enfermedad normal.	Capaz de realizar actividad normal.	Actividad normal	0
90	Vida normal, escasos signos y síntomas			
80	Vida normal, escasos signos y síntomas de enfermedad.			
70	Incapaz de efectuar actividad normal, sólo cuidados personales			
60	Requiere ayuda ocasional para cuidados personales.	Incapaz de trabajar, capaz efectuar vida normal, en la casa.	Síntomas, se mantiene ambulatorio.	1
50	Requiere ayuda ocasional para cuidados personales.		En cama menos del 50% del tiempo.	2
40	Requiere cuidados especiales, incapacitado para atenderse.	En cama menos del 50% del tiempo.		3
30	Severamente incapacitado, hospitalización inminente.			
20	Muy enfermo, hospitalización indispensable.	Incapaz de atenderse, requiere hospitalización.	100% del tiempo en cama	4
10	Moribundo, enfermedad progresando rápidamente.			
0	Muerte			

* Karnosky et al.
Clinical Oncology; P. Rubin Ed.
American Cancer Society 1983

** Clasificación del ECOG

No fueron incluidos en el protocolo los siguientes pacientes:

1. Pacientes con segunda enfermedad maligna diferente a Cáncer de Piel no Melanoma o Carcinoma de Cérvix.
2. Paciente con una Craneotomía radioterapia o quimioterapia previas.
3. Paciente con otra enfermedad que le impida ser seleccionado para este protocolo (Ej.: Enfermedad Psiquiátrica Severa).
4. Rechazo del paciente o su familia al tratamiento.

REALIZACION DEL TRATAMIENTO CON RADIOTERAPIA

1. El paciente debe tener TAC preoperatorio y/o TAC postoperatorio.
2. El volumen tumoral y edema perilesional debe de terminarse con la ayuda del Radiólogo.
3. Se escogerá la técnica de tratamiento en forma aleatoria mediante una llamada telefónica al departamento de Estadística.

4. Dosis: Para Gliomas de Bajo Grado de Malignidad se utilizarán 5400 cGy y para Gliomas de Alto Grado de Malignidad se utilizarán 6400 cGy en fraccionamiento de 200 cGy/día durante 5 días a la semana. La duración del tratamiento para los Gliomas de Bajo Grado será de 7 a 8 semanas y para los de Alto Grado de 9 a 10 semanas.

5. Técnicas de tratamiento:

- Holoencefálica con reducción del campo al completar 4000 cGy.
- Cono durante todo el tratamiento.

El cono debe de terminarse evaluando extensión tumoral y dejando un margen de seguridad alrededor del volumen tumoral de 2 o 3 cms.

BAJO GRADO	Resección Completa	Holoencefálica
5.400 cGy		4.000/200 cGy
ALTO GRADO	Resección Parcial	Cono (3 cms)
6.400 cGy		
BAJO GRADO	Biopsia	Holoencefálica
5.400 cGy		4.000/200 cGy
ALTO GRADO		Cono (3 cms)
6.400 cGy		

6. El inicio de tratamiento debe ser durante los primeros 45 días post-cirugía.
7. Se evaluará tolerancia y respuesta al tratamiento al completar 4000 cGy con ambas técnicas de tratamiento.
8. La energía utilizada será de 1.25 Mev y 6 Mev.
9. Se diseñará un soporte de yeso individual para cada paciente con el fin de reproducir diariamente el campo e inmovilizar al paciente.
10. Durante el tratamiento todos los pacientes recibirán terapia con esteroides.
11. Requisitos hematológicos para radioterapia:
 - Cuadro hemático.
 - Glicemia.
 - Recuento de plaquetas.

VIOLACIONES DEL PROTOCOLO

- Iniciar el tratamiento con radioterapia después de 45 días

post cirugía.

- Suspender el tratamiento en el intervalo del control (4.000 cGy) por más de 7 días.
- Pacientes con más de una craneotomía.
- Cuando el tratamiento sea cono y este sea tan grande como un holoencefálico.
- Cuando hay diagnóstico patológico incorrecto. Es decir que la revisión histológica de placas o cortes de parafina no confirmen el diagnóstico.
- Los pacientes con violaciones de protocolo de todas formas deben ser seguidos y reportados.

FALLA DEL TRATAMIENTO

- Si existe evidencia de deterioro en la condición de un paciente, el paciente debe ser evaluado para determinar la progresión de la enfermedad (falla del tratamiento), esta evaluación debe incluir una tomografía, clasificación del estado funcional y estimación neurológica. La terapia esteroidea no debe ser iniciada ó alterada hasta que se haya completado la

evaluación, a menos que el estado del paciente lo esté amenazando. La falla del tratamiento debida a la progresión de la enfermedad o a la recurrencia será determinada como un punto final adicional a este estudio por medio de los criterios especificados en la sección 12.2, sin embargo la supervivencia seguirá siendo el punto final primario utilizado para las comparaciones de tratamiento.

- Criterios para la falla del tratamiento debido a la progresión de la enfermedad:

- Para definir la falla del tratamiento tan precisamente como sea posible, uno de los dos criterios anotados abajo deben ser llenados y también deben ser documentados cuidadosamente.

- Un incremento en el tamaño tumoral como se ve en la tomografía axial computarizada (mayor del 50 % de crecimiento en el tamaño de plano LxW del tumor sin edema) siendo comparada con la escanografía de línea de base, será considerada como evidencia de falla de tratamiento aún si no existe hallazgo neurológico o deterioro claro. La tomografía de referencia o línea de base hace referencia al TAC tomado postoperatoriamente. Es esencial que todos los cortes de la tomografía que son utilizados para comparación estén en los mismos planos de la tomografía de línea de base. Si la tomografía de línea de base es negativa, sin evidencia de tumor, entonces la aparición de un tumor en los TAC subsecuentes es considerada como falla de tratamiento.

- El deterioro progresivo representado por una enfermedad relacionada con la disminución del estado funcional de 30 puntos o más será considerado como una evidencia de falla de tratamiento sin tener en cuenta el resultado de la tomografía tomada en ese momento. El estudio de ejecución de referencia será el que se ha tomado durante el periodo de evaluación inmediatamente después de la terminación de la radioterapia; o el tomado en el control anterior.

- La combinación de un tumor relacionado con una disminución en el estado funcional de 20 puntos mas un incremento en el tamaño tumoral en una tomografía con medio de contraste de más del 25% pero menor del 50% en el tamaño planal será considerada evidencia de falla del tratamiento.

- Los pacientes que fallecen por su enfermedad rápidamente y sin reunir los criterios anteriores para determinar falla de tratamiento tendrán la fecha de muerte como punto final.

- Después de que el paciente es declarado en falla del tratamiento el radioterapeuta a cargo tiene varias opciones:

1- El paciente puede continuar el régimen de tratamiento asignado.

2- Puede darse al paciente solo tratamiento de apoyo con

terapia antineoplásica adicional.

3- El paciente puede ser tratado por medio de cualquier protocolo de tumores cerebrales existentes en el I.N.C.

4- El paciente puede ser sometido a reoperación y luego a tratamiento de acuerdo al grupo de trabajo. Sin tener en cuenta que opción se escoja, la información sobre el paciente debe continuar siendo sometida regularmente a los formularios de reporte 3.

SEGUIMIENTO

Los pacientes tendrán controles a partir del primer mes después de haber terminado tratamiento con radioterapia se ordenará un TAC de Cráneo entre los 60 y 90 días post-tratamiento. Los controles durante el primero trimestres serán mensuales y posteriormente cada 3 meses los dos primeros años, luego se haran cada 6 meses hasta completar los cinco (5) años.

CONSIDERACIONES ESTADISTICAS

- Este estudio prospectivo programado de cuatro partes que será analizado por el servicio de Estadística de I.N.C. tendrá como punto final principal el ser utilizado para la comparación de los grupos de tratamiento en la supervivencia desde el momento del inicio de dichos tratamientos. Las dos principales preguntas

a ser resueltas son: ¿Cuál es la técnica y dosis de tratamiento para los gliomas supratentoriales de alto y bajo grado de malignidad ideal para incrementar la supervivencia? y ¿Qué tipo de cirugía previa al tratamiento con radioterapia influye en la supervivencia, y qué tanto?

RESULTADOS

En este informe se analizarán pacientes que fueron incluidos en el protocolo de Gliomas Supratentoriales de Alto y Bajo grado de malignidad en pacientes mayores de 15 años, durante el primer año de estudio.

De 21 de Marzo de 1990 a Marzo 30 de 1991 se eligieron 16 pacientes. (Trece hombres y 3 mujeres cuyas edades oscilaron entre 21 y 62 años, con un promedio de 35 años.

Histologicamente fueron clasificados así:

- GRADO I 0 pacientes
- GRADO II 10 pacientes
- GRADO III 4 pacientes
- GRADO IV 2 pacientes

Los pacientes se clasificaron de acuerdo con los parámetros histológicos (Clasificación de Kernohan) de nuestra Institución así:

Diez (10) pacientes con diagnóstico de Gliomas de Bajo Grado y 6 pacientes en Gliomas de Alto Grado de Malignidad.

El estado funcional de Karnofsky fué igual o mayor de 70% en todos los pacientes escogidos antes de iniciar el tratamiento con radioterapia. De los 16 pacientes incluidos en el protocolo su Estado funcional fué:

-	3	obtuvieron	70%	-	Karnofsky
-	4	Obtuvieron	80%	-	Karnofsky
-	3	obtuvieron	90%	-	Karnofsky
-	6	obtuvieron	100%	-	Karnofsky

Todos los pacientes fueron tratados quirúrgicamente antes de iniciar la radioterapia. Estos pacientes fueron remitidos de varios centros hospitalarios de la ciudad con resumen de historia clínica y el siguiente tipo de cirugía:

-	LOBECTOMIA TOTAL	3	pacientes
-	LOBECTOMIA TOTAL AMPLIADA	2	pacientes
-	RESECCION PARCIAL SUBTOTAL	8	pacientes
-	EXTIRPACION TUMORAL	2	pacientes
-	RESECCION BIOPSIA	1	paciente
	T O T A L	16	pacientes

- RESECCIONES COMPLETAS	7	pacientes
- RESECCION PARCIAL	8	pacientes
- EXTIRPACION Y BIOPSIA	1	paciente

Dos pacientes tuvieron dos Craneotomías previas a la radioterapia y tratamiento todos los pacientes iniciaron la radioterapia dentro de los primeros 45 días posteriores a la cirugía a excepción de tres pacientes que no llenaron este requisito y el lapso entre la cirugía y el inicio de la radioterapia fué mayor de 45 días. La técnica de tratamiento escogida de manera aleatoria se realizo así:

En los tumores de Bajo grado 3 pacientes se trataron con técnica de cono y 7 pacientes con técnica holoencefálica y en los de alto grado de malignidad, 3 pacientes fueron tratados con técnica de cono y 3 pacientes con técnica holoencefálica. Los pacientes con sometidos con radioterapia, técnica holoencefálica.

Tanto la técnica de planeación como los campos utilizados se basaron en la medición de la extensión tumoral de acuerdo al TAC pre y post operatorio (no todos los pacientes tuvieron TAC post-operatorio). El área tumoral y el edema perilesional fueron delimitados a la ayuda del Radiólogo.

La técnica de campo holoencefálico incluye todo el cerebro. Y

cada tratamiento incluyó un molde de inmovilización individual para cada paciente aunque solo se pudo realizar en 9 pacientes.

Las dosis administradas fueron las acordadas en el protocolo: 5.400 cGy para los tumores de bajo grado y 6.400 cGy para los tumores de alto grado de malignidad.

Dos pacientes no cumplieron el tratamiento con esta dosis. Uno recibió 5.600 cGy y otro 6.600 cGy. Ambos abandonaron el tratamiento pero regresaron y pudieron completar la dosis mencionada. Las energías utilizadas fueron de 1.25 Mev y 6 Mev y la duración del tratamiento con radioterapia varió de 7 - 8 semanas para los gliomas de bajo grado y de 9 - 10 semanas para los Gliomas de Alto grado de malignidad, según la dosis utilizada.

Una paciente demoró 23 días entre los 4.000 cGy iniciales y el reinicio del tratamiento para completar la dosis programada. Y dos pacientes recibieron quimioterapia complementaria con nitrosureas (BCNU).

Todos los pacientes fueron evaluados por el departamento de Neurología en su estado funcional después del tratamiento con radioterapia excepto 1 paciente que no volvió a sus controles. Dos pacientes tuvieron Karnofsky menor 70% inicial (50% y 60%). Siete pacientes tuvieron Karnofsky mayor 10% comparado al que presentaban al inicio de la enfermedad y 6 pacientes tuvieron Karnofsky post radioterapia igual al inicial. Uno de estos

pacientes en control de Abril tenía Karnofsky de 40%. Dos pacientes fallecieron: Uno de ellos presento deterioro neurológico rápidamente progresivo y fallece a los 36 días de haber terminado la radioterapia y el otro fallece a los 8 meses de terminar el tratamiento programado con deterioro progresivo de su estado funcional.

En la evaluación con Tomografía Axial Computarizada, se le solicito solo a 5 pacientes, 3 pacientes a los 60 días y 2 pacientes a los 90 días todos los informes sin actividad expansiva.

VIOLACIONES DE PROTOCOLO

H.C. 250.896

Paciente con dos craneotomías e intervalo entre última craneotomía e iniciación de la radioterapia de 8 meses.

H.C. 258.435

Intervalo entre la craneotomía y el inicio de la radioterapia de 63 días.

H.C. 259.088

Abandona tratamiento por 3 meses. Dosis total 6.600

H.C. 259.740

Intervalo entre craneotomía y el inicio de radioterapia de 73 días. Dosis total 6.400

H.C. 260.034

Intervalo entre control a los 4000 cGy y reinicio de la radioterapia de 23 días.

H.C. 262.700

Abandona tratamiento a los 3.800 cGy y reinicia 26 días después dosis total de 5.600 cGy 5000 holoencefálicas y 600 cGy de sobredosis sobre campos reducidos.

H.C. 264.131

Paciente con dos craneotomías previas al inicio de la radioterapia.

DISCUSION

Los Gliomas de Alto Grado de Malignidad tienen una historia natural que lleva a 50% de los pacientes a la muerte dentro de los primeros 6 meses de su diagnóstico y al 90% en año y medio (1,3,4).

La terapia multimodal produce sobrevida promedio de 1 año y un 15% a 30% de los pacientes logran sobrevivir 18 meses. Estos datos han sido confirmados por estudios realizados por el grupo de estudio de Tumores Cerebrales desde 1963.

Los Gliomas de Bajo Grado de malignidad tienen una historia natural mucho más lenta. Definitivamente el tratamiento quirúrgico es lo más importante especialmente la resección total, algunos estudios retrospectivos sugieren que la radioterapia puede ser efectiva especialmente en tumores incompletamente resecaados (Liebel y Col - 1975; Marsa y Col - 1975) mientras que otros autores son menos alentadores. Se presenta este interrogante:

- ¿El paciente debe recibir radioterapia post-operatoria ?
- ¿Especialmente con cirugía incompleta ?

Laws concluye en su estudio Asociación de sobrevida prolongada con Resección completa pero no para biopsia o sección parcial, los pacientes que recibieron dosis post-operatoria de radioterapia mayor de 4000 cGy tuvieron mejor sobrevida comparados con los que recibieron dosis menores. (1,4,9,10)

Piepnier muestra sobrevida más larga relacionada con cirugía más extensa pero su estudio no fué estadísticamente significativo. La radioterapia no mejoró la sobrevida sin embargo un estudio retrospectivo reciente publicó que en los Gliomas de Bajo Grado la sobrevida no fué mejorada por la radioterapia a quienes se les realizó resección completa (este estudio incluyo astrocitomas cerebelosos y otros gliomas en niños).

Hay controversia en el papel de la radioterapia post-operatoria en el Oligodendroglioma.

Lindergard y col. en 1987 encontraron que los pacientes irradiados tuvieron mejor sobrevida (38 meses) que los pacientes no irradiados. (8) Además parece que la edad puede ser un factor pronóstico favorable a los menores de 40 años. (1,3,4)

La importancia del tratamiento con radioterapia fué demostrada por estudios del Brain Tumor Collective Group (BTCG). (72-01) donde se evidenció mejoría en la sobrevida en los pacientes que recibieron 2000 cGy suministrados a todo el cerebro. (1,3,4,16)

En el protocolo BTOG (80-01) se administró dosis de 6020 cGy a todo el cerebro y se evidenció que los pacientes que sobrevivieron 3 años o más a la cirugía presentaron incidencia aumentada de daño cerebral. Puede ser posible reducir esta complicación administrando la radioterapia en una forma localizada.

Un estudio reciente sugiere que los Gliomas más malignos recidivan en los 2 cms. perilesionales. (1,3,7)

Teniendo en cuenta esto el protocolo BTOG (80-01) modificó el margen de seguridad para administrar tratamiento con radioterapia.

El BTOG (60-01) mostró moderada mejoría en la supervivencia de pacientes que recibieron Nitrosourea (BCNU) y radioterapia comparandola con aquellos que recibieron radioterapia unicamente. (4,6,7)

La supervivencia promedio para radioterapia sea aproximado a 46 semanas, la adición del BCNU aumentó la supervivencia a 50 semanas. (6)

El estado funcional de los pacientes será evaluado por la escala de Karnofsky nos dá una evaluación subjetiva pero muy valiosa

de la calidad de vida que vive el paciente.

En este estudio prospectivo a 5 años se utilizarán para tratamiento de los gliomas de alto y bajo grado de malignidad dos técnicas diferentes de tratamiento una holoencefálica con refuerzo mediante un campo reducido dejando 3 cms. de margen de seguridad y la otra desde el inicio un campo reducido dejando el mismo margen. Se evaluará la ventaja del uno sobre el otro y además se comparará este tratamiento de acuerdo a las resecciones quirúrgicas hechas previamente. En el momento podemos concluir que de 16 pacientes dos pacientes han fallecido a la fecha 14 permanecen vivos, fueron evaluados post tratamiento en su estado funcional y encontramos que 2 pacientes tuvieron Karnofsky menor del inicial 7 pacientes tuvieron Karnofsky mayor al evaluado antes de iniciar la radioterapia y 6 pacientes mantuvieron su Karnofsky igual al inicial.

Solo fueron evaluados por TAC post-tratamiento 5 pacientes entre los 60 y 90 días posteriores sin evidencia de progresión de enfermedad. 7 Pacientes se excluyeron del protocolo por violaciones a este: pacientes con Craneotomías previas (2) al inicio de la radioterapia, intervalo entre la cirugía y el inicio de la radioterapia mayor de 45 días, abandono del tratamiento y demora en reiniciar el tratamiento cuando se hizo el control a los 4000 cGy los objetivos propuestos a 5 años de calidad de vida, ventaja de una técnica de tratamiento versus otra igual

que las dosis según el grado de malignidad y la influencia del tipo de resección quirúrgica previo al tratamiento en el momento no se ha podido evaluar pues solo se lleva un año del estudio.

RESUMEN

De Marzo 21 de 1990 a Marzo 30 de 1991 se incluyeron 16 pacientes en el protocolo de Gliomas Supratentoriales de Alto Grado de malignidad en mayores de 15 años 13 fueron hombres y 3 mujeres con edad promedio de 35 años. Histológicamente 10 estuvieron clasificados como Gliomas de Bajo Grado y 6 como Gliomas de Alto Grado de malignidad. Todos los pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente antes de iniciar la radioterapia 7 pacientes tuvieron resecciones completas, 8 parciales y a uno se le realizó extirpación biopsia. La técnica de tratamiento se escogió aleatoriamente las opciones fueron tratamiento holoencefálico con reducción a los 4000 cGy y tratamiento en forma de cono dejando 3 cms. de margen de seguridad alrededor del tumor. En los pacientes diagnosticados como Gliomas de Alto grado 3 recibieron tratamiento con técnica de cono y 7 con técnica holoencefálica. Las dosis administradas fueron 5400 cGy para pacientes con Gliomas de Bajo grado y 6400 cGy para los pacientes de Alto Grado. Todos los pacientes tuvieron Karnofsky preoperatorio mayor o igual al 70%. La evaluación inmediata al tratamiento fué hecha por los Neurólogos lo mismo que la inicial

y se encontró que 2 pacientes tuvieron Karnofsky menor al inicial 7 pacientes tuvieron Karnofsky mayor al inicial y 6 pacientes tuvieron Karnofsky igual al inicial. 2 pacientes han muerto 14 pacientes permanecen vivos a la fecha. Los objetivos iniciales propuestos de calidad de sobrevida a 5 años, comparación de un tratamiento con el otro, ventaja de una dosis sobre la otra e influencia del tipo de resección quirúrgica todavía no se pueden analizar por el tiempo que se lleva en el estudio.

BIBLIOGRAFIA

1. DEVITA Jr. Vicent T., HOLMANN Samuel, ROSENBERG Steven A. Cáncer: Principios y práctica de Oncología.
2. FLETCHER H. Gilbert. Textbook of Radiotherapy Central Nervous System. Jean Bouchard. Pag. 444.
3. PEREZ Carlos A. Principles and Practice of Radiation Oncology.
4. KORAN MC R.O., G.G.T. Thomas, GRAHAM T.I. Brain Tumors: Scientific Basis, Clinical Investigation and Current Therapy. Pag. 202. Londrés, Buttherwords.
5. ZIMMERMAN, H.M. Brain Tumors. Their Incidence and classification in Man and Their Experimental Production. Ann NY SCI. 159: 337 - 339/ 1969.
6. WALKER M.D., Green S.B., Byar D.P., et al. Randomized comparison of Radiotherapy and Nitrosoureas for the treatment of Malignant Gliomas After Surgery. New Eng J. Med. 303: 1323 / 1980.
7. GARCIA D., FULLING K., MURKS J.E. The value of Radiation in Addition to surgery for Astroцитomas of the Adult Cerebrum Cancer. 55: 919/1985.
8. CHIN H.W., HAZEL, J.J., Kim T.H., et al Oligodendrogliomas I.A. Clinical Study of cerebral Oligodendrogliomas. Cancer 45: 1458 /1980.
9. FAZEKAS, J.T., Treatment of grades I, II Astroцитomas: the Role et of Radiation therapy. To be Publ. Int. J. Radiat. Onc. Biol. Phis. 1977.
10. SHELINE G.E., Radiation Therapy of Primary Tumors. Semin. Oncol. 1975 2: 29-42.
11. M.R.C. Working Party A study of the effect of Misonidazole in Gliomas. B.R. J. Radiol. 1983; 56: 673-682
12. HOCHBERG F.H. Pruitt A. Assumptions in the Radiotherapy of Glioblastoma. Neurology 1980; 30 - 907 - 911.
13. GLANZMANN C., HOSRT W., SCHIESS K., et al: Considerations in the Radiation treatment of Intracranial Ependimoma Prognosis in 24 own cases and results in published series after different techniques of radiation treatment. Strahlentherapie 1980; 156: 97 - 101.

14. SALAZAR O.M., CASTRO-VITAH H., VANHUTTE P., et al: Improved Survival cases of Intracerebral Ependimoma after Radiation therapy. Late Report and Recommendations. J. Neurosurg. 1983; 59: 652 - 659.
15. CHANG C.H., HORTON J., SCHOENFELD, et al. Comparison of Postoperative Radiotherapy and Chemotherapy in the Multidisciplinary Management of Malignant Gliomas. A Joint Radiation Therapy Oncology and Eastern Cooperative Oncology Group Study. Cancer. 1983; 52: 997 - 1007.

Instituto Nacional de Cancerología



INC002466