

# TUMORES PRIMARIOS MALIGNOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

<i>Autora</i>	Dra. Silvia N. Salva Camaño
<i>Servicio</i>	Neurocirugía
<i>Participan</i>	Neurocirugía, Anatomía Patológica, Imagenología, Medicina Nuclear, Oncología Clínica, Farmacia, Laboratorio Clínico, Enfermería

## INTRODUCCIÓN

Los reportes epidemiológicos sobre la incidencia de tumores primarios intracraneales son variables; se reportan frecuencias promedio entre 4,2 y 12,8 por 100 000 habitantes. El índice de malignidad es elevado; los *glioblastomas* representan las dos terceras partes de los casos.

Algunos son tratables solo por cirugía, otros por cirugía y radioterapia, los restantes por terapias combinadas (cirugía, radioterapia, quimioterapia, inmunoterapia).

### *Métodos de tratamiento de los tumores primarios del SNC*

<b><i>Cirugía</i></b>	•(Incluye biopsia) y/o resección quirúrgica total o subtotal	
<b><i>Radioterapia</i></b>	•A cráneo completo, o	
	• RTE (Co-60, o	
	•Los de alta energía como aceleradores partículas pesadas	
	Braquiterapia intersticial	• Permanente o temporal
	Radiocirugía estereotáxica	• LINAC o con gamma knife
<b><i>Quimioterapia</i></b>	•Radioterapia intra operatoria	
	•Radioterapia hiperfraccionada	
<b><i>Modificadores respuesta biológica</i></b>		•Gen e inmunoterapia

## OBJETIVOS

- Que los pacientes con tumores primarios malignos se atiendan con criterios homogéneos, contando con todas las opciones terapéuticas: cirugía, radioterapia externa, radiocirugía y braquiterapia, aplicadas según la histología y localización.
- Tratar con quimioterapia a los pacientes con oligodendrogliomas intracraneales.
- Desarrollar la estrategia de inmunoterapia con AcM hR3 y radioterapia en el tratamiento de astrocitomas anaplásicos y glioblastomas multiformes.

- Mejorar calidad de vida y supervivencia de pacientes con tumores cerebrales primarios.

## DESARROLLO

### Tratamiento de los gliomas intracraneales

La cirugía con extirpación estará indicada en todos los casos siempre que:

- El estado general del paciente lo permita, EK mayor de 40 puntos y no descompensación de alguna enfermedad sistémica asociada
- No estén presentes trastornos plaquetarios ni de coagulación
- La extirpación no implique invalidez funcional mayor de la causada por el propio tumor antes de la intervención. en estos casos, se valoraran las siguientes opciones:
  - ⊞ Extirpación parcial del área de menor traducción funcional y radiocirugía si área tumoral post extirpación es menor de 3 cm, o
  - ⊞ Radioterapia externa (RTE) cráneo completo si el área tumoral post extirpación es mayor de 3 cm.
  - ⊞ Inmunoterapia (para astrocitoma anaplásico y glioblastoma)
 

*Se excluye la braquiterapia, a pesar de sus buenos resultados, por no disponibilidad de isótopos.*
  - ⊞ Biopsia + braquiterapia + RTE (sin abordaje quirúrgico directo) si la lesión se sitúa en los ganglios basales, tallo cerebral o área neurológica muy elocuente, con un diámetro inferior o igual a los 4 cm.
  - ⊞ Biopsia + RTE: en pacientes portadores de gliomas mayores de 4 cm, cuyo EK sea menor de 40 y no permita la extirpación. Se aplicara la RTE en estos siempre que el efecto de masa de la lesión no empeore por la radioterapia.

### Quistes por radionecrosis:

- Si el quiste se diagnostica por TC sin signos de efecto de masa: conducta conservadora (no evacuar).
- Si el quiste produce efecto de masa: evacuar por punción (a través del trepano previo o por estereotaxia según localización del quiste y entrenamiento del neurocirujano)

### En los oligodendrogliomas se indicara:

- Cirugía en todos los casos posibles
- Braquiterapia en las lesiones residuales menores a 4 cm.
- RC si lesión postoperatoria menor de 3 cm.
- RTE si lesión postoperatoria mayor de 3 cm.

- Quimioterapia.
- Pueden combinarse la braquiterapia con la RC o con la RTE en mayores de 3 cm o en los anaplásicos.
- Los oligodendrogliomas situados en áreas neurológicas elocuentes pueden ser tratados con:
  - ⊕ Biopsia + braquiterapia + RC (o RTE) + quimioterapia
  - ⊕ Extirpación parcial + braquiterapia + RC + quimioterapia

### ***Consideraciones sobre la braquiterapia en gliomas***

- Se excluye de esta versión el uso de braquiterapia a pesar de sus buenos resultados por no disponer de isótopos en el centro desde 1999.

### **Radiocirugía estereotáxica**

- Todas las lesiones tumorales malignas primarias menores o iguales a 3 cm, con confirmación histológica previa (por biopsia o por extirpación) y expectativa de vida mayor de 3 meses.
- Todas las lesiones tumorales primarias del SNC residuales o recurrentes a pesar de recibir tratamiento quirúrgico (benignas o no en su histología) menores o iguales a 3 cm.
- Todas las lesiones tumorales del SNC que por las enfermedades asociadas en el paciente o por su localización no permitan tratamiento quirúrgico ni braquiterapia.

### ***La dosis se adecuará según:***

- Histología (benigna o maligna, por ende, radioresistente o no )
- Vascularización
- Presencia o no de edema asociado
- Localización (cercanía o no a estructuras vasculares, vía visual, áreas elocuentes)
- Diámetro
- Historia de sangramiento intratumoral previo

La dosis cercana a estructuras vasculares y neurológicas elocuentes no debe superar los 15 Gy, mientras que en los hemisferios puede llegar a 50 Gy intralesional.

La radiocirugía puede asociarse a la braquiterapia y a la RTE, además de la cirugía. Estará contraindicada en los casos que presenten signos clínicos o tomográficos de HTE, por el riesgo de aumento del edema postradiación y por ende, empeoramiento de estado neurológico.

### **La inmunoterapia**

Se desarrollara con el anticuerpo monoclonal HR3 y RTE según los criterios aprobados por el protocolo con el CIM, o se aplicara el Heberpag en los gliomas altamente malignos segun protocolo con Centro de Biotecnología.

### ***Estarán excluidos***

- Pacientes tratados con algún otra inmunoterapia.
- Pacientes en embarazo o lactancia.
- Pacientes que al incluirse tienen descompensación de alguna enfermedad crónica asociada.
- Estados de hipersensibilidad, alergia o fiebre.
- Pacientes menores de 18 años.
- Procesos sépticos severos.
- Presencia de un segundo tumor.

### **Estrategia en otros tumores primarios del SNC**

<b><i>Origen</i></b>	<b><i>Modalidades</i></b>	<b><i>Tratamiento</i></b>
Otros tumores neuro epiteliales	•Astrocitoma subependimario de células gigantes (es parte del complejo de la esclerosis tuberosa)	•Cirugía. Si restos tumorales añadir irradiación: •RC/RTE según tamaño
	•Astroblastoma grado II-III-IV: (maligno, dudoso en su anatomía, raro)	•Cirugía + irradiación •Cirugía +irradiación+QMT
Tumores ependimarios y de los plexos coroides	•Ependimoma papilar clásico Grado I •Subependimoma Grado I •Ependimoma mixopapilar Grado I •Ependimoblastoma Grado IV •Papilomas plexos coróides Grado I •Papiloma anaplásico Grado IV	•Cirugía + irradiación •Cirugía + irradiación •Cirugía + irradiación •Cirugía + irradiación •Cirugía + irradiación •Cirugía + irradiación craneoespinal (CE) + QMT
Tumores embrionarios y poco diferenciados	•Glioblastoma (IV) tipo sarcomatoso o tipo células gigantes monstruocelular •Meduloblastoma grado IV ⊕ Desmoplasico ⊕ Medulomioblastoma ⊕ Meduloepitelioma ⊕ Espongioblastoma polar primitivo IV ⊕ Gliomatosis cerebri	•Descrito en Gliomas  •Cirugía + irradiación CE •Cirugía + irradiación CE •Cirugía + irradiación CE •Cirugía + irradiación CE •Cirugía + irradiación
Tumores de meninges y tejidos afines	•Meningioma anaplásico maligno III-IV*	•Cirugía + irradiación RC
Tumores originados en vasos sanguíneos	•Hemangioblastoma (extirpación incompleta) •Sarcoma monstruo celular	•Cirugía + irradiación •Cirugía + irradiación
Tumores de la	•Neurilemoma (Schwannoma, Neurinoma)	•Cirugía

vaina de los nervios	•Neurilemoma anaplásico (Schwannoma, Neurinoma)	•Cirugía + irradiación
Linfoma primitivo del SNC	•Encefálico •Medular	•Irradiación craneal •Irradiación CE
Extensiones locales tumores regionales	•Cordoma •Estesioneuroblastoma	•Ver protocolo de base de cráneo
Tumores metastásicos	•	•Ver Protocolo Ncirugía
Tumores hipófisis	•	•Ver protocolo Endocrino
Tumores de la región pineal	•	•
Lesiones quísticas malformativas	•Craneofaringiomas •Tumores de tallo cerebral	•Serán tratados como temas independientes

(\*) Otras variantes histológicas de meningiomas que, aun benignas, pueden someterse a extirpación incompleta:

- ⊕ **Braquiterapia:** si no es angioblástico o hemangiopericitico con diámetro  $\leq 4$  cm
- ⊕ **Radiocirugía estereotáxica** con/sin embolización asociada: en todas las meningiomas residuales < 3 cm, especialmente en los de estirpe vascular o en los que por el estado general o edad del paciente está contraindicada la cirugía.

### **Tumores de tallo cerebral**

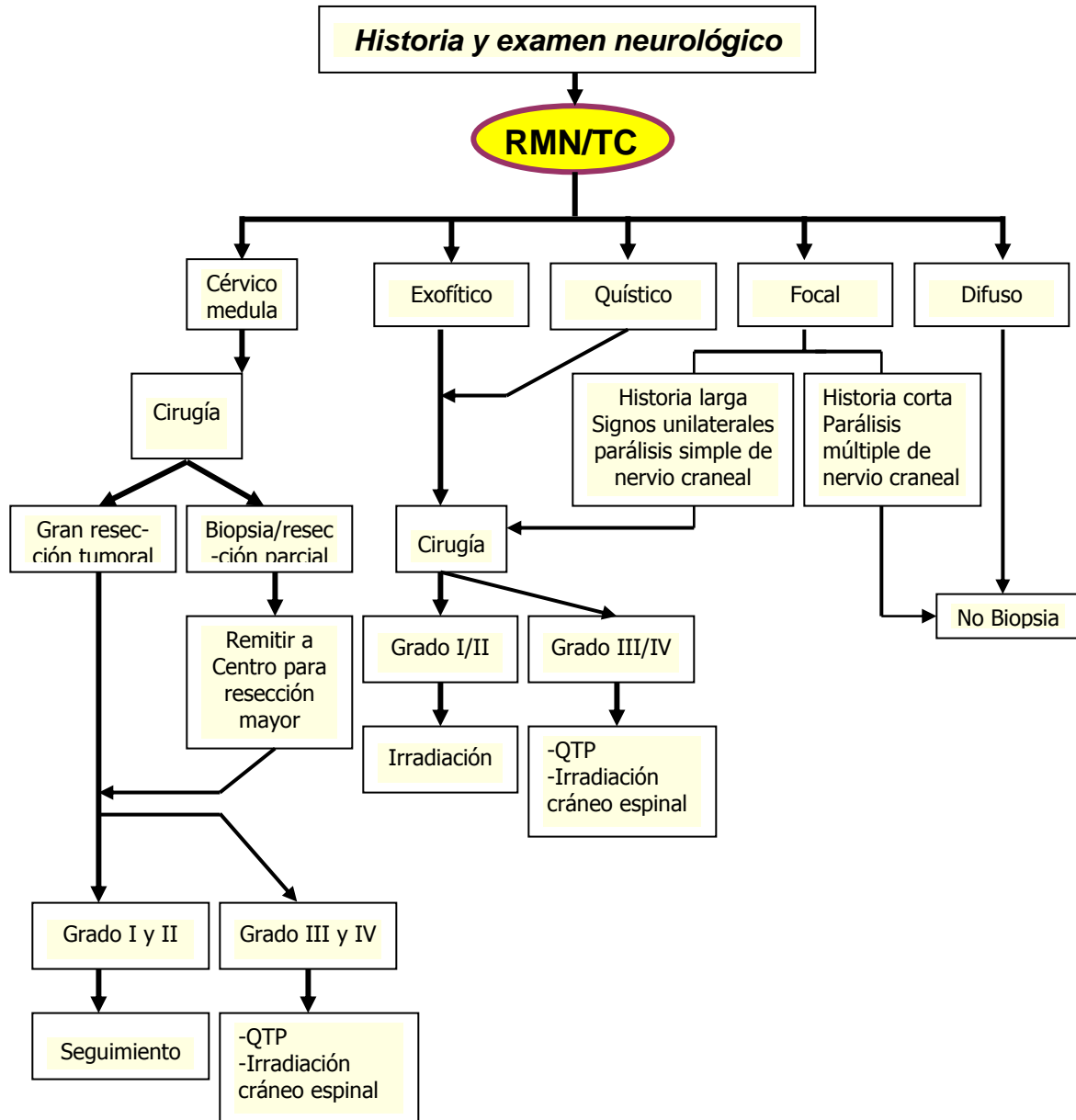
En los tumores de tallo cerebral la biopsia estereotaxica no debe realizarse en:

- Lesiones vascularizadas del tallo cerebral
- Lesiones exofíticas
- Lesiones cérvico-bulbares

La biopsia y braquiterapia puede realizarse en todas las lesiones endofíticas (quísticas, difusas o focales) del tallo cerebral:

- La braquiterapia no debe exceder los 70 Gy
- La biopsia estereotaxica transfrontal-transventricular y transcerebelosa de las lesiones del tallo cerebral constituyen una vía segura y de poco riesgo.
- Pacientes con gliomas grado II tratados mediante biopsia y braquiterapia que sobreviven mas de 5 años logran EK entre 80 y 100 puntos.
- La cirugía estará indicada en lesiones de crecimiento exofítico.
- La RTE estará indicada en los casos con tumores difusos, cérvico-bulbares o aquellos con más de un segmento del tallo cerebral infiltrado.
- No se aplicara braquiterapia en los casos con glioblastoma por la poca efectividad demostrada.

## ALGORITMO PARA TRATAMIENTO DE TUMORES DE TALLO CEREBRAL \*



(\*) Epstein FJ, Wisoff JH: Surgical management of brain stem tumors of childhood and adolescence. Neurosurgery Clinics of North America. January 1990. Vol. I, No. 1.

### Tratamiento de craneofaringeomas

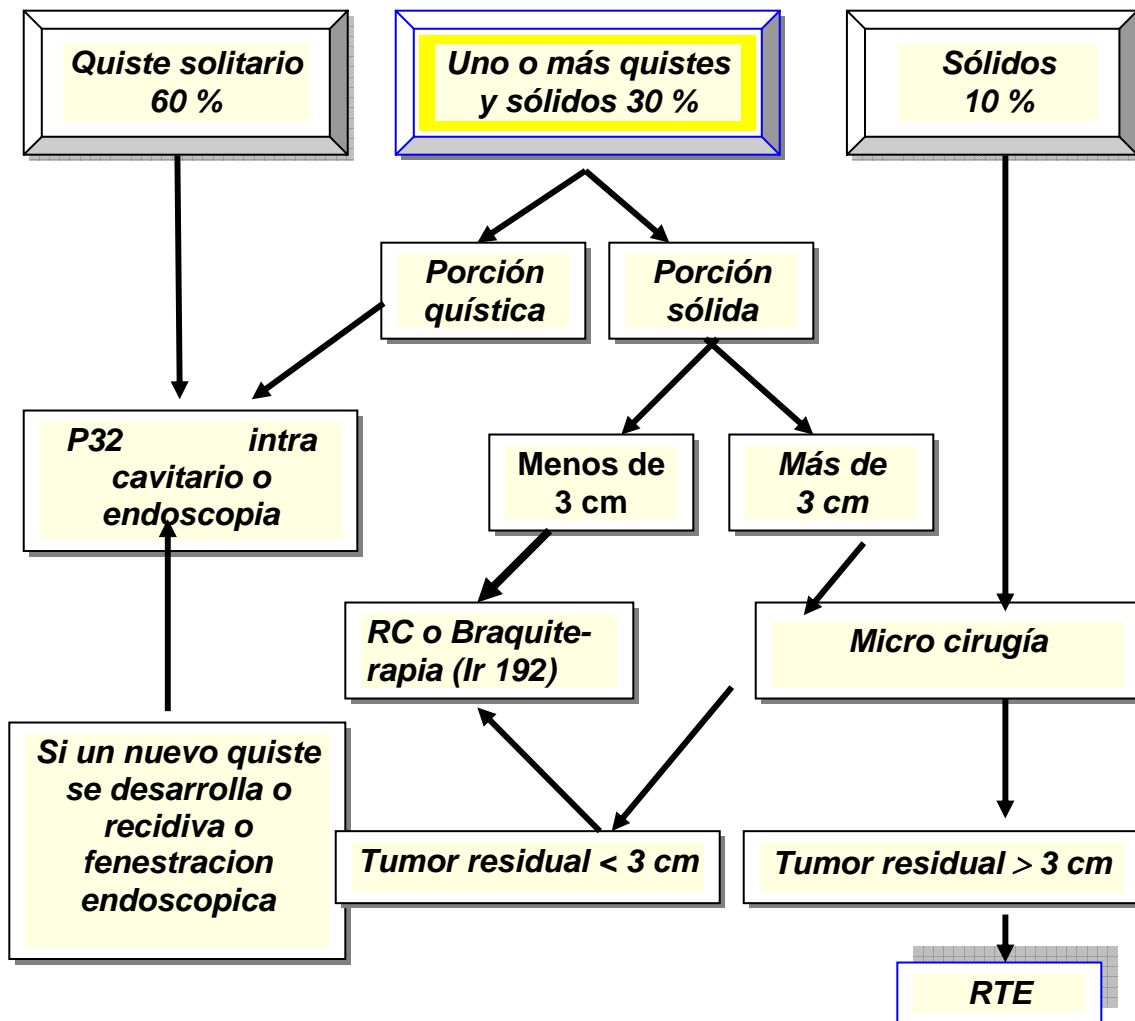
- Cirugía de las lesiones sólidas
- Radiocirugía estereotáxica
- Endoscopia para la fenestración de lesiones quísticas intra ventriculares que han fracasado a la braquiterapia.

- Obtener diagnostico histológico

### **Aplicación del isótopo radioactivo**

- Es un proceder de mínimo acceso al cerebro de alta precisión.
- Se realiza en adultos y niños mayores de 7 años con anestesia local
- Requiere un periodo de hospitalización de solo 24 horas
- En niños y adultos la dosis debe ser calculada según el tamaño del tumor, grosor de su pared en RMN y vecindad con quiasma óptico.

## **ALGORITMO DE TRATAMIENTO EN CRANEOFARINGIOMAS**



### **Leyenda**

RTE  
RC

Radioterapia  
Radiocirugia

## Seguimiento

La evaluación pre-tratamiento y post-tratamiento (1, 3, 6, 12, 18, 24 y 36 meses) se realizará mediante:

- TAC simple y contrastada y RMN de cráneo estándar y funcional (incluida la espectroscopia). Estos estudios deben precisar e informar:
  - ⊕ Sí hay lesión única o múltiple
  - ⊕ Sí lesión está circunscrita o infiltrante
  - ⊕ Sí lesión es sólida, quística o múltiple (en la RMN precisar si los quistes son tabicados).
  - ⊕ Localización
  - ⊕ Presencia de calcificaciones asociadas
  - ⊕ Relación con estructuras vasculares (determinará la necesidad o no de angiografía, de embolización y/o radiocirugía asociadas a la cirugía)
  - ⊕ Relación con estructuras neurales críticas (vías visuales, hipotálamo, ganglios basales, ventrículos cerebrales, áreas elocuentes). En los craneofaringiomas precisar en RMN relación con quiasma óptico.
  - ⊕ Diámetro en mm, de la lesión diana y de lesión no diana
  - ⊕ Edema cerebral asociado y extensión
  - ⊕ Presencia o no de hidrocefalia
- Título de anticuerpos tumorales en los casos requeridos (pineal)
- Evaluación oftalmológica
- Evaluación neurológica (examen físico)
- Puntuación en la EK
- Dosimetría si se aplico braquiterapia (u otra norma establecida por la CEAN)
- Complicaciones mediatas e inmediatas asociadas al tratamiento (radionecrosis)

## Tumores de región pineal

### Biopsia estereotáxica

- **Tipo de instrumento para la biopsia:** Las complicaciones se asocian al uso de fórceps para biopsia, y no a la cánula de Sedan
- **Selección de trayectoria:** La trayectoria es el factor que mas se asocia a las complicaciones; *Dempsey* considera que el frontal bajo es la vía mas segura. Aplicamos frontal trans-ventricular evitando de venas cerebrales internas.

- **Consistencia de la lesión:** Los tumores que más se complican son los de consistencia más dura (pineocitoma, teratoma, astrocitoma); no forzar la cánula, rotar delicadamente antes de penetrar, y no perforar si existe sensación de resistencia; es mejor optar una nueva trayectoria o no hacer la biopsia y no braquiterapia si la biopsia no es concluyente.
- **Radionecrosis quística sin desplazamiento:** Debe ser evaluada por TC y no evacuarse si no se producen signos de efecto de masa
- **Radionecrosis quística con desplazamiento:** Debe evacuarse siempre y *no aplicar isótopos* en lesiones altamente vascularizadas o con alto riesgo de sangramiento. La **braquiterapia** en esta localización será de tipo intersticial, en lesiones menores o iguales a 4 cm con dosis no mayores a los 70 Gy por el alto riesgo de la radionecrosis en estructuras neuro vasculares. La **radiocirugía** debe aplicarse en lesiones no mayores de 3 cm y dosis entre 10-15 Gy.
- **Neuroendoscopia:** su disponibilidad en el servicio nos hace adecuar nuestro algoritmo de tratamiento a las nuevas técnicas, por lo que consideramos que:
  - ⊕ Las lesiones de región pineal con crecimiento intraventricular pueden ser biopsiadas bajo endoscopia, lo cual permitirá resolver la hidrocefalia que puede estar asociada.
  - ⊕ Si se utiliza con guía estereotáxica permitirá la braquiterapia bajo visión endoscópica. En estos casos debe existir un componente tumoral parenquimatoso mayor que el intraventricular, evitando así que una vez producida la necrosis tumoral deseada, pueda quedar el isótopo libre en el sistema ventricular.

El orden de los procedimientos en este caso sería:

- Biopsia mediante endoscopia directa de la porción sólida del tumor
- Braquiterapia estereotáxica del tumor
- Fenestración endoscópica para resolver hidrocefalia

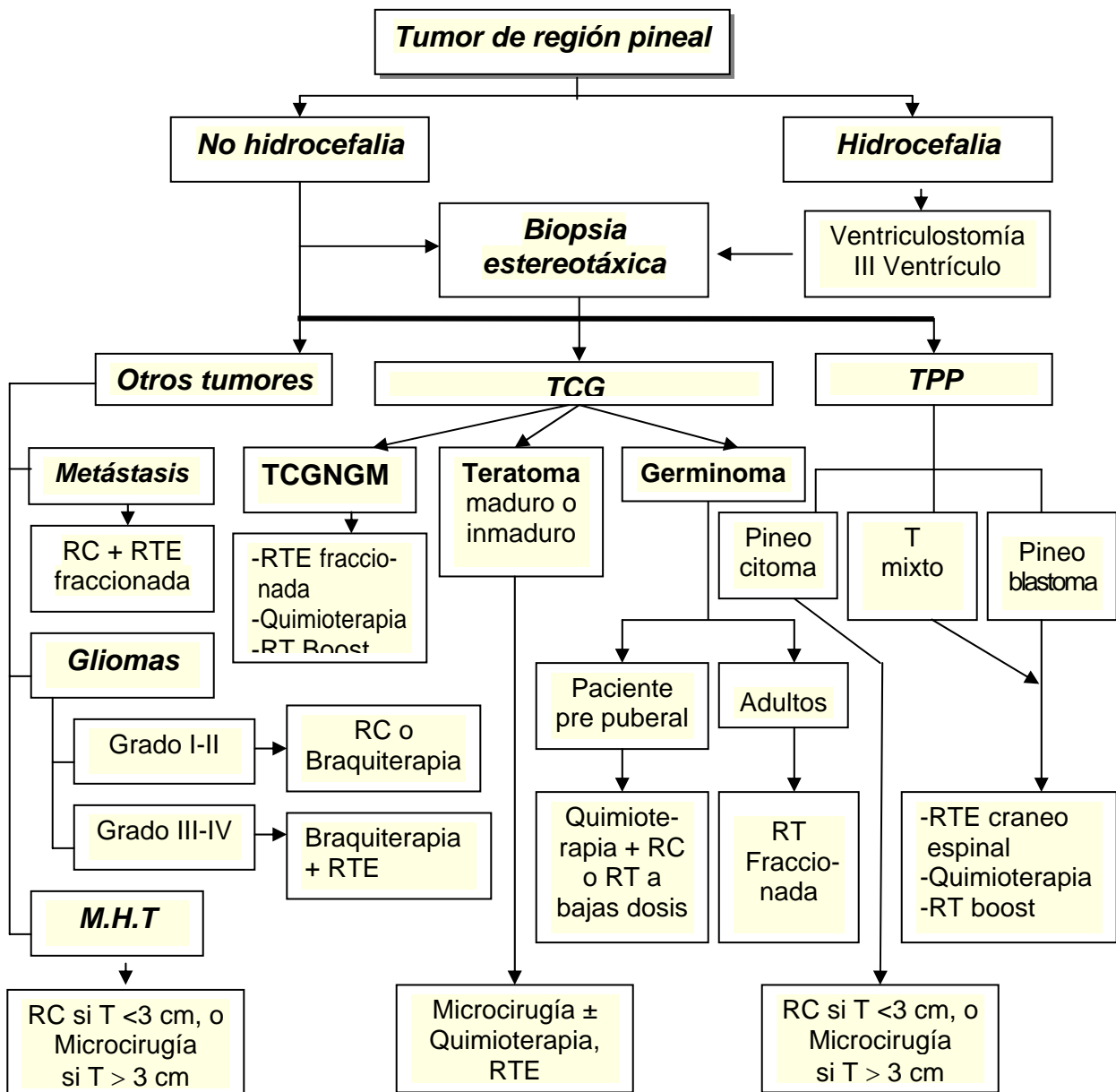
Este orden evita que al producirse la fenestración y resolver la hidrocefalia se produzcan movimientos del *target* planificado para la biopsia y el implante.

## Seguimiento

El seguimiento en todos los casos se hará mediante:

- Imaginología
- Marcadores tumorales
- Evaluación oftalmológica y endocrina.
- En los casos con sospecha de germinoma, se procederá a la RTE, tal como se muestra en el algoritmo.

## ALGORITMO EN EL TRATAMIENTO DE TUMORES DE LA REGIÓN PINEAL



### Leyenda

TPP	Tumor del parénquima pineal
TCG	Tumor de células germinales
TCGNGM	Tumor de células germinales no germinomatoso maligno
MHT	Meningioma de la confluencia de la Hoz y Tentorio
RC	Radiocirugía

## EVALUACIÓN Y CONTROL

<b>Indicadores de Estructura</b>		<b>Plan %</b>	<b>Bueno</b>	<b>Regular</b>	<b>Malo</b>
Recursos humanos	Personal que compone el grupo de trabajo asistencial	95	95	--	< 80
Recursos materiales	Aseguramiento instrumental y equipos médicos según PA	95	95	--	< 80
	Disponer de los medicamentos expuestos en el PA	95	95	--	< 80
	Disponer de los recursos para la aplicación de investigaciones	95	95	--	< 80
Organiza- tivos	Planilla recogida datos del PA	100	100	-	<100
	Base de datos electrónica	100	100	-	<100
<b>Indicadores de procesos</b>		<b>Plan %</b>	<b>Bueno</b>	<b>Regular</b>	<b>Malo</b>
% pacientes a quienes se realizó TC/RMN de craneo simple/contrastada ante sospecha de tumor intracraneal.		≥ 95	≥ 95	90-94	< 90
% pacientes bajo tratamiento que se les realizó TC urgente por hipertensión intracraneal y/o déficit neurológico sobreañadido al inicial		≥ 95	≥ 95	90-94	< 90
% pacientes con hidrocefalia tumoral a quienes fue posible realizar intervención urgente para derivación o endoscopia		≥ 95	≥ 95	90-94	< 90
% pacientes en tratamiento con inmunoterapia con TC previa a cada dosis tratamiento		≥ 95	≥ 95	90-94	< 90
% pacientes con lesiones múltiples a quienes fue posible realizar radiocirugía		≥ 60	≥ 60	50-60	< 50
% pacientes con gliomas que recibieron en tiempo y según esquema tratamiento anti cuerpos monoclonales hR3 y productos biotecnológicos en ensayos clínicos		≥ 35	≥ 35	30-35	< 30
% pacientes que recibieron quimioterapia ante lesiones quimiosensibles		≥ 95	≥ 95	90-94	< 90
<b>Indicadores de resultados</b>		<b>Plan %</b>	<b>Bueno</b>	<b>Regular</b>	<b>Malo</b>
% pacientes con criterios internacionales aplicados según diámetro (mm) de la lesión*		*	*	*	*
% pacientes con oligodendrogliomas y astrocitomas bajo grado con sobrevida a 5 años		>75	>75	70-74	< 70
% pacientes con astrocitomas intermedios (Grado III) con sobrevida a los 24 meses		>35	>35	30	< 20
% pacientes con astrocitomas alto grado (Grado IV) con sobrevida a los 9 meses		>50	>50	40-50	< 40

(\*) **La evaluación** se realizara teniendo en cuenta los criterios internacionales propuestos por el Comité de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (JNCI 92 (3): 205-216, 2000), teniendo en cuenta los diámetros en mm de la lesión:

- **Enfermedad medible** (mayor o igual a 20 mm)

- ⊕ **Lesión diana:** respuesta completa o parcial, enfermedad progresiva o estable
- ⊕ **De la lesión no diana:** respuesta completa o incompleta - enfermedad estable
  - progresiva
- **Enfermedad no medible** (menor de 20 mm)

### Control de progresión de la enfermedad

En lesiones primarias malignas de grado intermedio y alto debe lograrse por TC control a los seis meses de la progresión de la lesión (considerada como control de crecimiento de la lesión en < 20 % del diámetro por TC que tenía después de la cirugía inicial). Si supera 20 % se considera **lesión en progresión**.

### Información al paciente y sus familiares

Se incluirá en la Historia clínica del paciente el modelo de consentimiento informado confeccionado una vez que se decida tratamiento neuroquirúrgico del paciente, donde debe comunicarse al paciente y sus familiares del diagnóstico clínico, opciones terapéuticas y posibles complicaciones de la cirugía, incluyendo aquellas que comprometan la vida del paciente o creen secuelas. La aprobación de dicho consentimiento debe incluir la firma del paciente, sus familiares o un testigo imparcial en caso de afectación de conciencia del paciente.

Cada variante terapéutica posterior a la cirugía debe llevar el modelo de consentimiento existente para cada ensayo clínico.

### Bibliografía

1. Trends in SEER incidence and U.S. mortality using the joinpoint regression program 1975-2000 with up to three joinpoints by race and sex. In: Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL, et al.: SEER Cancer Statistics Review, 1975-2000. Bethesda, Md: National Cancer Institute, 2003., Section 3: Brain and Other Nervous System Cancer (Invasive), Table III-1
2. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al.: Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. Int J Cancer 94 (2): 153-6, 2001.
3. American Cancer Society.: Cancer Facts and Figures 2007. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2007.
4. Pobereskin L H, Chadduck J B. Incidence of brain tumours in two English counties: a population based study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000;69:464-471.
5. Levin VA, Leibel SA, Gutin PH: Neoplasms of the central nervous system. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds.: Cancer: Principles and Practice of Oncology. 6th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 2001, pp 2100-60.

6. World Health Organization Classification of Tumors: Pathology and Genetics: Tumors of the nervous system. Kleihues P, Cavenee WB, eds. Lyon, France: IARC Press, 2000. <http://www.who.int/>
7. 8. Hutter A, Schwetye KE, Bierhals AJ, et al.: Brain neoplasms: epidemiology, diagnosis, and prospects for cost-effective imaging. *Neuroimaging Clin N Am* 13 (2): 237-50, x-xi, 2003
8. Cloughesy T, Selch MT, Liao L: Brain. In: Haskell CM: Cancer Treatment. 5th ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co, 2001, pp 1106-42.
9. Ole Didrik Laerum, Svein J.T. Nygaard, Solrun Steine, Sverre J. Mørk, Olav Engebraaten, Aurelia Peraud, Paul Kleihues and Hiroko Ohgaki. Invasiveness in vitro and biological markers in human primary glioblastomas. *Journal of Neuro-Oncology* 54: 1–8, 2001.
10. Fulda S, Debatin KM. Zhang R, Banik NL, Ray SK. Combination of All-trans Retinoic Acid and Interferon-gamma Suppressed PI3K/Akt Survival Pathway in Glioblastoma T98G Cells whereas NF-kappaB Survival Signaling in Glioblastoma U87MG Cells for Induction of Apoptosis. *Neurochem Res.* 2007 Jul 7.
11. Niranjan, A., Lundsford, D.: Radiosurgery: Where we were, are and may be in the third Millennium. *Neurosurgery* 46 (3): 531. 2000.
12. Philip L. Gildenberg, M.D., the birth of stereotactic surgery: a personal retrospective *Neurosurgery* 54:198-208, 2004.
13. Salva S.: Cirugía Estereotáxica en Lesiones Expansivas Intracraneales. Hospital Hermanos Ameijeiras. 1994 (Tesis de Grado).