

Tumores cerebrales: radiocirugía estereotáxica o radioterapia intraoperatoria

D. Ortiz de Urbina

Introducción

El glioma maligno de alto grado es el tumor cerebral más común en el adulto y supone aproximadamente el 30-45% de los tumores cerebrales primarios, siendo el 85% glioblastoma multiforme.

Se caracterizan por su carácter infiltrante de rápido crecimiento, muy agresivo localmente, en la mayoría de las ocasiones unicéntricos y raramente metastatizantes.

A pesar de la incorporación de nuevos tratamientos agresivos que combinan cirugía, radioterapia y quimioterapia el fracaso al tratamiento continúa siendo local, bien en forma de persistencia o de recidiva tumoral, coincidiendo con la localización primaria o en 2-3 cm de tejido cerebral inmediatamente adyacente a la misma, obteniéndose medianas de supervivencia y supervivencia a 5 años en astrocitomas anaplásicos de 36 meses y 18%, y en glioblastoma multiforme de sólo 10 meses y menos del 5%, respectivamente.

La radioterapia es el tratamiento adyuvante más eficaz y considerado como estándar después de la resección quirúrgica.

En el año 1979, el *Brain Tumor Cooperative Group* (BTCG) comunicó la existencia de una relación dosis de radiación-supervivencia en pacientes con glioma maligno, si bien estudios de escalada de dosis por encima de 60 Gy utilizando técnicas de radiación y fraccionamientos convencionales no han demostrado mejorar el control local tumoral o prolongar la supervivencia, acompañándose de un inaceptable incremento de la toxicidad del tejido cerebral. Asimismo, estudios randomizados que han incorporado fraccionamientos alterados del tipo hiperfraccionamiento y/o fraccionamiento acelerado, no han demostrado ventaja respecto a los fraccionamientos convencionales.

En 1994, el *Brain Tumor Cooperative Group* (BTCG-87.01) publica los resultados a propósito de un estudio prospectivo, aleatorio, que incluye 256 pacientes con glioma maligno (87% glioblastoma multiforme) tratados con radioterapia

externa (60.2 Gy) y BCNU, y observó que el grupo de pacientes que recibieron sobreimpresión con braquiterapia intersticial (60 Gy) presentaban una supervivencia de 16 meses, significativamente superior ($p=0,02$) a la supervivencia de 13 meses del grupo no tratado con braquiterapia, sin apreciar un aumento significativo de la toxicidad en términos de reoperación (50% versus 42%, respectivamente).

En esta misma línea, y especulando sobre la posibilidad del efecto beneficioso de la intensificación local de dosis de radiación en el glioma maligno, teniendo en cuenta que el 95% de dichos tumores son unifocales y que el 90% recidivan no más allá de 2 cm de su localización original, modalidades de tratamiento del tipo de radiocirugía estereotáxica (RC) y la radioterapia intraoperatoria con electrones acelerados (RIO) han sido incorporadas en diferentes estudios clínicos.

Radiocirugía estereotáxica

La radiocirugía estereotáxica es una modalidad de tratamiento que consiste en la administración de una alta dosis de radiación en un volumen concreto (lesión tumoral: GTV) delimitada y definida radiológicamente por TAC y/o RMN cerebral, utilizando haces finos de radiación generados en unidades de megavoltage (Acelerador Lineal, Gamma Knife), mediante múltiples campos convergentes, conformados, que proporcionan un alto gradiente de dosis, evitando la irradiación innecesaria del tejido cerebral inmediatamente adyacente.

Se trata de una técnica incruenta, poco agresiva, no requiere hospitalización y susceptible de ser utilizada en pacientes no quirúrgicos en razón de edad, estado general y neurológico, así como lesiones tumorales localizadas en áreas anatómicas no accesibles quirúrgicamente por su ubicación o proximidad a áreas elocuentes.

En las diferentes series publicadas, se incluyen lesiones tumorales de hasta 4-4.5 cm de diámetro máximo, definiendo el GTV como el área de máxima densidad celular tumoral, con un margen de aproximadamente 0-2 mm o 2-3 mm según criterios de diferentes autores.

La radiocirugía estereotáxica ha sido utilizada como tratamiento de sobreimpresión local post-radioterapia externa en el manejo del glioma maligno primario, y como tratamiento de rescate en glioma maligno recidivado.

TABLA I

Radiocirugía estereotáxica: gliomas malignos

Institución	# Ptes	Histología	Volumen Tumoral (cc)	RTE (Gy)	RC (Gy)	SPV (meses)	% Reoperaciones
JCRT	74	GBM: 49 AA: 25	9,3 cc (1,2-72)	59,4/33Fx	12 (8-20)	Med: 19,7 (6-60+)	34%
U. Wisconsin	31	GBM	17,4 cc	59,4/33Fx	12	Med: 11 1 año: 38% 2 años: 28%	32%
U. Arizona	30	GBM: 19 AA: 11	24 cc (2,1-115,5)	59,4/33Fx	10 (0,5-18)	Med: 13,9 1 año: 57% 2 años: 25%	33%
U. Florida	11	GBM: 6 AA: 5	14 cc (5,5-22,5)	59,4/33Fx	12,5 (10-15)	Med: 16,8 2 años: 12%	36%
IMO-SFA	26	GBM: 11 AA: 15	17,1 cc (1,7-24)	60/30Fx (12-20)	15	Med: 13,5 1 año: 60% 2 años: 22%	20%

Los primeros resultados comunicados con radiocirugía estereotáxica en glioma cerebral maligno primario en estudios piloto de la Universidad de Wisconsin y en *Joint Center For Radiation Therapy (JCRT)*, en Boston, reprodujeron resultados en términos de supervivencia, obtenidos con braquiterapia intersticial, con menor incidencia de reintervenciones quirúrgicas por radionecrosis sintomática y/o tumor recurrente (10-38%).

En la Tabla I se recogen los resultados publicados a propósito de las experiencias obtenidas en diferentes instituciones.

Curran y cols demostraron que únicamente el 12% de 746 pacientes con gliomas incluidos en un estudio conducido por el RTOG cumplían criterios aceptados para RC (índice de Karnofsky mayor de 60%, diámetro menor de 4 cm, no diseminación epidural o subependimaria, no adyacente a tronco cerebral o quiasma óptico); la mediana de supervivencia de dichos pacientes era superior al grupo que no reunía criterios para RC (12,5 versus 10,5 meses). Sin embargo, llama la atención que la supervivencia de dicho grupo comparada con la supervivencia obtenida en el grupo de pacientes tratados en JCRT con RC 7 meses inferior en pacientes con glioblastoma multiforme e idénticos factores pronóstico.

Al objeto de evaluar la eficacia de la RC en el tratamiento inicial del glioma maligno en combinación con radioterapia externa fraccionada, un total de 115 pacientes de 3 instituciones (JCRT, Universidad de Wisconsin y Universidad de Florida) tratados con RC y estratificados en grupos pronóstico de acuerdo a la clasificación de la RTOG fueron comparados con el grupo control de RTOG (1.578 pacientes) y comunicaron que el grupo tratado con RC presentaba una mejoría estadísticamente significativa en la mediana de la supervivencia y en la supervivencia a 2 años ($p=0.001$).

El RTOG publica con resultados en estudio retrospectivo randomizado que compara radioterapia externa fraccionada (60 Gy) y BCNU versus radiocirugía (15-24 Gy), radioterapia y BCNU, incluyendo 203 pacientes con glioblastoma multiforme (unifocal; menor o igual a 4 cm) no observando diferencias significativas en la supervivencia ni en los patrones de fallo, sin observar diferencias en la calidad de vida ni en las funciones neurocognitivas de los pacientes.

Experiencia institucional IMO-SFA

Entre agosto 1991 y diciembre 2003, un total de 60 pacientes con diagnóstico histológico de glioma cerebral de alto grado, primario (29 pacientes) o recidivado (31 pacientes) han sido tratados con RC en el Instituto Madrileño de Oncología, Hospital San Francisco de Asís de Madrid (IMO-SFA), con un Acelerador Lineal, y un haz de fotones de 6 MV.

Han sido criterios de inclusión, confirmación histológica de astrocitoma anaplásico (AA) o glioblastoma multiforme (GBM), unicéntrico, diámetro máximo igual o inferior a 5 cm, no siendo criterio de exclusión la edad, estado general o localización anatómica tumoral.

Glioma de alto grado primario: (n=29).

La mediana de edad es 47 años, mediana de índice de Karnofsky 70%, 12 (41%) AA y 19 (65%) GBM, la mayoría de localización supratentorial (96%). Se ha administrado una dosis margen (a PTV) entre 600 y 2.000 cGy (mediana: 1.500 cGy). 20 de 29 pacientes (69%) desarrollaron una progresión tumoral, 7 de 12 (60%) con AA y 16 de 19 (82%) con GBM siendo la mediana del tiempo a progresión tumoral de 10,5 meses (3-19 meses). La mediana de seguimiento ha sido de 12,5 meses. La mediana de supervivencia para el grupo total de paciente con glioma de alto grado primario ha sido 13,5+meses (límites: 3,49+meses) y la supervivencia actuarial a 1,2 y 3 años del 60%, 22,5% y 11% respectivamente.

Glioma de alto grado recidivado: (n=31).

La media de edad es de 50 años e índice de Karnofsky de 70% han sido tratados con RC, administrándose una dosis margen (mediana: 1600 cGy) entre 700 y 2.000 cGy 4 de 11 (40%) con AA y 17 de 20 (87,5%) con GBM presentaron una progresión local, con una mediana de tiempo a progresión de 10 meses (3-24,5 meses). El grupo de pacientes con glioblastoma multiforme recidivado presentó una mediana de tiempo a progresión tumoral de 7,5 meses (3-12 meses) y una supervivencia libre de progresión tumoral a 6 meses del 62,5% y a un año de 12,5%.

TABLA II

RIO: gliomas malignos

Institución	Total Ptes	Dosis RIO (mediana)	Tipo / Nº Ptes	Histología	Supervivencia
<i>Experiencia Europea:</i>	40	20 Gy	Primario Recidiva	AA/GBM	1 año 44,3% 2 años 10.1%
– Ortiz de Urbina et al.	35	10-20Gy (15Gy)	Primario Recidiva	AA/GBM	1 año 45.6% 2 años 33.3%
<i>Experiencia USA:</i>					
– Goldson et al.	10	15Gy	Primario	AA/GBM	1 año 60% 2 años 20%
– Guda et al.	11	10-20Gy	Primario	AA/GBM	MSV: 12 meses
<i>Experiencia Japonesa:</i>					
– Matsutani et al	30	20-25Gy 18.3Gy	Primario / 7 Recidiva / 23	GBM	Más 1año 87%
– Shibamoto et al	19	23-40Gy	Primario / 2 Recidiva / 17	AA/GBM AE/AO	MSV: 12 meses MSV: 51 meses
– Fujiwara et al	20	20-25Gy	Primario	AA/GBM	7meses-MTTP
– Sakai et al	44	10-50Gy	Primario	AA/GBM	1 año 27,4%

Radioterapia intraoperatoria

En 1988, el *Brain Tumor Cooperative Group (BTCCG)* publica que en pacientes con glioma maligno la cantidad de tumor residual en TAC post-operatorio está inversamente relacionado con la supervivencia y comunica que el tamaño tumoral post-cirugía y post-radioterapia es un importante factor pronóstico.

La radioterapia intraoperatoria con electrones (RIO) de alta energía es una modalidad de tratamiento que tiene por objeto combinar los esfuerzos de dos disciplinas (cirugía y radiación) con el objetivo de incrementar las tasas de control local tumoral.

Se trata de una técnica basada en la explotación del comportamiento dosimétrico de los haces de electrones, cuya interacción con el tejido provoca una distribución uniforme de la dosis en profundidad, siendo la capacidad de penetración del electrón en el tejido función directa de la energía del haz de radiación.

En radioterapia intraoperatoria, la profundidad a la cual se prescribe normalmente la dosis se corresponde con el 90% de la dosis seleccionada (D90), de manera que teniendo en cuenta que los Aceleradores Lineales de uso clínico producen haces de electrones con energías entre 4 y 23 MeV, el D90 oscila entre 5 mm y 50 mm, aproximadamente.

Durante el procedimiento quirúrgico, la radioterapia intraoperatoria es utilizada con objeto de administrar una alta dosis de radiación en el volumen tumoral o en el lecho quirúrgico, que es directamente expuesto y visualizado por el radioterapeuta; esto permite disminuir las posibilidades de cometer errores en la estimación del volumen de tratamiento, además de proteger estructuras anatómicas correspondientes a tejido cerebral normal mediante su separación o protección, que no precisan ser irradiadas.

Avances técnicos incorporados en el campo de la neuroci-

ugía (neuronavegación, aspiradores ultrasónicos, ecografía intraoperatoria) optimizan la cirugía y mejoran la planificación del tratamiento radioterápico, disminuyendo la probabilidad de posteriores secuelas neurológicas y mejorando el control local tumoral.

Los datos publicados con radioterapia intraoperatoria en gliomas malignos son recogidos a propósito de series que incluyen escaso número de pacientes.

Si bien en 1942, Dyke y Davidoff publican por primera vez la utilización de RIO en el tratamiento de tumores intracraneales en 2 pacientes con sarcoma intracraneal, utilizando radioterapia de contacto, los primeros datos publicados con RIO con electrones de megavoltaje en tumores cerebrales fueron comunicados por Abe y cols en 1971, a propósito de 2 pacientes con tumores cerebrales recidivados previamente tratados con radioterapia, recibiendo 35 y 40 Gy en dosis única, respectivamente.

En 1984 se publican los resultados del primer estudio piloto desarrollado en Howard University Hospital (Washington, USA) con radioterapia intraoperatoria en 12 pacientes con tumores intracraneales tratados con radioterapia externa (50 Gy) y sobreimpresión con RIO (15 Gy).

Desde entonces, diferentes estudios clínicos fase I-II incluyendo RIO en gliomas malignos han sido publicados (Tabla II).

Los criterios de inclusión generalmente aceptados para dicho tratamiento han considerado pacientes con buen estado general, sin contraindicación quirúrgica, con tumores de localización supratentorial, accesibles quirúrgicamente, de 5-6 cm de diámetro máximo y diagnóstico histológico probado.

Experiencia institucional: IMO-SFA

En 1999, se publican los resultados con radioterapia intraoperatoria en tumores intracraneales malignos obtenidos

conjuntamente en estudios piloto desarrollados en el Hospital San Francisco de Asís de Madrid y Clínica Universitaria de Navarra, incluyendo un total de 49 pacientes con una edad media de 43 años y un índice de Karnofsky de 70%, y glioma maligno de alto grado: 19 tumores primarios y 30 tumores recidivados.

Cuarenta y dos de 49 pacientes (84%) recibieron radioterapia externa fraccionada con una dosis en RIO entre 12,5-20 Gy (mediana: 15 Gy) con un haz de electrones de energía entre 10 y 20 MeV (mediana: 18 MeV).

Gliomas primarios

La supervivencia 1 y 2 años fue de 70-5% y 36% respectivamente con una mediana de supervivencia de 21 meses (1-65 meses) 10 de 19 pacientes (52,5%) desarrollaron una progresión tumoral en la mediana del tiempo a progresión fue 17,5 meses (3-56 meses).

Gliomas recidivados

La mediana de supervivencia fue de 5,5 meses (4-80 meses) y la supervivencia a 1 y 2 años de 58% y 37% respectivamente. 17 de 30 pacientes (56.5%) presentaron fallo local con una mediana de tiempo a progresión de 7 meses.

Bibliografía

- Walker MD, Strike TA, Sheline GE. An análisis of dose-effect relationship in the radiotherapy of malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979; 5:1725-31.
- Ortiz de Urbina D, Santos M, García-Berrolcal I, et al. Intraoperative radiation therapy in malignant glioma: early clinical results. *Neurol Res* 1995; 17:289-94.
- Loeffler JS, Alexander III E, Shea M, et al. Radiosurgery as part of the initial management of patients with malignant gliomas. *J Clin Oncol* 1992; 10:457-81.
- Larson DA, Gutin PH, McDermott M, et al. Gamma knife for glioma: selective factors and survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36: 1045-53.
- Green SB, Shapiro WR, Burger PC, et al. A randomized trial of interstitial radiotherapy (RT) boost for newly diagnosed malignant glioma: Brain Tumor Cooperative Group (BTCCG) Trial 8701. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1994; 13:174.
- Mehta M, Masciopinto J, Rozental J, et al. Stereotactic radiosurgery for glioblastoma multiforme: report of a prospective study evaluation prognostic factors and analyzing long-term survival advantage. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30: 541-9.
- Gannett D, Baldassarre S, Lulu B, Adair T, Verdi CH, Hamilton A. Stereotactic radiosurgery as an adjuvant to surgery and external beam radiotherapy in the treatment of patients with malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 33: 461-8.
- Schrieve DC, Alexander E, Wen PY, et al. Comparison of stereotactic radiosurgery and brachytherapy in the treatment of recurrent glioblastoma multiforme. *Neurosurgery* 1995; 36:275-84.
- Loeffler JS, Alexander III E, Wen PY et al. Results of stereotactic brachytherapy used in the initial management of patients with glioblastoma. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82:1918-21.
- Hall WA, Djalilian HR, Sperduto PW, et al. Stereotactic radiosurgery for recurrent malignant gliomas. *J Clin Oncol* 1995; 13:1642-8.
- Chamberlain MC, Barba D, Kormawik P, Shea WM. Stereotactic radiosurgery for recurrent gliomas. *Cancer* 1994; 74:1342-7.
- Shaw E, Scott CH, Souhamy L, et al. Radiosurgery for the treatment of previously radiated recurrent primary brain tumors and brain metastases: initial report of Radiation Therapy Oncology Group Protocol 90-05. *Int J, Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 34: 647-54.
- Curran WJ, Scott ChB, Weinstein AS, et al. Survival comparison of radiosurgery -eligible and -ineligible malignant glioma patients treated with hyperfractionated radiation therapy and carmustine. A report of Radiation Therapy Oncology Group 83-02. *J Clin Oncol* 1993; 11:857-62.
- Sakaria JN, Mehta MP, Loeffler JS, et al. Radiosurgery in the initial management of malignant gliomas: survival comparison with the RTOG recursive partitioning analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32:931-1.
- Ortiz de Urbina D, Willich N, Dobelbower RR, et al. IORT for CNS tumors. Em: Intraoperative Irradiation. Techniques and Results. Gunderson LL, Willet CG, Harrison LB, Calvo FA. (eds) Humana Press New Jersey 1999; 499-520.
- Souhami L, Scott C, Brachman D, et al. Randomized prospective comparison of stereotactic radiosurgery (SRS) followed by conventional radiotherapy (RT) with BCNU to RT with BCNU alone for selected patients with supratentorial glioblastoma multiforme (GBM), Report of RTOG 93 - 05 protocol. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54 (suppl):158.
- Goldson AL, Streeter OE, Ashayeri E, Collier-Manning J, Barber JB, Fan K-J. Intraoperative Radiotherapy for Intracranial Malignancies, *Cancer*, 1984; 54:2807-13.
- Matsutani M, Nakamura O, Nagashima T, Asai A, et al. Intraoperative radiation therapy for malignant brain tumors. In Intraoperative Radiation Therapy in the Treatment of Cancer (Vaeth JM, ed), *Front. Radiat. Ther. Oncol.*, 1997; 31:93-6.
- Fujiwara T, Homna Y, Ogawa T, Irie K, et al. Intraoperative radiotherapy for gliomas, *Neurooncol*, 1995; 23:81-6.
- Shibamoto Y, Yamashita J, Takahashi M, Abe M. Intraoperative radiation therapy for brain tumors with emphasis on retreatment for recurrente following full-dose external beam irradiation, *Am. J. Clin. Oncol. (CCT)*, 1994; 17:396-9.
- Sakai N, Yamada H, Andoh T, Nishimura Y, Yanagawa S. Brains Tumors, in Intraoperative Radiation Therapy (Schildberg FW, Willich N, and Krämling HJ, eds.). Fourth International Symposium IORT. Verlag, Munich, 1992; 172-7.
- Gouda JJ, Brown JA, Carter D, Dobelbower RR. Malignant brain tumors treated with IORT, in Intraoperative Radiation Therapy in the Treatment of Cancer (VAETH J, ed.), *Front. Radiat. Ther. Oncol.*, 1997; 31:87-91.