

Tractament dels gliomes malignes: estat actual*

F. Graus

Servei de Neurologia. Hospital Clínic i Provincial. Barcelona.

Els gliomes malignes (astrocitoma anaplàstic i glioblastoma multiforme) són els tumors del sistema nerviós més freqüents després dels meningiomes. La seva incidència, l'ocurrència en l'edat mitjana de la vida, així com la considerable morbiditat que produeixen fan dels gliomes malignes un problema mèdic i social important. El tractament actual dels gliomes malignes no és, ni de bon tros, òptim. En les dues últimes dècades el seu pronòstic s'ha intentat millorar mitjançant el tractament combinat amb cirurgia, radioteràpia (RT) i quimioteràpia¹. L'eficàcia dels diferents tractaments ha estat avaluada en treballs clínics randomitzats i ben dissenyats.

Cirurgia

La cirurgia continua essent, considerada de forma aïllada, el tractament més efectiu per als gliomes malignes. La finalitat de la cirurgia, a més de confirmar el diagnòstic, consisteix en eliminar la major part de tumor possible amb la idea de millorar els símptomes neurològics i donar temps a que actuïn altres modalitats terapèutiques. Una exèresi àmplia o macroscòpicament total comporta una supervivència estadísticament superior a la dels casos en què s'ha practicat solament una biòpsia².

Radioteràpia

La vàlua de la RT es demostrà, per primera vegada, en un estudi randomitzat fa prop de 10 anys. El protocol consistí en donar una dosi total de 60 Gy holocranial³. Estudis posteriors confirmaren l'efectivitat d'aquest protocol però, degut a la incidència, fins un 30 %, de lesió cerebral per radionecrosi el protocol es modificà amb l'administració de 45 Gy holocranial més 15 Gy sobre el llit tumoral. Diversos autors han qüestionat l'efectivitat de la RT holocranial, sobre la base que més del 95 % dels gliomes recidiven en l'àrea tumoral inicial, i el perill de radionecrosi en el petit nombre de supervivents. Per altra banda, estudis neuropatològics han demostrat que el glioma maligne al seu inici no infiltra més de 3 cm enllà de l'àrea que capta contrast en la tomografia computadoritzada (TC)⁴ suggerint que el perill de no irradiar tot el tumor si s'utilitza un camp

focal amb marges amplis, en base a la informació donada per la TC, és menyspreable. Encara que no existeix un estudi randomitzat i ampli que avalui la RT holocranial enfront la RT focal, les consideracions exposades i diversos estudis preliminars⁵ fan pensar que els resultats són equiparables.

El principal problema, però, de la RT administrada de forma holocranial o focal és que no pot prevenir que el tumor continuï creixent o recidivi en el llit tumoral irradiat. S'han utilitzat diverses estratègies per tal d'augmentar l'eficàcia terapèutica de la RT sense que això repercuteixi en una major toxicitat sobre el parènquima cerebral normal. L'ús d'agents radiosensibilitzants, particularment el misonidazol, i la RT amb partícules pesants, especialment neutrons⁶, no han demostrat en estudis randomitzats ser superiors a la RT "convencional". L'ús de règims d'hiperfraccionament no va demostrar inicialment un efecte superior als fraccionaments diaris convencionals, però es va adduir que la dosi total de RT era inferior a la que teòricament es podia administrar. Actualment un estudi randomitzat està avaluant dosis totals més elevades per comprovar el seu impacte en el tractament dels gliomes⁶.

Recentment s'ha introduït la braquiteràpia en el tractament dels gliomes malignes. El tractament amb braquiteràpia ofereix problemes tècnics considerables a causa de les dimensions del tumor, la seva tendència a infiltrar i les àrees de necrosi que predisposen el desplaçament de les fonts de radiació que s'implanten. L'experiència preliminar en alguns centres fa pensar que el tractament amb braquiteràpia emprant implantacions d'I-125 com a font d'energia que s'instal·len en el llit tumoral després de la resecció del tumor i es mantenen 5 o 6 dies combinades amb RT externa focal, probablement sigui superior al tractament convencional i indiquen la necessitat d'estudis randomitzats a gran escala per avaluar de forma estricta la seva eficàcia⁷. Altres tipus de tractament com la RT intraoperatòria, l'ús d'hipertèrmia, nous radiosensibilitzants com les pirimidines halogenades o de diferents fonts de radiació, com neons, estan encara en una fase d'estudi massa preliminar per pronosticar el seu paper en el futur del tractament dels gliomes malignes.

Quimioteràpia

En estudis inicials l'addició de carmustina (BCNU) al tractament combinat amb cirurgia i RT no va millorar la supervivència mitjana dels malalts, però sí que augmentà el percentatge de supervivents als 18 mesos³. Posteriorment es demostrà que la incorporació del BCNU al tractament combinat allargava, modestament però significativa, la supervivència^{1,2}. Altres tipus de nitrosu-

* Treball presentat en part al 8th European Congress of Neurosurgery, Barcelona 1987.

Correspondència: Dr. F. Graus.
Servei de Neurologia, Hospital Clínic i Provincial.
Villarroel, 170. 08036 Barcelona.
Ann Med (Barc) 1989; 75:25-26.

rees o altres fàrmacs antineoplàstics o combinació d'aquests no han millorat els resultats del BCNU. En altres tipus de tumors cerebrals, fàrmacs que travessen malament la barrera hematoencefàlica (BHE) han demostrat ser força efectius⁸. Aquest fet fa replantejar la idea que un fàrmac, per ser efectiu en els gliomes, ha de passar amb facilitat la BHE. De fet, és ben conegut que la vascularització dels gliomes és diferent de la del cervell normal i presenta un fenomen de barrera menys important, cosa per la qual la manca de resposta dels gliomes a la quimioteràpia podria ser, a part de la resistència intrínseca del tumor, deguda a altres factors diferents de la BHE que dificultessin l'arribada del fàrmac al glioma, com el flux sanguini tumoral, el temps de circulació pel llit capil·lar tumoral o el percentatge del fàrmac unit a les proteïnes plasmàtiques⁹. Per tal de facilitar una major concentració del fàrmac en el tumor, es va assajar la possibilitat d'administrar la quimioteràpia per via intraarterial. En estudis de gliomes recidivats, el BCNU per via intraarterial demostrà ser efectiu en el control del tumor i es decidí fer un estudi randomitzat multicèntric per comparar-lo amb el BCNU per via intravenosa com part del tractament inicial combinat dels gliomes malignes. Contràriament a l'esperat, l'estudi es va suspendre degut a la neurotoxicitat inacceptable del BCNU intraarterial. Es descobreixen les causes de la toxicitat i no es pot descartar el fet que en l'estudi es donava el BCNU coincidint amb la RT o que, en tractar-se de malalts acabats d'operar amb poc tumor residual, una quantitat més gran de cervell normal restava exposada als efectes tòxics del BCNU¹⁰ (WR Shapiro, comunicació personal).

Conclusions

Tot i que no s'ha assolit un salt qualitatiu important en el pronòstic dels gliomes, la informació derivada del tractament combinat ha permès entendre millor la conducta biològica dels gliomes, definir factors pronòstics i planificar de manera més racional noves aproximacions terapèutiques. D'altra banda, s'ha demostrat que amb el tractament protocolitzat en centres especialitzats els malalts no només viuen una mica més, sinó que la seva vida és també qualitativament més bona¹.

BIBLIOGRAFIA

1. Shapiro WR. Therapy of adult malignant brain tumors. What have the clinical trials taught us? *Sem Oncol* 1986; 13:38-45.
2. Shapiro WR. Treatment of neuroectodermal brain tumors. *Ann Neurol* 1982; 12:231-237.
3. Walker MD, Alexander E, Hunt WE et al. Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. *J Neurosurg* 1978; 49:333-343.
4. Burger PC. Malignant astrocytic neoplasms: classification, pathologic anatomy and response to treatment. *Sem Oncol* 1986; 13:16-26.
5. Urtasun R, Feldstein ML, Partington J et al. Radiation and nitroimidazoles in supratentorial high grade gliomas: A second clinical trial. *Br J Cancer* 1982; 46:101-108.
6. Nelson DF, Urtasun RC, Saunders WM, Gutin PH, Sheline GE. Recent and current investigations of radiation therapy of malignant gliomas. *Sem Oncol* 1986; 13:46-55.
7. Gutin PH, Phillips TL, Wara WM et al. Brachytherapy of recurrent malignant brain tumors with removable high activity iodine-125 sources. *J Neurosurg* 1984; 60:61-68.
8. Allen JC, Kim JH, Packer RJ. Neoadjuvant chemotherapy for newly diagnosed germ-cell tumors of the central nervous system. *J Neurosurg* 1987; 67:65-70.
9. Blasberg RG, Groothuis DR. Chemotherapy of brain tumors: physiological and pharmacokinetic considerations. *Sem Oncol* 1986; 13:70-82.
10. Mahaley MS, Whaley RA, Blue M, Bertsch L, Shapiro WR. Central neurotoxicity following intracarotid BCNU chemotherapy for malignant gliomas. *J Neuro-Oncol* 1986; 3:297-314.