



# **TRATAMIENTO Y RESULTADOS DEL GLIOBLASTOMA MULTIFORME EN NUESTRO CENTRO. PERIODO 2010-2014.**

**Sara Rodríguez Pavón**

**Tutor: José Expósito Hernández**

**Servicio de Oncología Radioterápica. HUVN. Granada**

**Máster en avances en radiología diagnóstica y  
terapéutica y medicina física. Universidad de Granada**

**Granada, 2015**

# Índice

<b>I.- Resumen</b>	<b>3</b>
<b>II.- Introducción</b>	<b>4</b>
1.1 Glioblastoma multiforme. Generalidades	4
1.2 Epidemiología	5
1.3 Etiopatogenia	5
1.4 Clínica	6
1.5 Diagnóstico	6
1.6 Factores pronóstico	9
1.7 Tratamiento	10
1.8 Seguimiento	16
<b>III.- Hipótesis y objetivos</b>	<b>18</b>
2.1 Hipótesis	18
2.2 Objetivos	18
<b>IV.-Materiales y métodos</b>	<b>19</b>
3.1 Pacientes	19
3.2 Métodos	19
<b>V.- Resultados</b>	<b>23</b>
<b>VI.- Discusión</b>	<b>29</b>
<b>VII.-Conclusiones</b>	<b>35</b>
<b>VIII.-Bibliografía</b>	<b>36</b>

# I.- Resumen

## **Objetivos:**

En este trabajo analizamos cuál ha sido el tratamiento oncológico del Glioblastoma multiforme en nuestro centro, entre los años 2010 y 2014, y los resultados del mismo hasta la actualidad en cuanto a supervivencia global.

## **Materiales y métodos:**

Se seleccionaron los pacientes diagnosticados histológicamente de Glioblastoma Multiforme por el servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario Virgen de las Nieves (Granada), entre los años 2010-2014. Estos pacientes deben ser sometidos tras la cirugía a tratamiento con radioterapia (una dosis total de 60 Gy a 2Gy por fracción) y quimioterapia, de forma concomitante y adyuvante, según el esquema de tratamiento actual. Analizaremos cómo el tratamiento realizado y la asociación del mismo influyen en la supervivencia general.

## **Resultados:**

De un total de 119 pacientes, la mediana de edad al diagnóstico fue de 60 años (rango 51-60). De ellos, 71 pacientes (59.7%) eran hombres. Los pacientes menores de 50 años tenían una supervivencia media de 22 meses. En las mujeres se observaba una supervivencia media de 24 meses respecto a los 14 meses en el género masculino. Los pacientes en los que se había hecho cirugía macroscópicamente completa, la supervivencia era de 21 meses frente a los 11 meses de los pacientes con cirugía incompleta. La supervivencia global en pacientes tratados con radioterapia fue de 20 meses, frente a los 17 meses en los que no recibieron radioterapia. La media de seguimiento fue 30 meses, con una supervivencia global media de 19 meses. En el análisis multivariante observamos que la edad, el sexo y el tipo de cirugía son factores que influyen en la supervivencia.

## **Conclusiones:**

*El tratamiento con radioterapia y quimioterapia en los pacientes diagnosticados de Glioblastoma multiforme supone un aumento en la supervivencia global. Del mismo modo, observamos que la edad, el género masculino y la cirugía incompleta son factores que disminuyen la supervivencia.*

## II.- Introducción

### 1.1. Glioblastoma multiforme. Generalidades

Los gliomas malignos son entidades neoplásicas cerebrales malignas, donde se incluyen los siguientes tipos tumorales: glioblastoma multiforme, astrocitoma anaplásico, y oligodendroglioma anaplásico. Todos ellos tienen en común su origen glial, la localización predominantemente supratentorial, su alta capacidad de infiltración del tejido cerebral circundante, y su alta letalidad (1,4).

Se pueden desarrollar de novo o tratarse de una progresión a partir de un glioma de bajo grado (1,3).

El glioblastoma multiforme es la forma más maligna de astrocitoma, clasificado como grado IV (Tabla 1). Histológicamente se caracteriza por atipia celular, aumento de la densidad celular, existencia de necrosis y una gran proliferación microvascular. Las áreas de necrosis se rodean de células en empalizada. Puede tener un patrón histopatológico mixto, oligodendroglioma y astrocitario. Otros datos característicos son su rápido crecimiento y su gran capacidad infiltrativa (1).

Grado	OMS	Tipo tumoral (criterios)	Grado (criterios)
I	Astrocitoma pilocítico	Astrocitos bipolares y multipolares, procesos elongados, microcitos	Células piloides, Fibras de Rosenthal, Cuerpos granulares eosinofílicos, baja celularidad
II	Astrocitoma	Astrocitos bien diferenciados fibrilares o protoplásmicos	Atipia nuclear, Aumento de celularidad
III	Astrocitoma anaplásico		Atipia nuclear y mitosis
IV	Glioblastoma multiforme		Atipia nuclear, mitosis + proliferación endotelial y necrosis
II	Oligodendroglioma	Células hinchadas, en "huevo frito" Capilares en red o ramificados	Atipia nuclear, mitosis ocasionales
III	Oligodendroglioma anaplásico		Atipia nuclear, mitosis + proliferación microvascular y necrosis
II	Ependimoma	Pseudorosetas perivasculares	Bien delineado, moderadamente celular y rosetas ependimarias
III	Ependimoma anaplásico		Proliferación microvascular y necrosis en pseudoempalizada

Tabla 1. Clasificación de los tumores del Sistema Nervioso Central según la OMS (5).

La gliomatosis cerebri (GC) es un tumor glial difuso poco frecuente, que representa menos del 1% de todos los astrocitomas, y se caracteriza por una gran capacidad infiltrativa. Sus características histológicas y de grado pueden ser muy variables, y su respuesta al tratamiento es muy pobre. Su diagnóstico por imagen es poco específico por lo que se requiere un amplio diagnóstico diferencial. Debe afectar a un mínimo de 3 lóbulos cerebrales y puede infiltrar sustancia gris tanto cortical como de ganglios basales, así como extenderse a lo largo del tronco cerebral y la médula espinal. Es tratada fundamentalmente con radioterapia (6,7).

## 1.2. Epidemiología

Supone el 2% de todos los tumores, y el 50% de los tumores cerebrales primarios en adultos. El 75% de los gliomas de alto grado son glioblastomas multiformes. La incidencia de gliomas en Europa es de 4-11 por 100.000 habitantes/año, con una proporción hombre-mujer de 1.4: 1. Son altamente letales conllevando el 70% de la mortalidad específica anual. La mediana de edad al diagnóstico es de 64 años y la mediana de supervivencia ronda los 12 meses (1, 2, 3,4).

## 1.3. Etiopatogenia

Existe un gran desconocimiento acerca de los posibles factores etiológicos de este tumor. Se conoce que tiene relación con la exposición a radiaciones ionizantes. Los casos con historia familiar son muy escasos y algunos están asociados a síndromes genéticos poco frecuentes como la neurofibromatosis tipo I y II o el síndrome de Li-Fraumeni. Aunque no existe evidencia científica se ha hablado de una posible relación con la exposición a campos electromagnéticos, carcinógenos de la dieta o tóxicos ocupacionales (1,3).

Existe evidencia de que las *stem cells* neurales o células progenitoras relacionadas, pueden transformarse en *stem cells* tumorales que den inicio a gliomas malignos, escapando a los mecanismos de control de la proliferación y diferenciación celular. Se cree que estas células participan en la angiogénesis tumoral a través del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) (1).

El desarrollo del Glioblastoma multiforme puede deberse a dos grandes vías que culminan en un tumor sin diferencias fenotípicas, pero con distintos factores genéticos y moleculares que participan en su desarrollo, y con ello en una posible evolución distinta. Hablamos de Glioblastoma primario y secundario (1, 3).

- Primario: aparece en pacientes mayores de 50 años, presenta una elevada frecuencia de amplificación de EGFR, además de pérdida del gen supresor de tumores (PTEN).
- Secundario: en un primer paso se presenta en pacientes jóvenes como astrocitoma de bajo grado, y posteriormente a lo largo de los años sufre una transformación maligna. Genéticamente se caracteriza fundamentalmente por la mutación del gen supresor p53 y la sobreexpresión del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y su receptor.

## 1.4. Clínica

La sintomatología es muy diversa. Se trata de clínica neurológica focal según la localización tumoral y relacionada con el desarrollo de hipertensión intracraneal. Normalmente manifiesta cefalea (síntoma inicial en la mitad de pacientes con esta patología, es el síntoma más frecuente), vómitos, papiledema, diplopía, debilidad muscular unilateral, confusión, alteración de la memoria, cambios en la personalidad en los tumores de localización frontal, temporal o diencefálica (depresión, irritabilidad...), convulsiones, y distintos déficits focales. Además pueden aparecer otros síntomas menos específicos como astenia, eventos tromboembólicos (1,3).

## 1.5. Diagnóstico

El diagnóstico de estos tumores ha sufrido en los últimos años un gran avance gracias a la mejora en las pruebas de imagen. La prueba de elección es la resonancia magnética nuclear con y sin contraste (gadolinio), la cual permite definir con claridad la existencia de una masa que con contraste se realza de forma heterogénea, y que está circundada por edema (Figura 1). Es típico el reforzamiento en anillo, en masa o parcheado, rodeando el núcleo necrótico. La resonancia magnética con espectroscopia y la resonancia de perfusión o difusión permiten obtener información sobre el grado tumoral y la respuesta al tratamiento, además de observar la relación del tumor con áreas del lenguaje y motoras (Figuras 2 y 3), (1,3).

- *RM de perfusión*: permite observar la vascularización tumoral y el grado tumoral. Mide el aumento del flujo cerebral en los tumores cerebrales de alto grado.
- *RM con espectroscopia*: correlaciona el patrón bioquímico con el tipo histológico. Se observará un aumento de la colina, una disminución del glutamato y la presencia de lípidos por daño neuronal y necrosis.

La tomografía computarizada (TC) solo es superior a la resonancia para ver las relaciones del tumor con estructuras óseas, si las hubiera. Suele ser la primera prueba de imagen que se realiza cuando el paciente consulta por primera vez.

La resonancia magnética nuclear con espectroscopia, la PET y la SPECT con talio permiten distinguir entre progresión tumoral y cambios postirradiación, lo cual tiene inmensa importancia en el seguimiento evolutivo de estos pacientes y la toma de decisiones terapéuticas. En los gliomas de alto grado observaremos alto metabolismo en la región lesional. Además pueden facilitar la delimitación del volumen y conformación del tratamiento radioterápico (Figura 4).

Es importante realizar diagnóstico diferencial con los abscesos según el contexto clínico y las características por imagen. En los abscesos el reforzamiento en anillo es más delgado, el anillo es hipointenso en T2 y aparece restricción a la difusión (1,3).

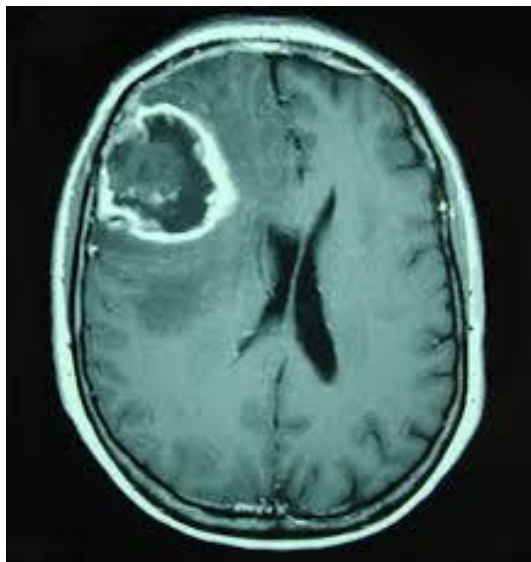


Figura 1. Glioblastoma multiforme por resonancia magnética nuclear

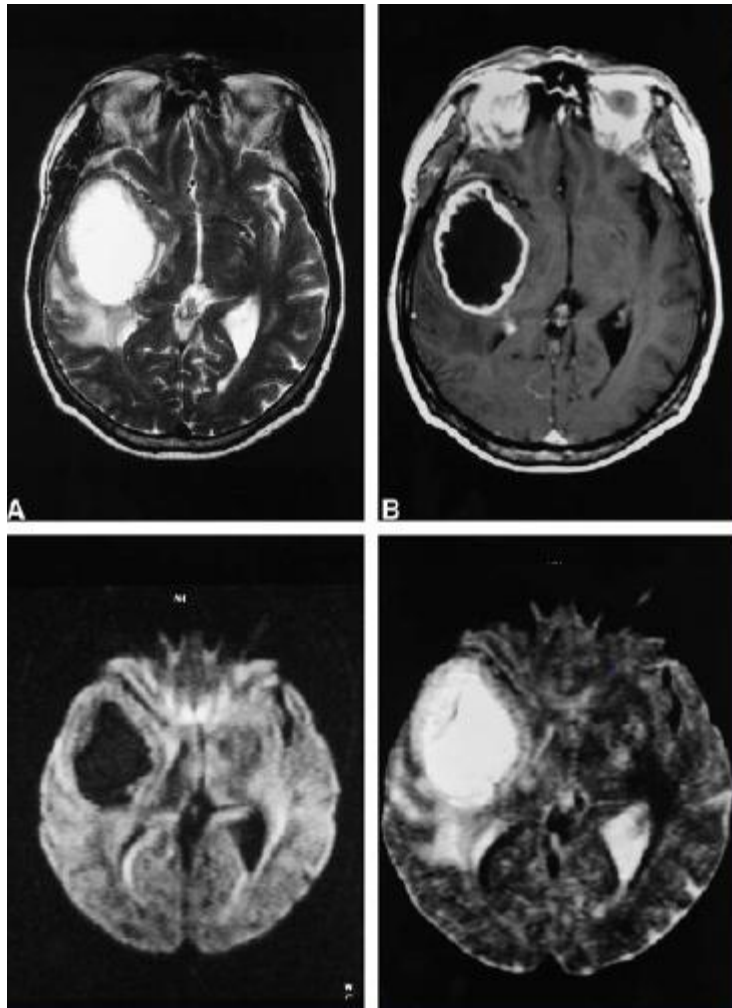


Figura 2. Glioblastoma multiforme en distintas fases de resonancia magnética nuclear



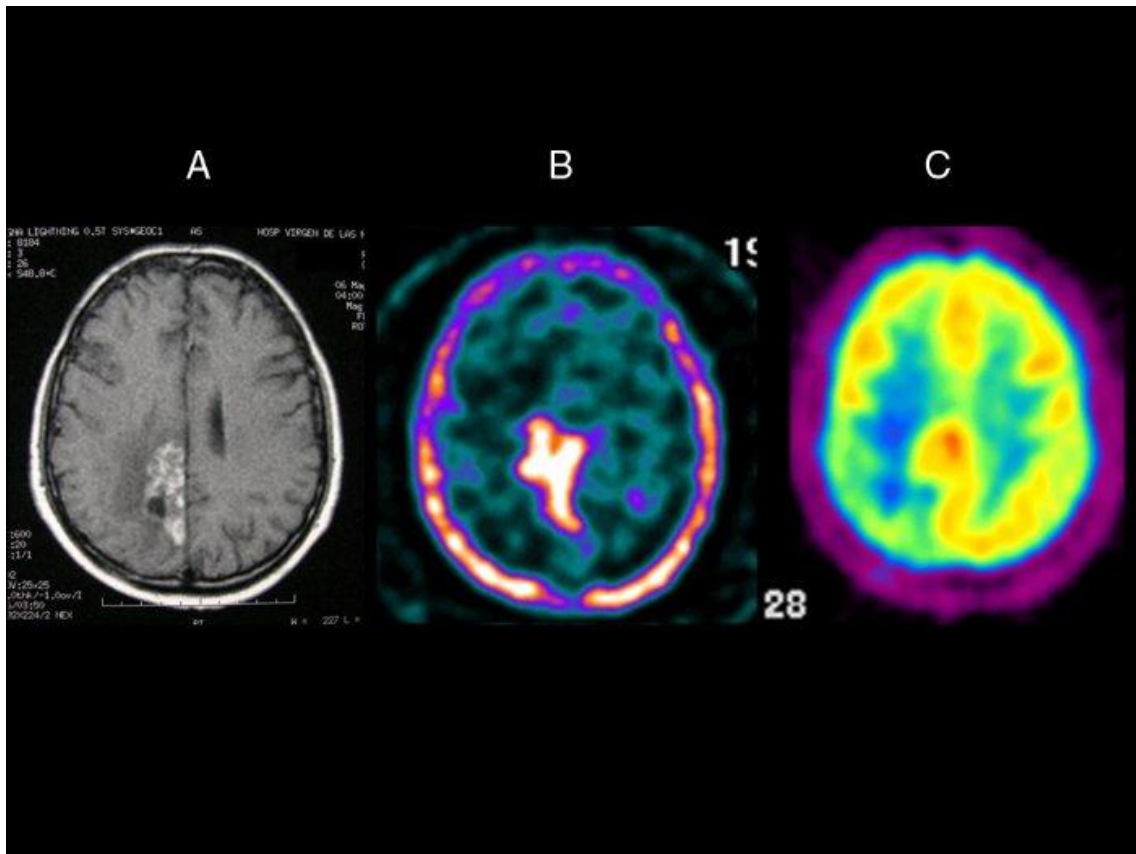


Figura 3. (A): RM. (B): SPECT con  $^{201}\text{Tl}$ . (C): PET con  $^{18}\text{F}$ FDG

Esta imagen pertenece a un paciente tratado con radioterapia previamente por un glioma de bajo grado. En la imagen por resonancia pueden existir dudas de que lo que se observe sea radionecrosis, pero la SPECT y PET concluyen que existe aumento de la actividad en la región cingular posterior, compatible con una progresión tumoral a glioma maligno.

## 1.6. Factores pronóstico

Entre los factores pronóstico, el mejor y más importante predictor de resultado es la edad al diagnóstico, siendo el pronóstico más favorable si la edad es inferior a 50 años. El segundo en importancia es la escala Karnofsky (KPS), más favorable si está por encima de 70%. Además existen otros factores pronóstico como son: histología tumoral, localización tumoral (mayor supervivencia si es de localización frontal que parietal o temporal (8)), resección tumoral, duración de síntomas neurológicos, y respuesta radiológica (1,2).

Escala	Valoración funcional
100	Normal, sin quejas, sin indicios de enfermedad
90	Actividades normales, pero con signos y síntomas leves de enfermedad
80	Actividad normal con esfuerzo, con algunos signos y síntomas de enfermedad
70	Capaz de cuidarse, pero incapaz de llevar a término actividades normales o trabajo activo
60	Requiere atención ocasional, pero puede cuidarse a sí mismo
50	Requiere gran atención, incluso de tipo médico. Encamado menos del 50% del día
40	Invalído, incapacitado, necesita cuidados y atenciones especiales. Encamado más del 50% del día
30	Invalído grave, severamente incapacitado, tratamiento de soporte activo
20	Encamado por completo, paciente muy grave, necesita hospitalización y tratamiento activo
10	Moribundo
0	Fallecido

Tabla 2. Escala Karnofsky

En la actualidad se conocen algunos factores moleculares predictores de resultado, como por ejemplo:

- Gen MGMT: predice un peor pronóstico. Este gen regula una enzima encargada de la reparación del daño celular producido por los quimioterápicos y la radioterapia. La metilación del promotor supone una mayor respuesta a la quimioterapia, especialmente a la temozolamida, y con ello aumento de la supervivencia (9, 10, 11, 12).
- Codelección 1p/19q: predice un mejor pronóstico debido a una mejor respuesta a la quimioterapia y radioterapia (1).
- Mutación IDH1/ IDH2: estas mutaciones pueden estar presentes en tumores cerebrales y leucemias. Conllevan niveles muy elevados de un metabolito llamado 2-hidroxioglutarato. Los tumores cerebrales que presentan esta mutación presentan mejor pronóstico (12).

## 1.7. Tratamiento

El manejo de este tipo de tumor ha ido cambiando a lo largo de los años. En la actualidad el tratamiento de los gliomas malignos es multidisciplinar, incluyendo según el estándar actual, cirugía, radioterapia y quimioterapia. En ello participan especialidades médicas como: anatomía patológica, neurocirugía, neurología, neurorradiología, oncología médica y radioterápica.

El objetivo del tratamiento consiste en paliar síntomas, preservar el estado funcional y aumentar la supervivencia (de 3-4 meses a 7-12 meses).

En la actualidad el protocolo de tratamiento estándar se refleja en el esquema STUPP, que debe su nombre a uno de los autores de un estudio que en 2010 concluía, que la suma de radioterapia y temozolamida en esta patología tumoral suponía una mejora clínica y mayor supervivencia, con una toxicidad mínima, realizando una comparativa con el tratamiento radioterápico solo ().

Tras llevar a cabo la mayor resección quirúrgica posible el paciente recibe tratamiento concomitante con radioterapia y temozolamida, y posteriormente recibe temozolamida adyuvante (Tabla 2).

Algunas de las características específicas de los tres pilares de tratamiento son:

- Cirugía

Permite establecer un diagnóstico y representa el primer paso de tratamiento al disminuir la masa tumoral. Los procedimientos quirúrgicos incluyen la biopsia estereotáxica para la obtención de un diagnóstico anatomopatológico, y la resección quirúrgica que permite un diagnóstico preciso por la cantidad y calidad del tejido tumoral obtenido, mitigar los síntomas neurológicos al disminuir el efecto de masa, citorreducción que permite una mejor respuesta al tratamiento radioterápico, administración de tratamientos locales como los implantes de carmustina, y drenar líquido cefalorraquídeo si fuese preciso.

La utilización de carmustina de forma intraoperatoria, ha demostrado un discreto aumento de la supervivencia en estos pacientes, tanto a principio del tratamiento como en caso de recaída (14, 15).

La biopsia estereotáxica es de elección en pacientes mayores, con mal estado clínico, lesiones profundas, múltiples o infiltrativas, pequeñas o en áreas elocuentes.

Las complicaciones quirúrgicas que pueden aparecer, siendo más frecuentes en pacientes de mayor edad y con déficits neurológicos prequirúrgicos son:

- o 1-3% mortalidad
- o 2-3% crisis epilépticas postquirúrgicas
- o 15 % empeoramiento neurológico de forma transitoria o permanente
- o 1-2 % infecciones
- o 1-5 % hematomas

Los límites quirúrgicos son difíciles de establecer, y la resección macroscópicamente completa sólo es posible en 1/3 de los pacientes (1, 3).

- Radioterapia

Técnicamente consiste en la administración de fotones desde un acelerador lineal. Su objetivo es administrar una dosis homogénea sobre el volumen tumoral con un gradiente importante de dosis en el tejido sano.

La técnica mas empleada es la radioterapia externa conformada tridimensional. La dosis y fraccionamiento estándar son: 60 Gy a 1.8-2 Gy/ fracción (30 fracciones). Se aplican dos fases de tratamiento (PTV1 y PTV2 - *Planning Target Volume*). En la primera fase se administran 50 Gy al tumor con un margen de unos 2 centímetros, y posteriormente se administra una superimpresión de 10 Gy a la región tumoral (Figura 5).

El tratamiento radioterápico se hace de forma concomitante con temozolamida, a dosis de 75mg/m<sup>2</sup> al día por vía oral desde el primer día de tratamiento radioterápico hasta el último, todos los días de la semana. (1, 2, 3, 16).

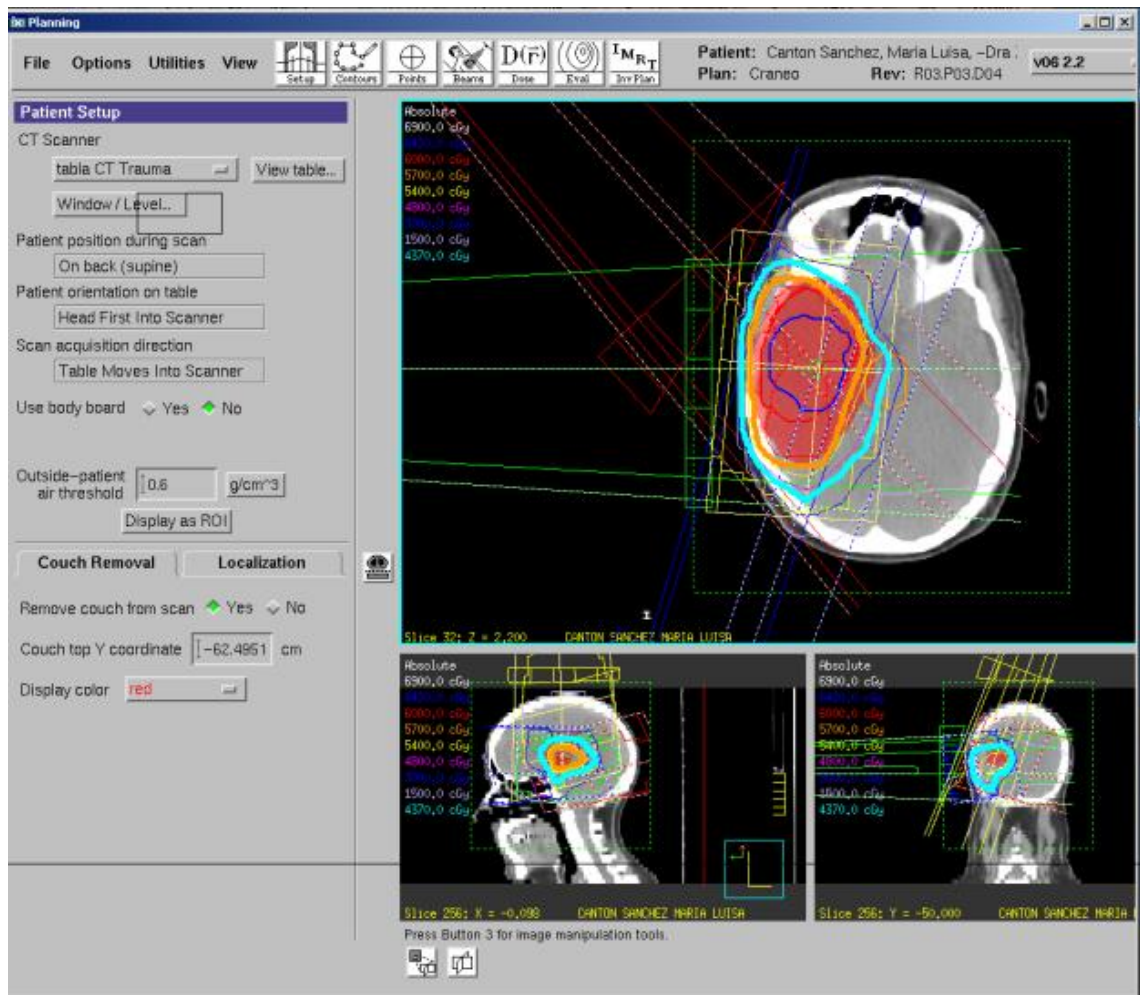


Figura 4. Planificación del tratamiento radioterápico (Pinnacle)

En casos seleccionados se indica radioterapia estereotáxica, braquiterapia intersticial y radioterapia de intensidad modulada (IMRT).

○ **Órganos de riesgo:**

La dosis de tolerancia de los distintos órganos de riesgo en la irradiación cerebral es la siguiente (Emami y cols., 1991).

- *Dosis de tolerancia mínima. TD 5/5 (Gy):* dosis a la que existe una probabilidad del 5% de aparición de alguna complicación a los 5 años.
- *Dosis de tolerancia máxima. TD 50/5 (Gy):* dosis a la que existe una probabilidad del 50% de aparición de alguna complicación a los 50 años.

Tejido SNC	TD 5/5 (Gy)	TD 50/5 (Gy)	Efectos
<b>Cerebro</b>			Infarto, necrosis
1/3	60	75	
2/3	50	65	
Completo	40	60	
<b>Tronco cerebral</b>			Infarto, necrosis
1/3	60	-	
2/3	53	-	
Completo	50-54	65	
<b>Médula espinal</b>			Mielitis, necrosis
5 cm	50	70	
10 cm	50	70	
20 cm	47	-	
Cauda equina	60	75	
<b>Ojo</b>			
Retina	50	65	Ceguera
Cristalino	10	18	Cataratas
Nervio óptico	50-54	65	Ceguera

Tabla 3. Dosis de tolerancia de los órganos de riesgo en la irradiación cerebral (Emami y cols., 1991).

Los efectos secundarios de la misma pueden ser (3):

- Agudos (días normalmente): cefalea o deterioro neurológico por el aumento o aparición de edema. Responde a tratamiento corticoideo.
- Precoces (semanas-meses): letargia, fatiga, pérdida de memoria, desmielinización reversible con deterioro neurológico.
- Tardío (años): radionecrosis, daño vascular, desmielinización. Ésta a veces es indistinguible de la progresión tumoral. No responde a ningún tratamiento.

La RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) estableció una escala de clases pronósticas, denominada *Recursive partitioning analysis of malignant glioma*, según la edad, el estado mental, la duración de los síntomas y el grado de resección quirúrgica como variables de mayor impacto en la supervivencia (17).

Clase	Características de los pacientes	Mediana de supervivencia (meses)
I, II	AA Edad <= 50 y estado mental normal o edad >50 y KPS>70, síntomas >3 meses	40-60
III, IV	AA Edad <= 50 y estado mental anormal Edad > 50 y síntomas < 3 meses  Glioblastoma Edad < 50 Edad > 50 y KPS >= 70	11-18
V, VI	Glioblastoma Edad > 50 y KPS < 70 o estado mental anormal	5-9

Tabla 4. Clases pronósticas RTOG. *Recursive Partitioning Analysis of Malignant Glioma*.

- Quimioterapia

Se puede administrar de forma neoadyuvante, concomitante y adyuvante. El estándar consiste en administrar temozolamida de forma concomitante a la radioterapia, y adyuvante.

La temozolamida es un agente alquilante con efecto radiosensibilizante, que atraviesa la barrera hematoencefálica.

La quimioterapia adyuvante (fase de mantenimiento) se inicia cuatro semanas después de terminar la fase concomitante. Se administra a dosis de 150-200 mg/m<sup>2</sup>/día durante 5 días, cada 28 días por 6 ciclos (1, 2, 3, 21).

En las recaídas se utilizan otros agentes quimioterápicos, como por ejemplo: nitrosoureas, carboplatino, etopósido, irinotecan, bevacizumab.

<b>Tratamiento multidisciplinar</b>	
<i>Cirugía</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Biopsia</li> <li>- Incompleta</li> <li>- Completa</li> </ul>
<i>Radioterapia</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 60 Gy a 2 Gy/fracción</li> <li>- Temozolamida concomitante a 75mg/m<sup>2</sup> al día por vía oral desde inicio a fin de radioterapia</li> </ul>
<i>Quimioterapia</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Neoadyuvante</li> <li>- Concomitante</li> <li>- Adyuvante (150-200 mg/m<sup>2</sup>/día durante 5 días, cada 28 días por 6 ciclos)</li> </ul>

Tabla 5. Tratamiento estándar del Glioblastoma Multiforme

## 1.8. Seguimiento

El seguimiento se realiza mediante una exploración neurológica y una resonancia magnética con y sin contraste, que suele hacerse por primera vez tras el tratamiento, a los 2-3 meses, repitiendo cada 3 meses durante 2-3 años. Si la evolución es favorable puede espaciarse más en el tiempo pasado este periodo.

Actualmente se utiliza un método para monitorizar el tratamiento oncológico mediante medidas unidimensionales de los tumores, obtenidas a partir de técnicas de imagen como son la tomografía computarizada, la resonancia magnética y la tomografía por emisión de positrones. Se trata de RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) (18). Se presta especial atención al volumen tumoral y a los cambios metabólicos.

La radioterapia y la quimioterapia pueden producir una mayor disrupción de la barrera hematoencefálica y edema perilesional, con imágenes de aparente progresión (pseudoprogresión) los 3 meses posteriores al tratamiento. Esto es tratado con tratamiento antiinflamatorio/antiedema (corticoesteroides), y debe ser valorado mediante pruebas de imagen funcional (3, 4).



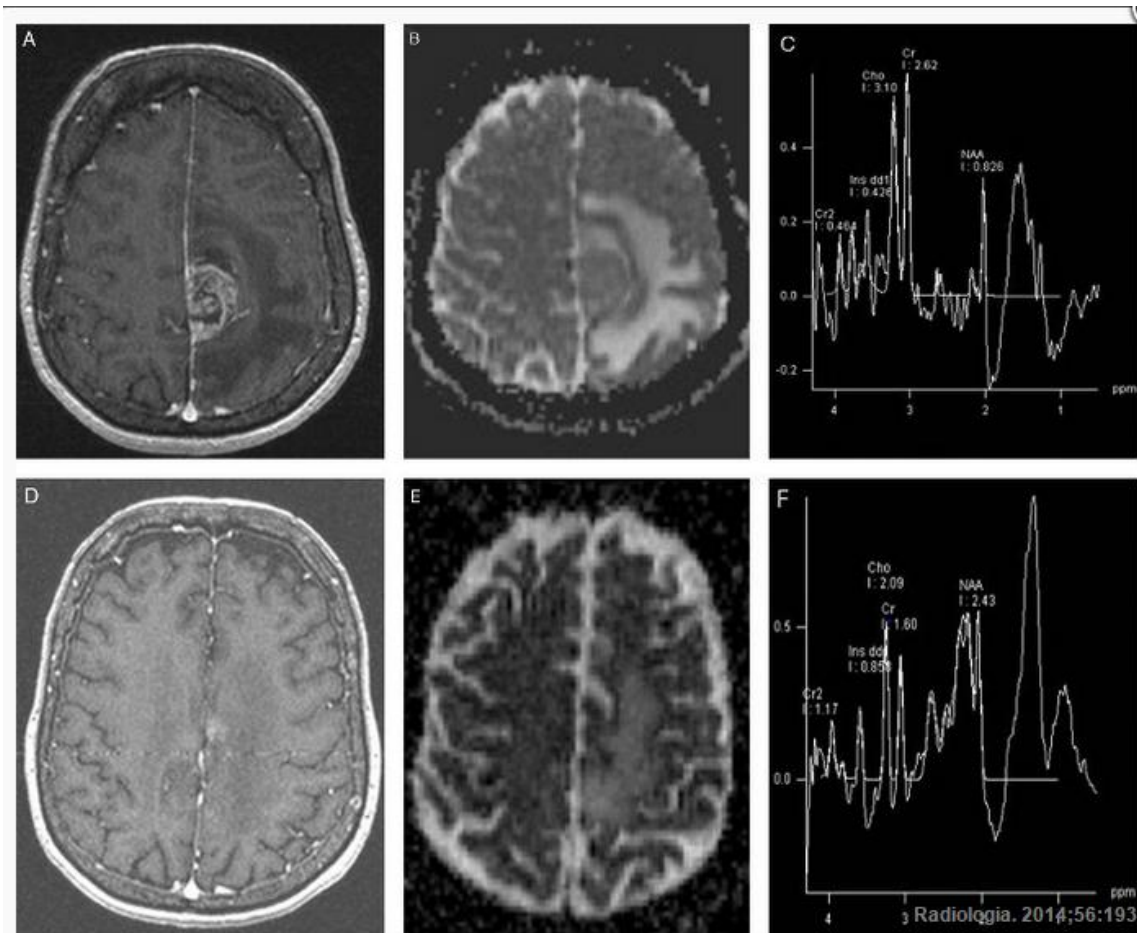


Figura 5. Glioblastoma multiforme, estudio basal y tratamiento con radioterapia y quimioterapia.. En el estudio basal se aprecia la tumoración parafalciana en la imagen axial potenciada en T1 con contraste intravenoso (A). En la imagen del coeficiente de difusión aparente (B) se aprecia una restricción de la difusión en la parte sólida, y en el estudio de espectroscopia por RM  $^1\text{H}$  muestra un cociente colina/N-acetil aspartato (Cho/NAA) de 3,7 (C), propio de una tumoración glial de alto grado. El estudio axial T1 con contraste tras el tratamiento muestra una reducción de la tumoración (D), aumento del ADC respecto al estudio basal (E)-- se aprecian las áreas de desmielinización debidas a la radioterapia— y el cociente Cho/NAA es 0,86 (F). Todo ello sugiere respuesta al tratamiento con disminución del metabolismo y el aumento de producción de membranas celulares (principal responsable del metabolito Cho en el estudio de espectroscopia).

# III.- Hipótesis y objetivos

## **1.- Hipótesis.**

El tratamiento del Glioblastoma Multiforme según el esquema estándar aporta beneficios a la supervivencia global.

## **2.- Objetivos.**

### Generales

Conocer el tratamiento y los resultados del Glioblastoma multiforme en nuestro centro.

### Específicos

1. Conocer las características generales del paciente, incluyendo edad, sexo y código postal.
2. Conocer qué tipos de tratamiento han recibido y la asociación entre los mismos.
3. Determinar la supervivencia global y su relación con la edad, el género, el tipo de cirugía y la fecha de la misma.
4. Analizar la calidad asistencial en cuanto a tiempos cumplidos, paradas de tratamiento y datos faltantes.

# IV.- Materiales y métodos

Se trata de un estudio de cohortes retrospectivo que engloba a los pacientes diagnosticados histológicamente de Glioblastoma Multiforme en nuestro centro, entre los años 2010-2014.

## 1.- Pacientes

A partir de la base de datos del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada, extrajimos el nombre, apellidos y número de historia clínica de los pacientes diagnosticados histológicamente de Glioblastoma multiforme entre los años 2010 y 2014.

Identificamos a 119 pacientes (48 mujeres y 71 hombres) que tras el hallazgo en las pruebas de imagen realizadas, fueron tratados quirúrgicamente por el Servicio de Neurocirugía de nuestro centro, mediante biopsia, cirugía completa o parcial de la lesión, y cuyos hospitales de referencia podían ser: Hospitales Universitarios Virgen de las Nieves y San Cecilio (Granada), Hospital La Inmaculada (Granada), Complejo Hospitalario de Jaén, Hospital de Cádiz, Hospital Universitario Puerta del Mar (Cádiz), y Complejo Hospitalario de Torrecádenas (Almería).

## 2.- Métodos

De ahí accedimos a las historias clínicas de los distintos pacientes, a través del programa informático hospitalario. Diraya Clínica. Obtuvimos información sobre datos demográficos, diagnóstico anatomopatológico y por imagen, estudios por imagen realizados, tratamiento radioterápico y quimioterápico realizado, y la situación del paciente a lo largo del tiempo (Tabla 3).

## **Tabla 6. Características de la población de estudio**

<b>Datos demográficos</b>	Edad Género Hospital de referencia Código postal
<b>Diagnóstico</b>	Anatomopatológico Por imagen
<b>Estudios por imagen</b>	TAC RM SPECT Espectroscopia
<b>Tratamiento</b>	Cirugía Fecha de cirugía Uso de carmustina Radioterapia: dosis total y fraccionada Fecha de radioterapia PTV1/PTV2 Quimioterapia: neoadyuvante, concomitante y adyuvante Tolerancia
<b>Situación del paciente</b>	Pre tratamiento Durante tratamiento Post tratamiento Fecha de éxitus

### **Recogida de datos:**

- a) Datos demográficos: se registró la edad al diagnóstico, el género. También consideramos el hospital de referencia y el código postal.
- b) Diagnóstico: se obtuvo información acerca del diagnóstico anatomopatológico y por imagen, coincidente en la mayoría de pacientes. El diagnóstico anatomopatológico, dato del que partíamos, era de Glioblastoma multiforme grado IV de la OMS en todos los pacientes. En el diagnóstico por imagen se consideró las posibilidades diagnósticas con las que se concluía el informe.
- c) Estudios por imagen: consideramos la realización de distintas pruebas radiodiagnósticas como son: la tomografía computarizada, resonancia magnética, tomografía de emisión por fotón único (SPECT), y espectroscopia.

d) Tratamiento: consideramos los tres pilares del tratamiento de esta patología.

o Cirugía:

Registramos el tipo de cirugía realizada: biopsia, cirugía parcial o macroscópicamente completa. Además recogimos la fecha de la misma y el uso de carmustina como tratamiento local.

o Radioterapia:

De los informes de planificación del tratamiento radioterápico e informes de fin de tratamiento, prestamos atención a la dosis total y la dosis por fracción administrada, el volumen de tratamiento planificado (PTV1 y PTV2- *Planning Target Volume*), y la fecha de administración de tratamiento.

En algunos casos tuvimos que acceder al sistema de información que almacena los datos del paciente, el historial de tratamientos administrados y gestiona el funcionamiento del servicio de radioterapia (Mosaiaq).

o Quimioterapia:

Consideramos la quimioterapia administrada de forma neoadyuvante, concomitante y adyuvante, además de los distintos fármacos utilizados.

e) Situación del paciente: recogimos información sobre la situación del paciente pre tratamiento, durante tratamiento y post tratamiento, medida mediante escalas como la escala ECOG (diseñada por el *Eastern Cooperative Oncology Group*), que mide la calidad de vida y cuyos valores oscilan entre 0 (asintomático) y 5 (paciente fallecido). (Figura 6).

Se registró la situación del paciente hasta el día 15 de agosto de 2015, si el paciente había sido éxito o no, y la fecha de éxito si así era.

<b>ECOG 0:</b>	El paciente se encuentra totalmente asintomático y es capaz de realizar un trabajo y actividades normales de la vida diaria.
<b>ECOG 1:</b>	El paciente presenta síntomas que le impiden realizar trabajos arduos, aunque se desempeña normalmente en sus actividades cotidianas y en trabajos ligeros. El paciente sólo permanece en la cama durante las horas de sueño nocturno.
<b>ECOG 2:</b>	El paciente no es capaz de desempeñar ningún trabajo, se encuentra con síntomas que le obligan a permanecer en la cama durante varias horas al día, además de las de la noche, pero que no superan el 50% del día. El individuo satisface la mayoría de sus necesidades personales solo.
<b>ECOG 3:</b>	El paciente necesita estar encamado más de la mitad del día por la presencia de síntomas. Necesita ayuda para la mayoría de las actividades de la vida diaria como por ejemplo el vestirse.
<b>ECOG 4:</b>	El paciente permanece encamado el 100% del día y necesita ayuda para todas las actividades de la vida diaria, como por ejemplo la higiene corporal, la movilización en la cama e incluso la alimentación.
<b>ECOG 5:</b>	Paciente fallecido.

Tabla 7. Escala ECOG

## **Análisis de datos:**

En un primer paso se llevó a cabo un análisis descriptivo que se expresó como mediana para las variables cuantitativas y número absoluto (porcentaje) para las cualitativas.

Posteriormente relacionamos mediante un análisis bivariante y multivariante, la supervivencia global con las variables de edad, género, tipo de cirugía y fecha de cirugía.

El análisis se realizó mediante el programa estadístico SPSS.

## V.- Resultados

Durante los años 2010-2014, 119 pacientes fueron diagnosticados de Glioblastoma multiforme en nuestro centro (Hospital Universitario Virgen de las Nieves), provenientes también de otros centros públicos de Andalucía. De ellos, 112 (94.1%) de los pacientes procedían de hospitales públicos de Granada. El resto de pacientes pertenecían a otros hospitales de Andalucía (Cádiz, Jaén y Almería). Los pacientes procedentes de estos hospitales eran tratados quirúrgicamente en nuestro centro y completaron el resto de tratamiento en sus respectivos centros.

En cuanto al género, 71 (59.7%) eran varones y 48 (40.3%) mujeres. La mediana de edad era de 60 años, con 39 pacientes (32.8%) con edades comprendidas entre 61 y 70 años, seguidos en frecuencia por el rango de edad entre 51 y 60 años (35 pacientes).

Respecto al código postal de los pacientes, 16 pacientes (13.44%) vivían a orillas del río Genil a su paso por la ciudad.

En 109 pacientes (91.6%) se inició estudio mediante tomografía computarizada (TC), y en 118 (99.2%) de los casos, el estudio fue completado por resonancia magnética. Solo en 9 pacientes (7.6%) se realizó estudio mediante SPECT, y 1 mediante PET. La espectroscopia fue realizada a 89 pacientes (74.8%).

En cuanto al diagnóstico por imagen, en 96 pacientes (80.7%) fue de glioma de alto grado. En 2 pacientes (1.6%) se concluyó el diagnóstico de Glioblastoma multiforme. En 4 pacientes (3.3%) el diagnóstico fue de Gliomatosis cerebri y en uno de ellos, de Glioblastoma multicéntrico. Otras posibilidades diagnósticas que no podían ser descartadas en algunos casos fueron: linfoma, ependimoma, meningioma atípico, hemangiopericitoma, hemangiosarcoma, metástasis versus glioma multicéntrico, absceso o enfermedad inflamatoria desmielinizante.

Del total de casos diagnosticados, hemos analizado descriptivamente el tratamiento oncológico realizado, según cirugía, radioterapia y quimioterapia.

- o Cirugía:

Se biopsiaron a 54 pacientes (45.4%), 3 de ellos tuvieron que ser rebiopsiados por material insuficiente o diagnóstico incierto. La resección macroscópicamente completa, como mejor procedimiento quirúrgico, se realizó en 41 pacientes (34.5%). La resección fue incompleta en 23 pacientes (19.3%).

La carmustina como agente alquilante local administrado en láminas y colocado en la cavidad de resección quirúrgica, solo fue empleada en 8 pacientes (6.7%).

o Radioterapia:

El tratamiento radioterápico fue administrado a 83 pacientes (69.7%), con distintas dosis totales según el estado clínico del paciente. En 63 casos (80%) se recibió la dosis estándar de tratamiento (60 Gy). Un paciente recibió 66 Gy en dosis total. Los 18 pacientes restantes (21.7%) recibieron una dosis total que oscilaba entre 18 y 59.2 Gy (Tabla 4). Fueron 36 pacientes (43.4%) los que no recibieron tratamiento radioterápico, debido al mal estado clínico o rechazo de tratamiento.

La dosis fraccionada más utilizada fue de 2 Gy por fracción en 70 pacientes (86.4%). Otros fraccionamientos empleados fueron: 2.25 Gy/fracción, 2.6 Gy/fracción, 2.65 Gy/fracción, 2.75 Gy/fracción y 5 Gy/ fracción. La dosis por fracción aumentaba conforme disminuía la dosis total a administrar (Tabla 4).

La planificación del tratamiento se hace normalmente en 2 fases (PTV1 y PTV2). El PTV1 fue en 61 pacientes (75.3%) de 50 Gy (2 Gy/fracción), administrados al tumor con un margen peritumoral de 2 centímetros aproximadamente.



	<b>Dosis (Gy)</b>	<b>Número pacientes (%)</b>
<b>Dosis total</b>	66	2 (2.4%)
	60	65 (78.3%)
	59.2	1 (1.2%)
	54	1 (1.2%)
	52	2 (2.4%)
	50.5	1 (1.2%)
	50	1 (1.2%)
	45	1 (1.2%)
	44	1 (1.2%)
	42.4	2 (2.4%)
	40	2 (2.4%)
	34	1 (1.2%)
	25	1 (1.2%)
	20	1 (1.2%)
	18	1 (1.2%)
<b>Dosis fraccionada</b>	5	2 (2.5%)
	2.75	1 (1.2%)
	2.65	2 (2.4%)
	2.6	2 (2.4%)
	2.25	1 (1.2%)
	2	72 (86.7%)

Tabla 6. Dosis total y fraccionada.

	<b>Dosis (Gy)</b>	<b>Número pacientes (%)</b>
<b>PTV1</b>	60	6 (7.4%)
	50 (2 Gy/d)	61 (75.3%)
	58.45 (2 Gy/d)	1 (1.2%)
	46 (2 Gy/d)	2 (2.5%)
	45 (2.25 Gy/d)	1 (1.2%)
	42.4 (2.65 Gy/d)	1 (1.2%)
	25 (2 Gy/d)	1 (1.2%)
	20 (5 Gy/d)	1 (1.2%)
<b>PTV2</b>	16	2 (2.5%)
	14	2 (2.5%)
	10	58 (71.6%)

Tabla 7. PTV1 y PTV2.

En 4 pacientes (3.4%) el tratamiento radioterápico planificado fue suspendido debido al empeoramiento clínico de los pacientes.

La tolerancia al tratamiento ha sido recogida fundamentalmente a partir del informe de alta de tratamiento radioterápico, mostrando que la tolerancia al tratamiento es buena en 29 pacientes (35%), aunque la pérdida de datos es bastante numerosa (en 69 pacientes (58%)). La tolerancia es excelente en 3 pacientes (3.6%) y mala en 2 pacientes (2.4%), por empeoramiento de la clínica neurológica debido al edema o toxicidad hematológica por la temozolamida concomitante.

o Quimioterapia:

Respecto a la quimioterapia, la neoadyuvancia se administró a principios del año 2010 en 3 pacientes (3.6%). Los fármacos empleados fueron la temozolamida en monoterapia o temozolamida junto a bevacizumab. Un paciente recibió quimioterapia neoadyuvante sin recibir posteriormente tratamiento radioterápico.

La concomitancia se administró a 69 pacientes (83.1%), empleándose la temozolamida oral en todos los casos.

La quimioterapia adyuvante fue empleada en 57 pacientes (68.7%). En 8 pacientes (9.6%) no se administró adyuvancia. Los fármacos empleados fueron la temozolamida, usada en el 82.5% de los pacientes, y otros fármacos en 2ª y 3ª línea como: bevacizumab, irinotecan, fotemustina, nivolumab, en monoterapia o combinados.

La situación del paciente antes, durante y después del tratamiento se recogió de los informes de alta de cirugía, el informe de primera consulta en Oncología Radioterápica e informes sucesivos de seguimiento. Es recogida mediante la escala de calidad de vida ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group).

La situación pretratamiento se extrae de los informes de Oncología Radioterápica. En 9 pacientes la escala fue de 0, permanecían asintomáticos en la primera visita en consultad de Oncología Radioterápica, tras la cirugía.

Tras la finalización del tratamiento, 1 paciente tenía una escala ECOG de 0, 2 pacientes ECOG de 1, y 1 paciente con una puntuación ECOG de 3.

El período de seguimiento finalizó el día 15 de agosto de 2015. El seguimiento mínimo fue de 4 días y el seguimiento máximo de 62 meses. Por tanto la media de seguimiento fue de 30 meses. A esta fecha habían fallecido 92 pacientes (77.3%).

## Calidad de los datos

En la recogida de las distintas pruebas de imagen realizadas nos hemos encontrado con una pérdida de datos de: 9 pacientes (7.6%) para la tomografía computarizada y 1 paciente para resonancia magnética.

En un paciente intervenido no existía información sobre el tipo de cirugía practicada y en 4 pacientes (3.4%) no se encontró la fecha de cirugía.

No encontramos datos sobre la dosis fraccionada en 3 pacientes (9.6%). La dosis del PTV1 no se encontró 7 pacientes (8.6%), y la del PTV2 en 19 pacientes (23.4%).

Los pacientes en los que no se ha podido determinar la administración de las distintas fases de quimioterapia han sido: 38 pacientes (31.9%) en la neoadyuvancia, 4 pacientes (4.9%) en la concomitancia, y 24 pacientes (29.6%) en la neoadyuvancia.

La situación pretratamiento no pudo ser recogida en 58 pacientes (71.6%), durante el tratamiento la pérdida de información es del 100%, y postratamiento no se pudo constatar en 68 pacientes (84%).

## Supervivencia

La supervivencia global media es de 19 meses.

Respecto al tiempo medio de supervivencia desde la fecha de cirugía hasta éxito o fecha fin de estudio (15 de agosto de 2015), obtuvimos que:

- *Respecto a la edad:* los pacientes con edades entre 20 y 50 años fallecían a los 22 meses tras la cirugía, los pacientes entre 51 y 70 años fallecían a los 19 meses, y los de edades superiores a 70 años tenían un tiempo de supervivencia medio de 9 meses.
- *Respecto al sexo:* las mujeres tuvieron un tiempo medio de supervivencia global de 24 meses frente a los 14 meses de supervivencia del hombre.

- *Respecto al tipo de cirugía:* los resultados dilucidaban que los pacientes biopsiados tuvieron un tiempo medio de supervivencia global de 20 meses, frente a los 11 meses en los casos de cirugía incompleta, y los 21 meses en cirugías macroscópicamente completas.

Analizando la supervivencia desde la fecha de cirugía hasta éxitus o fecha fin de estudio, según recibieran tratamiento radioterápico o no, observamos que:

- Los pacientes que recibieron radioterapia presentaron un tiempo medio de supervivencia de 20 meses frente a los 17 meses de los pacientes a los que no se les administró.

Además realizamos un análisis multivariante (edad, género y tipo de cirugía) con hazard ratio mayor de 1 y  $p < 0.05$  o marginal significativa en todas la variables.

# VI.- Discusión

El Glioblastoma multiforme es el tumor cerebral de mayor grado de malignidad y con un pronóstico nefasto.

En este estudio nos proponíamos evaluar la supervivencia global de los pacientes diagnosticados de esta patología tumoral en nuestro centro, en los últimos 5 años. Con ese fin identificamos a los 119 pacientes con histología probada de glioblastoma multiforme.

En el análisis descriptivo de nuestra cohorte de pacientes, observamos que tanto la proporción por sexos (40.3% mujeres y 59.7% en hombres), como la edad media al diagnóstico (60 años) se encontraban de acuerdo con lo descrito previamente en la literatura.

Siempre y cuando el estado clínico, edad y comorbilidades del paciente lo permitieron, se le ofertó el someterse al esquema de tratamiento estándar. Se les intervino quirúrgicamente intentando la máxima resección posible y posteriormente se completó tratamiento oncológico con radioterapia y quimioterapia.

El diagnóstico inicial por imagen es coincidente en la mayoría de casos con el resultado histopatológico posterior. A la mayoría de pacientes tras consultar por la clínica que presentaban, se les realizó una tomografía computarizada, y tras los hallazgos tuvo que ser completada con resonancia magnética como prueba de elección, para mejor filiación de la lesión. El estudio también es completado mediante espectroscopia en la mayoría de pacientes.

Prestando atención a las distintas fases del tratamiento, observamos que:

- Cirugía:

Todos los pacientes han sido intervenidos, de ahí se obtuvo la muestra para estudio anatomopatológico. En la mitad de pacientes se realizó biopsia por el estado clínico del paciente o la localización tumoral. En un gran número de pacientes se realizó resección macroscópicamente completa. El tratamiento con quimioterapia local (carmustina) fue muy poco usado.

- Radioterapia:

Un numeroso grupo de pacientes realizó tratamiento radioterápico, administrando la dosis total y el fraccionamiento según el esquema estándar (60 Gy a 2 Gy/fracción) en la mayoría de ellos. Los PTV1 y PTV2 también responden a las dosis estándares en la gran mayoría de pacientes.

Hay pacientes en los que por la edad, el estado neurológico inicial, recibieron una dosis total menor (hipofraccionamiento). En otros se

desestimó el realizar el tratamiento y fueron valorados e incluidos en la Unidad de Cuidados Paliativos.

Existe un número muy pequeño de pacientes que por alguna circunstancia durante el tratamiento (empeoramiento clínico), se decidió suspender el mismo.

- Quimioterapia:

*La neoadyuvancia solo se administró a 3 pacientes en 2010 como resultado de un estudio que había en marcha.*

*La concomitancia también se usó en la inmensa mayoría. Los pacientes que no la realizaron fue debido a toxicidad hematológica.*

*La adyuvancia se utilizó en más de la mitad de pacientes. En algunos casos se utilizan varias líneas de tratamiento.*

Respecto a la situación del paciente antes, durante y después del tratamiento existe una sustancial pérdida de información. Cabe destacar que durante el tratamiento no hubo recogida de datos de la situación clínica y de calidad de vida en ningún paciente. Es importante recalcar la importancia que tiene una correcta y completa recopilación de información en la historia clínica.

Atendiendo a la supervivencia global podemos decir que tienen mayor supervivencia:

- Pacientes menores de 50 años
- Mujeres
- Pacientes sometidos a cirugía completa
- Pacientes sometidos a tratamiento con radioterapia

Observamos que los pacientes tratados con radioterapia aumentan su supervivencia en 3 meses, respecto a los que no.

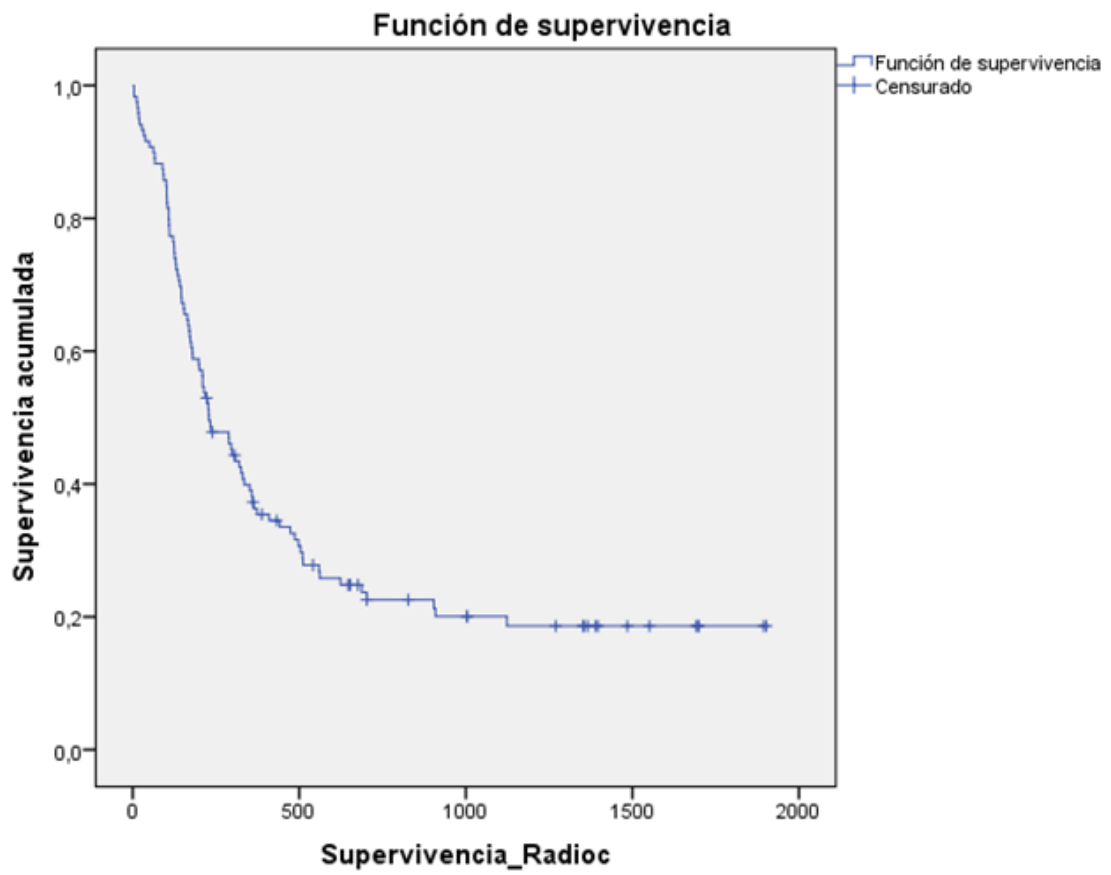
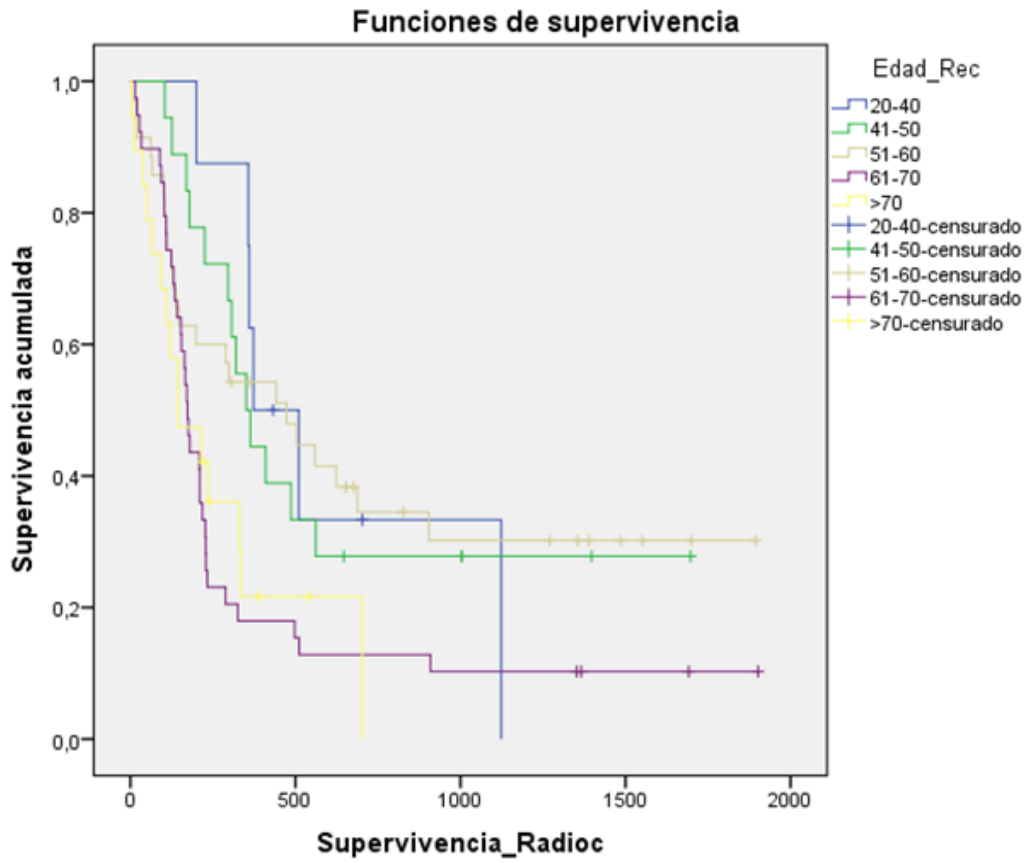
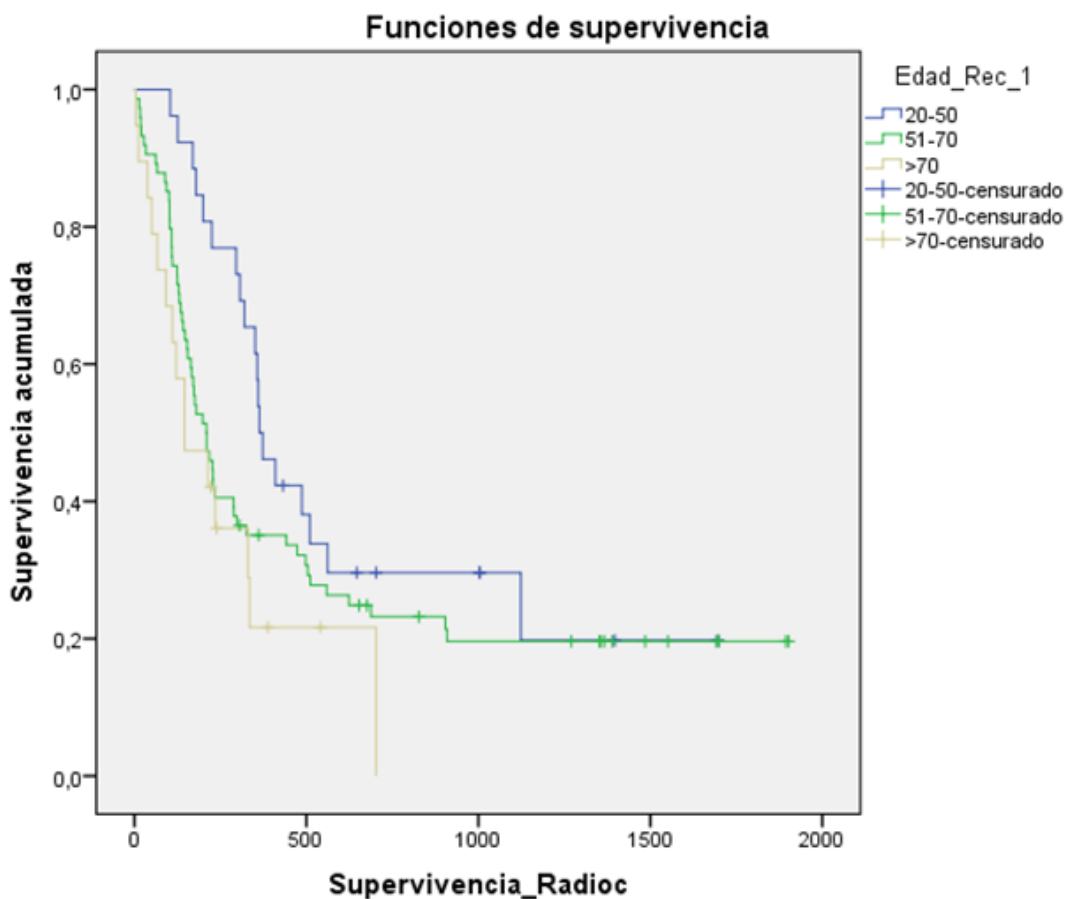


Figura 6. Supervivencia global







Figuras 7 y 8. Supervivencia por grupos de edad

En el análisis multivariante observamos que la edad, el género masculino y la cirugía incompleta, son factores que suponen mayor riesgo de muerte, alcanzando significación estadística.

	B	SE	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% CI para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Edad	,035	,010	12,899	1	,000	1,036	1,016	1,056
Sexo_Rec (Hombre)	,411	,222	3,417	1	,065	1,509	,976	2,333
Cirugía_Rec2 (completa)			8,523	2	,014			
Cirugía_Rec2(Biopsia)	,312	,241	1,666	1	,197	1,366	,851	2,192
Cirugía_Rec2(incompleta)	,851	,292	8,504	1	,004	2,342	1,322	4,149

Tabla 8. Análisis multivariante

## **Limitaciones del estudio**

El que los pacientes procedan de distintos centros de referencia ha dificultado la obtención de datos. Además se asocia la pérdida de alguna información sobre todo relacionada con la situación clínica del paciente, dato escasamente recogido en la historia clínica.

## VII.- Conclusiones

- 1.- La mediana de edad al diagnóstico es de 60 años.
- 2.- La incidencia es mayor en hombres respecto a mujeres, con una proporción de 1.5/1 respectivamente.
- 3.- La supervivencia global media ronda los 19 meses.
- 4.- El Glioblastoma multiforme es altamente letal pero el tratamiento concomitante con radioterapia y temozolamida aumenta la supervivencia global en 3 meses.
- 5.- La supervivencia global aumenta en pacientes:
  - Menores de 50 años
  - Mujeres
  - Sometidos a cirugía completa

## VIII.- Bibliografía

1. Martínez E, Sola A, Rico M. Gliomas de alto grado. En: Grupo Neuroncor (editores). Tumores del sistema nervioso central. Madrid: Medical Practice Group; 2009; p. 205-22.
2. Verger F, Vargas M, Valduviego I. Localizaciones tumorales específicas. Diagnóstico y tratamiento. En: Calvo FA, Biete A, Pedraza V, et al. Oncología Radioterápica: principios, métodos, gestión y práctica clínica. 1ª edición. Madrid: Arán; 2010; p. 589-1234.
3. Siker ML, Donahue BR, Vogelbaum MA, et al. Primary intracranial neoplasms. En: Halperin EC, Pérez CA, Brady LW. Principles and Practice of Radiation Oncology. 5th edition. Philadelphia (USA): Wolters Kluwe; 2008. 717.750.
4. Martínez E, Rico M, Errasti M. Gliomas de alto grado. Manual de Oncología Radioterápica. Sociedad Española de Oncología Radioterápica, 2014.
5. Louis Dn, Ohgaki H, Wiestler OD et al. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. Acta Neuropathol 2007; 114: 97-109.
6. Bruna J, Velasco R. Gliomatosis cerebri. Elsevier, 2010; 25 (3).
7. Kim K, Chie EK, Park HJ, et al. Exclusive radiotherapy for gliomatosis cerebro: long-term follow-up at a single institution. Clin Transl Oncol, 2014; 16: 829-833
8. Simpson JR, Horton J, Scott C et al. Influence of location and extent of surgical resection on survival of patients with Glioblastoma multiforme: results of three consecutive Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) clinical trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993; 26(2): 239-44.
9. Hegi ME, Diserens AD, Gorlia T, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in Glioblastoma. N Engl J Med. 2005; 392: 997-1003.

10. Esteller M, García-Foncillas J, Andion E et al. Inactivation of the DNA-repair gene MGMT and the clinical response of gliomas to alkylating agents. *N Engl J Med* 2002; 343: 1350-4.
11. Thon N, Kreth S, Kreth FW. Personalize treatment strategies in Glioblastoma: MGMT promoter methylation status. *OncoTargets and Therapy*. 2013; 6: 1363-1372.
12. Thomas RP, Recht L, Nagpal S. Advances in the management of Glioblastoma: the role of temozolomide and MGMT testing. *Clin Pharmacol*. 2013; 5:1-9.
13. Yan H, Parsons DW, Jin G, et al. IDH1 and IDH2 mutation in gliomas. *N Engl J Med*. 2009; 360: 765-73.
14. Westphal M, Ram Z, Riddle V, Hilt D, Bortey E. Executive Committee of the Gliadel Study Group. Gliadel wafer in initial surgery for malignant glioma: Long term follow-up multicenter controlled trial. *Acta Neurochir (Wien)*. 2006; 148: 269-75.
15. Carmustine implants and temozolomide for the treatment of newly diagnosed high-grade glioma. NICE technology appraisal guidance 121. National Institute for Health and Clinical Excellence. 2007.27
16. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med*, 2005; 352 (10): 987-996.
17. Curran WJ Jr., Scott CB, Horton J, Nelson JS et al. Recursive partitioning analysis of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group malignant glioma trials. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85(9): 704-10.
18. Cervera J. *Recist and the radiologist*. Elsevier. 2014. 56.
19. Hardee ME, Zagzag D. Mechanisms of Glioma-Associated Neovascularization. *The American Journal of Pathology*. 2012; 181.
20. Ghose A, Lim G, Husain S. Treatment for glioblastoma multiforme: current guidelines and Canadian practice. *Current Oncology*, 2010; 17(6): 52-58.

21. Newlands ES, Stevens MFG, Wedge SR et al. Temozolamide: a review of its discovery, chemical properties, pre-clinical development and clinical trials. *Cancer Treat Rev* 1997; 23: 35-61.