

NEUROONCOLOGÍA

Dres

Ignacio Casas Parera¹

Alejandra Báez^{2,5}

Alejandra Gonzalez Roffo²

José Gómez Escalante³

Vanessa Gómez Gulfo⁴

Paola Gómez Ramírez⁴

Karla Espinoza Ruiz⁴

¹Jefe del Servicio de Neurología. Director del Centro Universitario de Neurooncología. Facultad de Medicina. UBA.

²Médicas del Servicio de Neurología.

³Médico del Departamento de Anatomía Patológica.

⁴Médicas Concurrentes del Servicio de Neurología.

⁵Médica de la Unidad Funcional de Neurooncología.

Ninguno de los autores declara conflictos de interés

Introducción

La Neurooncología se define como la disciplina orientada al diagnóstico y tratamiento de los tumores primarios del sistema nervioso central (SNC) y periférico, y las complicaciones metastásicas y no metastásicas del paciente con cáncer. Esta subespecialidad, que nació entre neurólogos en la década del 70´,

sin duda en los últimos años ha registrado cambios significativos en todos los campos de la medicina. El trabajo multidisciplinario es fundamental para el tratamiento de estos pacientes.

A. Generalidades. Epidemiología. Factores de riesgo o predisponentes

Los tumores cerebrales malignos y no malignos y otros tumores del sistema nervioso central (SNC) comprenden más de 100 subtipos con características histológicas y biomoleculares distintivas; con evolución clínica y respuesta variable a las terapias. La clasificación de estos tumores ha cambiado en los últimos años con la expansión de la comprensión biomolecular y los avances en la detección y las pruebas diagnósticas. La tasa anual de incidencia promedio ajustada por edad de todos los tumores cerebrales malignos y no malignos y otros tumores del SNC reportada en el CBTRUS *Central Brain Tumor Registry of the United States*- 2015-2019 fue de 24,71 por 100.000 habitantes. Esta tasa general fue mayor en las mujeres en comparación con los hombres (27,62 vs 21,60) y en los no hispanos en comparación con los hispanos (25,09 vs 22,95). El tumor maligno más frecuente reportado del SNC fue el glioblastoma (14,2% de todos los tumores y el 50,1% de los malignos) siendo más frecuente en hombres, y el tumor no maligno más frecuente fue el meningioma (correspondiendo al 39,7% de todos los tumores del SNC) con predominio en el sexo femenino.

En relación a la incidencia por grupo etario los tumores cerebrales y otros tumores del SNC (tanto malignos como no malignos) fueron el sitio de cáncer más común en niños de 0 a 14 años, con una tasa anual de incidencia de 5,96/100.000; entre las personas de 15 a 39

años fue de 12,21/100.000, siendo el segundo cáncer más común en este grupo de edad; y en personas mayores de 40 años fue de 44,82/100.000 correspondiendo al séptimo cáncer más común.

Estudios epidemiológicos han explorado numerosos factores de riesgo potenciales y, hasta ahora, las únicas asociaciones reconocidas para los tumores cerebrales son la radiación ionizante (que aumenta el riesgo tanto en adultos como en niños) y el historial de alergias (que disminuye el riesgo en adultos). Los efectos cancerígenos de las radiaciones ionizantes son más fuertes en los niños, ya que son más radiosensibles y tienen más años de vida potencial para expresar este riesgo. Debido al potencial impacto en la población, se ha investigado la asociación entre el riesgo de tumores cerebrales y el uso de teléfonos celulares. En 2011, la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC - *International Agency for Research on Cancer*-) clasificó los campos de radiofrecuencia como posibles carcinógenos (grupo 2B), basado en gran parte en hallazgos epidemiológicos preliminares de un mayor riesgo de glioma y schwannoma vestibular en usuarios intensivos de teléfonos celulares. Esto significa que podría haber algún riesgo de carcinogénesis y que se requieren investigaciones adicionales. Desde entonces se han desarrollado diversos estudios con resultados disímiles. Si existiese una asociación, se desconoce el período de latencia para esta exposición y se recomienda monitorear los datos de incidencia. Mientras tanto, sugieren medidas precautorias para reducir la exposición.

Por el contrario, las alergias y enfermedades atópicas, así como la exposición temprana a infecciones, se asociaron con un riesgo reducido de tumores cerebrales. Se desconoce el mecanismo

subyacente a través del cual la alergia protege contra el desarrollo de tumores cerebrales, pero la hipótesis principal es que las condiciones alérgicas pueden conducir a un mayor estado de vigilancia inmunológica, desalentando así el crecimiento celular anormal.

La mayoría de los gliomas ocurren de forma esporádica, pero aproximadamente el 5% son familiares. Una proporción aún menor de gliomas se debe a trastornos mendelianos conocidos o síndromes hereditarios como Neurofibromatosis tipo 1 y 2, síndromes de Lynch, Li-Fraumeni, de von Hippel-Lindau, de Turcot, entre otros. La incidencia global de tumores cerebrales aumenta con la edad. Para el glioma maligno en particular, la incidencia es bimodal, con mayor incidencia en las edades pediátricas y en el adulto mayor. La distribución por edades también varía según el tipo histológico.

Considerando el grupo etario nos centraremos en los tumores primarios malignos más frecuentes del adulto, los gliomas.

Los gliomas son un subconjunto de tumores neuroepiteliales que tienen características histológicas similares a las células gliales normales (astrocitos, oligodendrocitos y células ependimarias). Sin duda la histopatología clásica continuará presente al menos por el momento, pero el análisis biomolecular para un diagnóstico de certeza tumoral es imprescindible.

B-. Diagnóstico y Clasificación (ver también UF Neurooncología)

A partir de la actual clasificación de los tumores primarios del sistema nervioso central (OMS 2021), con antecedentes fundamentales en el

consenso de Haarlem (2014) y en la actualización de la cuarta edición del libro azul en el año 2016, queda definitivamente incorporado el concepto del diagnóstico integrado para los tumores primarios del sistema nervioso central, y se separan de manera taxativa los gliomas pediátricos de su contraparte en adultos. Por otra parte, la vigente clasificación introduce grandes cambios que ponen de manifiesto el rol del diagnóstico molecular en la caracterización de las distintas entidades, con especial énfasis en los perfiles de metilación del ADN tumoral.

A continuación, se detallan los principales cambios dentro del grupo de gliomas supratentoriales del adulto, y se describen las formas de alto grado de la población pediátrica que también pueden comprometer a adultos jóvenes.

Nótese, además, la modificación en el sistema de numeración en la gradación histológica tradicional, de números romanos a números arábigos. Dicho cambio ha sido introducido con la intención de destacar la gradación dentro de un mismo tipo tumoral, más que entre diferentes tipos tumorales.

Astrocitoma, IDH-mutado (Grado 2 de la OMS)

- Antiguamente denominado Astrocitoma difuso, con sus distintas variantes morfológicas (fibrilar, protoplasmática y gemistocítica).
- Constituyen el 11-15% de los tumores astrocíticos.

- Edad media de presentación 38 años. Son de crecimiento lento con una tasa anual de crecimiento (si no son tratados) de 4 a 6 mm por año.
- Localización supratentorial (más frecuentemente en lóbulo frontal).
- La clínica depende de la localización (crisis epilépticas, déficit motor-sensitivo, síndrome frontal).
- Los síntomas suelen ser de comienzo insidioso.
- En las neuroimágenes suelen presentarse como lesiones difusas infiltrativas, poco definidas y sin realce tras el contraste.
- Pueden presentar calcificaciones o cambios quísticos.
- En la histopatología: astrocitos fibrilares bien diferenciados, con celularidad aumentada y discreta atipia nuclear. No suelen observarse figuras de mitosis, y de estar presentes deben contextualizarse con las características de la muestra (biopsia estereotáxica o resección amplia) y los estudios por neuroimágenes. El índice de proliferación celular evaluado con la técnica de *Ki67* suele ser bajo (promedio 2%). Son *GFAP* y *Olig2* positivos.
- Es característica de estos tumores la presencia de mutaciones en *IDH1* o *IDH2* (primer evento mutacional). El 90% de las mutaciones en *IDH* se da en el codón *R132H* de *IDH1*. Dicha mutación por se puede evaluar por estudio de inmunohistoquímica.
- Presentan, además, pérdida de la expresión de *ATRX* (proteína mutada) y acumulación nuclear de *p53*.
- Un bajo porcentaje puede presentar la delección homocigota del gen *CDKN2A/B*; hecho que constituye un marcador molecular

de progresión tumoral y asigna a la neoplasia un **grado 4** de la OMS, a pesar de no estar reflejado en la histología dicho grado.

Astrocitoma, IDH-mutado (Grado 3 de la OMS)

- Antiguamente denominado astrocitoma anaplásico; actualmente desaconsejada dicha denominación.
- Corresponde histológicamente a un **grado 3** de la clasificación tradicional de la OMS (presencia de atipia citológica y mitosis, pero sin proliferación microvascular ni necrosis).
- Comparten las mismas mutaciones que su contraparte de bajo grado, pero presentan además un incremento en la densidad celular y en el índice mitótico.
- El índice de proliferación evaluado con *Ki67* suele ser mayor al 5%.
- Un porcentaje de estos tumores puede presentar además la deleción homocigota del gen *CDKN2A/B*; con idéntico significado al descrito para las formas de bajo grado.

Astrocitoma, IDH-mutado (Grado 4 de la OMS)

- Antiguamente denominado Glioblastoma secundario o Glioblastoma *IDH*mutado; terminología ampliamente desaconsejada.
- Son gliomas difusos de alto grado histológico (necrosis y proliferación microvascular) que presentan mutaciones en *IDH1* o *IDH2*; pérdida de la expresión de *ATRX*, acumulación nuclear de *p53*, y/o deleción homocigota del gen *CDKN2A/B*.
- La media de sobrevida general es de 3 años a partir de su diagnóstico.

Oligodendroglioma, IDH-mutado y 1p19q codeleciónado (Grado 2 y3 de la OMS)

- Corresponde al 5,2% de todos los gliomas.
- El pico de incidencia es entre 35-44 años; más frecuente en varones.
- Topografía por frecuencia: lóbulo frontal seguido del temporal, parietal y occipital.
- Por definición son gliomas difusos, *IDH*-mutados (ya sea en *IDH1* o *IDH2*) y *1p/19q* codeleciónados.
- La presencia de la codeleción *1p/19q* define la estirpe oligodendroglial (requisito necesario para el diagnóstico); y tiene además valor predictivo y pronóstico.
- Por otra parte, conservan la expresión de *ATRX* (proteína no mutada) y no presentan mutaciones del gen *TP53* (por ende, no se observa acumulación nuclear de *p53* en el estudio inmunohistoquímico).
- La gran mayoría tienen, además, mutaciones en el promotor del gen *TERT* (gen que codifica el dominio helicasa de la telomerasa).
- Aproximadamente 2/3 debutan con crisis epilépticas.
- Otros síntomas de presentación: cefalea, hipertensión intracraneal, déficit neurológico focal o trastornos de la esfera mental.
- En las neuroimágenes, por TC suelen ser lesiones hipo o isodensas bien demarcadas. Pueden presentar edema perilesional, áreas de hemorragia o degeneración quística. Las

calcificaciones son frecuentes. En < 20% pueden presentar un tenue realce tras la inyección del medio de contraste.

- Desde el punto de vista de la clasificación histológica tradicional, las formas de bajo grado (**grado 2** por definición), presentan moderada densidad celular, con elementos monomorfos de núcleos redondos y halos claros perinucleares (aparición de huevo frito), en relación con una rica trama de vasos capilares arborescentes (*chicken wire*). Es característica la presencia de calcificaciones distróficas, con sectores de degeneración quística y depósitos de mucina.
- Son tumores de crecimiento lento y de curso relativamente indolente. Los pacientes suelen presentar una sobrevida larga.
- Los **grados 3**, por su parte, presentan incremento de la celularidad, con elevado índice mitótico, presencia de proliferación microvascular y necrosis.
- La presencia de la delección homocigota del gen *CDKN2A/B* es un marcador de progresión tumoral.
- Edad mediana de presentación 49 años (en promedio 6 años más que los oligodendrogliomas grado 2).
- En las neuroimágenes puede observarse captación del contraste, que puede ser homogéneo o en parches.

Glioblastoma, IDH-no mutado (Grado 4 de la OMS)

El glioblastoma es el tumor primario del SNC más frecuente en la edad adulta. En el pronóstico en estos pacientes en general es pobre, con una mediana de sobrevida menor a los 18 meses desde

su diagnóstico. Existe una ligera predominancia en varones y su incidencia aumenta con la edad.

- Antiguamente denominado glioblastoma multiforme o primario; actualmente no se aconseja dicha denominación.
- Corresponde al 59,2% de todos los tumores primarios gliales cerebrales.
- Corresponde al 50,1% de todos los tumores malignos primarios del cerebro y otros tumores del sistema nervioso central.
- La mediana de presentación es 65 años. Predominancia varones/mujeres 1.58/1.
- Desde el punto de vista histológico, son gliomas de alto grado, con elevada densidad celular, diferenciación predominantemente astrocítica, con pleomorfismo variable (desde marcado, como en el caso de la variante de células gigantes, hasta leve o discreto como en la variante de células pequeñas). Se observa, además, incremento del índice mitótico; proliferación microvascular y un tipo característico (aunque no exclusivo) de necrosis denominada en “pseudoempalizada nuclear”.
- El índice de proliferación evaluado con la técnica de Ki67 no es un parámetro determinante en su evaluación, ya que existe una gran variabilidad intra e intertumoral (existen casos con marcado y otros con discreto incremento).
- Por definición no presentan mutaciones en *IDH* (son *IDH*-no mutados o *wild type*).
- Hasta un 40 al 50% presentan amplificación del gen de *EGFr* (algunos incluso pueden albergar variantes de dicho receptor, conocida como *EGFr-vIII*).

- Existe un amplio repertorio morfológico, hecho que motivó en el pasado el adjetivo de “multiforme”. Actualmente se destacan algunas variantes con relativa importancia tales como la variante de células gigantes, la de células pequeñas, el gliosarcoma y el subtipo epiteliode.
- El subtipo epiteliode, descrito por primera vez en la clasificación del 2016, constituye una variante peculiar desde el punto de vista epidemiológico, morfológico, molecular y pronóstico. En un porcentaje considerable de casos (alrededor de la mitad) presentan mutaciones del gen BRAF V600E. Si bien existen algunos trabajos que vinculan a dicho tumor con el xantastrocitoma pleomórfico como lesión precursora, todavía no se ha establecido de manera fehaciente dicha asociación.
- Los glioblastomas se localizan en la sustancia blanca subcortical y en la sustancia gris profunda de los hemisferios cerebrales; frecuentemente infiltra el cuerpo caloso.
- Los síntomas dependen de la localización (déficit motor, cefalea, hemianopsia, afasia, trastornos cognitivos, y un 25% debuta con crisis epilépticas).
- Si bien la mayoría presenta una morfología característica de un **grado 4** histológico (ver párrafos anteriores), algunos casos pueden presentar un aspecto de bajo grado (**grado 2**) o signos de anaplasia manifiesta con figuras de mitosis, pero sin proliferación microvascular ni necrosis (**grado 3**) en el estudio microscópico. Esta situación suele darse por la heterogeneidad propia y característica de estos tumores, y por limitaciones inherentes a la muestra (sitio de toma y características de la biopsia). A pesar de estas eventuales discordancias entre la morfología y la naturaleza del tumor, todas comparten las

siguientes características moleculares fundamentales para el diagnóstico:

- Amplificación del gen de *EGFr* y/o;
 - Mutación del promotor del gen *TERT* y/o
 - Ganancias en el cromosoma 7 (característicamente trisomías) / pérdidas en cromosoma 10 (10q).
-
- Como conclusión, es importante destacar que los anteriormente llamados gliomas astrocíticos difusos de bajo grado histológico y los antiguamente denominados astrocitomas anaplásicos, IDH-no mutados, si presentan algunos de los eventos moleculares anteriormente mencionados, hoy son considerados **Glioblastomas, IDH-no mutados (grado 4 de la OMS)**, a pesar de no verse reflejado en la histología. Esto constituye un claro ejemplo en donde la morfología tradicional ha quedado supeditada al perfil molecular de la lesión.

Glioma difuso de la línea media, H3K27M alterado

- Son gliomas infiltrantes de la línea media (preferentemente en tronco del encéfalo o protuberancia; y también ambos tálamos y la médula espinal), caracterizados por la pérdida de la forma trimetilada de la histona 3 (K27me3), así como por la presencia de una mutación característica (K27M) en una de las isoformas de esa histona; la sobreexpresión aberrante de EZHIP o la amplificación del gen *EGFr*.
- No presenta mutaciones en *IDH*.

- Son considerados gliomas de alto grado (**Grado 4** de la OMS) independientemente de la presencia de proliferación microvascular o necrosis.
- Se observan en la edad pediátrica, adolescentes y en adultos jóvenes.
- Presentan un pronóstico desfavorable, con un índice de supervivencia a 2 años menor al 10%.

Glioma difuso hemisférico, H3 G34-mutado.

- Son gliomas difusos e infiltrantes que comprometen los hemisferios cerebrales en adolescentes y adultos jóvenes.
- En la histología presentan un patrón morfológico “glioblastoma-símil”; o también de tipo embrionario (**Grado 4** de la OMS).
- Desde el punto de vista molecular presentan mutaciones en el gen *H3-3A*, que resultan en sustituciones de la proteína de la histona H3: G34R o G34V.
- La mayoría de los casos presentan además pérdida de la expresión de *ATRX* y acumulación nuclear de *p53*, con negatividad para *Olig2* y expresión variable de *GFAP*. El índice de proliferación evaluado por *Ki67* es típicamente alto.
- El pronóstico de estos tumores es pobre, con una media de sobrevida general de 18 a 22 meses.

C. Estadificación. Factores pronósticos.

- Los astrocitomas *IDH* mutados y oligodendrogliomas - codelección 1p19q- se clasifican como grado 2.
- El astrocitoma *IDH* mutado con características glioblastoma corresponde a un grado 4.
- El glioblastoma *IDH* no mutado es grado 4.
- Factores de buen pronóstico incluyen la edad menor de 40 años, el tamaño tumoral < 4 cm, la localización frontal, ausencia de realce tras el contraste, el estado funcional o Karnofsky \geq 70, y la resección macroscópica total tanto en gliomas de bajo como alto grado.
- La metilación del promotor de la enzima de O⁶-metilguanina-ADN metiltransferasa (*MGMT*) en los astrocitomas grado 3 y 4 y en el glioblastoma, es un factor predictivo (mayor respuesta al tratamiento quimio-radioterápico) y pronóstico (mejor evolución a mediano y largo plazo).

D. Tratamientos de primera línea (cirugía, radioterapia, quimioterapia, etc)

La cirugía en estos tumores tiene como objetivos:

- Obtener muestra de tejido para diagnóstico.
- Mejorar la calidad de vida del paciente (disminuir el déficit focal, control de crisis epilépticas).
- Aumentar la sobrevida.

Se recomienda la mayor resección posible sin agregar morbimortalidad. La resección macroscópica oportuna en tumores de

bajo y alto grado impacta en el pronóstico. Cuando por la localización del tumor la neurocirugía resectiva es inviable, corresponde la biopsia estereotáctica.

(Más información en UF Neurooncología)

Radioterapia

El objetivo de la radioterapia (RT) es mejorar el control local.

La radioterapia debe iniciarse, idealmente, al finalizar la 3er. semana y no más allá de la 6ta. semana.

La RT fraccionada externa es el estándar de tratamiento. La RT hipofraccionada es una opción apropiada en pacientes seleccionados (adultos mayores o bajo PS Karnofsky -más información en UF Neurooncología).

La RT en tumores primarios cerebrales se administra dentro de un campo limitado (que cubre el tumor o la cavidad quirúrgica y un pequeño margen de tejido cerebral adyacente).

Las técnicas de RT conformada con planificación tridimensional (3D) y las más avanzadas, incluida la RT de intensidad modulada (IMRT), para tumores de reciente diagnóstico. La RT estereotáctica y la radiocirugía en tumores recaídos, podrían proporcionar una cobertura ajustada del campo a irradiar preservando el tejido cerebral sano.

Los datos preliminares en gliomas pediátricos sugieren que la terapia de protones o protónica podría reducir la dosis de radiación al tejido cerebral en desarrollo y potencialmente disminuir la radiotoxicidad sin comprometer el control de enfermedad.

Gliomas de bajo grado

El volumen blanco a irradiar se define en base a las secuencias de resonancia T2 y FLAIR con un margen de 1-2 cm del tumor. Actualmente se recomienda una dosis de 50,4 Gy en 28 fracciones; dosis mayores no demostraron diferencia en sobrevida y sí mayor toxicidad. Tampoco se observó diferencia en sobrevida entre la radioterapia temprana y tardía, siendo el momento que se administre de menor relevancia.

Gliomas de alto grado

Se recomienda radioterapia conformada 3D o IMRT con dosis de 60 Gy en 30 fracciones (única dosis diaria de 180 a 200 cGy). Otros regímenes hiperfraccionados o hipofraccionados acelerados, la braquiterapia, radiocirugía o la radioterapia estereotáctica no demostraron ser superiores al tratamiento estándar de RT en términos de sobrevida global. La RT conformada 3D/IMRT concomitante con temozolomida (75 mg/m² al día durante toda la RT, incluso los fines de semana) seguido de ciclos de temozolomida (150-200 mg/m², en ciclos de 5/28 días) es el estándar de tratamiento de los astrocitomas grados 3 y 4 y glioblastoma.

Quimioterapia

La mayoría de los pacientes con glioma reciben quimioterapia con agentes alquilantes. La temozolomida, un fármaco oral que atraviesa la BHE, es el más utilizado en el tratamiento de los gliomas, especialmente aquéllos de alto grado. Tiene un perfil de seguridad favorable, con mielosupresión (sobre todo trombocitopenia) como su

principal toxicidad limitante de la dosis/tratamiento. La función hepática también debe controlarse regularmente durante el tratamiento con temozolomida. A diferencia de la temozolomida, otros agentes alquilantes como lomustina, carmustina, nimustina o fotemustina, causan leucopenia y trombocitopenia tardía (4 a 6 semanas), con mayor frecuencia acumulativa. En particular, esto último puede requerir la reducción de dosis e incluso la interrupción o cambio de tratamiento. La lomustina a menudo se combina con procarbazona y vincristina en un régimen denominado PCV.

Factores de buen pronóstico: edad \leq 40 años, ausencia de déficit neurológico, Ki67 bajo, resección tumoral total y bajo grado tumoral (\leq 2).

Factores de pronóstico menos favorable: edad $>$ 40 años, déficit neurológico, resección tumoral subtotal, grados 3 y 4, y glioblastoma.

Oligodendroglioma (OMS grados 2-3) y con factores de buen pronóstico

- Resección macroscópica máxima, idealmente total; no debe agregar morbilidad.

Luego estrategia de observación y espera (*wait and see*). Recientemente, se aprobó el tratamiento con un fármaco inhibidor de las enzimas *IDH1/IDH2* vorasidenib- 40 mg/día *per os*. Retrasa el tiempo a la radio/quimioterapia; aplica para pacientes de *novo* y recaídos.

o

Radioterapia seguida de quimioterapia con PCV, o quimiorradioterapia con temozolomida.

Oligodendroglioma (OMS grado 2-3) con factores pronósticos menos favorables.

- Radioterapia seguida de quimioterapia con PCV, o quimiorradioterapia con temozolomida.

Astrocitoma IDH-mutado (OMS grado 2) con factores de buen pronóstico

- Resección macroscópica máxima, idealmente total; no debe agregar morbilidad.

Luego estrategia de observación y espera (*wait and see*). Recientemente, se aprobó el tratamiento con un fármaco inhibidor de las enzimas *IDH1/IDH2* vorasidenib- 40 mg/día *per os*. Retrasa el tiempo a la radio/quimioterapia; aplica para pacientes de *novo* y recaídos.

o

Radioterapia seguida de PCV o radioterapia seguida de ciclos de temozolomida.

Astrocitoma IDH-mutado (OMS grado 2) con factores pronósticos menos favorables

- Resección macroscópica máxima, idealmente total; no debe agregar morbilidad.
- Radioterapia y temozolomida concurrente y adyuvante, o radioterapia seguida de PCV.

Astrocitoma IDH-mutado (OMS grados 3-4)

- Radioterapia concurrente con temozolomida seguida de ciclos de temozolomida (esquema Stupp).

Glioblastoma

- Radioterapia concurrente con temozolomida seguida de ciclos de temozolomida (esquema Stupp).
- En pacientes con glioblastoma se han probado terapias dirigidas a blancos moleculares, pero aún no se obtuvieron mayores respuestas. Los pacientes con mutaciones *BRAF* p.V600E pueden responder a los inhibidores de BRAF p. ej., vemurafenib; existen informes preliminares de pacientes con glioma de alto grado con presencia de fusión NTRK y que podrían responder a los inhibidores de NTRK p. ej., larotrectinib-.

E. Tratamiento de la enfermedad recaída, progresada y refractaria.

La elección del tratamiento en la progresión está influenciada por la respuesta al tratamiento de primera línea.

Siempre se debe considerar como opción una segunda cirugía.

La RT con quimioterapia es una opción de tratamiento para pacientes con gliomas de bajo grado progresados y recaídos que no recibieron RT. Las opciones incluyen RT + temozolomida adyuvante, RT + PCV adyuvante y RT + temozolomida concurrente y adyuvante.

La RT sola, generalmente no es la opción de tratamiento preferida, excepto en casos seleccionados, como *Performance Status* (PS) o Karnofsky deficiente o que no desean recibir tratamiento quimioterápico. La quimioterapia sola (p. ej., temozolomida, PCV, carmustina/ lomustina) también es una opción de tratamiento en estos pacientes. Recientemente, se aprobó el tratamiento con un fármaco inhibidor de las enzimas *IDH1/IDH2* -vorasidenib- 40 mg/día *per os*. Retrasa el tiempo a la radio/quimioterapia; aplica para pacientes de *novo* y recaídos sin tratamientos previos.

Cuando la RT y los agentes alquilantes no son opciones debido a la ineficacia o intolerancia en el contexto de primera línea, se puede utilizar bevacizumab para el control de los síntomas (reduce el edema, y el volumen tumoral en algunos casos efecto antiangiogénico).

En gliomas de alto grado, una segunda cirugía puede considerarse como opción hasta en un 20-30% de los pacientes que presentan recaída o progresión sintomática pero circunscriptas, diagnosticadas

no antes de 6 meses después de la cirugía inicial. Las principales alternativas de tratamiento en pacientes con progresión/recaída de enfermedad incluyen nitrosoureas, *rechallenge* con temozolomida (ciclos de 5/28, o dosis densa 21/28), bevacizumab, nimotuzumab, regorafenib (recientemente aprobado por la FDA en glioblastoma recaído), PCV, o inclusión en un ensayo clínico. En pacientes progresados/recaídos sin opción de otros tratamientos alternativos, con pobre Karnofsky (≤ 40), focalizarse en el tratamiento paliativo con control de síntomas y confort.

F. Seguimiento

Además del examen clínico/neurológico, la resonancia magnética es el método diagnóstico estándar para la evaluación de la enfermedad, estado o respuesta al tratamiento, usando los Criterios de Evaluación de Respuesta en Neurooncología (RANO), y protocolos idénticos de resonancia magnética de acuerdo con las recomendaciones publicadas.

Una vez finalizada la RT, una RM de cerebro con protocolo para tumores cerebrales a las 3-4 semanas permite contar con un estudio basal y así monitorear el curso posterior de la enfermedad.

Una vez finalizado el tratamiento, el intervalo inicial entre estudios varía de 2 a 6 meses, dependiendo de la histología/molecularidad tumoral; periodos de control más prolongados podrían ser apropiados en tumores con comportamientos más benignos. Por el contrario, en caso de sospecha de progresión, las neuroimágenes de control a las 4 a 8 semanas podría ser razonable para confirmar progresión tumoral. La pseudoprogresión (típicamente después de la

quimiorradioterapia) y la pseudorespuesta (p. ej. después de la terapia anti-angiogénica) es más frecuente de observar durante los primeros 3 meses de tratamiento, pero puede ocurrir más tardíamente. Es necesario prestar especial atención al interpretar las neuroimágenes durante este período. Las secuencias avanzadas en RM (DWI-ADC, Perfusión, espectroscopía) y el ¹¹C-metionina PET/TC podrían ser de utilidad en estos casos. En caso de duda, los controles con intervalos más cortos (4-8 semanas) podrían ser apropiados.

No se deben administrar corticosteroides para el tratamiento del edema asintomático o mínimamente sintomático, y debe reducirse lo antes posible, teniendo en cuenta su perfil de seguridad desfavorable con la administración a largo plazo.

Además, está demostrado que el uso de corticosteroides es un factor pronóstico negativo para la supervivencia global en pacientes con glioblastoma, ya que podría interferir con la eficacia de la radioterapia/ quimioterapia.

G. Epilepsia y gliomas

Las crisis epilépticas (CE) son un síntoma común en pacientes con tumores del sistema nervioso central. Son el síntoma de presentación en el 15-50% de los pacientes con gliomas, y hasta el 75% tendrá al menos una CE en algún momento del curso de la enfermedad.

Las CE, habitualmente causadas por una disfunción de la corteza cerebral, exhiben mecanismos patogénicos que comparten vías comunes con los procesos de crecimiento del glioma (tener presente otros orígenes de crisis epilépticas, p. ej. hamartomas del

hipotálamo). Involucra muchos factores: la histología y ubicación del tumor, cambios en la barrera hematoencefálica, necrosis, hemorragia y edema, microambiente peritumoral; alteraciones genéticas específicas como la mutación del gen de isocitrato deshidrogenasa 1 (*IDH1*), la metilación del promotor de la enzima *MGMT*; actividad alterada del cotransportador de cloruro de potasio (*KCC2*), mayor expresión del miembro 11 de la familia de transportadores de solutos 7 (*SLC7A11*), glutamato, etcétera.

Posterior a la cirugía del tumor, se identificaron predictores positivos para el control de las CE como la extensión de la resección, edad del paciente, tipo y duración de la CE y el *Ki67*.

Es importante realizar una anamnesis y un examen físico completos durante la visita inicial. Las características de las CE y la información clínica relevante deben documentarse en detalle.

El tipo de crisis debe clasificarse de acuerdo con las directivas de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) de 2017 para orientar el tratamiento.

Cuando se confirma la presencia de CE se debe iniciar de inmediato el tratamiento antiepiléptico debido al riesgo cierto de recurrencia de las CE. La selección del fármaco debe seguir un plan individualizado basado en el tipo de CE, la edad, sexo, comorbilidades y terapias farmacológicas concomitantes o a futuro. Dado el uso frecuente de corticosteroides y quimioterapia, se deben evitar los antiepilépticos con interacciones medicamentosas y aquéllos con inducción de enzimas hepáticas. El levetiracetam es el fármaco de elección debido a que no presenta interacciones medicamentosas conocidas, tiene buena eficacia y un perfil de seguridad favorable (tener cuidado con los antecedentes de síntomas psicóticos -en el 10% se puede

exacerbar-). Si el control de las CE con levetiracetam es ineficaz, la lacosamida es otra opción de tratamiento ya que ha demostrado también buena eficacia, no presentar interacción con otros fármacos, y buen perfil de seguridad.

De acuerdo con las Guías de Práctica Clínica de la Academia Americana de Neurología (AAN) de 2010, los antiepilépticos deben reducirse y suspenderse después de los 7-10 días del posoperatorio en pacientes con tumores cerebrales que no han presentado CE.

No se recomienda el inicio profiláctico de antiepilépticos en pacientes con tumores cerebrales recién diagnosticados sin CE.

H. Complicaciones neurológicas del paciente con cáncer

No menos importante, pero por cuestiones de editorial limitados en el espacio, se encuentra el paciente con cáncer y las posibles complicaciones neurológicas, que pueden clasificarse en metastásicas y no metastásicas. Dentro de estas últimas están las iatrogénica (por Qxt, Rt, etc.), metabólicas (p. ej. hipercalcemia), nutricionales/carenciales, infecciosas, enfermedad cerebrovascular/coagulopatías, y finalmente el capítulo de los síndromes paraneoplásicos.

Casi un 45% de los pacientes con cáncer no hematológico requerirán una evaluación por síntomas/signos neurológicos. Las consultas más frecuentes son el dolor, las alteraciones en la esfera mental, paresia/déficit focal y cefalea. Las complicaciones neurológicas más frecuentes en el paciente con cáncer son las metástasis encefálicas, compresión radículo-medular, encefalopatía tóxica y metabólica, enfermedad cerebrovascular, metástasis leptomeníngea, plexopatías

y los síndromes paraneoplásicos. Asimismo, estas complicaciones neurológicas son la principal causa de consulta en salas de emergencia y motivo de internación de estos pacientes.

Las pautas reflejan el conocimiento y el consenso en un momento dado.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1- Ostrom QT, Price M, Neff C, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2015-2019.

Neuro Oncol. 2022; 24(Suppl 5):v1-v95,

<https://doi.org/10.1093/neuonc/noac202>

2- Ostrom QT, Adel Fahmideh M, Cote DJ, et al. Risk factors for childhood and adult primary brain tumors. Neuro Oncol. 2019;21(11):1357-75.

3- Louis DN, Giannini C, Capper D, et al. cIMPACT-NOW update 2: diagnostic clarifications for diffuse midline glioma, H3 K27M-mutant and diffuse astrocytoma/anaplastic astrocytoma, IDH-mutant. Acta Neuropathol. 2018;135(4):639-42.

4- Rushing EJ. WHO classification of tumors of the nervous system: preview of the upcoming 5th edition. memo. 2021; 14:188-91.

5- Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. The WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary. Neuro-oncology. 2021;23(8):1231-51.

- 6- Weller M, van den Bent M, Preusser M, et al. EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. *Nat Rev Clin Oncol*. 2021;18(3):170-86.
- 7- NCCN Central Nervous System Cancers Guidelines Version 2.2021.
- 8- Stupp R, Hegi ME, Mason WP, et al. & National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide 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):459-66.
- 9- Fisher RS, Cross JH, D'Souza C, et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia*. 2017;58(4):531-42.
- 10- Casas Parera I, Gonzalez Roffo MA, Báez A, et al. Characterization of seizures (ILAE 1981 and 2017 classifications) and their response to treatment in a cohort of patients with glial tumors: A prospective single center study. *eNeurological Sci*. 2018;14: 51-5.
- 11- Mellinghoff IK, van den Bent MJ, Blumenthal D, et al.. Vorasidenib in IDH1- or IDH2-Mutant Low-Grade Glioma. *NEJM*. 2023; June 4, DOI: 10.1056/NEJMoa2304194.