

11232  
2es.  
1



# Universidad Nacional Autónoma de México

División de Estudios Superiores  
Facultad de Medicina

Quimoterapia intra-arterial combinada con radio-  
terapia para el tratamiento postoperatorio de glio-  
blastoma multiforme de los hemisferios cerebrales.

## TESIS DE POSTGRADO

Que para obtener el Título de  
ESPECIALISTA EN NEUROCIRUGIA

P r e s e n t a

DR. RAFAEL CANALES VELASQUEZ

A handwritten signature in cursive script, likely of the author or a reviewer.



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

México, D. F.

1984



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## I N D I C E

	<u>PAG.</u>
GENERALIDADES	1
HISTORIA	1
CONSIDERACIONES ESTADISTICAS	6
ETIOLOGIA Y PATOGENESIS	8
ANATOMIA PATOLOGICA	8
CUADRO CLINICO	10
HALLAZGOS DE LABORATORIO Y GABINETE	12
TRATAMIENTO	17
PRONOSTICO	24
MATERIAL Y METODOS	25
RESULTADOS	29
DISCUSION	32
CONCLUSION	35
FIGURAS	36
CUADROS	43
FOTOGRAFIAS	50
BIBLIOGRAFIA	53

QUIMIOTERAPIA INTRA-ARTERIAL COMBINADA  
CON RADIOTERAPIA PARA EL TRATAMIENTO  
POSTOPERATORIO DE GLIOBLASTOMA MULTI  
FORME DE LOS HEMISFERIOS CEREBRALES

Los tumores malignos del Sistema Nervioso Central continúan siendo un problema terapéutico importante a pesar de los adelantos en el diagnóstico y los cuidados de apoyo. De ellos el más importante por su frecuencia, es el Glioblastoma Multiforme. En el presente trabajo se hace una evaluación de la duración y calidad de sobrevivida de los pacientes con Glioblastoma Multiforme de los Hemisferios Cerebrales tratados con infusión intra-arterial de biscloroetil nitrosurea, además de vincristina y procarbina combinada con radioterapia poniendo especial énfasis en la selección de los pacientes para la administración de dicho esquema de tratamiento.

HISTORIA.

Si bien los tumores cerebrales fueron conocidos desde antes del descubrimiento de las células, no fué sino hasta las descripciones de Cruveilhier al inicio de 1800 que se hizo el primer intento para clasificarlos. En 1836 en Alemania, Bresler los clasificó en base a su apariencia macroscópica. A partir de la teoría celular de -

Scheleim y Schwann en 1838, el uso del microscopio y bajo la influencia de Virchow alrededor de 1850 se desarrolló un concepto mucho más elegante de la naturaleza de los tumores de todos los órganos incluyendo el cerebro. Así mismo los trabajos de Virchow, Muller, Ribbert, Cohnheim y otros de la escuela alemana tuvieron un enorme impacto en el desarrollo de la teoría del origen embriogénico de estos tumores (1).

Fue al final del siglo pasado en que la cirugía de los tumores cerebrales se desarrolló. Bennett y Sedlee en 1884 reportaron el primer caso de resección de un glioma (2), su paciente estuvo bien por 21 días pero desarrolló herniación cerebral para fallecer cuatro semanas después de la operación.

Este caso llamó mucho la atención de los círculos médicos ingleses, participando en la discusión del caso Jackson, Fenier, Macewen y Horsley (2), concluyendo todos que la excisión quirúrgica de los tumores cerebrales era posible y que más casos debían ser referidos para cirugía. En esa ocasión Jackson propuso las indicaciones de la intervención quirúrgica haciendo énfasis en la presencia de papiledema bilateral (2).

White (3) causó controversia al revisar 100 casos de tumores cerebrales operados, concluyendo que la operación era de poca ayuda, esto en base a sus hallazgos post-mortem, Horsley concluyó que esto solo enfatizaba la necesidad de un diagnóstico temprano.

A pesar de estos avances en la época de 1900 el tratamiento quirúrgico fué usado solamente como un último recurso. Bruns consideró en 1908 que la excisión quirúrgica debería efectuarse por su efecto paliativo. Siguiendo este período con la experiencia de gran número de tumores tratados quirúrgicamente los cirujanos estaban en una mejor posición para evaluar el tratamiento de los tumores cerebrales (5).

Alrededor de 1920 se correlacionó la apariencia histológica de los gliomas con el cuadro clínico, estableciendo Martín (5) en 1923, que los tumores quísticos tenían un mejor pronóstico que los sólidos. En un intento de mejorar el tratamiento quirúrgico de los tumores cerebrales y de determinar si el tratamiento podía variar con el tipo de tumor, Bailey y Cushing (4) estudiaron la apariencia histológica de los gliomas y los clasificaron. Poco después otras clasificaciones fueron propuestas.

Cushing estableció (5) que el tipo histológico del tumor podría conocerse durante el tiempo quirúrgico y examinó una biopsia al tiempo de la operación, con la técnica de Fisenhardt.

Dandy propuso, siempre que ésta pudiera efectuarse, una remoción tumoral. Posteriormente se introdujeron avances técnicos como el uso de la electrocoagulación, de soluciones hipertónicas, de la angiografía, que mejoraron el pronóstico inmediato de los pacientes operados por un tumor cerebral (5).

Por 1920 se hizo evidente que un gran número de estos tumores no eran susceptibles de ser resecados completamente surgiendo otros métodos de tratamiento como la radioterapia. En 1921 Ewin (6) discutió las posibilidades de la radioterapia y concluyó que los gliomas eran los tumores más sensibles a este tipo de terapia, apoyado por los estudios de Mordentoft, Béclere, Roussy, Tassitich, Olivecrona y Lysholm (5).

Los estudios de Bailey, Sosman y Van Dessel establecieron que el crecimiento de los gliomas era influenciado por la radioterapia de acuerdo con su grado de malignidad; conclusiones similares fueron sugeridas por Stormer y - -

Gottherd (5). En base a esto, en 1928 Sachs y Toenis dieron radioterapia postoperatoria a los pacientes con glioblastomas. Posteriormente la radioterapia intersticial fué iniciada por Jargent y Cade (5).

En un esfuerzo por mejorar los resultados obtenidos con cirugía y radioterapia se han introducido otras modalidades de tratamiento, entre ellas el uso de agentes quimioterápicos; estos se iniciaron con el empleo por primera vez de las mostazas nitrogenadas (7).

#### CONSIDERACIONES ESTADÍSTICAS.

Es difícil obtener datos exactos sobre la frecuencia y distribución de los tumores cerebrales, pero combinando información de varias grandes series de tumores cerebrales se observa que cerca de 1.2% de todas las muertes donde se realizó autopsia (cerca de 10,000 casos por año), fueron debidas a estos tumores.

Cuando todas las muertes por cancer se analizan, se observa que los tumores cerebrales constituyen el 9% de todos los cánceres primarios (8). Las neoplasias primarias del cerebro representan la sexta causa de mortalidad por cáncer de personas mayores de 20 años y la segunda en menores de esta edad. Cada año más de 8,000 personas mueren por estos tumores (9). Los tumores primarios cerebrales ocurren con una frecuencia anual de aproximadamente 4.5 por 100,000 habitantes, 43% de estos son gliomas malignos incluyendo en este grupo el glioblastoma multiforme, astrocitoma maligno y astrocitoma anaplásico (10) que representan más del 90% de gliomas de los hemisferios cerebrales en adultos y solo el 9% de todos los tumores pediátricos intracraneales (11) (12).

Los astrocitomas cerebrales son la forma más común de tu

mor neuroectodérmico en el adulto pero pueden ser vistos en todas las edades; es común después de los 30 años pero el pico de incidencia es a los 50 - 60 años. Los - hombres son más afectados que las mujeres en una proporción de 2:1 (13).

## ETIOLOGIA Y PATOGENESIS

La etiología y patogénesis de estos tumores no está bien establecida. La influencia de la herencia ha sido demostrada en familias con tumores cerebrales en los cuales un gran número de miembros de la misma, en varias generaciones, han sido afectados por estas lesiones (14). La mayoría de ellos, sin embargo, pueden considerarse esporádicos y espontáneos y los factores hereditarios son secundarios y bien demostrados en las llamadas facomatosis (1).

Un gran número de tumores cerebrales han sido vistos como originados de restos embrionarios y por tanto, congénitos, pero no hay hasta la fecha una hipótesis satisfactoria que explique adecuadamente el origen de estas lesiones. Hay numerosos reportes en la literatura que asocian a estos tumores con una condición preexistente, como la periódica observación de gliomas con placas de esclerosis múltiple y siguiendo a una lesión craneal antigua (15).

## ANATOMIA PATOLOGICA

Con el término de Glioblastoma Multiforme se designa al tumor maligno que deriva de los astrocitos y que muestra

múltiples células multiformes con pleomorfismo, pseudopali-  
zadas de células alrededor de áreas de necrosis, promi-  
nentes proliferación vascular, hemorragias, necrosis y  
ocasionalmente con regiones de inflamación dentro del tu-  
mor.

Este tumor representa una forma extrema de anaplasia. La  
diferencia clínica entre un tumor glial anaplásico al que  
le falta alguna característica del glioblastoma y el glio-  
blastoma clásico no es clara. Algunos investigadores  
piensan que tal distinción es importante en términos de  
pronóstico. Algunos neuropatólogos definen varios tipos  
de glioblastoma como el de células pequeñas, el de célu-  
las multiformes, el de células gigantes o monstruo-celu-  
lar. Estos son tumores claramente malignos en todos los  
aspectos, pero con pequeñas diferencias clínicas (1).  
Hay una tendencia natural de los patólogos a mirar a los  
tumores que tienen formas multinucleadas, gigantes, como  
altamente malignos sintiendo que estas células monstruo-  
sas son características de malignidad, aunque esto no es  
necesariamente cierto. Mediante estudios de autorradio-  
grafía con timidina marcada en pacientes con glioblasto-  
ma, las células que se encontraron en fase de síntesis

fueron invariablemente las pequeñas y las grandes son probablemente células con algunos restos de material genético pronto a morir (16).

El glioblastoma representa un alto nivel de malignidad de un astrocitoma, que puede crecer espontáneamente, es decir, de novo o ser malignización de un astrocitoma preexistente de bajo grado. El muestreo incompleto durante la toma de biopsia puede causar confusión por la heterogeneidad de las áreas biopsiadas.

La mayoría de los glioblastomas son claramente de origen astrocítico, pero en raras ocasiones un tumor con todos los criterios descriptivos de glioblastoma parece desarrollarse a partir de un oligodendroglioma o más raramente de un ependinoma. Tales tumores son anaplásicos, muestran pseudopalisadas, necrosis y proliferación vascular con un curso clínico maligno.

#### CUADRO CLINICO

El Glioblastoma Multiforme, puede causar síntomas o signos por: hipertensión intracraneal por el volumen tumoral, por obstrucción de la circulación del líquido cefalorraquídeo o edema cerebral. Por destrucción de estructuras cerebrales por el tumor mismo, interferencia de las mis-

mas por edema cerebral; causando déficit neurológico permanente o reversible según el caso. Estos tumores pueden también irritar la corteza cerebral y manifestarse las crisis convulsivas. Raramente los glioblastomas pueden sangrar espontáneamente por ruptura de pequeños vasos en áreas de necrosis y presentarse con el cuadro clínico de una hemorragia intracraneal. Son raras también las manifestaciones secundarias a isquemia.

Dependiendo de su localización el glioblastoma puede presentar una gran variedad de síntomas que usualmente persisten por pocos meses, en ocasiones pueden crecer a partir de un astrocitoma bien diferenciado y el período de síntomas puede ser mucho más largo.

Cefalea es el síntoma más común, está presente en aproximadamente el 70% de los pacientes y es el síntoma inicial en el 40% (18). En el 25% de los pacientes es unilateral y en el mismo lado del tumor en aproximadamente el 90% de estos. Las alteraciones motoras son el síntoma inicial en solo cerca del 3%, pero aproximadamente en el 43% de los pacientes está presente al tiempo del diagnóstico (18, 19). Los cambios mentales se observan en el 45% y son el síntoma inicial en aproximadamente el 7%. Las

crisis convulsivas ocurren en cerca del 33% y son el signo inicial en el 15% (17).

El examen neurológico usualmente revela anomalías - obvias y sus porcentajes son aproximadamente los siguientes: reflejos anormales 83%, confusión o desorientación 50%, papiledema 45%, somnolencia o letargia 28%, anomalías del campo visual 25%, signos del lóbulo parietal 26%, hipoestesia e hipoalgesia 19%, estupor o coma 19%, parálisis del 3º o 6º nervio 5% (19).

#### HALLAZGOS DE LABORATORIO Y GABINETE

La Tomografía Computada ha revolucionado la investigación de pacientes con glioblastoma, pero a pesar del avance en el diagnóstico con ésta técnica, la secuencia de investigación usada en años previos a la tomografía puede ser necesaria.

Radiografías Simples de Cráneo; pueden mostrar anomalías en aproximadamente el 60% de los casos. La glándula pineal calcificada está desplazada en el 33%, hay evidencia de hipertensión intracraneana en el 25% y calcificaciones anormales en aproximadamente el 3% (18).

Electroencefalograma: Es anormal en el 92%, con alteraciones localizadas en el 75% de los pacientes con gli-

blastoma (18). Esta localización, sin embargo, en ocasiones no guarda relación con el sitio del tumor. Una anomalía muy acentuada en el registro sugiere una lesión anaplásica, mientras uno normal o casi normal sugiere un tumor bien diferenciado.

Las neoplasias profundas causan anomalías en el 90% de los pacientes si la presión intracraneal está elevada, pero solo en el 33% si la presión es normal (20).

**Gamagrafía Cerebral:** La captación de radioisótopos es anormal en el 90% de los pacientes (17) pudiendo ser detectadas lesiones de 1.5 a 2 cm. de diámetro. La gamagrafía puede cambiar dramáticamente el paso del tiempo y si la evaluación inicial fué normal, la repetición de la misma después de pocas semanas puede detectar la lesión. No es posible hacer un diagnóstico específico de glioblastoma con este estudio, pero puede sugerir su presencia.

**Tomografía Computada:** El procedimiento diagnóstico de elección para el glioblastoma es la tomografía computada, con aplicación de material de contraste. Con este estudio los gliomas no anaplásicos aparecen usualmente como una lesión de baja densidad, que es bien definida y de forma regular, con una pequeña área de edema alrededor de

la neoplasia (21). En las lesiones anaplásicas tales como glioblastomas, el área de baja densidad es irregular y puede haber incluso edema en la sustancia blanca adyacente, ocasionalmente la densidad puede estar incrementada en glioblastoma o gliomas de bajo grado, lo cual puede corresponder a calcificaciones o áreas de hemorragia dentro del tumor. En contraste con glioblastomas los cuales se tiñen bien con el contraste en más del 90% de los casos, esto no ocurre con los gliomas de bajo grado. El incremento con el contraste de los glioblastomas usualmente es heterogéneo, pero puede tener forma de anillo, el incremento con el contraste siempre ocurre con tumores en los cuales la angiografía evidencia vascularidad, pero puede ocurrir sin evidencia de vasos anormales. Los efectos de masa tienden a ser grandes con glioblastomas y menores con astrocitomas anaplásicos.

Menos del 50% de estos tumores tienen un área de densidad disminuida en tomografía computada y el deterioro clínico se correlaciona con incremento del tamaño del área en cerca del 80% de ellos. El edema tiende a ser más marcado en pacientes con deterioro. La tomografía computada es de mayor valor que la gamagrafía en la valoración de la

progresión tumoral o el desarrollo de quistes o hemorragia dentro de él.

**Punción Lumbar:** Podría efectuarse en pacientes en quienes se sospeche glioblastoma. La información obtenida usualmente es inespecífica y no justifica el riesgo que acompaña a este procedimiento (18). Puede mostrar elevación de la presión intracraneana por arriba de 190 mm de agua, elevación de proteínas por arriba de 45 mg%, incremento de células blancas mayor de por c.c., ó elevación del contenido de poliaminas, actividad anormal de anilcinasa, y se han reportado niveles bajos de glucosa, aunque interesante estos hallazgos no definen ni el diagnóstico ni el tratamiento de estos tumores.

**Ventriculografía:** Fué un procedimiento diagnóstico importante en décadas pasadas, pero actualmente carece de valor.

**Angiografía Cerebral:** Los estudios de angiografía muestran vascularidad anormal o tinción tumoral en el 58% de los casos, un área avascular en 4%. Combalbert reportó anomalías angiográficas en el 90% de los pacientes con glioblastomas, pero las técnicas actuales son de mayor ayuda en la valoración de estos pacientes.

Los tumores del grupo del glioblastoma multiforme presentan a menudo muchos vasos irregulares o arrosariados, los cuales no son exclusivos de los glioblastomas ya que pueden presentarse también en meningiomas. Se supone que representan vasos inmaduros y sinusoides. Estos vasos tienden a situarse en la periferia del tumor o por lo menos son más numerosos en ella. Esto se supone, se debe a la presencia de necrosis central existente en los gliomas y que solo deja el borde su crecimiento como medio adecuado para una rica vascularidad.

La vascularidad anormal de los glioblastomas a diferencia de los meningiomas desaparece con bastante rapidez en el angiograma.

El drenaje a venas profundas por lo general indica neoformación intracerebral maligna.

En los glioblastomas es común el agrandamiento de los vasos aferentes, también ocurren trombosis vasculares, proliferación vascular y engrosamiento por colágeno de las paredes vasculares.

Hay ocasiones en que no se observan los vasos anormales y el angiograma solo muestra un llenado prematuro de las venas que lo drenan. Es por lo tanto muy importante la

búsqueda de la opacificación venosa temprana, que no solo constituye el mejor indicio de la presencia de un tumor, sino también de la índole de la neoplasia (22). Se han reportado anormalidades angiográficas en el 90% de los glioblastomas.

#### TRATAMIENTO

Los astrocitomas malignos continúan siendo un problema terapéutico importante, los estudios retrospectivos para valorar el efecto de diversas modalidades de tratamiento han mostrado los problemas de selección de pacientes para poder evaluar su eficacia.

La descompresión quirúrgica sigue siendo el tratamiento aislado más eficaz para el glioblastoma. Si bien la descompresión es útil no logra erradicar el tumor (como la bóveda craneana es una cavidad cerrada, la reserva intracraneana es de apenas 100 ml. y la carga tumoral que se calcula mortal es de 100 grs. (10"cel), y se calcula que una resección "total" que extirpe el 90% del tumor deja en el cráneo 10 células tumorales, por lo tanto es necesaria terapia adicional. Con los métodos actuales la cirugía puede efectuarse con técnica bien planeada y ya no se produce la carrera contra reloj para lograr la descom

presión operatoria, habiéndose logrado una disminución de la mortalidad operatoria (23). El empleo de corticoesteroides ha permitido una descompresión temporal eficaz para poder efectuar los estudios neurodiagnósticos (24).

La gran serie retrospectiva de Jeksma y Bucy (19) demostró el valor de la radioterapia sobre todo en aquellos en los que se ha hecho resecciones adecuadas del tumor seguidas de una gran dosis de radioterapia, se ha utilizado con fines paliativos. Los límites de la dosis de irradiación han sido definidos y deben tenerse presentes para los regímenes terapéuticos futuros (25).

Se han introducido un gran número de modalidades de tratamiento en un intento por mejorar los resultados obtenidos por radioterapia y cirugía. Estudios prospectivos y retrospectivos han fallado en revelar el valor de los agentes radiosensibilizantes (26) e inmunoterapia (27). Desde el estudio de la mostaza sulfurada por la depresión que causa el tejido linfoide por Krumbhaar en 1919 y el inicio de los estudios clínicos de las mostazas nitrogenadas para tratamiento de linfomas en 1942 se inició la era de la moderna quimioterapia del cáncer (28).

Actualmente la quimioterapia de enfermedades neoplásicas

se basa en el diseño de regímenes efectivos para la administración simultánea de drogas, siendo importante el conocimiento del mecanismo de acción de agentes antineoplásicos para disminuir o prevenir su toxicidad de el uso de quimioterapia coadyuvante y el conocimiento de procesos tan vitales como la iniciación del tumor, su diseminación y la heterogenicidad de los tumores que los hace diferir significativamente en su respuesta a agentes antineoplásicos (Calabresi y Cols - 1979). Se sigue acumulando información en los campos de la biología molecular y celular con el consiguiente aumento de conocimientos sobre la división y diferenciación celular, inmunología tumoral y carcinogénesis viral y química.

El resultado lógico de estos conceptos ha sido el intento de lograr una muerte celular total con el uso de varios agentes quimioterapéuticos simultáneamente o con una secuencia racional (28).

El conocimiento de la cinética del ciclo celular es esencial para el uso correcto de la actual generación de agentes quimioterápicos.

Todas las células muestran un ciclo similar durante el proceso de división aunque hay diferencias en la duración

de dicho ciclo, el cual puede caracterizarse de la siguiente manera:

- 1.- Fase presintética (G-1).
- 2.- Fase de síntesis de DNA (S).
- 3.- Fase postsintética (G-2).
- 4.- Fase de mitosis (M).
- 5.- Fase no proliferativa (G-O).

Es evidente que el mejor conocimiento de este ciclo y de los factores que rigen el reclutamiento de células a la etapa no proliferativa en el ciclo será muy útil en los futuros intentos para desarrollar medidas quimioterapéuticas.

La terapéutica medicamentosa para las neoplasias intracraneales merece consideraciones especiales que hay que tener en cuenta. La barrera hematoencefálica desempeña un papel definitivo en la estabilización del medio interno del cerebro y sustancias de gran peso molecular, que de ser ionizadas o lipófilas no pasan fácilmente hacia el cerebro normal (29). Los tumores cerebrales malignos primarios, desarrollan una neovascularización que no contiene las uniones estrechas usuales presentes en la mayor parte de los vasos del cerebro, por lo que la barre-

ra hematoencefálica en estas áreas no existe, pero en la periferia del tumor hay aún integridad de esta barrera, por lo tanto, las drogas pueden no alcanzar concentraciones suficientes en esta región peritumoral con crecimiento celular. El concepto de barrera hematoencefálica seguirá desempeñando un papel importante en la quimioterapia de los tumores cerebrales, pero no necesariamente una relación exclusiva (25).

Los estudios de cinética celular de los gliomas malignos indican, en general, que la fase S y el tiempo de duplicación de los gliomas malignos no son netamente diferentes de los que corresponden a otros cánceres. Sin embargo, dentro de la bóveda craneal no hay potencial para acomodar volumen más allá de ciertos límites. Por lo tanto, hay que admitir la existencia de una gran proporción de células que mueren y son reabsorbidas, sobre todo en el glioblastoma multiforme, donde hay grandes zonas necróticas y porciones del tumor que parecen haber crecido mucho más que lo que la irrigación permitiría.

Los resultados publicados en relación a cirugía, radioterapia y quimioterapia, indican netamente la absoluta necesidad de estudios controlados utilizando terapéutica

de combinación. La cirugía brinda el espacio, y por lo tanto el tiempo necesario para que resulte eficaz la terapéutica coadyuvante. La ventaja de la radioterapia como terapéutica localizada queda limitada por la toxicidad acumulativa en estructuras cerebrales normales; en consecuencia, hay una dosis máxima para toda la vida. La quimioterapia se ha explorado poco y apenas empieza a adquirir categoría. Desde que en 1964 Wilson revisó la experiencia acumulada con quimioterapia para tumores cerebrales, investigaciones posteriores han aumentado nuestro conocimiento de la cinética de las células tumorales y los factores que determina la concentración de la droga en su sitio (30).

Las nitrosureas son las primeras drogas establecidas con capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica. De ellas el 1, 3-Bis (2-chloroethyl) -1- nitrosurea - (BCNU) administrado en grandes dosis intravenosas han demostrado resultados favorables; (31) (32): desafortunadamente después de su administración hay depresión importante de la médula ósea. El BCNU es un agente alquilante no específico que interfiere con la síntesis de DNA y RNA y es activo en células proliferativas y células no

proliferativas (33); en teoría un simple curso de BCNU podría matar un número sustancial de células tumorales y directa o indirectamente reducir el volumen, lo que podría facilitar a las células a dejar el compartimiento no proliferativo entrando al compartimiento proliferativo y repoblar el tumor. Por esto es necesario asociarlo a drogas que actúan en células que estén en el compartimiento no proliferativo, ya que los estudios de cinética en vivo de glioblastoma humano sintomático indican que más del 50% de la población de células tumorales están en un compartimiento no proliferativo.

Varios centros de U.S.A. han usado dosis invariables de BCNU por infusión intra-arterial para el tratamiento de gliomas malignos y metástasis cerebrales (34) (35). Experimentos en animales indican que la inyección intra-arterial de BCNU alcanza concentraciones en el tejido cerebral dos o cinco veces mayor que la inyección intravenosa, (36) aunque su administración puede causar toxicidad ocular o neurotoxicidad (38).

La vincristina es un agente antimetabolito parecido a la colchicina que detiene la división celular en metafase y aunque no tiene acción en células que no están en divi-

sión ha demostrado su influencia favorable en el curso de tumores primarios del cerebro (39) (40), se puede administrar sola o en combinación con BCNU; la razón de su combinación deriva de la diferencia significativa de acción, solubilidad y toxicidad de los dos agentes.

La procarbacina, un derivado de la metilhidralazina tiene un mecanismo de acción aún no bien determinado, aunque se ha observado que inhibe la síntesis de DNA y RNA y proteínas con supresión de la mitosis y falta de resistencia cruzada aparente, con otros agentes antineoplásicos. Ya ha demostrado su capacidad para cruzar la barrera hematoencefálica (28) (41), así como su eficacia en combinación con las nitrosureas con lo que se reduce su toxicidad hematológica.

Otros agentes antineoplásicos no han demostrado ser efectivos en el caso de los tumores cerebrales malignos.

#### PRONOSTICO

El glioblastoma multiforme es un tumor invariablemente fatal con todas las formas actuales de tratamiento y todas las curvas de sobrevida convergen a los 18 a 24 meses independientemente del tratamiento. Los factores que influyen en la sobrevida son: la edad del paciente, sitio de

origen del tumor, grado del mismo y extensión de la extirpación quirúrgica (19). La radioterapia ha demostrado ser de valor en la determinación de la sobrevivencia postoperatoria de los pacientes con glioblastoma (42) (19). Se requiera de estudios prospectivos para detectar los beneficios marginales de terapias recientes.

#### MATERIAL Y METODOS

Este estudio comprende a 25 pacientes con glioblastoma multiforme de los hemisferios tratados en el servicio de neurocirugía del Hospital General del Centro Médico Nacional, en el lapso de tiempo comprendido entre diciembre de 1980 a marzo de 1984.

De estos pacientes 18 correspondieron al sexo masculino y 7 al sexo femenino para una proporción de 2,5:1 (fig. 1). Sus edades estuvieron comprendidas entre los 15 y 77 años de edad, para una media de 45 años y con una mayor incidencia (56%) entre los 40 y 60 años de edad (fig. 2).

Los pacientes fueron valorados inicialmente por presentar alteraciones mentales, cefalea, déficit focal o crisis convulsivas (cuadro 1). Fueron estudiados mediante Tomografía Craneal Computada que mostró imagen sugestiva de glioma maligno con una distribución topográfica que se -

describe en el (cuadro 2). La cirugía que se efectuó fué de tres tipos: (cuadro 3).

a) Biopsia.

b) Resección parcial de la lesión.

c) Resección macroscópica total.

Con el estudio histológico de la sesión se confirmó el diagnóstico de Glioblastoma Multiforme. Posterior a la cirugía se realizó Tomografía Craneal Computarizada de control antes y después de la cirugía referida y se les valoró de acuerdo a la escala descrita por Karnofsky (cuadro 4). Todos los pacientes tenían una calificación mayor de 70 en dicha escala, con la distribución que se muestra en la figura 3.

A la semana de haberseles realizado cirugía e independientemente del tipo de ésta se les administró 3 mg. de vincristina por vía intravenosa y al día siguiente se les administró 150 mg. de BCNU mediante cateterización selectiva con técnica de Seldinger, de la arteria que irrigaba la lesión, al día siguiente se les dió de alta hospitalaria y se les continuó administrando por vía oral y durante 21 días de 50 mg. de procarbina. Este esquema de administración de quimioterápicos se les continuó adminis-

trando a intervalos de 6 semanas.

Previo a la administración de agentes quimioterápicos se realizó; Biometría Hemática Completa, Pruebas de Funcionamiento Hepático, Recuento de Plaquetas y Pruebas de Coagulación.

A los pacientes se les realizó Tomografía Craneal Computarizada a intervalos de 3 meses o ante la sospecha clínica de crecimiento tumoral o desarrollo de hidrocefalia. Si nuevamente se corroboraba aumento de tamaño de la tumoración y tenían Ks 70 se les reoperó, tratando de llevar a cabo una resección microscópica total de la lesión con aplicación posterior de radioterapia, continuando con la administración de agentes quimioterápicos. Si tenían Ks 70 se les administró RT (a los pacientes con hidrocefalea sintomática se les colocó sistema de derivación de Líquido Cefalorraquídeo a peritoneo).

La administración de los 3 agentes quimioterápicos se hizo hasta completar 8 ciclos. En los pacientes sin evidencia de crecimiento tumoral se administró posteriormente radioterapia, continuando posteriormente con la administración de vincristina y procarbicina a mismas dosis y frecuencia (fig. 4).

Durante todo el período de tratamiento los pacientes fueron valorados con la escala de Karnofsky.

## RESULTADOS

El período de observación de estos pacientes es variable, siendo el período máximo de 170 semanas y el mínimo de 24 semanas, con un período de tiempo comprendido entre diciembre de 1980 y octubre de 1983.

De los 25 pacientes estudiados, nueve han fallecido con un tiempo de sobrevida entre 22 y 74 semanas y una sobrevida media de 40 semanas (cuadro 5).

De los pacientes que fallecieron, a 4 se les efectuó resección parcial y a los 5 restantes biopsia (fig. 5). La causa de la defunción en todos fué crecimiento tumoral.

De estos, tres fueron reoperados, los seis restantes no se reoperaron por presentar deterioro clínico importante; administrándoseles radioterapia sin presentar mejoría.

Durante toda su sobrevida la calificación de Karnofsky no varió hasta pocos días antes de su deterioro y fallecimiento. Los tres pacientes reoperados sobrevivieron 4, 14 y 18 semanas posteriores a dicho procedimiento (fig. 6).

La localización de las lesiones en los pacientes que fallecieron fué: izquierda en cuatro, derecha en cuatro, bilateral en uno; ocho de estos pacientes correspondie-

ron al sexo masculino y uno al femenino (fig. 7). Sobreviven actualmente 16 pacientes, siendo el período máximo de sobrevida de 170 semanas y el mínimo de 24, con una sobrevida media de 99 semanas (cuadro 6), lo cual lógicamente se incrementará.

Tres de estos pacientes presentaron crecimiento tumoral y fueron reoperados, uno de ellos ha sido reoperado en dos ocasiones. El crecimiento tumoral se presentó a las 9 y 34 semanas en los reoperados en una ocasión y a las 60 y 36 semanas posteriores en el reoperado en dos ocasiones. En dos de los pacientes reoperados se incrementó el déficit neurológico previo y su calificación con la escala de Karnofsky disminuyó de 90 a 80. Todos los demás pacientes permanecieron sin cambios con respecto a su calificación inicial en la escala de Karnofsky.

Doce de los pacientes que sobrevivieron completaron ocho ciclos de quimioterapia con tres agentes y han recibido posteriormente radioterapia y quimioterapia con dos agentes. Los cuatro restantes han recibido un promedio de cinco ciclos debido a su corto período de observación (33 semanas en promedio).

Durante la administración de este esquema de manejo, cin-

co pacientes presentaron hidrocefalia sintomática que se ha manejado con la colocación de sistema de derivación ventriculoperitoneal, esto se ha presentado en un período de tiempo variable (cuadro 7). Un paciente presentó vaso espasmo con trombosis de la carótida interna durante la administración de BCNU intra-arterial, pero esto no tuvo repercusión clínica. Los pacientes no han presentado alteraciones visuales y sus PFH, la determinación de plaque tas y las biometrías hemáticas de control en todos los pa cientes no han demostrado alteraciones. Aunque no hemos efectuado pruebas de función respiratoria, no hemos detec tado complicaciones pulmonares, tampoco han tenido sínto mas neurotoxicidad.

## DISCUSION

A pesar de los adelantos actuales en el diagnóstico de los Tumores Cerebrales, especialmente con el uso de la Tomografía Computada, de los adelantos en la técnica neuroquirúrgica y el mayor conocimiento en cuanto a su comportamiento biológico, el Glioblastoma Multiforme continua siendo esencialmente mortal y su terapéutica constituye un problema que aún permanece sin solución. Actualmente solo es posible lograr una modesta acción paliativa mediante el empleo de cirugía y radioterapia (18) (25), con una convergencia de todas las curvas de supervivencia al final de los 18 meses (42). Aunque la quimioterapia esta siendo generalmente usada en ensayos clínicos controlados, estos han faltado en demostrar su verdadera utilidad, siendo necesaria la búsqueda de nuevos enfoques de manejo que ayuden a mejorar el panorama sombrío de los pacientes con Glioblastoma Multiforme.

En el presente trabajo hemos empleado la escala discreta por Karnofsky para seleccionar y valorar la calidad de supervivencia de estos pacientes con el objeto de tener un parametro objetivo de la misma, esta escala nos ha mostrado su gran utilidad ya que puede ser perfectamente empleada en

estos pacientes, su uso es simple y permite comparar diversos enfoques de manejo.

La terapia empleada por nosotros basada en el empleo de cirugía combinada con quimioterapia a base de la aplicación por vía sistémica de vincristina y procarbina con aplicación intra-arterial de BCNU. Además de radioterapia ha sido con el objeto de combinar los beneficios demostrados de dichos tipos de terapia y reducir la toxicidad de los agentes quimioterapicos.

En relación a las complicaciones que trae consigo la aplicación intra-arterial de BCNU (37), nosotros no hemos tenido durante su administración manifestaciones de neurotoxicidad ni toxicidad ocular y solo ocurrió un caso de trombosis de carótida sin repercusión clínica. En cuanto a toxicidad sistémica, esta no se ha presentado y los controles seriados de biometría hemática, recuento de plaquetas, pruebas funcionales hepáticas, no han mostrado alteraciones.

Se han presentado cinco casos de hidrocefalia sintomática que amerito derivación, pero sin relación a dosis de quimioterapicos uso de radioterapia o tiempo de sobrevida. Como ya se ha reportado anteriormente (25) al analizar los

casos que fallecieron podemos observar la influencia del tipo de cirugía efectuada y todos los pacientes a los que se les efectuó una resección macroscópica total aún sobreviven.

Aunque por el corto período de observación de algunos de nuestros pacientes no es posible efectuar una curva de supervivencia, observamos que aproximadamente el 50% de nuestros casos tienen una supervivencia mayor de 80 semanas y dos de ellos han sobrevivido por más de 170 semanas sin mostrar deterioro clínico durante todo el curso de manejo, lo cual es superior a todos los reportes de tratamiento actualmente publicados, lo que nos hace contemplar esta terapéutica como prometedora.

## CONCLUSIONES

Hasta la fecha no se cuenta con ningún tratamiento curativo de los pacientes con Glioblastoma Multiforme, pero el uso de cirugía combinada con radioterapia y quimioterapia son prometedores.

El tratamiento aquí presentado es útil para prolongar la vida del paciente y debido a sus pocas complicaciones permite que esta sobrevida sea de buena calidad.

Se necesita de más conocimiento e investigación en esta rama de la medicina para que en lugar de hablar de tratamientos paliativos podamos hablar de curación.

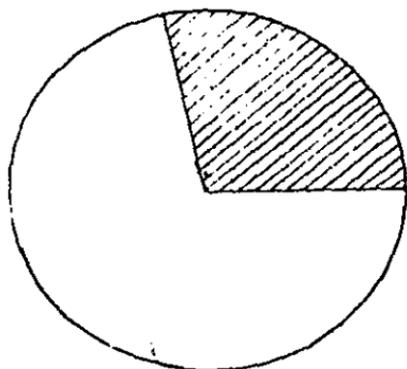


FIGURA 1

RELACION HOMBRES/MUJERES



HOMBRES



MUJERES

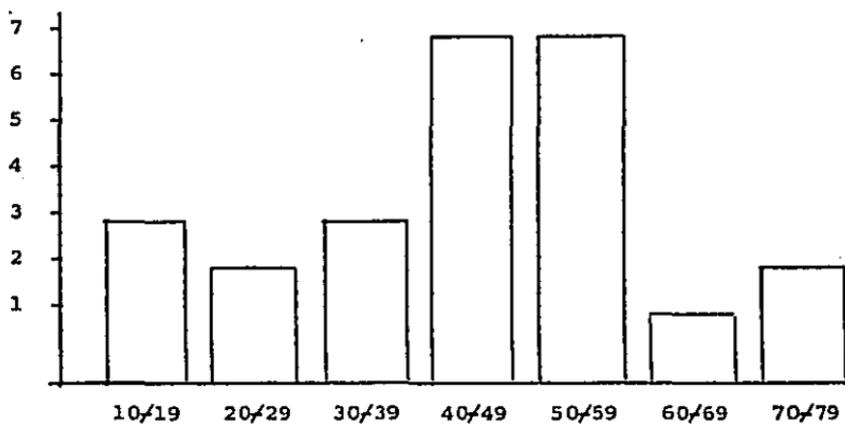


FIGURA 2

DISTRIBUCION DE FRECUENCIAS EN RELACION A DECADAS

ESCALA DE KARNOFSKY

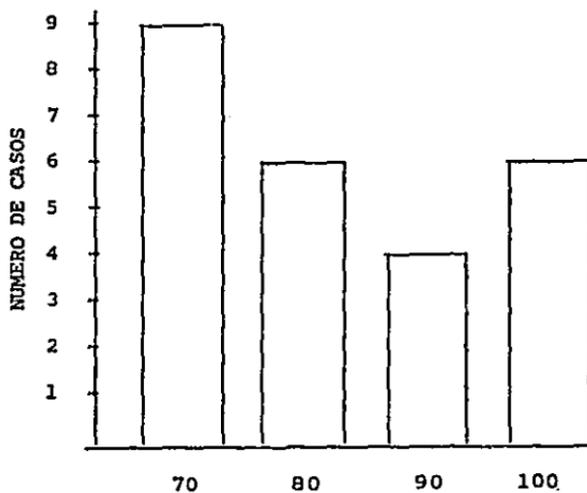
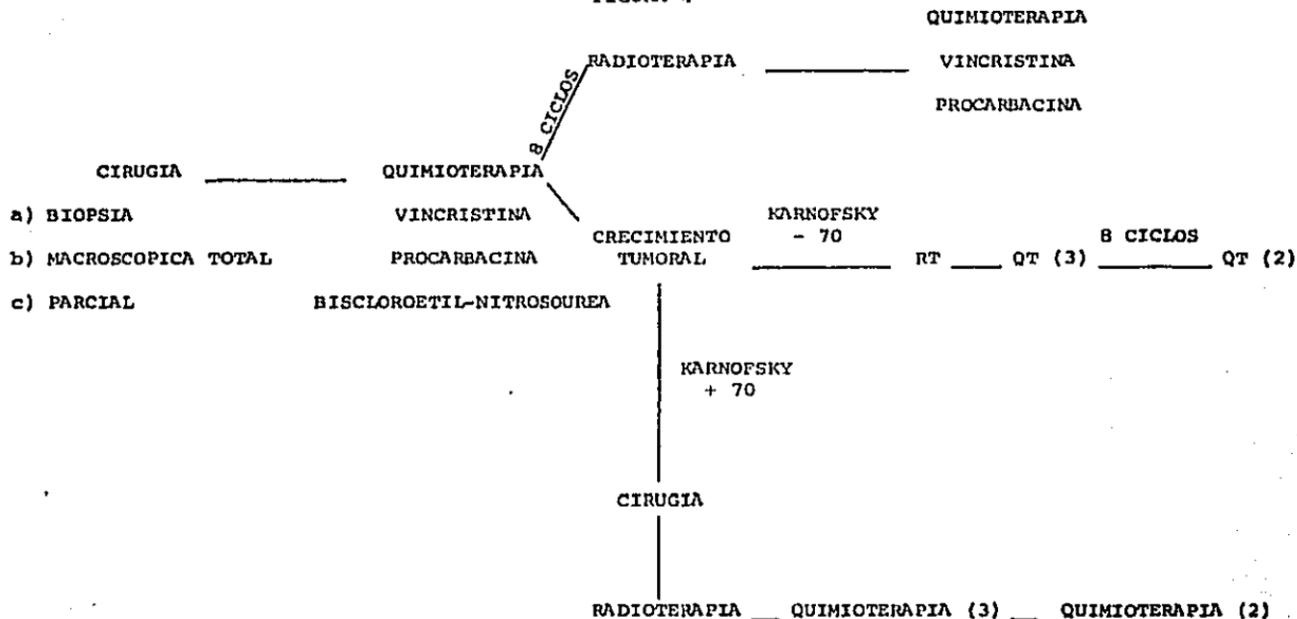


FIGURA 3

DISTRIBUCION DE PACIENTES DE ACUERDO A LA ESCALA DE KARNOFSKY.

FIGURA 4



ESQUEMA DE MANEJO DE PACIENTES CON GLIOBLASTOMA MULTIFORME CON PROTOCOLO DE MANEJO

DEL HOSPITAL GENERAL DEL CENTRO MEDICO NACIONAL

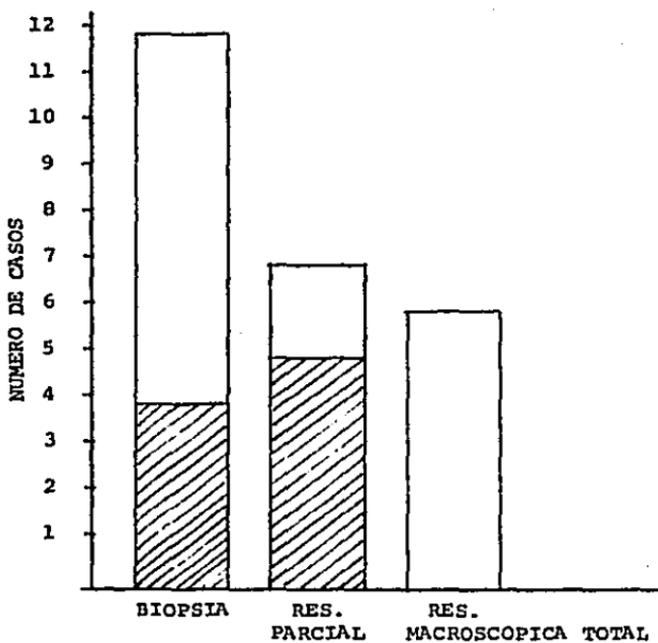


FIGURA 5

NUMERO DE PACIENTES MUERTOS EN RELACION A TIPO DE CIRUGIA.



VIVOS



MUERTOS

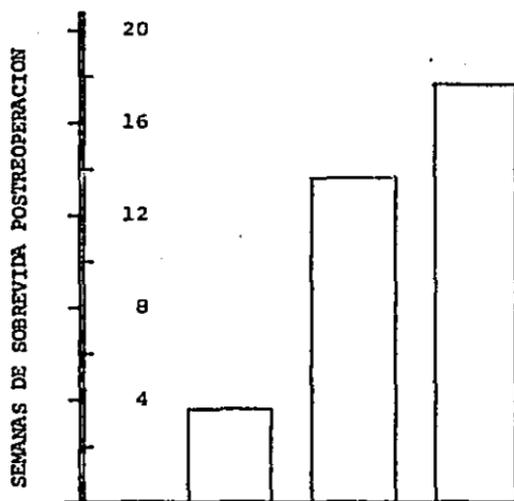


FIGURA 6

SEMANAS DE SOBREVIDA EN LOS TRES PACIENTES REOPERADOS.

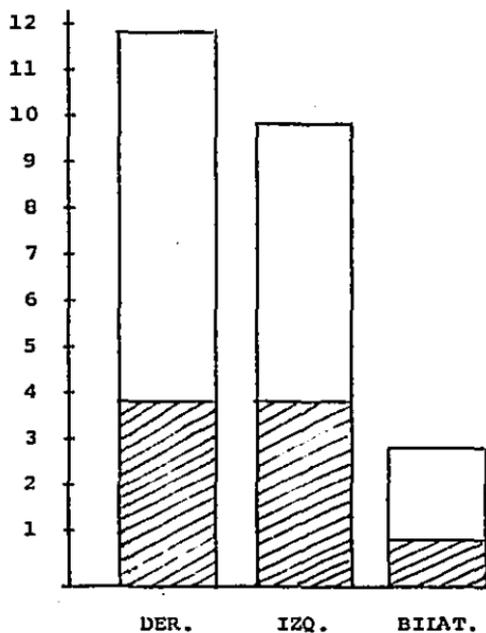


FIGURA 7

PACIENTES QUE FALLECIERON SEGUN LA LOCALIZACION DE LAS LESIONES.



VIVOS



MUERTOS

S I N T O M A S	%
CEFALEA	60
DEFICIT FOCAL	40
CRISIS CONVULSIVAS	36
ALTERACIONES MENTALES	16

CUADRO 1

PORCENTAJE DE PRESENTACION DE SINTOMAS EN EL 48% DE LOS CASOS, EL SINTOMA FUE UNICO Y EN EL RESTANTE (52%) LOS SINTOMAS FUERON MULTIPLES.

LOCALIZACION	IZQ.	DER.	TOTAL
PARIETAL	3	5	8
FRONTAL	3	3	6
TEMPORAL	3	1	4
OCCIPITAL	0	2	2
TALAMICO	0	1	1
CINGULO	1	0	1
BIFRONTAL	0	0	3
T O T A L	10	12	25

CUADRO 2  
LOCALIZACION DE GLIOBLASTOMA MULTIFORME

TIPO DE CIRUGIA EFECTUADA	NO.
BIOPSIA	7
RESECCION PARCIAL	12
RESECCION MACROSCOPICA TOTAL	6

CUADRO 3

TIPO DE CIRUGIA EFECTUADA

#### ESCALA DE KARNOFSKY

- |     |   |
|-----|---|
| 60  | REQUIERE ASISTENCIA OCASIONAL Y ATENCION MEDICA FRECUENTE.  |
| 70  | CUIDA DE SI MISMO. INCAPAZ DE DESARROLLAR UNA ACTIVIDAD NORMAL O DE DESARROLLAR TRABAJO <u>ACTIVO</u> . |
| 80  | ACTIVIDAD NORMAL CON ESFUERZO, ALGUNOS SINTOMAS O SIGNOS DE <u>ENFERMEDAD</u> .                         |
| 90  | CAPAZ DE DESARROLLAR ACTIVIDAD NORMAL, SINTOMAS O SIGNOS MENORES DE ENFERMEDAD.                         |
| 100 | NORMAL, SIN SINTOMAS, SIN EVIDENCIA DE ENFERMEDAD.  |

CUADRO 4

SEMANAS DE SOBREVIDA	NO. CASOS
22	2
23	2
26	1
48	1
52	1
66	1
74	1

CUADRO 5

SEMANAS DE SOBREVIDA, PACIENTES CON GLIOBLASTOMA MULTIFORME CON UN PROMEDIO DE 40 SEMANAS.

SEMANAS	NO. CASOS
+ 20	16
+ 40	12
+ 60	12
+ 80	12
+ 100	9
+ 120	6
+ 140	3
+ 160	2

CUADRO 6

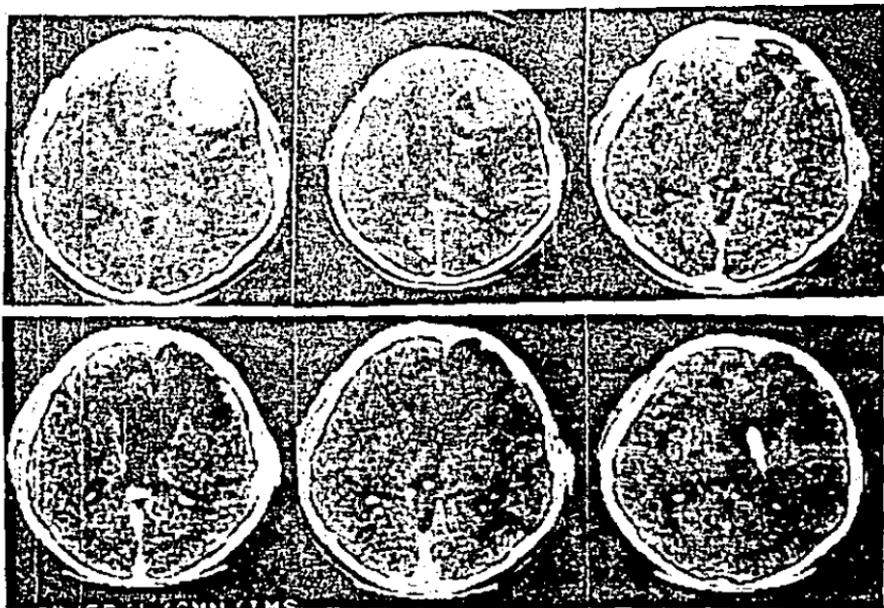
NUMERO DE CASOS EN RELACION A SEMANAS DE SOBREVIDA EN LOS  
16 PACIENTES ACTUALMENTE VIVOS.

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA.

S E M A N A S
4
32
34
52
75

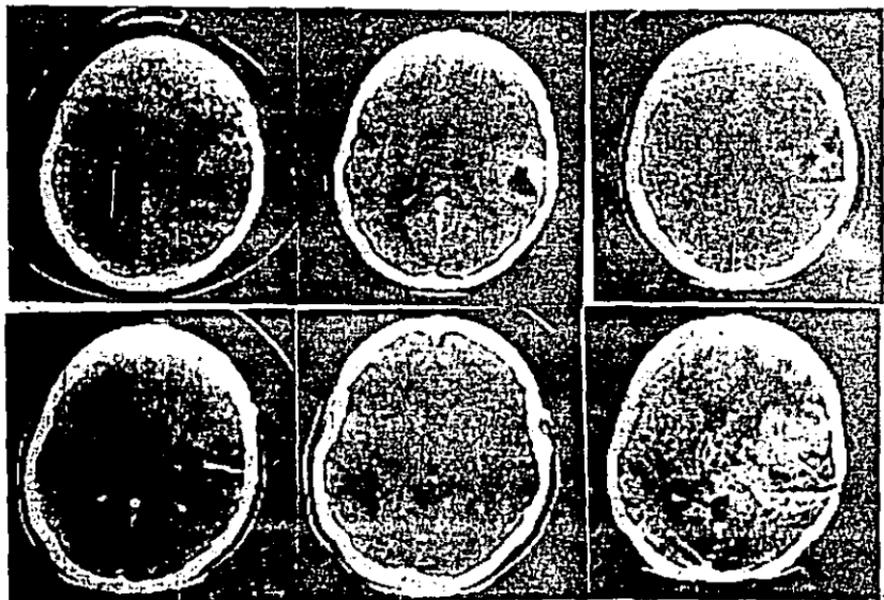
CUADRO 7

TIEMPO DE PRESENTACION DE HIDROCEFALIA EN LOS PACIENTES  
CON GLIOBLASTOMA MULTIFORME.



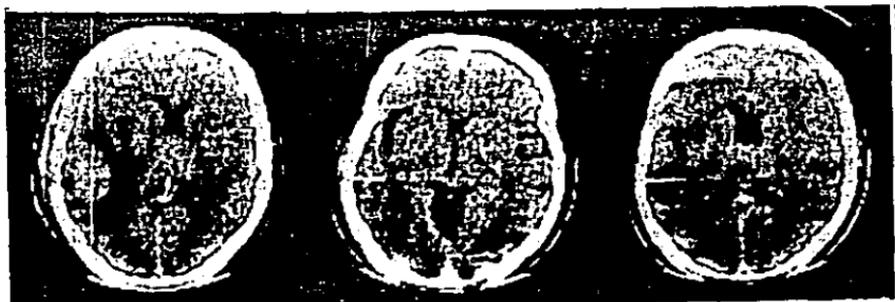
FOTOGRAFIA 1

- a) Tomografía Computada con contraste preoperatoria que muestra lesión frontal derecha con tinción irregular y edema perilesionario importante.
- b) Tomografía de control postoperatoria que muestra reducción de tamaño de la lesión.
- c) Posterior a segundo ciclo de quimioterapia (tres meses después de cirugía), no hay evidencia de lesión tumoral.
- d) Seis meses después de cirugía habiéndose administrado cuatro ciclos de quimioterapia no hay evidencia de tumor.
- e) Once meses después con siete ciclos de quimioterapia se observa dilatación ventricular.
- f) Veinticuatro meses después una vez completados 8 ciclos de quimioterapia y administración de radioterapia se observa cateter de derivación ventricular y no hay evidencia de tumoración.



FOTOGRAFIA 2

- a) Tomografía con contrasta preoperatoria que muestra lesión parietal derecha que se tiñe de manera irregular y despija al sistema ventricular hacia la izquierda.
- b) Control postoperatorio que muestra la lesión de menor tamaño.
- c) Después de un ciclo de quimioterapia la lesión se ha reducido de tamaño.
- d) Cuatro meses después de cirugía no se observó lesión tumoral.
- e) Seis meses después sin evidencia de tumoración.
- f) La Tomografía de control efectuada once meses después de cirugía muestra extensa lesión parcial derecha que se tiñe de manera irregular con efecto de masa, coincidiendo con el deterioro clínico del paciente.



FOTOGRAFIA 3

- a) Tomografía Computada con contraste que muestra en el control postoperatorio lesión temporo-parietal izquierda hipodensa que comprime y desplaza al sistema ventricular.
- b) Cinco meses después de cirugía y posterior a la administración de tres ciclos de quimioterapia no hay evidencia de tumoración.
- c) Posterior a cuatro ciclos de quimioterapia no hay evidencia de tumoración.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1.- Leetsma J. E., 1980 July, Brain tumors Am. J. of Pathol. Vol. 100 No. 1; 242-320.
- 2.- Bennett, A. H., and Godles, R. J. 1885. Case of cerebral tumor. The surgical treatment. Brit M. J. 1; 988-989.
- 3.- Horsley, V. 1880. Remarks on the surgery of central nervous sistem. Brit M. J. 2; 1286-1292.
- 4.- Bailey, P., and Cushing, H. 1926. A Classification of the tumors of the glioma group on a histogenetic basis with a correlated study of prognosis. Philadelphia J. B. Lippincott, 175 pp.
- 5.- Walken, A. E., a history of Neurological surgery. Haynes Publishing Company. New York, 1961.
- 6.- Ewing, J. 1921. Tumors of nerve tissue in relation to treatment by radiation Am. J. Roentgenol 8; 497-501.
- 7.- French. J. D., West. P. M., Von Amerongen F. K. et al. Effects of intracarotid administration of nitrogen mustard on normal brain and brain tumors. J. Neurosurgery 9; 378-389 1952.
- 8.- Percy AK, Elveback LR, Okazaki H, Kurland LT: Neoplasms of the central nervous system: Epidemiologic

- considerations. *Neurology*, 22; 40-48.
- 9.- Hochberg F. H., et al, Quality and duration of survival in Glioblastoma Multiforme. *JAMA* 241; 1016-1018 1979.
- 10.- Walker M. D. Brain and peripheral nervous system tumors. In: Holland J. F. Frei E III, eds. *Cáncer medicine Philadelphia. Lea-Febiger, 1973: 1385-407.*
- 11.- Koos Wth, Miller MH; *Intracranial Tumors of Infants and children St, Lonis, C.V. Mosby, 1971.*
- 12.- Matson D. D. *Neurosurgery of Infancy and Childhood Springfield, Charles C. Thomas, 1969.*
- 13.- Adams, R. D., Victor M., *Principles of Neurology. Mc Graw Hill Book Company, New York, 1980.*
- 14.- Kaufman H. H., Brisman R. Familiar Gliomas: Report of four cases *J. Neurosurgery* 1972, 37-110-112.
- 15.- Rubinstein LJ: Presidential Address; Cytogenesis and diferentiation of primitive central neuroepithelial tumors. *J Neuroepithelial tumors. J. Neuropathol Exp. Neurology*, 1972, 31; 7-26.
- 16.- Hoshino T, Wilson CB, Ellis, W. G.: Gemistocytic astrocytes in gliomas: An autoradiographic study, *J. Neuropathol Exp. Neurol.*- 1975, 34: 263-281.

- 17.- Youmans JR., Neurological surgery 2nd adition. WB. Saunders Company, 1982 Vol. 5: 2759-3835.
- 18.- Frankel, S. A. and German. W. J.: Glioblastoma Multiforme: Review of 219 cases with regard to natural history. Pathology, Diagnostic Methods and treatment. J. Neurosurgery, 15: 489-503 1958.
- 19.- Jelsma. R. and Bucy, P. C. the treatment of Glioblastoma Multiforme of the brain. J. Neurosurgery. 27: 388-400 1967.
- 20.- Cheek, W. R., and Taveras, J. M.: Thalamic tumors, J. Neurosurgery, 24: 505-513 1966.
- 21.- Tchang S., Scotti G., Terbrugge, K., Melancon, D., Belanges G. Miller. C., and Etheir, R.: Computerized Tomography as a possible aid to histological grading of supratentorial gliomas. J. Neurosurg., 46: 735-739 1977.
- 22.- Taveras, J. M. and Wood E. H. Diagnostic Neuroradiology. Williams Wilkins Company - Baltimore 661-680. 1978.
- 23.- Mullan, S.: Current mortality of the surgical treatment of brain tumors, JAMA, 182: 601-608 1962.
- 24.- Gustin, P. H.: Corticosteroid therapy in pacientes

- with cerebral tumors: benefits, mechanisms, problems, practicalities Seminars Oncol. 2:1, 49-56 1975.
- 25.- Walker M. D. Treatment of brain tumors. Clin. Med. N. Am. 1047-1053 1980.
- 26.- Urtasun, E. C., Band. P. R. Chapman, J. D. and Feldstein, M. L. Radiation plus matronidazole for glioblastoma, N. Engl. J. Med., 296: 757, 1977.
- 27.- Mahaley. M. S. Immunotherapy of brain tumors is there a future? Clin Neurosurg., 25: 382-387 1977.
- 28.- Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of the reapeutics, 1980. Macmillan Publishing Co., Inc.
- 29.- Oldendorf, W. H.: Blood-Brain barrier permeability to drugs. Ann. Rev. Pharmacol., 14: 239-248 1974.
- 30.- Wilson CB: Glioblastoma Multiforme Present status Arch Neurol. 11: 562-568 1964.
- 31.- Phillips GL, Fay JW, Hersig GP, Naponibejara C, Wolff SN: Intensive 1,3 bis (2-chloroethyl) -1- nitrosurea BCNU auto logous bone marrow transplantation therapy of refractory CANCER; A preliminary report. Exp. Hematol, 7 (suppl 5) 372-383 1979.
- 32.- Wilson CB, Boldrey EB. Enot KJ 1.3 bis (2-chloroethyl) -1- nitrosurea (NSC - 409962) in the treatment of

- brain tumors *Cáncer chemother Rep.* 54: 273-281 1970.
- 33.- Pittillo RF, Narkates AJ, Burns J: Microbiological evaluation of 1.3 bis (2-chloroethyl) -1- nitrosurea. *Cáncer Res.* 24: 1222-1228 1964.
- 34.- Yamada K, Bremer AM, West CR, Ghoorah J, Park HC, Takita H: Intra-arterial BCNU therapy in the treatment of metastatic brain tumor from lung carcinoma a preliminary report. *Cáncer* 44: 2000-2007 1979.
- 35.- Greengerg H. S. Ensminger WD. Seeger J. F., Kindt GW Chandler W. F. Doan K, Daknill SR: Intra-arterial BCNU Chemotherapy for the treatment of malignant gliomas of the central nervous system. A preliminary report. *Cáncer Treat. Rep.* 65: 803-810 1981.
- 36.- Levin VA. Kabra PM. Freeman-Dove MA: Pharmacokinetics of intracarotid artery 14 C-BCNU in the squirrel monkey. *J. Neurosurg.*, 48: 587-593 1978.
- 37.- Kapp J. et. al: Limitations of High Dose Intra-arterial 1.3 bis (2-chloroethyl) -1- nitrosurea (BCNU) chemotherapy for Malignant Gliomas *J. Neurosurg.* 10: 715-719.
- 38.- Greenberg HS, Seeger JF, Ensminger WD, et al: Ocular toxicity associated with BCNU in the treatment of ma-

- lignant brain tumors. Ann Neurol 10: 99, 1981.
- 39.- Lassman L. P. Pearce GW, Gang J. Sensivity of intra-  
cranial gliomas to vincristine sulphate Lancet 1:  
296-297 1965.
- 40.- Braham J. Sarova - Pinhas J, Goldhammer. Glioma of  
the Brain treated by intravenous vincristine sulphate  
Neurocirugia 12: 195-200 1969.
- 41.- Kumar Arv, Renaudin J. Wilson CB, et al: Procarbazine  
hydrochloride in the treatment of brain tumors. Phase  
2 study J. Neurosur. 40: 365-371 1974.
- 42.- Saleman M. Survival in Glioblastoma: Historical pers-  
pective. Neurosurgery. 7: 435-439 1980.