
Factores pronósticos en los tumores cerebrales

Prognostic factors in brain tumours

F. Molina¹, E. Prujá², R. Vera¹, M. Marcos², M. Tejedor², J.J. Albistur¹

RESUMEN

Los tumores cerebrales primarios causan aproximadamente el 2% de las muertes por cáncer. A pesar de esta relativamente baja tasa de mortalidad, los tumores cerebrales causan un gran impacto emocional en el paciente y sus familiares por su particular historia natural, caracterizada por una tendencia casi universal en los gliomas de alto grado (los más frecuentes) a la recidiva local tras cirugía seguida de radioterapia (con o sin quimioterapia), y progresión clínica posterior con progresiva incapacitación del paciente hasta su muerte. Los gliomas malignos (glioblastoma multiforme, astrocitoma anaplásico, y oligodendroglioma anaplásico), son los tumores cerebrales más frecuentes del adulto (aparte de las metástasis cerebrales), y constituyen un reto para el oncólogo, ante la escasa mejoría en la supervivencia que consiguen la radioterapia y la quimioterapia complementarias. En este artículo revisamos los factores pronósticos más relevantes en los gliomas malignos, incidiendo de manera particular en los factores pronósticos moleculares, un área del conocimiento básico en creciente expansión, que en un futuro esperemos que no muy lejano puede ofrecer nuevas terapéuticas que cambien radicalmente el sombrío pronóstico de esta enfermedad.

Palabras clave: Tumores cerebrales. Glioma maligno. Factores pronósticos. Quimioterapia. Radioterapia.

ABSTRACT

Primary brain tumours cause approximately 2% of deaths from cancer. In spite of this relatively low mortality rate, cerebral tumours produce a great emotional impact on the patient and his family because of their particular natural history. It is characterised by an almost universal tendency of the high grade gliomas (the most frequent) to local relapse after surgery followed by radiotherapy (with or without chemotherapy), and the subsequent clinical progression with progressive disability of the patient until his death. The malignant gliomas (multiform glioblastoma, anaplastic astrocytoma and anaplastic oligodendroglioma) are the most frequent cerebral tumours in the adult (apart from cerebral metastasis), and constitute a challenge to the oncologist facing the scarce improvement in survival obtained by complementary radiotherapy and chemotherapy. In this article we review the most relevant prognostic factors in malignant gliomas, paying special attention to the molecular prognostic factors. This is a basic area of knowledge that is undergoing increasing expansion, which in the hopefully not too distant future might offer new therapeutic treatments that will radically change the grim prognosis of this disease.

Key words: Brain tumours. Malignant glioma. Prognostic factors. Chemotherapy. Radiotherapy.

ANALES Sis San Navarra 2001; 24 (Supl. 1): 63-72.

1. Sección de Oncología Médica.
2. Sección de Oncología Radioterápica. Servicio de Oncología y Radioterapia. Hospital de Navarra. Pamplona

Correspondencia:

Dr. Francisco Molina Rosillo
Servicio de Oncología y Radioterapia
Hospital de Navarra
Irunlarrea, 3
31008 Pamplona
E-mail:molinafr@airtel.net

INTRODUCCIÓN

Los gliomas malignos (GM) son los tumores cerebrales primarios más frecuentes del adulto. Los tres tipos histopatológicos más frecuentes son: el glioblastoma multiforme (GBM) el astrocitoma anaplásico (AA) y el oligodendroglioma anaplásico (OA) (Tabla 1). La incidencia de los tumores cerebrales (combinada con la de tumores raquídeos) depende de la edad, y oscila entre 2 y 19 casos por 100.000 hab/año, según las estadísticas de los EEUU, que son las más fiables. Existe un pico entre los 0 y 4 años de edad (3,1 casos por 100.000), luego la incidencia desciende a 1,8 casos por 100.000 entre los 15 y 24 años, y desde los 24 años un aumento progresivo de la incidencia que alcanza un *plateau* entre los 65 y 79 años de edad, con 17,9 a 18,7 casos por 100.000. La incidencia promedio de los GM es de unos 9 casos por 100.000, lo que se traduce en unos 15.000 casos nuevos diagnosticados cada año en ese país.

Tabla 1. Frecuencia de los tumores cerebrales primarios.

Tipo	Frecuencia (%)
Glioblastoma multiforme (grado IV-OMS)	30
Astrocitomas (grados I a III de la OMS)	20
Otros gliomas (ependimoma, oligodendroglioma, meduloblastoma)	7
Meningioma	18
Tumores de la vaina nerviosa (neurinoma)	9
Tumores de la glándula pituitaria	5
Otros	11

Los GM causan globalmente un 2% de las muertes por cáncer. Son los tumores más prevalentes en la infancia, y en niños de menos de 15 años constituyen la segunda causa de muerte por cáncer, tras las leucemias; en el grupo de edad entre los 15 y los 34 años, ocupan el tercer lugar. La tasa de mortalidad de los GM se aproxima a la de incidencia (en cifras absolutas, unas 12.000 muertes por año en los EE. UU), circunstancia que pone de relieve la gran agresividad de estos tumores.

Respecto de la localización anatómica, los tumores de la fosa posterior y de áreas paraselares son más frecuentes en la infancia y adultos jóvenes, mientras que en el adulto predominan los tumores supratentoriales. Los tumores cerebrales son más frecuentes en el varón, excepto en el caso de los meningiomas y los neurinomas.

Los GM se caracterizan por una historia natural particular, que les diferencia de la mayoría de neoplasias sólidas. Así, son tumores con una alta tasa de recidiva local tras tratamiento quirúrgico (habitualmente complementado con radioterapia y quimioterapia), con posterior progresión de la enfermedad a nivel local (lo que suele acompañar también de una progresión en el grado de malignidad de la lesión), lo que acaba causando la muerte del paciente; a diferencia de la mayoría de las neoplasias malignas avanzadas, los GM raramente metastatizan a distancia.

La utilización de factores pronósticos (FP) en Oncología es una práctica habitual y útil que permite adecuar el tratamiento al pronóstico de la enfermedad¹. Esto adquiere especial importancia en tumores caracterizados por una alta mortalidad, en los que las diversas modalidades terapéuticas utilizadas (cirugía, radioterapia, quimioterapia), tienen un impacto limitado en la supervivencia de los pacientes. Factores como la calidad de vida, y el deterioro en la misma que pueden causar estos tratamientos deben ser tenidos especialmente en cuenta en estos casos.

En este artículo revisaremos los factores pronósticos en los GM, desarrollando la discusión en tres apartados: FP relacionados con el tumor, FP relacionados con el paciente y FP relacionados con el tratamiento.

FACTORES PRONÓSTICOS RELACIONADOS CON EL TUMOR

Historia clásica

El término glioma hace referencia a los tumores derivados del tejido glial cerebral (astrocitos, oligodendrocitos y células ependimarias). Los astrocitomas infil-

trantes difusos son los tumores más comunes del SNC (60% de todos los tumores primarios). Estos tumores presentan un amplio espectro de hallazgos patológicos que hacen difícil su clasificación, así como una historia natural diferente según su grado de malignidad; así, algunas lesiones pueden evolucionar a lo largo de años, mientras que otras progresan rápidamente y causan la muerte del paciente en pocos meses. De ahí la importancia de clasificar correctamente estos tumores, para poder establecer un pronóstico adecuado, y decidir la mejor estrategia terapéutica.

Los astrocitomas difusos de alto grado de malignidad son tumores de pronóstico sombrío, con tendencia a la recidiva local tras tratamiento quirúrgico (con o sin radioterapia/quimioterapia posterior). Las recidivas suelen presentar un mayor grado de malignidad que sus lesiones precursoras. Los indicadores histológicos de anaplasia de los GM tal y como han sido definidos por Daumas-Duport² son: la atipia nuclear, el número de mitosis, la proliferación vascular y la presencia de necrosis. Estos criterios sirven para clasificar a los GM en cuatro grupos de creciente agresividad histológica y peor pronóstico, en la clasificación de St. Anne/Mayo. Por su parte, la OMS publicó en 1993 su clasificación de los GM³, basada en similares criterios histológicos. La equivalencia entre ambas clasificaciones se reseña en la tabla 2.

La supervivencia media de los pacientes con astrocitomas, según la clasificación de la OMS, es de 5 a 7 años para los

de grado I, de 2,5 a 3 años para el grado II, de 1,5 a 2 años para el grado III, y de 1 año o menos para el grado IV.

FACTORES PRONÓSTICOS MOLECULARES

Oncogenes

Los oncogenes son genes promotores de tumores; en las células normales se encuentran en forma de protooncogenes, y su expresión normal es fundamental para el control de la división y diferenciación celular; cuando estos protooncogenes resultan alterados se convierten en oncogenes. Los oncogenes actúan en la célula de forma dominante; o sea, basta la mutación de uno de los 2 alelos del gen para que se activen. Los oncogenes están implicados en dos procesos celulares básicos: la transducción de la señal mitogénica (factores de crecimiento y proteínas de transmisión de señales) y la transcripción génica (proteínas reguladoras de la transcripción del ADN). En los GM los factores de crecimiento y sus receptores juegan un papel fundamental en el proceso de carcinogénesis y serán objeto de especial comentario. Otros oncogenes están implicados en el proceso de carcinogénesis de los GM (gen *PAX 5*, las quinasas dependientes de ciclinas 4 (*CDK4*), y el gen *MDM2* (*Murine Double Minute*), pero una discusión detallada de los mismos escapa a los objetivos de esta revisión. Para una lectura más profunda sobre la materia remitimos al lector a la excelente revisión de Muñoz y col⁴.

Tabla 2. Comparación de las clasificaciones de la OMS y de St. Anne/Mayo Clinic de los astrocitomas.

Grado OMS	OMS	St. Anne/Mayo Clinic	Grado
I	Astrocitoma pilocítico	-	-
II	Astrocitoma de bajo grado*	Astrocitoma G1 Astrocitoma G2	0 criterios ** 1 criterio
III	Astrocitoma anaplásico	Astrocitoma G3	2 criterios
IV	Glioblastoma multiforme	Astrocitoma G4	3 ó 4 criterios

Adaptado de Villà Freixa²⁴.

* Bajo el término genérico de astrocitoma (difuso) de bajo grado se agrupan los subtipos: astrocitoma fibrilar, astrocitoma gemistocítico y astrocitoma protoplásmico. Deben distinguirse estas lesiones del astrocitoma pilocítico, que, aunque también de "bajo grado", son lesiones más circunscritas y con distinta historia natural.

** Son los criterios de Daumas-Duport y col² a los que se hace referencia en el texto.

Factores de crecimiento y sus receptores

En los últimos años se han identificado diversos factores de crecimiento (FC) celulares. Son proteínas que en condiciones fisiológicas regulan el crecimiento y la diferenciación celular. La actividad de los factores de crecimiento puede estar aumentada básicamente a través de dos mecanismos: por un incremento del número de copias del gen que los codifica (amplificación génica), o bien por un aumento en la producción de proteína por el gen (sobreexpresión). La sobreexpresión de los factores de crecimiento en los tumores malignos se asocia por lo general a una mayor agresividad biológica, y su identificación ha permitido el diseño de una nueva estrategia terapéutica, ya utilizada en la práctica clínica habitual en los linfomas no Hodgkin de bajo grado y en el carcinoma de mama metastásico: el tratamiento (asociado por lo general a quimioterapia convencional) con anticuerpos monoclonales específicos que bloquean los receptores de estos FC.

En los GM se ha observado bien sobreexpresión o amplificación génica del gen *c-erb-B2*, que codifica el EGFR, en 1% de los astrocitomas de bajo grado, 10% de los AA, y 40% de los GBM. El gen amplificado sufre a menudo procesos de reordenación génica, perdiendo la secuencia nucleotídica que da lugar al dominio extracelular del receptor. Estos receptores, así alterados, pierden la capacidad de ligarse al EGF, pero, por el contrario, son capaces de enviar de forma autónoma, sin estimulación, señales de crecimiento al núcleo. Diversos autores han encontrado una correlación pronóstica desfavorable en pacientes con GM que tienen amplificado el EGFR⁵; este impacto negativo en la supervivencia parece ser independiente de otros factores pronósticos, como la histopatología, la edad o el tratamiento aplicado.

Del resto de factores de crecimiento identificados, el más relevante en los GM es el FC derivado de plaquetas (PDGF), y su receptor (PDGFR). Se ha comprobado que los astrocitomas coexpresan el PDGF y su receptor, hecho que no sucede en el tejido

cerebral normal. Se ha sugerido que la isoforma PDGFR-A y sus ligandos juegan un papel capital en las fases iniciales del proceso de carcinogénesis; a favor de esto está el hecho de que la sobreexpresión de este receptor y sus ligandos sucede con igual frecuencia en todos los tipos de astrocitoma, con independencia de su grado de malignidad. La sobreexpresión del PDGFR suele asociarse a la delección del cromosoma 17p (donde reside el locus del gen *p53*); se ha sugerido que esta alteración cromosómica es incapaz, por sí sola, de desencadenar la transformación maligna; requeriría de la "colaboración" del PDGFR.

Genes supresores tumorales

Gen *p53*

La pérdida de función de la proteína *p53* es la alteración genética más frecuentemente identificada en tumores sólidos. La región cromosómica que codifica esta proteína, la 17p13, se encuentra deletada o alterada en un 30% de los astrocitomas de cualquier grado de malignidad. Este hecho podría indicar que la mutación de *p53* es un evento inicial en el proceso de carcinogénesis de algunos GM, y final en otros⁶. La frecuencia de mutación del gen *p53* guarda una correlación inversa con la edad de los pacientes con GM, siendo más frecuente entre los 18 y 39 años, y más infrecuente a partir de los 40, población en la que la alteración genética más frecuente es la amplificación del gen *c-erb-B2*. La alteración de *p53* se asocia, como se ha reseñado previamente a la sobreexpresión del PDGFR-A. Un caso especial lo supone el síndrome de Li-Fraumeni, causado por una mutación en la línea germinal del gen *p53*; este evento causa la aparición de diversos tumores en la infancia (sarcomas, cáncer de mama, tumores del SNC - fundamentalmente astrocitomas-, leucemias y carcinoma suprarrenal).

Gen del retinoblastoma (*Rb*)

Este gen se localiza en el cromosoma 13 (13q14), y codifica una proteína (*pRb1*), que desempeña una importante función en el ciclo celular, regulando la transición desde G0/G1 a la fase de síntesis de ADN

(fase S). La inactivación por delección o mutación del gen Rb sucede en el 20% de los AA y en el 35% de los GBM, y se correlaciona inversamente con las mutaciones del gen p16.

Gen p16

El gen p16 se localiza en el brazo corto del cromosoma 9 (9p21), y codifica una proteína de 16 kilodaltons (proteína p16), que ejerce una regulación negativa sobre el ciclo celular al inhibir la acción de las quinasas dependientes de ciclinas CDK4 y CDK6; de esta forma, facilita la acción reguladora de la proteína pRb1. La delección del locus cromosómico 9p21, que afecta al locus del gen p16, es una de las alteraciones cariotípicas más frecuentes en los GM, y es más frecuente en tumores de mayor agresividad histológica. En los GBM esta alteración cromosómica se llega a identificar hasta en más del 80% de los casos⁷.

Gen PTEN/MMAC1

Este gen (*Phosphatase and tensin homolog mutated in multiple advanced cancers*)

se localiza en el cromosoma 10 (10q23.3). La pérdida de heterocigosidad del cromosoma 10 es un hallazgo extraordinariamente frecuente en los GBM (70% de los casos); por el contrario, esta alteración cariotípica no ha sido descrita en los astrocitomas de bajo grado, y raramente en los AA. Se ha sugerido, en consecuencia, que la delección del cromosoma 10 es un evento final en la progresión tumoral de los GM (Fig. 1).

FACTORES PRONÓSTICOS RELACIONADOS CON EL PACIENTE

Manifestaciones clínicas

Se han encontrado dos variables clínicas con significación pronóstica: la duración de los síntomas previa al diagnóstico, y la presencia de convulsiones. Así, una duración prolongada de los síntomas (de 4 a 6 meses) se relaciona con un mejor pronóstico. Paralelamente, la presencia de convulsiones se asocia a un mejor pronóstico, tanto en gliomas de bajo como de alto grado; no está claro el papel independien-

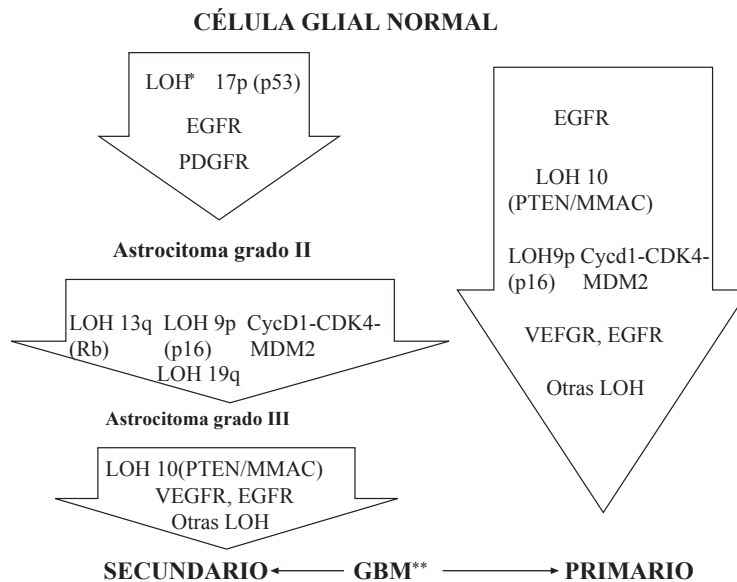


Figura 1. Patogenia molecular de los astrocitomas (Tomada de García-Gómez J y col²⁵).

* LOH: pérdida de heterocigosidad.

** GBM, glioblastoma multiforme.

te de esta última variable, pues la presencia de convulsiones se relaciona con el grado histológico del tumor; así, están presentes en el 50% de los pacientes con astrocitoma de bajo grado, por tan sólo el 25% de los astrocitomas de alto grado.

Edad

La edad es un factor pronóstico independiente en los GM tal como se ha demostrado en diversos análisis multivariantes⁸. En general, el pronóstico es mejor en pacientes de menos de 40 años, y empeora a partir de los 60. La edad es una variable con impacto negativo en la supervivencia en todos los tipos de glioma maligno, con independencia del grado histológico y del estado funcional del paciente.

“Performance status”

El estado funcional del paciente (*performance status*) tal como se define en la clasificación de Karnofsky (de 100% a 0%) o en la de Zubrod de la ECOG (de 0 a 5), se correlaciona con un peor pronóstico en los GM, al igual que sucede en otras neoplasias sólidas. En particular, el pronóstico es peor en pacientes con un índice de Karnofsky < 70%. En los GM el estado neurológico del paciente tras la intervención quirúrgica parece tener una importancia pronóstica independiente del *performance status*; así, los pacientes con secuelas neurológicas tras la cirugía tienen peor pronóstico que aquéllos que no las tienen.

FACTORES PRONÓSTICOS RELACIONADOS CON EL TRATAMIENTO

Cirugía

Ante la naturaleza infiltrativa de los GBM y los AA, no debe extrañar que la exéresis quirúrgica de la lesión tumoral (necesariamente limitada por la localización anatómica) no resulte en la erradicación de la enfermedad. Así, la supervivencia mediana de los pacientes tratados con cirugía exclusiva es de tan solo 4 a 6 meses. Inexorablemente se presenta la recidiva local del tumor, con posterior progresión (tanto clínica como en grado de

malignidad histológica) y al final la muerte del paciente.

La cirugía realizada en los GM puede ser de 3 tipos fundamentalmente: exéresis macroscópicamente completa (cirugía radical), exéresis macroscópicamente incompleta (exéresis parcial), o sólo biopsia. Este factor parece tener importancia pronóstica independiente (mejor supervivencia cuando más amplia sea la exéresis), tal como lo sugieren los trabajos de la RTOG/ECOG⁹⁻¹¹. Así, la supervivencia media de los pacientes con GM con exéresis completa (“radical”) es de 12 meses frente a 9,8 meses si la exéresis es parcial, y tan sólo 6,8 meses si se ha practicado sólo biopsia.

Estudios posteriores de la RTOG, en este caso limitado a los AA, no pudieron confirmar el valor pronóstico independiente del tipo de cirugía practicada, al encontrar que esta variable era dependiente de la edad. Por contra, sí encontraron que el tamaño de la enfermedad residual postresección, y la localización frontal de la lesión, son variables pronósticas independientes.

Radioterapia

La radioterapia postoperatoria se considera un tratamiento estándar en los GM tras cirugía (con independencia del tipo de resección). Asimismo, se considera el tratamiento de primera elección en el caso de los tumores inoperables. El tratamiento con radioterapia complementaria (>55Gy), es una variable pronóstica con valor independiente en estos pacientes.

Diversos estudios no aleatorizados han indicado un aumento de la supervivencia en los pacientes con GM tratados con RT postoperatoria. Estos hallazgos han sido confirmados posteriormente por dos estudios aleatorizados del *Brain Tumor Study Group* (BTCCG)^{11,12}. Paralelamente, se ha objetivado una relación dosis-respuesta, con un aumento de la supervivencia según se aumenta la dosis de RT hasta los 60 Gy (Tabla 2); a partir de esta dosis, el potencial beneficio de la mayor respuesta tumoral se pierde por la aparición de toxicidad por el tratamiento¹³. El volumen diana a irradiar está constituido por la lesión visi-

ble por TC craneal con contraste (incluyendo el área que capta contraste), más un margen de seguridad de 2-3 cm en todas las direcciones del espacio. Así se pretende incluir en los campos de tratamiento la enfermedad tumoral "más probable". Sin embargo, dada la naturaleza infiltrativa difusa de los GM, la recidiva local, incluida en el campo de tratamiento o en su inmediata vecindad, es la norma tras la RT complementaria y explica los modestos resultados que se consiguen con su utilización. Es por esto que se está trabajando para mejorar sus resultados, básicamente en dos direcciones. Por un lugar, intentando aumentar la respuesta tumoral mediante alteración en el fraccionamiento de la dosis de RT, o bien asociando fármacos quimiosensibilizadores. Ninguna de estas aproximaciones ha demostrado su superioridad respecto de la RT exclusiva. Por otro lado, dado que se conoce que los GM presentan una relación dosis-respuesta, se han diseñado técnicas para incrementar la dosis total de RT que recibe el tumor, tratando de minimizar la que recibe el tejido cerebral sano circundante. En esta línea está el desarrollo de la RT estereotáxica o radiocirugía, la braquiterapia, la radioterapia intraoperatoria, la irradiación con partículas pesadas y la radioinmunoterapia. Resultados especialmente esperanzadores se han obtenido con la RT estereotáxica, con la que se consiguen supervivencias medias superiores al 50% al año de seguimiento^{14,15}; estos hallazgos deben ser confirmados en estudios aleatorizados.

Si el papel de la RT complementaria en los GM parece claramente establecido, no sucede lo mismo en los gliomas de bajo grado. No obstante, se recomienda RT complementaria con dosis de 54 Gy en 30 fracciones sobre volumen diana definido por la lesión delimitada en la RNM (T2) especialmente en casos de exéresis incompleta o de recidiva tras cirugía.

Quimioterapia

La quimioterapia adyuvante tras tratamiento local (cirugía + RT, o RT exclusiva en tumores irresecables), se considera un tratamiento estándar en los GM. Sin embargo, a diferencia de la RT, que ha

demostrado de forma consistente una mejoría en la supervivencia de estos pacientes en ensayos aleatorizados, la eficacia de la QT adyuvante en los GM está aún por establecer.

Las causas que justifican los pobres resultados de la QT podrían resumirse así: 1) la presencia de la barrera hematoencefálica, que disminuye la concentración del citostático en el tejido tumoral, limitando de esta forma su actividad; 2) la lenta fracción de crecimiento de los tumores cerebrales, que hace que los citostáticos cicloespecíficos sean poco activos y 3) la naturaleza infiltrativa difusa que caracteriza a los astrocitomas malignos, de tal forma que los citostáticos no alcanzan concentraciones significativas en el tejido cerebral sano (protegido por la barrera hematoencefálica) que como norma está infiltrado por células tumorales.

Los ensayos que establecieron en su día el nuevo estándar en el tratamiento de los GM (C+RT+QT con BCNU), fueron conducidos por el grupo BTSG (*Brain Tumor Study Group*)¹⁰⁻¹². En la tabla 3 se reseñan los resultados de estos ensayos. Vemos que se obtiene una mejoría de la supervivencia, tanto mediana como a 18 meses, en los pacientes asignados a recibir RT + BCNU. Un aspecto criticable de estos ensayos del BTSG es que las dosis de RT no fueron homogéneas en todos los estudios, oscilando entre 50 y 60 Gy; como se ha reseñado previamente, existe una relación dosis RT-respuesta tumoral en los GM con impacto en la supervivencia (Tabla 4). Podría ser, en consecuencia, que el aumento de supervivencia observado podría en parte ser debido a que el brazo control (RT exclusiva) era subóptimo si la dosis administrada era de < 60 Gy.

Por contra, otros grupos cooperativos no han logrado reproducir los resultados obtenidos por el BTSG. Así, el RTOG/ECOG realizó un ensayo aleatorizado con 626 pacientes (de los cuales 535 fueron evaluables) asignándolos de forma aleatoria a recibir 1) RT exclusiva - 60 Gy-; 2) RT a igual dosis + sobreimpresión (*boost*) de 10 Gy; 3) RT -60 Gy- + BCNU, y 4) RT -60Gy- + metil-CCNU + DTIC⁹. No se observaron

Tabla 3. Relación dosis-respuesta de la RT en los gliomas malignos (expresada como supervivencia según el tiempo de seguimiento).

Seguimiento (meses post-tratamiento)	Cirugía sola	C+RT 50 Gy	C+RT 55 Gy	C+RT 60 Gy
20	45%	75%	80%	85%
40	10%	30%	48%	58%
60	4%	18%	18%	30%
80	2%	10%	10%	28%
100	1%	5%	5%	10%

Tomada de: Walker y col¹³**Tabla 4.** Resultados de los ensayos del grupo BTSG de QT adyuvante con BCNU en los GM.

Ensayo Nº de Pacientes	Tratamiento	Supervivencia mediana (semanas)	Supervivencia actuarial a los 18 meses (%)
BTSG-6901 N=222	Control	14	0
	BCNU	19	4
	RT	36	4
	RT + BCNU	35	19
BTSG-7201 N=358	Metil-CCNU	24	10
	RT	35	15
	RT + metil-CCNU	42	23
	RT+BCNU	51	27
BTSG-7501 n=527	RT	40	-
	RT+BCNU	50	-

diferencias en la supervivencia mediana entre los 4 grupos de tratamiento; sin embargo, sí se objetivó una mejor supervivencia (aunque sin alcanzar significación estadística, probablemente por el escaso número de pacientes), en los pacientes con AA tratados con RT + boost, y con RT + BCNU. Interesantemente, en el subgrupo de pacientes (GBM + AA) con una edad comprendida entre 40 y 60 años se observaba una mejor supervivencia con significación estadística. Un análisis posterior de este ensayo, con un mayor seguimiento, demostró un aumento de la supervivencia en este subgrupo de pacientes del 8% al 23% a los 2 años de seguimiento¹⁶.

Ante los resultados contradictorios de los ensayos previamente reseñados, Fine y col realizaron un meta-análisis de 16 ensayos aleatorizados publicados en lengua inglesa entre 1976 y 1988, en los que se comparaba la eficacia de RT + QT *vs* RT exclusiva¹⁷. Se analizaron más de 3.000

casos de GM, objetivándose una mejoría en la supervivencia mediana en los pacientes que habían recibido tratamiento combinado (RT+QT) de 12 meses *vs* 9,4 meses, con una alta significación estadística ($p=0,002$). Aunque la mejoría en la supervivencia en términos relativos es incontestable, la ganancia en términos absolutos es más bien modesta: 10,1% a los 12 meses y de 8,6% a los 24 meses.

Los resultados del meta-análisis de Fine no han establecido, a pesar de su significación estadística, un valor incontestable de la QT en los GM. Esto se debe a que el beneficio en supervivencia observado parece limitarse al subgrupo de pacientes con factores de buen pronóstico, o sea, con edad < 60 años, índice de Karnofsky > 70%, y poca enfermedad residual tras cirugía. Asimismo, algunos de los estudios incluidos en el meta-análisis incluían como brazo control RT exclusiva a dosis < 60 Gy, que hoy sabemos son dosis subóptimas.

Si existe controversia sobre la utilidad de la QT adyuvante con BCNU en los GM, no es menos la incertidumbre que existe sobre el beneficio de la poliquimioterapia (con el esquema PCV, procarbazona, CCNU, y vincristina), en los AA.

El estudio que ha establecido la utilidad de la poli-QT en los AA fue publicado por Levin y col en 1990¹⁸. Los mismos autores habían publicado 5 años antes el mismo ensayo, en el que incluían 127 pacientes con GM (61 con GBM y 66 con AA), tratados todos ellos con cirugía y posterior RT holocraneal con una dosis total de 60 Gy; la RT se administró con hidroxurea concomitante como agente radiosensibilizador. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir el régimen PCV o bien BCNU. En el análisis inicial publicado en 1985 no se observaron diferencias estadísticamente significativas en supervivencia, aunque sí una tendencia favorable a una mejor supervivencia, sin alcanzar la significación estadística, en los pacientes con AA. En el artículo definitivo, los autores realizaron una selección de los pacientes, analizando los datos de aquéllos que en el momento de la inclusión en el estudio presentaban un índice de Karnofsky > 70 %; también se exigía que hubieran recibido quimioterapia concomitante con hidroxurea junto con la RT, y, al menos, 1 ciclo de QT adyuvante. Los datos analizados de esta manera sí arrojaron un aumento de la supervivencia mediana en los pacientes con AA (157,1 semanas *vs* 82,1 semanas, P=0,021). Por contra, no se observó mejoría en la supervivencia en los pacientes con GBM.

Por desgracia, los resultados del estudio de Levin no han conseguido ser reproducidos por ningún otro grupo^{19,20}. No sólo eso, sino que algunos estudios sugieren un impacto negativo en la supervivencia de la poliquimioterapia en comparación con la QT con agente único (BCNU)²¹. El tratamiento de los GM recidivados tras cirugía + RT (+/- QT) ofrece resultados desalentadores. Hasta hace poco las únicas opciones posibles eran la reintervención quirúrgica cuando esto era posible, la quimioterapia con nitrosoureas si el paciente no había recibido quimioterapia previamente, o bien tratamiento de soporte exclusivo. En los últimos años hemos asis-

tido con interés al desarrollo clínico de la temozolomida, un agente alquilante de segunda generación de la familia de las imidazotetrazinonas que ha mostrado actividad en GM previamente tratados con nitrosoureas. La actividad de este fármaco es mayor en los AA y los OA²², pero el beneficio clínico parece extenderse también a los GBM, tal como indica el ensayo fase II aleatorizado comunicado en 1999 en la reunión anual de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO)²³; en este estudio, que asigna a pacientes con GBM tratados con cirugía + RT +/- QT a recibir temozolomida o procarbazona, a pesar de haberse conseguido una tasa de respuestas objetivas con temozolomida de sólo el 5%, se observa una mejoría en parámetros de supervivencia (tiempo a la progresión, supervivencia mediana, y supervivencia actuarial a los 6 meses), y, lo que es más importante, una mejoría en parámetros de calidad de vida, respecto de los pacientes asignados a recibir procarbazona. Interesantemente, la tasa de respuestas con temozolomida es mayor en los pacientes que no habían recibido QT previa, lo que abre el camino para la utilización de este fármaco en primera línea, combinado con otros citostáticos, o incluso como agente radiosensibilizante.

BIBLIOGRAFÍA

1. GONZÁLEZ BARÓN M. Importancia de los factores pronósticos en Oncología. Visión general. En: González Barón M, Ordoñez A, García de Paredes, ML, Feliu J, Zamora P, Espinosa E, editores. Factores pronósticos en Oncología. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana de España, 1994, 1-21.
2. DAUMAS-DUPORT C, SCHEITHAUER B, O'FALLON J, KELLY P. Grading of astrocytomas: a simple and reproducible method. *Cancer* 1988; 62: 2152-2165.
3. KLEIHUES P, BURGER PC, SCHEITHAUER BW. The new WHO classification of brain tumors. *Brain Pathol* 1993; 3: 255-268.
4. MUÑOZ J, FAN X, INDA MM, SÁEZ-CASTRESANA J. Genética molecular de los astrocitomas. *ANALES Sis San Navarra* 2000; 23 : 265-278.
5. DIEDRICH U, LUCIUS J, BITTERMAN HJ, SCHLÖSSER M, ECKER B, BEHNKE J et al. Loss of alleles in brain tumors: distributions and correlations with clinical course. *J Neurol* 1995; 242: 707-711.

6. CHOZIK BS, WEICKER MB, PEZZULLO JC, JACKSON CL, FINKELSTEIN SD, AMBLER MW *et al*. Pattern of mutant p53 expression in human astrocytomas suggests the existence of alternate pathways of tumorigenesis. *Cancer* 1994; 73: 406-415.
7. VAN DE KELFT E. Molecular pathogenesis of astrocytoma and glioblastoma multiforme. *Acta Neurochir Wien* 1997; 139: 589-599.
8. Prognostic factors for high grade malignant glioma: development of a prognostic index. A report of the Medical Research Council Brain Tumour Working Party. *J Neurooncol* 1990; 9: 47-55.
9. CHANG CH, HORTON J, SCHOENFELD D, SALAZER O, PÉREZ-TAMAYO R, KRAMER S *et al*. Comparison of postoperative radiotherapy and combined postoperative radiotherapy and chemotherapy in the multidisciplinary management of malignant gliomas. *Cancer* 1983; 52: 997-1007.
10. WALKER MD, ALEXANDER E, HUNT WE, MCCARTY CS, MAHALEY MS, MEALEY J *et al*. Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. *J Neurosurg* 1978; 49: 333-343.
11. WALKER MD, GREEN SB, BYAR DP, ALEXANDER E, BATZDORFF U, BROOKS WH *et al*. Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery. *N Eng J Med* 1980; 303: 1323-1329.
12. GREEN SB, BYAR DP, WALKER MD, PISTENMAA DA, ALEXANDER E JR, BATZDORFF U *et al*. Comparisons of carmustine, procarbazine, and high-dose of methylprednisolone as additions to surgery and radiotherapy for the treatment of malignant glioma. *Cancer Treat Rep* 1983; 67: 121-132.
13. WALKER MD, STRIKE TA, SHELINE GE. An analysis of dose-effect relationship in the radiotherapy of malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979; 5: 1725-1731.
14. LOEFFLER JS, ALEXANDER E III, SHEA WM. Radio-surgery as part of the initial treatment of malignant gliomas. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1379.
15. LARSON DA, GUTIN PH, McDERMOTT M, LAMBORN K, SNEED PK, WARA WM *et al*. Gamma knife for glioma: selection factors and survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36: 1045-1053.
16. NELSON DF, DIENER WEST M, HORTON J, CHANG CH, SCHOENFELD D, NELSON JS. Combined modality approach to treatment of malignant gliomas: re-evaluation of RTOG 7401/ECOG 1374 with long-term follow-up: a joint study of the Radiation Therapy Oncology Group and the Eastern Cooperative Oncology Group. *NCI Monogr* 1988; 6: 279-284.
17. FINE HA, DEAR KBG, LOEFFLER JS, BLACK PML, CANELLOS GP. Meta-analysis of radiation therapy with and without adjuvant chemotherapy for malignant gliomas in adults. *Cancer* 1993; 71: 2585-2596.
18. LEVIN VA, SILVER P, HANNIGAN J, WARA WM, GUTIN PH, DAVIS RL *et al*. Superiority of post-radiotherapy adjuvant chemotherapy with CCNU, procarbazine and vincristine (PCV) over BCNU for anaplastic gliomas: NCOG 6G61 final report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 18: 321-324.
19. PRADOS MD, SCOTT C, CURRAN WJ, NELSON DF, LEIBEL S, KRAMER S. Procarbazine, lomustine and vincristine (PCV) chemotherapy for anaplastic astrocytoma: A retrospective review of Radiation Therapy Oncology Group protocols comparing survival with carmustine or PCV adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3389-3395.
20. BRADA M, THOMAS DGT, BLEEHEEN NM, ROBERTS JT, SENANAYAKE F, ABRAM P *et al*. Medical Research Council (MRC) randomised trial of adjuvant chemotherapy in high-grade glioma (HGG9-BR05). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17: 400. Abstract 1543.
21. HUNCHAREK M, MUSCAT J, GESCHWIND JF. Multidrug versus single agent chemotherapy for high grade astrocytoma; results of a meta-analysis. *Anticancer Res*, 1998; 18: 4693-4697.
22. YUNG A, PRADOS M, TAYA-TUR. A phase II trial of temozolamide in patients with anaplastic astrocytomas or anaplastic oligoastrocytoma at first relapse. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2762-71.
23. YUNG A, LEVIN VA, ALBRIGHT R. Randomized trial of temozolamide vs. procarbazine in glioblastoma multiforme at first relapse. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18: 139 a.
24. VILLÀ FREIXA S. Tumores intracraneales. Epidemiología y clasificación. *Rev Cancer* 2000; 14: 1-9.
25. GARCÍA-GÓMEZ J, CARRATO MENA A, BARBERÁ JUAN V, RODRÍGUEZ-LESCURE A, GALLEGO PLAZAS J. Biología molecular de los tumores del SNC. *Rev Cancer* 2000; 14: 10-19.