

Gliomas del adulto: acercamiento al diagnóstico y tratamiento

Gliomas in adults: diagnostic and therapeutical approach

Germán Alonso Reyes Botero

RESUMEN

Los tumores cerebrales de origen glial son las neoplasias primarias más frecuentes del sistema nervioso central. Los avances en neuroradiología y la resonancia magnética permiten diagnosticar precozmente y ofrecer la posibilidad de un tratamiento oportuno. A pesar de su sombrío pronóstico, los nuevos tratamientos asociando cirugía, radioterapia y quimioterapia tienen un impacto positivo en la supervivencia y calidad de vida.

Para glioblastomas la quimioterapia con temozolamida es una indicación terapéutica de primera línea asociándose a cirugía y radioterapia. Para los astrocitomas anaplásicos, oligodendrogliomas anaplásicos y gliomas mixtos la quimioterapia está indicada en segundo lugar después de la cirugía y radioterapia. A pesar de su grado de malignidad estas entidades guardan una quimiosensibilidad relativa. Las alteraciones genéticas de los gliomas de grado III establecen factores de buena respuesta a la quimioterapia. La delección 1p19q en los oligodendrogliomas y gliomas mixtos, y la ausencia de expresión del gen methylguanin-methyltransferasa en glioblastomas se relacionan con un mejor pronóstico.

En gliomas de grado II la indicación de quimioterapia como alternativa a la radioterapia en lesiones inoperables es un tema de actual investigación. La temozolamida produce respuestas clínicas a largo plazo mejorando la calidad de vida y retardando la progresión tumoral.

El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor del factor de crecimiento endotelial que ha demostrado efectividad en los glioblastomas recurrentes. Actualmente constituye una de las terapias más prometedoras para el tratamiento de los gliomas de alto grado, los estudios clínicos en curso intentan demostrar su efectividad como primera línea de tratamiento. El presente artículo hace una revisión de la clasificación, las características radiológicas y los tratamientos usados para el manejo de pacientes adultos con gliomas.

PALABRAS CLAVE: glioma, quimioterapia, tratamiento, pronóstico, radioterapia.

(Germán Alonso Reyes Botero. Gliomas del adulto: acercamiento al diagnóstico y tratamiento. *Acta Neurol Colomb* 2008;25:34-41).

SUMMARY

Gliomas are the most common primary malignancies of central nervous system. Progress in neuroradiology with use of magnetic resonance imaging allows establishing diagnosis in earlier when an opportune treatment can be performed. Even though prognosis is poor for this group of patients, evidence has showed that treatments with surgery, radiotherapy and chemotherapy have a significant impact in quality of life and survival.

Chemotherapy by temozolomide is indicated in the treatment of glioblastoma associated to surgery and radiotherapy. In anaplastic astrocytomas, anaplastic oligodendrogliomas and oligoastrocytomas chemotherapy is a second line therapy if tumor progression after surgery and radiotherapy has occurred. Although their high malignancy grades these tumors have a relative sensibility to chemotherapy. Molecular genetics of grade III gliomas allow establishing good prognosis factors of response to chemotherapy. The 1p19q deletion in oligodendroglioma and oligoastrocytomas and the inhibition of protein methylguanin-methyltransferase in glioblastomas are associated with better prognosis. Chemotherapy in grade II gliomas as alternative to radiotherapy in non operable tumors is a subject of current clinical research. Temozolomide had showed to be effective in reducing size tumor and delaying progression to higher malignancy grades.

Recibido: 20/06/08. Revisado: 24/06/08. Aceptado: 27/01/09.

Germán Alonso Reyes Botero. Residente Neurología Clínica. Universidad de Antioquia.

Correo electrónico: germanreyes77@hotmail.com

Bevacizumab is a monoclonal antibody targeted against the endothelial growth factor receptor that have demonstrated efficacy in the treatment of recurrent glioblastomas. At present this therapy represents one of the most hopeful approaches to high grade gliomas and current clinical essays might found its place as a first line of chemotherapy in this group of patients. The aim of this review is to resume the main aspects in classification, radiological aspects and most useful treatment used in patient affected by gliomas.

KEY WORDS: glioma, chemotherapy, treatment, radiotherapy, prognosis.

Germán Alonso Reyes Botero. Gliomas in adults: diagnostic and therapeutical approach. *Acta Neurol Colomb* 2008;25:34-41).

Las neoplasias que afectan el sistema nervioso central se dividen en primarias, cuando su origen celular proviene del tejido cerebral, o secundarias cuando provienen de otros órganos (metástasis). En términos de frecuencia las metástasis cerebrales ocupan el primer lugar entre las causas de tumores cerebrales. Las neoplasias primarias se han dividido varios grupos dependiendo del fenotipo celular y su precursor celular probable. La clasificación de tumores del sistema nervioso de la OMS 2007 considera las lesiones del tejido neuroepitelial, de nervios craneales y paraespinales, meníngeos, hematopoyéticos, germinales, selares y los tumores metastáticos (1). Los tumores de origen glial (gliomas) son los tumores cerebrales primitivos más frecuentes (2).

Esta clasificación esta basada en criterios morfológicos que determinan el linaje celular, el grado de agresividad y el pronóstico a largo plazo. El aspecto fenotípico de las células tumorales según su posible origen astrocitario (astrocitoma), oligodendroglial (oligodendrogloma), mixto (oligoastrocitoma). El grado de malignidad va de I a IV y depende de características funcionales como la proliferación celular, la presencia de mitosis o signos de apoptosis, la presencia de neo proliferación vascular y áreas de necrosis (1).

Estos criterios de malignidad se asocian directamente con el pronóstico y la supervivencia a largo plazo. Las lesiones de grado IV tienen una media de supervivencia a 1 año, las de grado III a 3 años y de grado II entre 5 y 10 años (1-3). Las lesiones gliales de grado I (astrocitomas pilocíticos) son considerados benignos siempre y cuando una cirugía de resección total sea posible.

Sin embargo, la clasificación internacional de la OMS 2007 tiene varias limitaciones; por ejemplo, la

poca reproducibilidad de los resultados debido a las diferencias inter-observador que se considera que puede ser del 20 al 50 por ciento según los grupos. Además existe una gran heterogeneidad entre los grupos de grado II y III; algunos tumores de grado II se comportan agresivamente y a su vez tumores de grado III pueden tener una larga supervivencia.

En general se considera que los tumores de origen oligodendroglial y mixtos tienen un mejor pronóstico que aquellos de origen astrocitario. Actualmente se busca utilizar marcadores de agresividad más objetivos para tratar de complementar la información dada por esta clasificación.

Los tratamientos de referencia de los gliomas del adulto son la cirugía y la radioterapia. Los recientes avances técnicos en radiología y neurocirugía han permitido disminuir la morbimortalidad asociada a este tipo de intervenciones mediante el uso de resonancia magnética funcional, técnicas de espectroscopia y monitoreo electrofisiológico intraoperatorio. Así mismo, los progresos en la aplicación de radioterapia y, mas recientemente la radiocirugía, han permitido disminuir considerablemente el grado de neurotoxicidad a largo plazo. De esta manera, pacientes que hace algunos años eran considerados como inoperables benefician cada vez más de un tratamiento adaptado.

La radioterapia es el tratamiento de referencia desde hace más de 20 años. Actualmente se ha determinado por medio de estudios retrospectivos que la dosis de irradiación para una lesión intracraneal no debe sobrepasar los 60 Gy con un fraccionamiento de máximo 2 Gy por sesión. Este esquema de radiación permite limitar la neurotoxicidad retardada que puede presentarse meses después del tratamiento con severas secuelas neurocognitivas (4).

El papel de la quimioterapia como parte del tratamiento inicial de los gliomas del adulto ha sido el objeto de múltiples estudios multicéntricos en los últimos años (5-9). El uso de este tipo de medicamentos ha demostrado su efectividad y actualmente varios estudios de fase III están en curso para tratar de establecer los esquemas terapéuticos más adaptados según el tipo de tumor. A continuación se presenta una síntesis de los resultados de los principales ensayos clínicos que han permitido incluir la quimioterapia dentro de las estrategias de tratamiento actual de los gliomas cerebrales.

GLIOMA DE GRADO IV (GLIOBLASTOMA)

Globalmente la incidencia de glioblastomas es de 2.8-4.7 casos nuevos por 100.000 habitantes por año, y estas cifras tienden a aumentar de manera regular y constante con respecto a la edad (10). Existe un pico de incidencia entre 45 y 70 años de edad. La presentación clínica es inespecífica, la mayoría de los pacientes presentan crisis convulsivas, déficit neurológico o cuadros de hipertensión intracraneana (1).

Los aspectos radiológicos típicos corresponden a lesiones heterogéneas, quísticas con importante efecto de masa con realzamiento anular después de la administración de producto de contraste y edema vasogénico circundante (Figura 1).

Histológicamente la clasificación OMS de 2007 considera que la presencia de zonas de necrosis, pseudopalisadas y proliferación endotelial son necesarias para establecer el diagnóstico. Existe una correlación estrecha entre los hallazgos radiológicos y histopatológicos; las áreas de proliferación endotelial serían aquellas responsables del realzamiento post-contraste y las áreas quísticas representarían la necrosis tisular intralesional. Se trata de lesiones con un terrible pronóstico, la mediana de supervivencia es de 12 meses y el promedio de sobrevivientes en 2 años es del 10 por ciento.

TRATAMIENTO

Las dificultades para obtener resultados terapéuticos mediante la administración de moléculas de quimioterapia utilizadas en tumores de otros órganos se explican por la presencia de la barrera hematoencefálica que limita el ingreso de los productos de quimioterapia dentro del sistema nervioso central. Por esta razón, los gliomas malignos habían sido considerados como “quimioresistentes” a los medicamentos antineoplásicos. Por esta razón, durante mucho tiempo la quimioterapia no fue considerada como una herramienta terapéutica dado el bajo índice de respuesta y el alto grado de toxicidad secundaria.

Stewart et al (11) publicaron en 2002 un metanálisis de 12 estudios (3004 pacientes) que

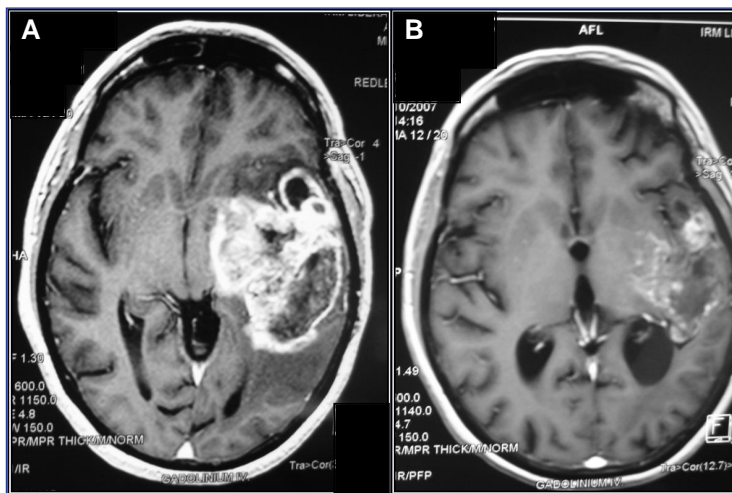


FIGURA 1. A: RESONANCIA MAGNÉTICA CEREBRAL EN SECUENCIA T1 DESPUÉS DE LA INYECCIÓN DE GADOLINIUM ILUSTRANDO EL ASPECTO CARACTERÍSTICO DEL GLIOBLASTOMA. SE TRATA DE UNA LESIÓN TUMORAL INTRAXIAL TEMPOROPARIETAL IZQUIERDA CON CAPTACIÓN HETEROGÉNEA DEL CONTRASTE, ÁREAS DE NECROSIS INTRALESIONAL Y EFECTO DE MASA IMPORTANTE. **B:** 4 SEMANAS DESPUÉS DE TRATAMIENTO CON BEVACIZUMAB. NÓTESE LA DISMINUCIÓN DEL REALCE DEL PRODUCTO DE CONTRASTE, EL EFECTO DE MASA Y LA NECROSIS. (CORTESÍA DEL PR JEAN IVES DELATTRE, SERVICIO DE NEURO-ONCOLOGIA DEL HOSPITAL PITIÉ-SALPÊTRIÈRE DE PARIS).

comparaba la tasa de mortalidad entre el tratamiento con radioterapia vs. la asociación de radioterapia y quimioterapia. Se pudo demostrar que el grupo que recibió ambos tratamientos tuvo un aumento en la supervivencia [hazard ratio: 0.85 (95 por ciento CI 0.78-0.92)] lo que representa un 15 por ciento de reducción del riesgo relativo (RR) de muerte, un aumento de la supervivencia en 1 año que paso de 40 a 46 por ciento, tendencia que se mantiene a los 2 años pasando de 15 a 20 por ciento ($p < 0.0001$). Aunque el impacto real en la supervivencia fue modesto esto motivó la realización de estudios con otros medicamentos antitumorales.

En la búsqueda de mejores formas de administrar los medicamentos antitumorales sin tener la limitación de la barrera hematoencefalica se ha utilizado un dispositivo de quimioterapia local con un polímero biodegradable impregnado de carmustina 3.85 por ciento (1,3-Bis [2-Chloroethyl]-1-Nitroso-urea, BCNU), (Gliadel®), el cual se introduce en la cavidad operatoria durante la cirugía. En 2006, Westphal et al (12), demostraron a través de un estudio de fase III la reducción de la mortalidad en el grupo tratado con Gliadel® asociando el uso de radioterapia. Fueron incluidos 240 pacientes (120 grupo Gliadel® y 120 en placebo), con un seguimiento durante 18 meses. Se demostró una reducción la mortalidad a 1 año, con una supervivencia que paso de 49 por ciento en el grupo placebo a 59 por ciento en quienes recibieron quimioterapia local ($p < 0.03$). Además, un aumento en la media de supervivencia que paso de 11.6 a 13.8 meses, con un promedio de sobrevivientes a 2 años de 15 por ciento contra solo 8 por ciento en aquellos que recibieron únicamente radioterapia. Aunque este estudio incluyó tumores de grado III, cuando se analizan los datos teniendo en cuenta únicamente los glioblastomas, la validez estadística disminuye pero se mantiene una tendencia hacia el efecto positivo.

Stupp et al (9;13) en 2005, demostraron con un estudio fase III una clara ventaja en términos de supervivencia entre los pacientes tratados con asociación de radioterapia y quimioterapia con temozolamida vs. radioterapia sola. Fueron incluidos 573 patients pacientes con un seguimiento durante 28 meses. Todos los pacientes recibieron el esquema estándar de radioterapia que comprende

una dosis total de 60Gy (1.8-2 Gy máximo por sesión) 5 veces a la semana durante 6 semanas. Un grupo de pacientes recibió además terapia coadyuvante con Temozolamida 75mgs/m²/día durante la duración de la radioterapia (en promedio 28 días) y 150-200 mgs/m² durante 5 días una vez al mes. La mediana de supervivencia paso de 12.1m a 14.6m [hazard ratio 0.63(IC 93 por ciento 052-0.75) $p < 0.001$], el promedio de sobrevivientes a los 2 años de 10.4 por ciento a 26.5 por ciento y a 3 años de 3 por ciento a 16 por ciento.

Este estudio permitió diferenciar dos grupos de pacientes con comportamiento opuesto con respecto a la mortalidad. Un grupo con un aumento notable de los sobrevivientes a largo plazo y otro subgrupo de pacientes ancianos y con deterioro del estado funcional que no presentó una diferencia significativa de la mortalidad con respecto al tratamiento estándar. La disminución de la mortalidad fue significativa sin afectar negativamente la calidad de vida (14).

Actualmente este esquema, conocido como protocolo Stupp, haciendo referencia a su autor, es el tratamiento de referencia de los gliomas de grado IV (glioblastomas) en complemento a la resección quirúrgica. El uso de quimioterapia local con Gliadel® (carmustina-BCNU) asociada a una radioterapia estándar es una opción para los pacientes que benefician de una resección total o subtotal.

Los resultados de estos ensayos clínicos son prometedores y sobretodo promueven la búsqueda de nuevas alternativas. Aun no está claro si la efectividad de la temozolamida corresponde a su efecto radiosensibilizante durante la radioterapia, al tratamiento mensual como adyuvante o a ambas. El modesto efecto de la temozolamida cuando se utiliza como terapia única, por ejemplo en pacientes con recaídas o con contraindicaciones a la radioterapia, hace pensar que el beneficio principal se obtenga de la etapa concomitante con la radioterapia. Sin embargo, los resultados de los estudios comparando esas dos alternativas aun no están disponibles.

Dado el pronóstico de los pacientes afectados con este tipo de tumores, se ha planteado el posible interés de combinar las terapias actuales que han demostrado resultados positivos. Es decir,

la cirugía con implantación de Gliadel®, seguida por una radioterapia asociada a la administración de temozolamida. Un estudio multicéntrico se desarrolla actualmente para determinar las consecuencias de este tipo de enfoque terapéutico.

Lamentablemente el porcentaje de pacientes que finalmente van a beneficiar de los efectos de la asociación de radioterapia y quimioterapia es relativamente bajo. El análisis de subgrupos permite diferenciar varios tipos de respuesta como se mencionó anteriormente. La identificación inicial de esta minoría de pacientes que finalmente responderá al tratamiento es de vital importancia porque permite determinar el tipo de medicamento más adaptado para cada uno.

El estudio de la biología molecular de los tumores permite identificar alteraciones genéticas del tejido que lo hacen más susceptible o resistente a determinado grupo de medicamentos. Un estudio de fase III publicado en 2005 permitió determinar un marcador molecular de quimiosensibilidad en glioblastomas (13;15-17). Se trata del gen O6-methylguanin-methyltransferasa (MGMT) que es un gen de reparación del ADN. Se pudo demostrar que cuando el gen estaba en un estado “silencioso” (metilación) había una mejor respuesta a la quimioterapia con temozolamida. Actualmente se avanza en la búsqueda de otros marcadores moleculares que permitan dirigir la terapia dependiendo del perfil individual de cada tumor.

Durante muchos años se ha investigado acerca de terapias antineoplásicas dirigidas a bloquear los mecanismos de angiogénesis tumoral por medio de interacción con los receptores del factor de crecimiento endotelial (VEGF) cuya activación promueve la proliferación vascular. El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el receptor del factor de crecimiento vascular que ha probado su efectividad en el tratamiento del cáncer metastático del colon y el adenocarcinoma pulmonar (18-22). Publicaciones recientes muestran la experiencia del bevacizumab asociado a agentes clásicos de quimioterapia como el irinotecan en la terapia para glioblastomas recidivantes con respuesta radiológica cerca del 60 por ciento (completa 2.3 por ciento, parcial 29.5 por ciento y mínima 31.8 por ciento). Aunque son reportes de

series de casos y aun no se han realizado estudios con diseño metodológico que permita obtener conclusiones aplicables a nuestra práctica cotidiana, estas terapias están en vía de evaluación y podrían representar en un futuro una posibilidad terapéutica de primera línea.

GLIOMAS DE GRADO III

La edad de presentación es habitualmente entre 30 a 50 años y al igual que los glioblastomas las manifestaciones clínicas son inespecíficas. El promedio de supervivencia es de 3 años pero debe anotarse el gran grado de variabilidad en este grupo de pacientes.

Los aspectos radiológicos más característicos son las lesiones infiltrantes, difusas, homogéneas, con posible realce después de la administración de contraste, lo que constituyen un signo de agresividad. Desde el punto de vista histológico se dividen en astrocitomas anaplásicos, oligodendrogliomas anaplásicos y oligoastrocitomas.

TRATAMIENTO

La radioterapia es el tratamiento inicial de referencia en los gliomas de grado III luego de una intervención de resección quirúrgica. La quimioterapia estaría indicada en un segundo lugar y en las recidivas. Actualmente, se estudia el interés de la radioterapia y quimioterapia asociadas en primera línea en el tratamiento de este grupo de lesiones.

Desde hace varios años a podido establecerse que contrariamente a los glioblastomas los tumores de grado III guardan una alta quimiosensibilidad (5) a la combinación de Procarbazina-Vincristina-Lomustina (PVC) (23) así como a la temozolamida. Aun en las recidivas esa quimiosensibilidad permanece presente.

El estudio molecular de este grupo de tumores muestra que existe una delección en el cromosoma 1p y 19q en un porcentaje de pacientes. Estudios retrospectivos han demostrado que la presencia de esta delección se asocia a una respuesta terapéutica mejor con una mediana de supervivencia mayor. Esto ha permitido identificar en el seno de un mismo

tipo de tumor desde el punto de vista fenotípico dos subgrupos de tumores genotípicamente diferentes sin el mismo pronóstico. La predicción de respuesta a la quimioterapia en caso de recidiva es de 59 por ciento si existe la delección 1p19q vs. 34 por ciento si está ausente.

GLIOMAS II BAJO GRADO

Teniendo en cuenta su comportamiento evolutivo hacia tumores agresivos e infiltrantes, se consideran que este tipo de lesiones requieren tratamiento quirúrgico desde el diagnóstico. La historia natural de este tipo de lesiones es hacia la transformación maligna y la infiltración del parénquima vecino (Figura 2).

TRATAMIENTO

Desgraciadamente en muchos casos el tumor se encuentra en localizaciones que lo hacen inoperable y, en ausencia de signos clínicos o de progresión radiológica la recomendación es hacer un simple seguimiento con un intervalo entre 3-6 meses. La radioterapia sería a considerar solo en caso de evolución. En otros casos puede tratarse de tumores no operables y evolutivos con efecto de masa y síntomas progresivos como crisis convulsivas y déficit neurológico, en este caso el tratamiento indicado es la radioterapia.

El lugar de la quimioterapia en los tumores de grado II es un tema de actual controversia e investigación. A pesar de que estudios anteriores sugerían que no había indicación para la quimioterapia,

actualmente se considera como una opción debido al uso de nuevos agentes como la temozolomida. Se trata de un agente farmacológico interesante debido al porcentaje de respuesta clínica y radiológica, la excelente tolerancia hematológica y la administración vía oral en este grupo de pacientes ambulatorios. Además, no existe toxicidad por acumulación de dosis lo que es importante considerando que son tratamientos a largo plazo.

Varios estudios han demostrado respuesta radiológica objetiva alrededor de 50 por ciento con un grado e toxicidad de 8 por ciento (7;24;25;25). La particularidad de estos tumores es su respuesta a largo plazo, hasta 24 ciclos para obtener una mejoría radiológica (Figura 3). La búsqueda de la delección 1p19q parece tener las misma relación pronostica que en las lesiones de grado III. Un estudio de fase III que comparando la respuesta radiológica y clínica de la temozolomida vs. radioterapia estándar en los gliomas de grado II esta en curso.

CONCLUSIÓN

El tratamiento de los gliomas ha evolucionado en los últimos años. Diversos estudios han permitido establecer la efectividad de la quimioterapia como una nueva herramienta terapéutica asociándola a los tratamientos de referencia que siguen siendo la cirugía y la radioterapia. Un aspecto innovador y de mucho interés actual es la presencia intratumoral de marcadores moleculares de quimiosensibilidad. El MGMT en glioblastomas y la delección 1p19q en los oligodendrogliomas y gliomas mixtos se relacionan

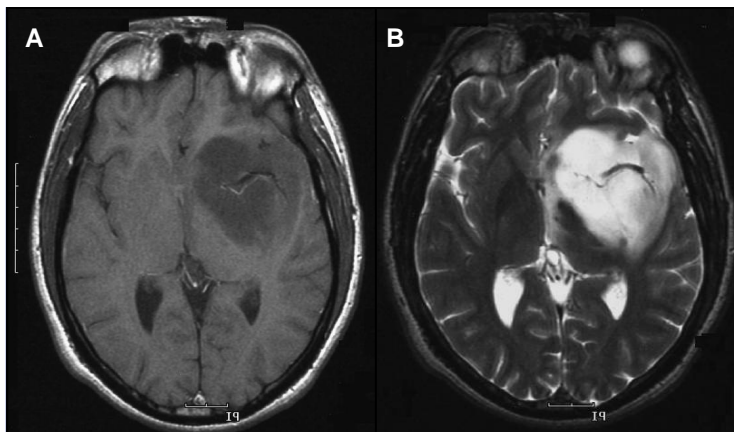


FIGURA 2. IMAGEN DE RESONANCIA MAGNÉTICA ILUSTRANDO EL ASPECTO CARACTERÍSTICO DE UN GLIOMA DE BAJO GRADO. A: SECUENCIA T1 DESPUÉS DE INYECCIÓN DE GADOLINIUM MUESTRA UNA LESIÓN TUMORAL HIPO INTENSA EN LA REGIÓN FRONTOTEMPORAL IZQUIERDA. NO HAY CAPTACIÓN DE CONTRASTE Y EL EFECTO DE MASA ES MODERADO. B: SECUENCIA T2 QUE MUESTRA HIPERINTENSIDAD FRONTOTEMPORAL IZQUIERDA CORRESPONDIENTE A LA INFILTRACIÓN TUMORAL. (CORTESÍA DEL PR JEAN IVES DELATTRE, SERVICIO DE NEUROONCOLOGIA DEL HOSPITAL PITIÉ-SALPETRIÈRE DE PARIS).

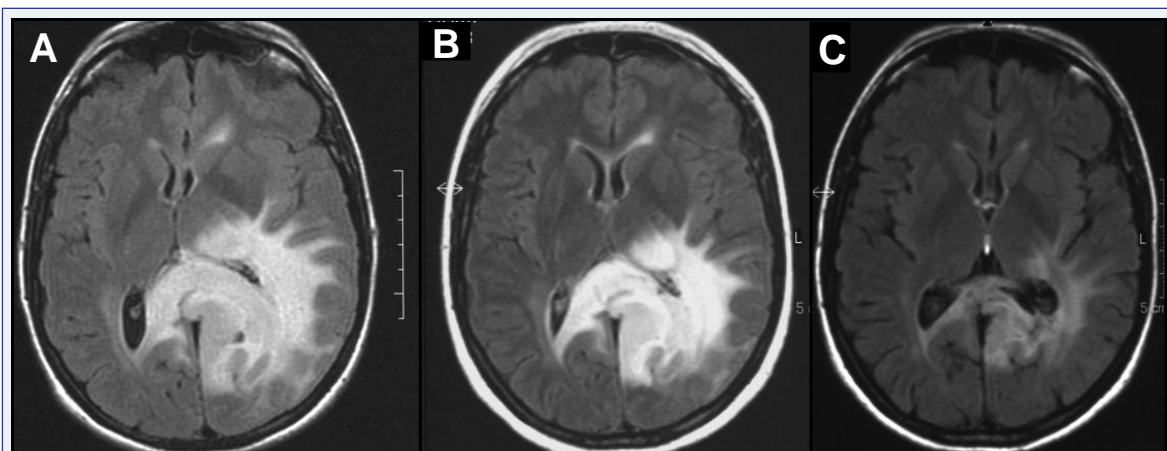


FIGURA 3. IMAGEN DE RESONANCIA MAGNÉTICA EN SECUENCIA FLAIR (FLUID LIQUID ATTENUATION INVERSION RECOVERY) MOSTRANDO UNA LESIÓN HIPERINTENSA PARIETOCCIPITAL IZQUIERDA CORRESPONDIENTE A UN GLIOMA DE BAJO GRADO. **A:** ANTES DEL TRATAMIENTO. **B:** DESPUÉS DE 6 MESES DE QUIMIOTERAPIA CON TEMOZOLOMIDA. **C:** CONTROL. 18 MESES DE TRATAMIENTO MENSUAL. SE APRECIA UNA DISMINUCIÓN DE LA INFILTRACIÓN TUMORAL REPRESENTADA POR LA HIPERINTENSIDAD DE LA SEÑAL. (CORTESÍA DEL PR JEAN IVES DELATTRE, SERVICIO DE NEURO-ONCOLOGIA DEL HOSPITAL PITTIÉ-SALPETRIÈRE DE PARIS).

con una mejor respuesta a la quimioterapia. En un futuro cercano la utilización clínica de estos marcadores y aun, la elaboración de una carta de identificación molecular de cada tumor permitirá determinar el tipo de medicamentos mas adaptados en cada paciente. Esta información será disponible para ser analizada en un ambiente multidisciplinario junto con los hallazgos clínicos- radiológicos y la histología patológica.

Los resultados preliminares de las nuevas terapias con anticuerpos monoclonales inhibidores de la proliferación vascular, son prometedores y podrían integrarse en los próximos años dentro de las alternativas terapéuticas de primera línea para el tratamiento de los gliomas de alto grado.

Agradecimientos al servicio de neuro-oncología del hospital Pitié-Salpêtrière de Paris, Pr. Delattre Jean Ives, Pr Khe Hong, Dr Marc Sanson y colaboradores.

REFERENCIAS

1. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol* 2007;114:97-1109.
2. Behin A, Hoang-Xuan K, Carpentier AF, Delattre JY. Primary brain tumours in adults. *Lancet* 2003; 25;361:323-331.
3. Norden AD, Wen PY. Glioma therapy in adults. *Neurologist* 2006;12:279-292.
4. Tanaka M, Ino Y, Nakagawa K, Tago M, Todo T. High-dose conformal radiotherapy for supratentorial malignant glioma: a historical comparison. *Lancet Oncol* 2005;6:953-960.
5. Cairncross JG, MacDonald DR. Successful chemotherapy for recurrent malignant oligodendroglioma. *Ann Neurol* 1988;23:360-364.
6. Drappatz J, Schiff D, Kesari S, Norden AD, Wen PY. Medical management of brain tumor patients. *Neurol Clin* 2007;25:1035-1071, ix.
7. Kaloshi G, ouaich-Amiel A, Diakite F, Taillibert S, Lejeune J, Laigle-Donadey F, et al. Temozolomide for low-grade gliomas: predictive impact of 1p/19q loss on response and outcome. *Neurology* 2007;68:1831-1836.
8. Norden AD, Wen PY. Glioma therapy in adults. *Neurologist* 2006;12:279-292.
9. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;10;352:987-996.
10. Ahsan H, Neugut AI, Bruce JN. Trends in incidence of primary malignant brain tumors in USA, 1981-1990. *Int J Epidemiol* 1995;24:1078-1085.
11. Stewart LA. Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. *Lancet* 2002 Mar 23;359:1011-1018.
12. Westphal M, Ram Z, Riddle V, Hilt D, Bortey E. Gliadel wafer in initial surgery for malignant glioma: long-term follow-up of a multicenter controlled trial. *Acta Neurochir (Wien)* 2006;148:269-275.
13. Stupp R, Hegi ME. Methylguanine methyltransferase testing in glioblastoma: when and how? *J Clin Oncol* 2007;25:1459-1460.
14. Taphoorn MJ, Stupp R, Coens C, Osoba D, Kortmann

R, van den Bent MJ, et al. Health-related quality of life in patients with glioblastoma: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2005;6:937-944.

15. Criniere E, Kaloshi G, Laigle-Donadey F, Lejeune J, Auger N, ouaich-Amiel A, et al. MGMT prognostic impact on glioblastoma is dependent on therapeutic modalities. *J Neurooncol* 2007;83:173-179.

16. Everhard S, Kaloshi G, Criniere E, ouaich-Amiel A, Lejeune J, Marie Y, et al. MGMT methylation: a marker of response to temozolomide in low-grade gliomas. *Ann Neurol* 2006;60:740-743.

17. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, Hamou MF, de TN, Weller M, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;352:997-1003.

18. Chi A, Norden AD, Wen PY. Inhibition of angiogenesis and invasion in malignant gliomas. *Expert Rev Anticancer Ther* 2007;7:1537-1560.

19. de Groot JF, Gilbert MR. New molecular targets in

malignant gliomas. *Curr Opin Neurol* 2007;20:712-718.

20. Khosravi SP, Fernandez PI. Tumoral angiogenesis: review of the literature. *Cancer Invest* 2008;26:104-108.

21. Madhusudan S, Harris AL. Drug inhibition of angiogenesis. *Curr Opin Pharmacol* 2002;2:403-414.

22. Norden AD, Young GS, Setayesh K, Muzikansky A, Klufas R, Ross GL, et al. Bevacizumab for recurrent malignant gliomas: efficacy, toxicity, and patterns of recurrence. *Neurology* 2008;70:779-787.

23. Van den Bent MJ. Adjuvant treatment of high grade gliomas. *Ann Oncol* 2006;17 Suppl 10:x186-x190.

24. Brada M, Viviers L, Abson C, Hines F, Britton J, Ashley S, et al. Phase II study of primary temozolomide chemotherapy in patients with WHO grade II gliomas. *Ann Oncol* 2003;14:1715-1721.

25. van den Bent MJ. Adjuvant treatment of high grade gliomas. *Ann Oncol* 2006;17 Suppl 10:x186-x190.