

172 11237



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

1 ex.

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
SECTOR SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.

TEMOZOLOMIDA, AGENTE ALQUILANTE ORAL COMO QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE EN EL TRATAMIENTO DE ASTROCITOMAS DE ALTO Y BAJO GRADO DE MALIGNIDAD, EXPERIENCIA EN EL SERVICIO DE PEDIATRIA DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D. DE ENERO A AGOSTO DEL 2001.

SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
ORGANISMO DESCENTRALIZADO



DIRECCION DE ENSEÑANZA

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE:

P E D I A T R I A M E D I C A

P R E S E N T A :

DR. LUIS ALEJANDRO ITURBIDE CRUZ

TUTOR: DRA. ANA ESPERANZA AYON CARDENAS

EJEMPLAR UNICO



HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, O.D. MEXICO, D. F.

2002

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

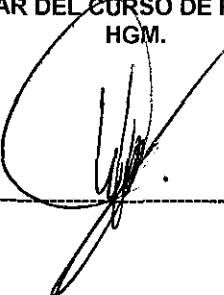
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

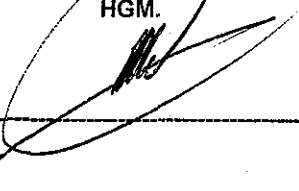
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

TEMÓZOLOMIDA, AGENTE ALQUILANTE ORAL
COMO QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE EN EL
TRATAMIENTO DE ASTROCITOMAS DE ALTO Y
BAJO GRADO DE MALIGNIDAD, EXPERIENCIA
EN EL SERVICIO DE PEDIATRIA DEL HOSPITAL
GENERAL DE MÉXICO O.D. DE ENERO A
AGOSTO DEL 2001.

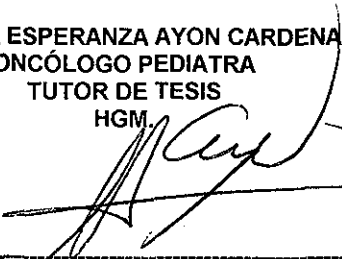
DR. FRANCISCO MEJIA COVARRUBIAS
JEFE DE LA UNIDAD DE PEDIATRIA
TITULAR DEL CURSO DE PEDIATRIA
HGM.




DR. ALEJANDRO ECHEGARAY DEL VILLAR
JEFE DE ENSEÑANZA
UNIDAD DE PEDIATRIA
HGM.



DRA. ANA ESPERANZA AYON CARDENAS
ONCÓLOGO PEDIATRA
TUTOR DE TESIS
HGM.





DIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.

INDICE

INTRODUCCION	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	2
JUSTIFICACIÓN	3
OBJETIVOS	4
DISEÑO DE ESTUDIO	5
MATERIAL Y METODOS	6
MARCO TEORICO	7
RESULTADOS	34
DISCUSIÓN	37
CUADROS	45
IMÁGENES TOMOGRAFICAS	48
CONCLUSIONES	53
BIBLIOGRAFÍA	54

INTRODUCCIÓN.

Los tumores del sistema nervioso central ocupan, tras las leucemias, el segundo lugar en frecuencia entre los procesos malignos de la infancia. Representan el 20% del total de los procesos malignos del niño y el adolescente, con una incidencia de 2.5 pacientes por 100000 menores de 15 años y año. La media de edad en el momento del diagnóstico es de 6 años, con un pico de incidencia a los 3 años. Existe una predisposición mayor en los varones.

A pesar de su elevada incidencia, los estudios epidemiológicos son escasos en comparación con los otros tumores pediátricos, probablemente debido a la gran dispersión de estos pacientes a la hora de ser tratados. A este respecto llama la atención el bajo número de pacientes que aparecen en la mayor parte de los estudios conjuntos tanto institucionales como multi-institucionales. Ello también es consecuencia de la gran diversidad histológica que abarca este grupo de tumores. Existen datos de registro como el SEER americano en donde se indica la siguiente distribución, sobre un total de 830 pacientes: meduloblastoma, 25%; astrocitoma de bajo grado, 23%; astrocitoma cerebeloso, 14%; astrocitoma de alto grado, incluido glioblastoma multiforme, 11%; glioma de tronco del encéfalo, 9%; ependimoma, 9%; craneofaringioma, 5%; otras histologías, 2%. ⁽¹⁾

Al igual que en otras series, más del 50% de estos tumores fueron de localización infratentorial. Un 40% se desarrollaron en el cerebelo y un 15% en el tronco encéfalo. De los tumores supratentoriales, un 30% corresponde a los hemisferios cerebrales y un 15% a la región hipófiso-quiasmática.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Conocer la respuesta que se presenta con la administración de temozolomida en pacientes con astrocitomas de bajo y alto grado de malignidad, del servicio de Oncología pediátrica, de la Unidad de Pediatría, Hospital General de México O.D., durante el periodo comprendido de enero – agosto 2000, administrando el tratamiento en combinación con tratamiento quirúrgico, quimioterapia sistémica y radioterapia, valorando la respuesta clínica y radiológica, así como evolución de la enfermedad, cuadro clínico y abordaje diagnóstico.

JUSTIFICACIÓN.

Dado que los tumores de sistema nervioso central ocupan el segundo lugar en frecuencia entre los procesos malignos de la infancia, representando el 20% del total de los procesos malignos del niño y el adolescente, este estudio se enfoca en una terapéutica coadyuvante para el manejo de los mismos, con el fin de aumentar la calidad de vida de los pacientes frente a tumores con mala respuesta al tratamiento convencional, por lo que se intenta abordar y emplear nuevos protocolos en pro de ampliar el periodo libre de progresión de la enfermedad.

OBJETIVO GENERAL:

Conocer el grado de respuesta y tiempo libre de progresión de la enfermedad en pacientes con tumores de sistema nervioso central del tipo astrocitomas de alto y bajo grado de malignidad, al tratamiento con temozolomida en combinación con cirugía, radioterapia y quimioterapia.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- a) Conocer el comportamiento clínico y radiológico de astrocitomas de alto y bajo grado de malignidad.
- b) Conocer la farmacodinamia y farmacocinética de temozolomida en el tratamiento coadyuvante de astrocitomas de alto y bajo grado de malignidad.
- c) Determinar las complicaciones secundarias al tratamiento.

DISEÑO DE ESTUDIO:

Estudio retrospectivo comprendido en el periodo de enero-agosto 2001, transversal y descriptivo, con revisión de expediente clínico de pacientes con diagnóstico de astrocitomas de alto o bajo grado de malignidad, a quienes se les administró Temozolomida, en el servicio de oncología, Unidad de Pediatría, Hospital General de México, O.D.

Criterios de Inclusión:

Pacientes con diagnóstico histopatológico de astrocitoma, de alto o bajo grado de malignidad y que hayan tenido tratamiento con Temozolomida por lo menos 1 ciclo, definiendo como ciclo la administración del medicamento durante 5 días continuos cada 28 días.

Criterios de Exclusión:

Pacientes con diagnóstico de astrocitoma que no hayan recibido tratamiento con Temozolomida y pacientes con estudio histopatológico no concluyente.

MATERIAL Y METODOS.

- Expedientes clínicos del archivo clínico de la Unidad de Pediatría, del Hospital General de México, O.D..
 - Hoja de captura de datos.
 - Se trabajó con 5 pacientes del servicio de Oncología, de la Unidad de Pediatría, del Hospital General de México, O.D., con diagnóstico histopatológico de astrocitoma de alto o bajo grado de malignidad, y a quienes posterior a tratamiento quirúrgico se les administró quimioterapia con carboplatino y etopósido y/o Temozolomida, éste último administrado en ciclos que comprendían 5 días continuos, por vía oral, a dosis de 200 mg/m²SC, cada 28 días, así como sesiones de radioterapia. Los pacientes cuentan con estudio radiológico basal, (en donde a dos de los pacientes ya se les había realizado la resección quirúrgica tumoral), así como control postcirugía y control a los 2-3 meses con tratamiento, así como posterior a administración de Temozolomida y sesiones de radioterapia.
-
- Relación de pacientes en donde se menciona el diagnóstico histopatológico:
 - 1) Edad: 13 años. Astrocitoma anaplásico (témpero-parietal izquierdo).
 - 2) Edad: 14 años. Astrocitoma (lóbulo frontal).
 - 3) Edad: 1 año 7 meses. Astrocitoma bajo grado de malignidad (infratentorial talámico izquierdo y en tallo).
 - 4) Edad: 14 años. Astrocitoma Pilocítico (Infratentorial, talámico derecho).
 - 5) Edad: 12 años. Glioblastoma Multiforme (núcleos de la base derechos).

MARCO TEORICO

TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.

INTRODUCCION.

Los tumores del SNC ocupan, tras las leucemias, el segundo lugar en frecuencia entre los procesos malignos de la infancia. Representan el 20% del total de los procesos malignos del niño y el adolescente, con una incidencia de 2.5 pacientes por 100,000 menores de 15 años y año. La media de edad en el momento del diagnóstico es de 6 años, con un pico de incidencia a los 3 años. Existe una predisposición mayor en los varones.

A pesar de su elevada incidencia, los estudios epidemiológicos son escasos en comparación con los de otros tumores pediátricos, probablemente debido a la gran dispersión de estos pacientes a la hora de ser tratados. A este respecto llama la atención el bajo número de pacientes que aparecen en la mayor parte de los estudios conjuntos tanto institucionales como multi-institucionales. Ello también es consecuencia de la gran diversidad histológica que abarca este grupo de tumores. Existen datos de registro como el SEER americano en donde se indica la siguiente distribución, sobre un total de 830 pacientes: méduloblastoma, 25%; astrocitoma de bajo grado, 23%; astrocitoma cerebeloso, 14%; astrocitoma de alto grado, incluido glioblastoma multiforme, 11%; glioma de tronco del encéfalo, 9%; ependimoma, 9%; craneofaringioma, 5%; otras histologías, 2%.

Al igual que en otras series, más del 50% de estos tumores fueron de localización infratentorial. Un 40% se desarrollaron en el cerebelo y un 15% en el tronco del encéfalo. De los tumores supratentoriales, un 30% corresponde a los hemisferios cerebrales y un 15% a la región hipófiso-quiasmática.

ETIOLOGIA.

El factor ambiental más relacionado con el desarrollo de tumores cerebrales y mejor conocido son las radiaciones ionizantes. Se ha descrito una tasa de mortalidad por cáncer de 40% superior en niños expuestos a radiaciones intraútero, respecto a los niños no expuestos. Los pacientes sometidos a bajas dosis de irradiación externa en volúmenes craneales (tratamiento de tiña capitis, exploraciones dentales con rayos X), también muestran una mayor incidencia de tumores del sistema nervioso central (fundamentalmente meningiomas). Este fenómeno es más evidente en los pacientes sometidos a una irradiación radical terapéutica de tumores de cabeza y cuello, reportándose el desarrollo de neoplasias secundarias en el SNC con periodos de latencia entre 5 y 25 años.

En cuanto a carcinogénesis química, diferentes drogas, como nitrosaminas, nitrosureas, hidrocarburos policíclicos, hidracinas y triacenos, han demostrado en estudios animales una capacidad de inducción tumoral en tejidos cerebrales. Se ha señalado la relación entre estados de inmunodeficiencia, tanto congénitos (síndrome de Wiskott-Aldrich, ataxia telangectasia), como adquiridos (inmunosupresión en pacientes sometidos a trasplantes renales o cardíacos y SIDA), con el desarrollo de linfomas cerebrales primitivos.

Aunque la patogénesis permanece desconocida, en diversos síndromes hereditarios está bien definida la mayor incidencia de neoplasias del SNC, como en las facomatosis (neurofibromatosis, esclerosis tuberosa y síndrome de Hippel-Lindau). También se ha descrito la asociación de tumores del SNC y tumores renales, como el carcinoma de células nevoides basales y con pólipos intestinales (síndrome de Turcot).

CLASIFICACION DE LOS TUMORES DEL SNC.

La clasificación de los tumores cerebrales se ha ido modificando, debido al incremento de los conocimientos biológicos y embriológicos sobre las células origen de los diferentes tumores.

Bailey y Cushin realizaron la primera clasificación de tumores del SNC sobre la base de estudios morfológicos, denominando a cada tumor según el tipo celular predominante. Posteriormente Rubistein y Colaboradores mejoraron y ampliaron esta clasificación aplicando nuevos conocimientos histogenéticos y morfológicos. Kernohan y colaboradores clasificaron los tumores de extirpe glial teniendo en cuenta un nuevo concepto: el grado de anaplasia; establecieron cuatro categorías (I a IV), a las que atribuyeron un carácter progresivo de malignidad. En 1979 la OMS propuso una nueva clasificación en la que se trataba de plasmar el auténtico potencial maligno de los diferentes tumores combinando su citología con el comportamiento biológico. La malignidad citológica se evalúa por las características morfológicas de anaplasia, mitosis, necrosis, celularidad, pleomorfismo nuclear y capacidad de invasión. El comportamiento biológico hace referencia a la capacidad del tumor para acabar con la vida del paciente. En 1985 Rorke y col. , tras revisar 3300 tumores infantiles, realizaron una adaptación de la clasificación de la OMS a la patología propia del niño y adolescente.

Clasificación de los tumores del SNC en la infancia.

Tipo histológico	Grado de malignidad
I. Tumores neuroepiteliales.	
Tumores gliales.	
Tumores astrocíticos:	
- Astrocitoma fibrilar	II
- Astrocitoma protoplásmico.	II
- Astrocitoma gemistocítico.	II
- Astrocitoma xantomatoso.	II
- Astrocitoma pilocítico.	I
- Anaplásico.	III/IV
- Subependimario de células gigantes.	I
- Gigantocelular.	II/III
Tumores oligodendrogiales:	
- Oligodendroglioma.	II
- Anaplásico.	III
Tumores ependimarios:	
- Ependimoma.	I/II
- Anaplásico.	III/IV
- Mixopapilar.	I/II
Tumores plexo coroideo:	
- Papiloma del plexo.	I
- Anaplásico.	III/IV
Gliomas mixtos.	III/IV
Tumores glioblastomatosos:	
- Glioblastoma multiforme.	IV
- Glioblastoma de células gigantes.	IV
- Gliosarcoma.	IV
Tumores neuronales:	
- Gangliocitoma.	I
- Ganglioglioma.	I/II
- Anaplásicos.	IV
Tumores Neuroectodérmicos primitivos:	
- Méduloblastoma.	IV
- TNP diferenciados (astrocítico, oligodendrocítico, ependimal, neuronal y otros).	III/IV
- Meduloepitelioma.	IV

Tumores Pineales:

- Pinealocitoma. I/III
- Pinealoblastoma. IV

2. Tumores de Tejidos meníngeos.

3. Tumores de nervios periféricos.

4. Linfomas primitivos del SNC.

5. Tumores vasculares.

6. Tumores de células germinales.

- Germinoma. III/IV
- Carcinoma embrionario. IV
- Coriocarcinoma. IV
- Teratoma. II/IV
- Mixtos.

7. Malformaciones:

- Craneofaringioma.
- Quiste de Rathke.
- Quiste dermoide.
- Quiste coloide.
- Otras.

8. Tumores neuroendocrinos.

- Tumor de hipófisis anterior.
- Paraganglioma.

9. Extensión local de tumores regionales.

10. Metástasis.

11. Tumores no clasificables.

CUADRO CLINICO.

Ante un paciente con signos y síntomas de hipertensión intracraneal, déficit neurológico focal o ambos, ha de considerarse en el diagnóstico diferencial la posibilidad de un tumor maligno del SNC.

Hipertensión Intracraneal.

Se manifiesta clásicamente por cefalea, vómitos, diplopia, papiledema y aumento del perímetro craneal; puede aparecer además letargia y somnolencia.

Cefalea. Sólo ocasionalmente tiene valor diagnóstico, pues es indistinguible de la que se desarrolla en otras enfermedades. La cefalea se incrementa proporcionalmente a la intensidad de la hipertensión, pudiendo pasar por periodos de remisión dependientes de la capacidad de adaptación de las suturas craneales. Una cefalea de carácter progresivo, con periodos de receso, que es más intensa al anochecer o al levantarse por la mañana y que se exacerba con la tos o con maniobras de la prensa abdominal sugiere hipertensión intracraneal. En niños muy pequeños, la manifestación de estos fenómenos puede reducirse a una marcada irritabilidad acompañada de estreñimiento. La localización del dolor puede ser frontal u occipital, careciendo de valor localizante, de igual frecuencia en tumores supratentoriales e infratentoriales.

Aumento del perímetro craneal. Los tumores que crecen en la línea media en épocas tempranas de la vida dan lugar a hidrocefalias obstructivas indistinguibles de las hidrocefalias de otras etiologías. Si el cierre de suturas no se ha producido, el perímetro craneal aumenta, tratando de compensar el síndrome hipertensivo.

Vómitos. Tienen carácter variable, pudiendo estar asociados o no a la cefalea. En tumores de fosa posterior, pueden tener un origen irritativo, sin hipertensión intracraneal simultánea.

Diplopia y estrabismo. La visión doble resultante de la parálisis del VI par es un hallazgo no específico de hipertensión intracraneal, sin carácter de focalidad. La diplopia puede no ser aparente a pesar de la presencia de un estrabismo paralítico, según la rapidez con que la visión binocular sea suprimida mediante mecanismos centrales o periféricos. Por este motivo suele observarse una tendencia del paciente a inclinar la cabeza o a realizar movimientos de lateralización con objeto de centrar el campo visual y compensar de esta manera una paresia y un estrabismo interno convergente asociados. Otro mecanismo común de compensación consiste en el cierre parcial de los ojos, desarrollando una ptosis involuntaria del párpado.

Papiledema. En ocasiones es el único signo presente de hipertensión. Es, por tanto, imprescindible la exploración del fondo de ojo ante un cuadro de cefalea y vómito no clasificado.

Signos Neurológicos Focales.

Los tumores cerebrales pueden dar lugar a signos neurológicos focales con valor localizante, con o sin hipertensión intracraneal simultánea.

Convulsiones. Las convulsiones generalizadas, parciales complejas o focales, son ocasionalmente el síntoma inicial de un tumor localizado en hemisferios cerebrales. A veces el cuadro epiléptico precede años al diagnóstico de neoplasia. En tumores de fosa posterior las convulsiones son un síntoma poco habitual. Los pacientes aquejados de méduloblastoma sufren frecuentemente convulsiones como consecuencia de implantes supratentoriales del tumor, o bien por irritabilidad cortical debida a la hipertensión intracraneal y edema cerebral.

Afectación de pares craneales. La afectación de pares craneales aparece en un 20% de los tumores cerebrales como uno de los primeros síntomas. Las lesiones supranucleares se manifiestan principalmente como una afectación de la musculatura facial, lengua o parálisis pseudobulbares. En la parálisis pseudobulbar, aunque la deglución puede estar alterada, los reflejos faríngeos y el movimiento de la úvula se conservan, a diferencia de la parálisis bulbar, en la que el arco reflejo está alterado.

Las lesiones nucleares se producen por tumores del tallo del encéfalo, estando generalmente afectados a la vez varios pares craneales, junto con vías piramidales y cerebelosas, resultando en consecuencia cuadros clínicos complejos. La afectación infranuclear puede darse en el tallo del encéfalo, base del cráneo o recorrido periférico.

Inclinación de la cabeza. Se observan posturas anormales de la cabeza en parálisis de la musculatura ocular, particularmente del músculo oblicuo superior, como mecanismo compensador para la obtención de una visión binocular óptima. Las lesiones de las vías cerebelo-vestibulares dan lugar a inclinaciones de la cabeza con el occipucio inclinado hacia el lado de la lesión. Los tumores de fosa posterior pueden originar un cuadro de rigidez de nuca y cierta inclinación de la cabeza como resultado de la tracción ejercida sobre la duramadre y los nervios craneales bajos, o bien por desplazamiento de amígdalas cerebelosas, sin que esta inclinación tenga valor para la localización.

Ataxia. Los tumores cerebelosos que afectan a vérmix y línea media dan lugar a una ataxia de localización axial. Los tumores que afectan a hemisferios cerebelosos dan lugar a una ataxia ipsilateral de extremidades. El indicio de localización es en ocasiones equívoco debido a los efectos contrapuestos de la afección simultánea de la línea media y hemisferios cerebelosos. Los gliomas del tallo originan con cierta frecuencia ataxia por lesión de vías cerebelosas. En estos casos la sintomatología suele ser de predominio axial.

Déficit focal piramidal. Dado que un déficit piramidal implica una lesión cerebral, de tallo o de médula espinal, la presencia de fenómenos supratentoriales ayuda a su localización. Las lesiones de neuronas superiores con carácter lentamente progresivo suelen iniciarse con pérdidas sutiles de destreza o por posturas anormales de las extremidades. Posteriormente se manifiestan con franca parálisis o espasticidad. En pacientes mayores, el test de discriminación córtico-sensorial, la campimetría o la exploración del nistagmus optocinético son de ayuda en la localización de la lesión.

Nistagmus. La aparición del nistagmus es de particular importancia como signo de lesión de las vías cerebello-vestibulares, si bien para localizar la lesión es de valor limitado. Las lesiones hemisféricas cerebelosas pueden producir manifestaciones bilaterales por compresión de estructuras más allá de la línea media. Las lesiones del tronco pueden dar lugar a nistagmus indistinguibles de los causados por tumores cerebelosos.

Alteraciones de la visión. La hemianopsia bitemporal puede ser consecuencia de una atrofia del nervio óptico sin carácter neoplásico, pero en la infancia se debe más frecuentemente a la compresión del quiasma óptico por un craneofaringioma, glioma óptico, teratoma u otro tumor del área quiasmática. Defectos homónimos de los campos visuales se observan con cualquier lesión de las vías ópticas detrás del quiasma.

Disfunción hipotalámica y endócrina. La disfunción neuroendócrina es típica de tumores del quiasma y fosa media. Son clásicas las asociaciones del infantilismo sexual con el craneofaringioma y la de precocidad sexual con el glioma óptico. El síndrome diencefálico caracterizado por la emaciación, vómitos incoercibles y un estado continuo de alerta es consecuencia del desarrollo de un astrocitoma en la región anterior del tercer ventrículo.

PROCEDIMIENTOS DIAGNOSTICOS.

La tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) son los métodos diagnósticos de mayor eficacia de cuanto se dispone en la actualidad para la localización y diagnóstico de los tumores del SNC.

La TC, utilizada en combinación con medios de contraste, permite identificar hasta un 95% de las lesiones tumorales del SNC. La capacidad del método para identificar diferentes densidades permite distinguir entre líquido cefalorraquídeo, sangre, tejido normal, edema, calcio o tejido tumoral.

La RM presenta una serie de ventajas respecto a la TC: no emite radiación ionizante, no requiere la utilización obligatoria de contraste, evita artefactos óseos y delimita de forma más precisa los cambios en la celularidad de los tejidos cerebrales, siendo mayor su capacidad de resolución en lesiones de bajo grado y en localizaciones del tronco del encéfalo y médula espinal. Sin embargo, carece de resolución en la investigación de enfermedad leptomeníngea y tampoco permite distinguir cambios secundarios por cirugía de una recidiva tumoral inicial. El estudio leptomeníngeo en tumores con riesgo de diseminación debe realizarse con mielografía y examen citológico del líquido cefalorraquídeo.

La neumoencefalografía, que fue el primer procedimiento con contraste, carece de indicaciones en la actualidad. Ocasionalmente la angiografía está indicada para el estudio preoperatorio que determine la vascularización de tumores de la región pineal, cortical o supraselar, o bien en el diagnóstico diferencial de malformaciones congénitas.

Con carácter experimental se está iniciando el estudio de la tomografía de emisión de positrones (PET) como técnica de diagnóstico de tumores cerebrales. Este estudio es capaz de medir la actividad metabólica de los tejidos cerebrales (metabolismo de la glucosa y de la metionina), habiéndose demostrado una actividad metabólica diferente en tejidos necróticos, tejidos tumorales y tejidos sanos.

CONSIDERACIONES GENERALES DEL TRATAMIENTO.

Si bien los tumores del SNC producen una misma sintomatología independientemente del tipo histológico o grado, en función del efecto directo sobre el tejido neuronal circundante o bien por la hipertensión intracraneal a que dan lugar, el enfoque terapéutico basado en la combinación de cirugía, radioterapia y quimioterapia, variará dependiendo de la localización y comportamiento biológico del tumor. Los astrocitomas cerebelosos, los tumores de células gigantes subependimarios y algunos craneofaringiomas pueden ser tratados exclusivamente con cirugía. Los méduloblastomas, ependimomas, gliomas del tallo, gliomas de alto grado y tumores neuroectodérmicos deben ser tratados con pautas que combinen cirugía, radiación y quimioterapia.

Cirugía.

Los recientes avances producidos en el campo de la neurocirugía permiten la realización de intervenciones quirúrgicas en todas las localizaciones del SNC. La mortalidad de las craneotomías es menor del 1%, en tanto que la morbilidad depende de la localización tumoral, situación neurológica previa y extensión de la resección. En tumores con histología maligna, se ha comprobado en el méduloblastoma y en gliomas de alto grado una supervivencia superior de los pacientes sometidos a extirpación radical de la lesión.

Existe una clara controversia respecto al implante de derivaciones ventriculares en tumores del SNC. Hay autores que preconizan su utilización solamente en aquellos casos en los que la hipertensión intracraneal persista en el periodo postoperatorio. Otros autores son partidarios de la colocación sistemática previa al tratamiento, con objeto de estabilizar al paciente hidroelectrolítica y nutricionalmente antes de la intervención. En pacientes con tumores de línea media de fosa posterior, la cirugía resuelve habitualmente la hidrocefalia, y por tanto son recomendables las medidas temporales antiedema (dexametasona, manitol o un drenaje externo). En pacientes en los que no se prevea una resolución adecuada de la hidrocefalia, ha de implantarse una derivación lo antes posible tras el diagnóstico. En algunos pacientes se puede practicar una ventriculotomía temporal al reseca el tumor, evitando así la implantación de una derivación permanente.

Radioterapia / Quimioterapia.

Las radiaciones ionizantes generadas con equipos de supervoltaje son un arma terapéutica básica en el tratamiento de los tumores del SNC.

Los volúmenes de irradiación han de diseñarse teniendo en cuenta la localización tumoral, el tamaño de la lesión y su historia natural. De acuerdo con estos factores, se contemplan tres volúmenes diferentes: a) localizado, indicado en tumores con escasa capacidad de diseminación y que no se diseminan por LCR (astrocitomas de bajo grado, gliomas del tallo, ependimoma supratentorial y craneofaringiomas); b) cerebral, indicado en astrocitomas de grado III y IV y en linfoma cerebral; c) Eje cráneo-espinal completo, indicado en tumores con capacidad de diseminación a través del LCR (méduloblastoma, ependimoma de alto grado, tumores neuroectodérmicos, pinealoblastoma y tumores germinales).

La dosis de radiación queda supeditada a la tolerancia del tejido cerebral, variando ésta con la localización, edad del paciente y volumen de irradiación. Considerando un fraccionamiento de 160 a 180 cGy/día, 5 días por semana, el cerebro tolera en volúmenes localizados 5400/6000 cGy, y 4500/5000 cGy, si se irradia completamente. La médula espinal tolera 3500 cGy. En pacientes menores de 3 años debe realizarse una reducción del 20% de las dosis totales o no daría.

La utilización de quimioterapia coadyuvante de cirugía y radioterapia se está generalizando en la mayor parte de los protocolos de tratamiento de tumores del SNC.

La actividad de los diferentes citostáticos en tumores del SNC está limitada por factores que han de tenerse en cuenta a la hora de planear el tratamiento.

La barrera hematoencefálica limita el paso de la mayor parte de las sustancias, de forma que ciertos agentes de gran efectividad antitumoral tienen un limitado acceso al tejido nervioso por vía sanguínea. Las características que influyen en el paso de una droga al tejido cerebral son: bajo peso molecular, liposolubilidad, no ionización a Ph fisiológico y bajo índice de combinación con proteínas del plasma. En los centros necróticos tumorales la barrera hematoencefálica no permanece íntegra, permitiendo el paso de drogas que no cumplan las características anteriores, pero en las zonas periféricas del tumor, donde se localizan los bordes de proliferación activa e infiltración de tejidos sanos, la barrera puede permanecer intacta y no permitir el paso de agentes citostáticos en dosis efectivas.

Otro factor que debe tenerse en cuenta es el índice mitótico. La mayor parte de los tumores cerebrales poseen un índice mitótico bajo, por lo que deben utilizarse drogas que actúen en cualquier momento del ciclo celular, evitando en lo posible agentes específicos de ciclo.

Las drogas que han demostrado mayor efectividad en el tratamiento de los tumores del SNC son los agentes alquilantes, nitrosureas, alcaloides de la vinca y antimetabolitos. El methotrexate, de carácter hidrofílico, tiene una penetración pobre, por lo que debe administrarse por vía intratecal o bien en altas dosis con rescate con ácido fólico. Los agentes alquilantes, nitrosureas y los alcaloides de la vinca son lipofílicos, penetrando con facilidad en el SNC. La procarbazona es un agente cuyo mecanismo de acción no es bien conocido. Su forma oxidada es liposoluble y cruza la barrera hematoencefálica.

La utilización de la vía intratecal para la administración de methotrexate y citosina arabinósido ha mostrado gran eficacia en la eliminación de células "flotantes" en el LCR. (2). No obstante, el valor antitumoral de esta vía queda limitado por la baja capacidad de penetración que presentan estas drogas desde el LCR hacia el parénquima.

En un intento de optimizar la acción de los citostáticos se ha ensayado la administración por vía intraarterial de fármacos en arterias aferentes al tumor (cisplatino, adriamicina, nitrosureas) obteniéndose altas concentraciones intratumorales del fármaco. Son de gran interés los estudios realizados con altas dosis de nitrosureas y rescate con médula ósea autóloga en pacientes afectados de tumores con alto grado de malignidad, en los que se han obtenido elevados porcentajes de mejoría.

Está siendo estudiado con carácter experimental el potencial terapéutico de la inmunoterapia activa en tumores del SNC, mediante la administración de interleucina 2 y células LAK (Lymphokine activated Killer) a través de depósitos intracraneales, así como la terapia génica y tratamientos enfocados en inhibición de factores relacionados con angiogénesis, factor de crecimiento de fibroblastos y de crecimiento endotelial, como se detallará más adelante en el enfoque terapéutico del astrocitoma anaplásico y el glioblastoma multiforme.

BIOLOGIA Y TRATAMIENTO DEL GLIOMA MALIGNO.

Los tumores del sistema nervioso central incluyen un grupo de neoplasias frecuentemente difíciles de tratar. La incidencia de tumores de SNC en la infancia ya se detalló en la introducción, así como el tipo histológico y la localización de los mismos. La incidencia de todos los tumores primarios de cerebro en adultos, incluyendo tumores benignos y malignos es de 11.8 por cada 100,000 personas-año. Aunque estos tumores ocurren en todas las razas, son generalmente más comunes entre los blancos, con una mayor mortalidad en los varones. La incidencia de tumores malignos alcanza su cima en la población pediátrica e incrementa aproximadamente 1.2% por año hasta que alcanza su meseta en la población mayor de los 70 años de edad.

La neoplasia maligna más común es el glioblastoma multiforme (GBM), el cual se encuentra dentro del 23% de los casos reportados y relacionado con la mayoría de las muertes con tumores de sistema nervioso central. Aunque los tumores primarios de cerebro representan el 2% de los casos nuevos de cáncer en adultos, éste es el más letal y difícil cancer para tratar.

Clasificación patológica.

El tejido neuroepitelial comprende un gran número de los tumores primarios de cerebro. La organización mundial de la salud (OMS) clasifica a los tumores del sistema nervioso central en 9 categorías diferentes basadas en la célula de origen:

<i>Tipo de Tumor</i>	<i>Frecuencia (%)</i>
Astrocitoma Infiltrativo	42.44%
Glioblastoma Multiforme	40.6%
Méduloblastoma	3.6%
Oligodendroglioma	3.5%
Ependimoma	3.0%
Meningioma	2.0%
Oligoastrocitoma mixto	1.7%
Astrocitoma pleocítico	1.5%
Otros	1.7%

Los tumores astrocíticos se clasifican según el grado de malignidad desde un crecimiento lento o bajo grado a tumores con rápido crecimiento o de alto grado. Los tumores con alto grado como el astrocitoma anaplásico (AA) y el glioblastoma multiforme (GBM) se encuentran dentro de la mayoría de tumores astrocíticos y son generalmente referidos como gliomas malignos.

Los sistemas de estadificación patológica para la mayoría de los tumores astrocíticos típicamente siguen un sistema de tres grupos: astrocitoma, astrocitoma anaplásico y glioblastoma multiforme. Tumores gliales anaplásicos también incluyen tumores mixtos como el oligoastrocitoma, oligodendroglioma anaplásico y ependimoma anaplásico. A través de los años, un número de sistemas de estadificación basado en una célula de origen o grado de malignidad se había estado desarrollando, incluyendo el sistema de Kernohan y Sayer (del grado I al grado IV según grado de malignidad, siendo el grado IV el más maligno), el sistema de la OMS ya mencionado y el Daumas-Duport, el cual incluye cuatro clasificaciones basadas en la presencia o ausencia de cuatro criterios mayores: atipia nuclear, mitosis, proliferación endotelial y necrosis, con el grado I no incluyendo ningún criterio, grado II un criterio, grado III 2 criterios, grado IV con al menos tres criterios. ⁽³⁾

El grado o estadificación del tumor sigue siendo una variable sumamente importante para el pronóstico de la enfermedad.

La definición de los tumores astrocíticos por parte de la OMS enfatiza en los grados de celularidad, pleomorfismo nuclear y celular, mitosis, proliferación endotelial y necrosis. El glioblastoma es un tumor altamente celular con pleomorfismo nuclear y celular, proliferación endotelial, figuras mitóticas y frecuentemente necrosis. Los astrocitomas anaplásicos son menos celulares, con menor pleomorfismo y mitosis que en el glioblastoma multiforme y no se encuentran áreas de necrosis. Los astrocitomas son tumores gliales diferentes al glioblastoma y astrocitoma anaplásico, con pequeña celularidad y mínimos cambios pleomórficos. Actualmente se llevan a cabo trabajos importantes para que los neuropatólogos utilicen y unifiquen criterios, para tener mayor objetividad, como por ejemplo los marcadores moleculares.

Consideraciones biológicas.

El desarrollo y la progresión hacia fenotipos malignos es debido a una compleja serie de cambios y alteraciones moleculares y celulares. Existen muchos pasos que deben ocurrir para una transformación final de astrocitos normales (o células progenitoras) a tumores reconocidos por patólogos como el glioblastoma multiforme. Parte de este proceso involucra tanto a la inactivación funcional de los genes supresores tumorales como la activación de oncogenes y su sobreexpresión. Como consecuencia de este "desequilibrio" genético, la regulación transcripcional de las proteínas relacionada con la homeostasis normal celular está alterada. La regulación del ciclo celular y la interacción con la materia circundante se vuelve aberrante. Al final, una célula tumoral tratará de evadir los caminos que la conduzcan a la apoptosis, proliferando sin control, e iniciando la invasión hacia la matriz circundante y desarrollando nuevos vasos sanguíneos. Una compleja serie de eventos neoplásicos inicia la formación de astrocitomas que permiten la progresión de esos tumores a fenotipos con mayor malignidad.

Por ejemplo, una alteración del gen supresor tumoral p53 se ha visto en un tercio de todos los astrocitomas, sugiriendo que se relaciona con el evento de la transformación maligna. Este gen es importante para la regulación transcripcional de muchos procesos celulares complejos que tienen que ver en el ciclo de regulación celular. Estudios recientes han evaluado la habilidad de la terapia génica con p53 mediada por adenovirus para sensibilizar células tumorales humanas que contienen mutaciones del gen p53 para irradiación *in vitro* y *in vivo*. También se ha mostrado que la administración de p53 adenoviral antes de la radiación ha reducido hasta en un 85% el tamaño de tumores cerebrales preexistentes en una rata (gliosarcoma), comprobado por análisis de tejido cerebral de animales sobrevivientes.

La progresión a glioma maligno está asociada con la alteración en otras proteínas intracelulares relacionadas en la regulación del ciclo celular, incluyendo las ciclinas, quinasas dependientes de ciclinas, el gen supresor de retinoblastoma y el gen supresor tumoral de fosfolípido-fosfatasa. Esta última proteína es una fosfatasa que regula proteínas intracelulares en rutas que se relacionan con la supervivencia celular. La pérdida de esta proteína ha sido observada en 30-40% de los glioblastomas y está asociada con el progreso de la enfermedad ⁽⁴⁾. La mutación de cualquiera de estas proteínas puede resultar en respuestas inadecuadas a niveles celulares dañados debido a quimioterapia o radiación, permitiendo un continuo crecimiento más que una programación de muerte celular.

La amplificación de otros oncogenes, como el factor de crecimiento epidérmico y el factor derivado plaquetario, se ha observado en tumores malignos. El receptor del factor de crecimiento epidérmico es una tirosina-quinasa que brinda factor de crecimiento epidérmico y juega un papel importante en la proliferación y transformación celular. El receptor mencionado está amplificado aproximadamente un 40% en los pacientes con glioblastoma multiforme y contribuye a un incremento en la proliferación de estos tumores. El factor de crecimiento derivado plaquetario parece regular la proliferación de las células tumorales por mecanismos autócrinos y parácrinos. La sobreexpresión de este último factor ha sido asociada con la pérdida del cromosoma 17p en la región del gen p53, indicando que estas alteraciones son requeridas para el desarrollo del glioma maligno.

Los tumores malignos asimismo adquieren la habilidad para crear nuevos vasos sanguíneos a través del proceso de angiogénesis. Los mediadores de este proceso incluyen al factor de crecimiento endotelial y el factor de crecimiento fibroblástico. La sobreexpresión de estos factores y sus receptores es un evento común en los gliomas malignos. La hipoxia, comúnmente encontrada en los gliomas malignos *in situ*, puede asimismo inducir la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular, dando como resultado una angiogénesis adicional y una mayor oportunidad de la supervivencia en la célula tumoral.

Los gliomas son tumores invasivos y son capaces de tener una cinética a través del cerebro mediante un complejo proceso de modulación en la matriz extracelular subyacente. Esto incluye a la secreción de varias proteasas (incluyendo metaloproteasas) por las células tumorales, lo que permite la invasión del tejido subyacente. Los inhibidores de estas proteasas también pueden ser secretadas por las mismas células tumorales, creando un ambiente en el cual la invasión es elaborada y controlada por el tumor. Este control tiene como propósito mantener el fenotipo maligno.

Consideraciones sobre el tratamiento.

Cirugía.

Un diagnóstico exacto de tumor requiere cirugía. Las modalidades de imagenología no pueden ser las determinantes de la patología precisa. Con procedimientos estereotáxicos, muestras de tejido se deben obtener virtualmente de cualquier localización en el cerebro con algunas excepciones. En la mayoría de los casos una resección quirúrgica debe ser considerada. Existen algunas razones que apoyan esta recomendación. Esto incluye el posible error en la toma de muestra solo cuando únicamente la biopsia es llevada a cabo (con el subsecuente riesgo de pseudodiagnóstico) y por la signología y sintomatología relacionada con la masa o efecto de masa tumoral. Para el glioma maligno, la extensión de la resección tumoral y la supervivencia están relacionadas, favoreciendo cualquier grado de resección a una biopsia. La controversia existe acerca del absoluto grado de la resección tumoral o la cantidad de tumoración residual que cambiarían significativamente el pronóstico. Sin embargo estos procedimientos ya son más sencillos y seguros con la sofisticada neurocirugía y las técnicas de imagenología actuales.

Radioterapia.

La radioterapia de los tumores de sistema nervioso central es usualmente llevada a cabo con rayos x producidos por aceleradores lineales. Idealmente, el tratamiento tridimensional está planeado para limitar la exposición únicamente al tumor y cerebro adyacente. La completa radiación cerebral no es recomendada para la mayoría de los pacientes con tumores primarios astrocíticos por el gran potencial de daño cognitivo y/o demencia. Para la mayoría de los gliomas malignos, la tolerancia normal de la materia blanca cerebral limitará la dosis de radiación efectiva, sobre la cual existe un riesgo incrementado de complicaciones tanto agudas como crónicas. Típicamente, una sola dosis fraccionada debe darse cada día hasta un total de 60 Gy. Varias estrategias han sido utilizadas para incrementar la dosis biológica efectiva para el tumor en un intento de mejorar el control local. Estas incluyen la hiperfracción y las técnicas de fracción acelerada, braquiterapia intersticial y radiocirugía. La braquiterapia intersticial es posible con procedimientos estereotáxicos, permitiendo la colocación de focos móviles directamente en el foco tumoral⁽³⁾. Sin embargo el daño por radiación puede causar necrosis sintomática, con 40-50% de pacientes que requerirían remoción quirúrgica de tejido cerebral necrótico desde los 6 meses hasta 2 años posteriores.

Otro procedimiento utiliza la radiocirugía para incrementar la dosis en un área tumoral localizada. La radiocirugía no abarca una cirugía como tal sino la colocación de un marco estereotáxico sobre el cráneo del paciente o el uso de resonancia magnética para localización. La técnica permite una radiación de únicamente un pequeño isocentro (convergencia y foco). Esta técnica es utilizada para pequeñas y profundas lesiones malignas y pueden ser controladas con mayor eficacia, sin embargo el riesgo de lesión por radiación debe ser considerado.

Quimioterapia.

La quimioterapia puede ser dada antes, durante o posterior a la radiación y nuevamente en el momento de la progresión tumoral. La quimioterapia más comúnmente utilizada han sido los agentes alquilantes, particularmente las nitrosureas. Estas drogas han sido utilizadas como agentes monoterapéuticos o en combinación con otras drogas como la procarbazona o vincristina. A pesar de su uso exitoso en algunos tumores para controlar el crecimiento o la masa tumoral, su beneficio en el tratamiento del glioma maligno es frecuentemente a corto plazo debido a su resistencia de novo o la rápida generación de resistencia adquirida por las células tumorales. Numerosos mecanismos de resistencia existen para limitar los efectos citotóxicos de estos agentes. Actualmente se han identificado dos mecanismos de resistencia a los agentes alquilantes. El primero es la reparación de las cadenas transversas de DNA alquilantes por O6-alquilguanina-DNA alquiltransferasa (AGT), una proteína presente en las células tumorales que media el proceso de reparación ⁽²⁾. El segundo mecanismo abarca el fracaso de la célula para conducir a la reparación de DNA es debido a las deficiencias en el complejo de proteínas que comprende el sistema sincrónico de reparación de DNA. El rol de estos mecanismos de resistencia en la sensibilidad del glioma maligno a los agentes alquilantes ha sido claramente demostrada en modelos de tumores cerebrales humanos. Recientemente Friedman y col. Demostraron que una dosis intravenosa de O6-benzylguanina inhibía a la proteína AGT, dando la dosis una hora antes de la cirugía, reduciendo efectivamente los niveles de AGT por lo menos 18 horas después del tratamiento en pacientes con glioma maligno. El tratamiento con drogas intraarteriales ha sido utilizado para aumentar la exposición de la droga en el tumor. Esta técnica puede potencialmente incrementar las concentraciones del medicamento, la cual puede ser posteriormente incrementada por el uso de agentes hiperosmóticos. Sin embargo sus ventajas farmacocinéticas anticipadas de entrega intraarterial pueden ser reducidas por la presencia de múltiples ramas arteriales dentro del tumor.

Las drogas quimioterapéuticas pueden ser administradas directamente en el tumor ya sea en el momento de la resección quirúrgica o vía procedimientos estereotáxicos. La entrega intersticial de drogas quimioterapéuticas pueden ser almacenadas utilizando polímeros biodegradables impregnados de quimioterapia que son colocados en el foco tumoral durante la cirugía, con el fin de incrementar la concentración de la droga y/o pasar la barrera hematoencefálica. Estos procedimientos tienen que ser probados en ensayos clínicos, en pacientes cuidadosamente seleccionados para ser considerados como opciones terapéuticas. Altas dosis de quimioterapia también han sido utilizadas en tumores malignos, utilizando así mismo células sanguíneas periféricas o trasplante de médula ósea autólogo para tratar la toxicidad del tratamiento mieloablativo. Esta terapéutica parece tener más éxito en tumores quimiosensibles como el meduloblastoma o tumores neuroectodérmicos periféricos, con una mínima masa tumoral.

Tratamiento del astrocitoma maligno.

Los astrocitomas malignos representan un grupo heterogéneo de tumores con diferentes manifestaciones clínicas así como expectativas de sobrevivencia. Estudios recientes han tratado de distinguir estos tumores en términos de describir el efecto del tratamiento, ya sea por estadificación o por exclusión de uno o más tipos, en un intento de definir mejor las estrategias de tratamiento para el glioma maligno.

Los gliomas con alto grado de malignidad son neoplasias con una importante tendencia a recurrir. A pesar de modalidades combinadas de tratamiento con quimioterapia, así como cirugía y radiación, una minoría de pacientes viven 2 años, especialmente pacientes con glioblastoma multiforme⁽³⁾. Desde la introducción de las nitrosureas en los años 70's, un gran número de ensayos clínicos se han realizado para el tratamiento con quimioterapia, ya sea *previo o posterior a cirugía y durante las recurrencias.*

Un factor de suma importancia es la resistencia desarrollada por los tumores malignos de SNC con alto grado de malignidad a los agentes quimioterapéuticos. Asimismo el papel que juega la barrera hematoencefálica previniendo una adecuada concentración de la droga. Sin embargo se han visto altas respuestas con agentes que no cruzan fácilmente la barrera hematoencefálica, como el cisplatino en pacientes con tumores de SNC quimiosensibles, tumores de SNC embrionarios y germinales, quitando importancia a la teoría de la barrera hematoencefálica como un determinante importante de la respuesta tumoral a la quimioterapia.

Además, la farmacocinética de los agentes empleados para el tratamiento de los gliomas con alto grado de malignidad, puede ser afectada en pacientes quienes ingieren medicamentos anticonvulsivos, como resultado de la inducción de la oxidación hepática y activación de diferentes vías como el citocromo p450. Los factores que alteran la interpretación de respuesta por parte de las células tumorales a los agentes quimioterapéuticos incluyen cirugía previa, terapia de radiación, uso de corticoesteroides y la variabilidad en técnicas de imagenología. Es posible que el criterio que se utiliza no mida la verdadera respuesta tumoral en tumores intracerebrales como en tumores fuera del SNC.

Tratamiento de Glioblastoma Multiforme.

Usualmente los pacientes presentan esta tumoración en promedio a la edad de 54 años, presentándose como una lesión única, grande, supratentorial y con aumento de densidad en la imagen por resonancia magnética; con una historia corta de hallazgos neurológicos previos al diagnóstico. La mayoría de estos pacientes son tratados con cirugía y radioterapia, así como quimioterapia.

El propósito de la cirugía es realizar un diagnóstico específico, eliminar los síntomas y reducir el volumen tumoral con la resección máxima posible.

En cuanto a la terapia con radiación se ha comprobado que esta incrementa la supervivencia. Usualmente se utiliza una dosis fraccionada de 60Gy hacia el foco tumoral hasta 2-3 cm de la masa cerebral circundante. La completa radiación del cerebro no ha mostrado incrementar la supervivencia en forma tal como la radiación local, y de esta manera se evitan los efectos colaterales que la primera produce, particularmente en pacientes quienes su media de sobrevida rebasa el año. Actualmente los pacientes son tratados con radioterapia tridimensional para minimizar la dosis de radiación al tejido cerebral exento de tumor. Como se había mencionado previamente se utiliza asimismo la braquiterapia intersticial y técnicas de radiocirugía en pacientes seleccionados. Se llevan a cabo estudios en fase III con estas dos técnicas, ya que no ha mostrado ser significativamente más importante el resultado en comparación con las técnicas convencionales.

La quimioterapia adyuvante ha mostrado un incremento en la sobrevida de los pacientes. Cuando es utilizada, generalmente es al inicio de la radioterapia y continuada hasta la progresión tumoral o hasta que se cumplen un número de ciclos administrados. Con esta modalidad combinada, la expectativa de sobrevida media es aproximadamente 50 semanas. Pacientes jóvenes, junto con otros factores pronósticos favorables parecen tener una ligera ventaja en sobrevida con quimioterapia y radioterapia. Desafortunadamente, la mayoría de los pacientes morirán en el transcurso de 2 años, a pesar de tratamiento intensivo con radioterapia y quimioterapia.

La quimioterapia adyuvante en los gliomas con alto grado de malignidad no implica la ausencia de enfermedad residual en el momento del tratamiento. Asimismo, el tratamiento adyuvante no previene metástasis a distancia, pero mantiene un mejor control a nivel local. La introducción de las nitrosureas en los años 70's permanece como la más significativa contribución quimioterapéutica hasta la fecha para el tratamiento del glioma maligno. En 1978 se llevaron a cabo estudios por el grupo de estudio de tumores cerebrales en donde se compararon resultados con Carmustina, nitrosureas y radioterapia, ya fuera solas o en combinación. La sobrevida media de los pacientes con medidas de apoyo fue de 14 semanas, comparada con 19 semanas en el grupo que recibió nitrosureas, 36 semanas del el grupo que recibió únicamente radioterapia y 35 semanas en el grupo con radioterapia y nitrosureas. Las curvas de sobrevida en los pacientes que recibieron únicamente radioterapia y las de los pacientes que recibieron carmustina más terapia de radiación no fueron significativamente diferentes. Aunque estas curvas de sobrevida fueron prácticamente idénticas en los primeros 12 meses de iniciado el tratamiento, hubo un rango de sobrevida de 18 meses entre los pacientes que recibieron combinación de carmustina y radioterapia, con 10% de pacientes vivos en este tiempo, comparado con solo 4% de pacientes vivos en el grupo que recibió únicamente radioterapia.

Los factores pronósticos, los cuales serán descritos con mayor detalle en otros apartados, son de suma importancia en la influencia de la sobrevida en pacientes con tratamiento quimioterapéutico, como el status de Karnofsky, la edad del paciente, el grado de malignidad, tipo histológico y la extensión de la resección quirúrgica en el diagnóstico inicial ⁽⁵⁾.

Tratamiento del astrocitoma Anaplásico.

Los pacientes con astrocitoma anaplásico usualmente lo presentan a la edad de 30-40 años, con imágenes y hallazgos neurológicos similares a los encontrados en pacientes con glioblastoma multiforme. Sin embargo, pacientes con tumores anaplásicos, diferentes a GBM tienen un pronóstico muy diferente, con una expectativa de sobrevida media de 4-5 años. En cuanto a terapia con radiación en este tipo de tumores no se ha encontrado una diferencia significativa, aún utilizando las diferentes modalidades como la braquiterapia intersticial, radiocirugía, por lo que el uso de quimioterapia adyuvante en estos pacientes ha sido sugerida por evaluaciones retrospectivas. La mayoría de los pacientes son actualmente tratados con quimioterapia seguida de radioterapia focal. El tratamiento en combinación con procarbazona, lomustina y vincristina ha resultado en una significativa ventaja de sobrevida en pacientes con gliomas anaplásicos. La eficacia en la utilización de quimioterapia adyuvante con múltiples agentes ha sido comparada con un solo agente como nitrosureas en pacientes con GBM y astrocitomas anaplásicos en estudios fase 3 randomizados. No se ha visto una ventaja significativa en pacientes con glioblastoma multiforme.

Más recientemente se han obtenido resultados interesantes con el régimen ICE (ifosfamida, carboplatino y etopósido) en donde se obtuvo una respuesta del 28% con una supervivencia media de 44 semanas (respuesta completa).

Asimismo se ha despertado el interés en la temozolomida, una imidotetrazina, análoga de dacarbazina, antitumoral con disponibilidad vía oral, objeto de este trabajo de investigación, con objetivos terapéuticos enfocados tanto en glioblastoma multiforme como en astrocitoma anaplásico, con especiales características farmacodinámicas que aumentan su biodisponibilidad y con efectos colaterales mínimos y reversibles. Se han realizado múltiples estudios en fase I, II y III comprobando la eficacia de este antitumoral, que en apartados posteriores se desglosará la composición química, la farmacocinética, farmacodinamia, efectos colaterales y resultados del medicamento.

En conclusión, los agentes quimioterapéuticos más utilizados para glioblastoma multiforme y astrocitoma anaplásico son las nitrosureas (BCNU y CCNU), las cuales son usadas como agentes únicos para el tratamiento inicial de estas neoplasias, por supuesto como complemento de terapia quirúrgica por los métodos ya comentados y radioterapia.

TEMOZOLOMIDA (TEMODAL).

Introducción.

El tratamiento estándar para los gliomas malignos, el tumor cerebral más común, es la resección quirúrgica y la radiación postquirúrgica seguida de quimioterapia adyuvante con regímenes basados en nitrosureas. Sin embargo, la quimioterapia adyuvante con un solo agente como nitrosurea o terapia de combinación solo provee un pequeño beneficio en sobrevida y está lejos de ser satisfactorio para el tratamiento del glioma maligno recurrente. Esto es debido a la resistencia adquirida de novo a los agentes quimioterapéuticos. Aunque los agentes alquilantes como la procarbazona tienen actividad en el tratamiento del glioma maligno, el uso de estos agentes se ha asociado con alta toxicidad y solo una mejoría parcial en el rango de sobrevida. Es por esto, que la terapia con un solo agente o la combinación de regímenes con quimioterapia para gliomas de alto grado de malignidad recurrentes permanecen como paliativos, con pocos pacientes llegando a sobrevivir más de 2 años ⁽⁶⁾. Aunque los pacientes con gliomas con alto grado de malignidad pueden vivir de 24 a 36 meses, la media de sobrevida para pacientes con glioblastoma multiforme es solo de 10 meses.

La temozolomida (TEMODAL) es un agente alquilante oral de segunda generación. Este nuevo agente exhibe un amplio espectro de actividad antitumoral. Fue sintetizado por primera vez en 1984 por Stevens y col., como miembro de una serie de imidazotetrazinonas modificadas. La temozolomida y las imidazotetrazinonas relacionadas se caracterizan por un sistema de anillos bicíclicos fusionados con tres átomos adyacentes de nitrógeno en uno de los anillos. La temozolomida es el segundo miembro de esta serie que participa de ensayos clínicos. El primer miembro de la serie, la mitozolomida, demostró un grado óptimo de actividad contra el cáncer de pulmón de células pequeñas y los melanomas, si bien su uso clínico resultó restringido por el desarrollo de trombocitopenia pronunciada e imprevisible ⁽⁷⁾. La temozolomida, derivado de segunda generación de la imidazotetrazina, no requiere del metabolismo hepático para formar el agente metilante citotóxico 5-(3-metiltriazeno-1)imidazol-4-carboxamida (MTIC). La temozolomida se degrada espontáneamente a este último compuesto a un pH fisiológico. Otras ventajas de la temozolomida residen en su amplia distribución tisular y la capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica. Estudios en fase I demostraron que producía mielosupresión leve a moderada, rápidamente reversible y una notable actividad antitumoral contra el glioblastoma multiforme recurrente (GBM), el astrocitoma anaplásico recurrente (AA), y el melanoma maligno avanzado. En las fases preclínicas, también se comprobó actividad antitumoral contra diversos tumores malignos, sarcomas, y carcinomas de ovario, riñón, páncreas, colon, próstata y pulmón.

Como se planteó anteriormente, el tratamiento en tumores cerebrales de alto grado de malignidad consiste en el control sintomático y la citorreducción mediante una combinación de cirugía (resección subtotal), irradiación y quimioterapia. No se dispone de un régimen satisfactorio como quimioterapia adyuvante o de rescate para estas neoplasias. La carmustina (BCNU) atraviesa la barrera hematoencefálica, y ha sido utilizada como agente único en estas indicaciones. No obstante, la BCNU produce mielosupresión limitante de la dosis, fibrosis pulmonar, nefrotoxicidad y mielínolisis. Las tasas de respuesta para la monoterapia con BCNU, derivadas de estudios reducidos, escasamente controlados, que con frecuencia preceden a la existencia de las modernas tomografías computadas, oscilan entre un 29% y un 64%, dependiendo de la histología; el tiempo hasta la progresión es ligeramente superior a los 5 meses. Cuando se administra lomustina (CCNU), procarbazona y vincristina a pacientes con gliomas inoperables del sistema nervioso central, las tasas de respuesta varían del 45% al 65% con un tiempo hasta progresión de 3 a 6 meses.

Descripción química.

Químicamente la temozolomida es 8-carbomoi-3-metilimidazo-1,2,3,5-tetrazin-4(3H)-ona. Es el derivado 3-metilo del agente experimental, antitumoral, mitozolomida. Su fórmula empírica es C₆H₆N₆O₂ con un peso molecular de 194,15; es un polvo de color tostado claro/rosado claro, térmicamente estable, que no se descompone por la exposición a condiciones normales de iluminación. La temozolomida se hidroliza rápida y espontáneamente. Es estable en un medio ácido, si bien puede hidrolizarse con el calor.

Farmacología, Toxicología y Actividad antitumoral preclínicas.

Absorción, distribución, metabolismo y excreción.

En experimentos con ratones, las dosis de 20 mg/kg de temozolomida fueron rápidamente absorbidas luego de la administración oral e intraperitoneal. La concentración plasmática se alcanzó a las 0.5 horas. La biodisponibilidad después de la administración ora e intraperitoneal fue comparable. La vida media de eliminación fue ligeramente más prolongada después de la administración oral que después de la administración intraperitoneal. La biodisponibilidad fue cercana al 100%, y las concentraciones plasmáticas aumentaron con la dosis por encima de un rango bastante elevado.

Después de la absorción, a un pH fisiológico, la temozolomida se convierte espontáneamente en MTIC. La MTIC se degrada a un ion reactivo de metildiazonio y 5-aminoimidazol-4 carboxamida (AIC), la cual es excretada por vía renal. La temozolomida desaparece rápidamente del plasma, con un vida media terminal de alrededor de 1 hora en ratas y 1.5 horas en los perros. La temozolomida no se acumula luego de dosis múltiples.

La temozolomida penetra la barrera hematoencefálica en forma efectiva en diversos modelos animales. Se ha evaluado la penetración de la temozolomida en el líquido cefalorraquídeo de monos rhesus, un modelo generalmente previsible de la farmacocinética del líquido cefalorraquídeo humano. Estos estudios preclínicos indicaron que la temozolomida oral exhibiría una farmacocinética proporcional a la dosis con propiedades de distribución favorables para el tratamiento de los tumores malignos del sistema nervioso central.

Toxicología.

La toxicología de la temozolomida se halla perfectamente caracterizada. Su perfil de toxicidad se correlaciona con su mecanismo de acción y no parecería diferir significativamente del de otros agentes alquilantes utilizados en la quimioterapia contra el cáncer. Los principales "blancos" de la toxicidad son órganos con células altamente proliferantes, e incluyen la médula ósea, el sistema linfático, los testículos y el tracto gastrointestinal. Las observaciones clínicas, y las reducciones leucocitarias y plaquetarias asociadas a la dosis, parecería constituir los indicadores de toxicidad más sensibles. Durante los periodos en que se interrumpe la dosificación, se observa una recuperación significativa de la mayoría de las alteraciones hematológicas, histopatológicas y de la química sanguínea. Debido a que la temozolomida, al igual que muchos otros agentes antineoplásicos, puede provocar efectos fetotóxicos, y teratogénicos, se deberán adoptar medidas para evitar que las pacientes queden embarazadas durante el tratamiento, y sólo debe considerarse su uso durante el embarazo cuando los beneficios potenciales justifiquen los posibles riesgos para el feto.

Actividad Antitumoral.

Mecanismo de acción.

La temozolomida es una prodroga del agente alquilante MTIC. Este último adiciona residuos metílicos a una serie de nucleótidos en la molécula del ADN. Entre ellos se encuentran la N-metilguanina, N-metiladenina y O-metilguanina (O6-MG). Si bien la O6-MG, sólo constituye el 5% de los acoplamientos totales formados por la temozolomida, ésta desempeña un papel fundamental en la actividad antitumoral de este agente. La incapacidad de las *enzimas reparadoras del ADN para encontrar una base complementaria para la O6-MG* da lugar a numerosas rupturas de banda que no pueden ser restauradas por las proteínas de recombinación de las células. El ADN dañado resultante no puede sostener la proliferación y replicación celular, induciendo la apoptosis.

Además del daño directo al ADN, los acoplamientos de O6-MG formados mediante la acción de la temozolomida también pueden inducir la formación de novedosos antígenos asociados al tumor.

Mecanismo de resistencia.

La O6-alquilguanina-ADN-alquiltransferasa (AGT) es una enzima citosólica y nuclear, que elimina el grupo metilo de la posición O6 de la guanina. Este paso revierte efectivamente la citotoxicidad de la temozolomida mediante el restablecimiento del ADN a su estado nativo ⁽⁸⁾. Existe una correlación directa entre los niveles de AGT celulares y la sensibilidad de las células tumorales frente al tratamiento con temozolomida. La resistencia a la temozolomida puede ser inducida mediante la transfección de los genes de la AGT humana en las células con deficiencia de esta enzima.

Actividad antitumoral de la temozolomida.

La temozolomida demostró ejercer una actividad antitumoral óptima en diversos modelos tumorales en ratones y ratas ⁽¹¹⁾. En los ratones, la temozolomida administrada por vía intraperitoneal fue activa en el tiempo de supervivencia de modelos de linfoma/leucemia y para reducir los volúmenes de tumores sólidos establecidos (sarcomas, melanomas, adenocarcinoma y carcinoma de pulmón de Lewis). En este estudio, cuando se administra en un esquema de 5 días por vía intraperitoneal, la temozolomida produjo aumentos significativos en el tiempo de supervivencia de los animales portadores de leucemia o linfoma, comparados con los animales de control sin tratar.

Se ha documentado la actividad antitumoral de la temozolomida contra líneas celulares humanas de astrocitoma, glioblastoma y melanoma. Entre un panel de líneas de células tumorales humanas, las líneas celulares de astrocitoma U373MG y glioblastoma U87MG fueron las más sensibles, seguidas por el melanoma. En un sistema de clonación tumoral en agar semisólido, la temozolomida exhibió actividad antiproliferativa contra una gran variedad de tumores humanos recolectados directamente de los pacientes. Se observó una respuesta citotóxica óptima en cáncer de mama, de ovario y de pulmón de células no pequeñas. Por otro lado, también se identificó actividad antitumoral en carcinomas de células renales, cáncer de colon, melanomas malignos y otros tumores como sarcomas. También se comprobó la sensibilidad de carcinomas pancreáticos y prostáticos, tumoraciones malignas consideradas muy resistentes a la quimioterapia convencional. Por otra parte, también alcanzaron respuestas favorables un subgrupo de tumores resistentes a DTIC, BCNU, cisplatino, doxorubicina, 5-fluorouracilo, etopósido y vinblastina. Esta evidencia indica que la temozolomida es un fármaco activo *in vitro* contra una amplia gama de tumores humanos, entre ellos, un grupo de formaciones tumorales malignas resistentes a los agentes antineoplásicos convencionales, y esta actividad se manifiesta con concentraciones clínicamente accesibles de temozolomida.

Farmacocinética en adultos.

La temozolomida se absorbe rápidamente después de la administración oral. Una vez en el torrente sanguíneo, la temozolomida experimenta una degradación química dependiente del pH, a MTIC. Las concentraciones plasmáticas después de la administración oral se correlacionarían con un modelo monocompartimental. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan de 0.33 a 2 horas después de su administración.

El fármaco posee un amplio volumen de distribución (28.30L). Las tomografías por emisión de positrones con temozolomida radiomarcada, demostraron una distribución rápida a todos los órganos extracraneanos, con una afluencia rápida, una concentración máxima aguda y una desaparición lenta. En el sistema nervioso central no se observa una concentración máxima, la desaparición es lenta y la distribución máxima es inferior que en el tejido extracraneano. En un modelo de primate no humano predictivo de la farmacocinética del LCR humano, la temozolomida administrada por vía intravenosa demostró una concentración plasmática máxima de $104 \pm 3 \text{ mM}$ a 1.5 horas y una concentración máxima en el LCR de $26 \pm \text{ mM}$ a las 2.5 horas. En los pacientes con glioma, se observó una captación significativamente mayor de temozolomida por el tumor que por el cerebro contralateral, si bien no se evidenció una diferencia en la retención. Ello sugiere que la ruptura de la barrera hematoencefálica puede facilitar una mayor acceso del fármaco a las células tumorales ⁽⁹⁾. Después de una dosis oral única de 200 mg de temozolomida C-marcada, el 36% de la droga se excreta en la orina y menos del 1% en las heces.

Dado que las preparaciones intravenosas de temozolomida demostraron ser inestables en los primeros estudios de fase I, todos los estudios ulteriores se efectuaron con preparaciones orales. Por lo tanto, se ha evaluado la influencia de los alimentos y del pH gástrico sobre la absorción de temozolomida. La administración posprandial de temozolomida trajo aparejada una leve reducción de su biodisponibilidad oral. Es improbable que la leve reducción observada en la biodisponibilidad oral de la temozolomida en presencia de alimentos revista alguna significación clínica.

Como cabría de esperar de una droga que se depura principalmente mediante mecanismos no enzimáticos, los medicamentos concomitantes generalmente no afectan la depuración de la temozolomida. Siete de ocho medicamentos estudiados (fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, dexametasona, agonistas de los receptores H₂, proclorperazina y ondansetron) no exhibieron efectos significativos sobre la depuración de temozolomida. La coadministración de ácido valproico se asoció a una disminución estadísticamente significativa, aunque clínicamente irrelevante, de 4.7% en la depuración de temozolomida.

Farmacocinética en los niños.

Se ha definido la farmacocinética de dosis múltiples de temozolomida en pacientes pediátricos entre 3 y 17 años sobre un rango posológico de 100 a 240 mg/m²/día. Por lo general, las concentraciones plasmáticas aumentaron en concordancia con la dosis, en tanto que la vida media plasmática, la depuración corporal total y el volumen de distribución resultaron independientes de la dosis. La temozolomida se absorbe rápidamente sin evidencias de acumulación. A pesar de las mayores concentraciones a dosis equivalentes a las utilizadas en los pacientes adultos, los pacientes pediátricos parecen poseer una función medular que permite una mayor exposición al fármaco antes de desarrollar toxicidad medular limitante de la dosis.

Toxicidad limitante de la dosis.

La toxicidad limitante de la dosis más frecuentemente observada en los estudios de fase I fue trombocitopenia y/o neutropenia. Se observó neutropenia/trombocitopenia 21 a 28 días después de la primera dosis de cada ciclo de 28 días, y remitió a grado 1 de mielosupresión dentro de los 7 a 14 días. En menos del 10% de los pacientes se observó mielosupresión de grado 3 ó 4. El perfil de seguridad de la temozolomida ha sido mejor definido a través de un programa clínico de adultos y niños tratados, con una diversidad de tumores sólidos, entre lo que se encuentran una gran cantidad de pacientes con gliomas y melanomas malignos metastásicos. Los efectos adversos comunicados con mayor frecuencia para la población global evaluada por la seguridad fueron: náuseas, vómitos, cefalea, fatiga y constipación. Por lo general, las náuseas y los vómitos fueron leves o moderados, y autolimitados o fácilmente controlados con antieméticos convencionales. Los efectos adversos no mostraron una relación con la edad o el sexo. En cuanto a la frecuencia e intensidad, los efectos adversos no hematológicos en los estudios comparativos de gliomas recurrentes y melanomas metastásicos fueron similares entre los distintos grupos de tratamiento, y consistieron principalmente de náuseas, vómitos, cefalea y constipación. Se produjo una mayor frecuencia de efectos adversos neurológicos en los estudios con glioma recurrente, en comparación con los estudios de melanoma metastásico, la cual era previsible. No obstante, gran parte de esta toxicidad podría atribuirse a la naturaleza y el curso de estos tumores malignos. La dosis máxima tolerada para la temozolomida es de 1,000 mg/m² administrada durante 5 días en pacientes que previamente no habían recibido tratamiento intensivo, y de 750 mg/m² para los que si habían recibido tratamiento intensivo.

La dosis recomendada de temozolomida oral para los pacientes que recibieron tratamiento previo es de 150 mg/m²/día durante 5 días, cada 28 días⁽¹⁰⁾. Si no desarrollan mielosupresión de grado 3 o 4, la dosis puede aumentarse a 200 mg/m²/día en ciclos ulteriores. A los pacientes adultos y pediátricos que no recibieron tratamiento previo intensivo, se les debe administrar dosis de temozolomida oral de 200 mg/m²/día durante 5 días cada 28 días.

Aspectos de calidad de vida en la terapia con Temozolomida.

En la evaluación de terapias para tumores malignos neurológicos, la curación no es todavía un objetivo razonable, y la reducción del tumor es frecuentemente difícil de evaluar con técnicas de radiografías o resonancia magnética. Con la necesidad de puntos específicos que definan la eficacia en términos clínicamente relevantes para los pacientes, las respuestas antitumorales y las medidas de control se han extendido para incluir el asesoramiento del efecto del tratamiento en el paciente. Estudios sugieren que los efectos relacionados con la calidad de vida en los pacientes puede proveer una información útil en la eficacia de las intervenciones terapéuticas en esta enfermedad. Para este fin, se evaluaron diferentes aspectos relacionados con la salud y calidad de vida en 525 pacientes con glioblastoma multiforme y astrocitoma anaplásico tratados con temozolomida. El método utilizado para valorar los efectos de la terapia sobre la calidad de vida fue un cuestionario de 33 preguntas de la Organización Europea para la investigación y tratamiento del cáncer, así como un cuestionario de 20 preguntas para pacientes con cáncer maligno cerebral. En el cuestionario fueron englobados rol y función social, calidad de vida global, desorden visual, disfunción motora, déficit de comunicación, entre otros. Se definió como un beneficio del tratamiento sobre una categoría de la calidad de vida a una mejoría de 10 o más puntos, respecto de los valores basales, que perduraran, como mínimo, dos ciclos de tratamiento. Un hallazgo importante fue que los pacientes con glioblastoma multiforme que recidivaron después de la quimioterapia, la administración de temozolomida logró una mejoría significativa en 5 de 7 categorías de la calidad de vida, asociadas a la salud de aquellos pacientes cuya enfermedad continuaba sin progresión a los 6 meses. Se encontró que el tratamiento con temozolomida para pacientes con glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplásico producía una mejor calidad de vida comparado con el tratamiento con otros agentes quimioterapéuticos.

Planes para el futuro.

La temozolomida es un compuesto antitumoral con 100% de biodisponibilidad oral y distribución a todos los tejidos, entre ellos, los del sistema nervioso central. Se convierte espontáneamente a su forma activa y posee un amplio espectro de actividad contra una gran variedad de tumores malignos como los gliomas de alto grado y los melanomas metastásicos, tumores que, hasta la fecha, carecen de tratamientos satisfactorios.

En la cohorte más amplia de pacientes con gliomas recurrentes de alto grado a escala mundial, la temozolomida resultó ser estadísticamente superior a la procarbazona en la supervivencia libre de progresión en pacientes con glioblastoma multiforme. Los pacientes con astrocitoma anaplásico también alcanzaron una supervivencia libre de progresión significativa cuando fueron tratados con temozolomida. La quimioterapia con temozolomida trajo aparejada una memoria o al menos no generó cambios en la calidad de vida asociada a la salud. Actualmente se están llevando a cabo una serie de estudios para evaluar la eficacia, seguridad y farmacocinética de este agente único con distintos esquemas de administración (dosis prolongadas y de dosis diarias repetidas), y en combinación con otros agentes antineoplásicos y modificadores de la respuesta biológica. Los estudios de fase II y III sugieren que la temozolomida desempeñaría un papel preponderante en la quimioterapia de los tumores que anteriormente se consideraban refractarios, como los gliomas de alto grado en adultos y niños, y el melanoma maligno metastásico ⁽¹²⁾.

Debido a sus múltiples ventajas, la temozolomida está siendo investigada en monoterapia y en combinación con agentes quimioterapéuticos y modificadores de la respuesta biológica en el tratamiento de una serie de tumores malignos. Las combinaciones en estudios clínicos incluyen temozolomida más taxanos, inhibidores de la topoisomerasa y nitrosureas. Los estudios preclínicos y los estudios de fase I sugieren que el amplio espectro de actividad de la temozolomida puede contribuir al tratamiento de un amplio rango de formaciones tumorales malignas, entre ellas, de mama, colon, testículo, pulmón, hígado, próstata, tejidos blandos y sistema linfático.

RESULTADOS.

Los pacientes estudiados contaban con el diagnóstico histopatológico de astrocitoma, de los cuales en dos de ellos era de alto grado de malignidad (astrocitoma anaplásico y glioblastoma multiforme). Los diagnósticos se corroboraron por estudio histopatológico, sin embargo en uno de ellos existieron artefactos de fijación, por lo que el diagnóstico se limitó a componente de astrocitoma. Los tumores restantes se diagnosticaron como astrocitoma de tallo de bajo grado y astrocitoma pilocítico.

El cuadro clínico inicial de los pacientes consistió en vómito, cefalea, fiebre en uno de ellos, hemiparesia en tres de ellos, crisis convulsivas tónico clónico-generalizadas, marcha atáxica e hipoacusia bilateral en una paciente, síndrome de hipertensión endocraneana en 3 pacientes.

En cuanto a la terapéutica quirúrgica:

La paciente con diagnóstico de astrocitoma anaplásico fue referida a la unidad de Pediatría del Hospital General de México ya con cirugía previa (25 junio 2001), con resección del 80% de la tumoración; asimismo la paciente con el diagnóstico de astrocitoma frontal contaba con cirugía previa (agosto del 2000) con resección del 100% de la tumoración. Al paciente con astrocitoma de grado bajo de malignidad se le realizó biopsia, al paciente con astrocitoma pilocítico biopsia por estereotaxia y descompresión del componente quístico. Finalmente a la paciente con glioblastoma multiforme se le realizó excéresis del 35% de la masa tumoral, más aspiración de quiste aracnoideo grado IV.

Todos los pacientes recibieron tratamiento para manejo de edema cerebral, consistiendo en dexametasona a .5 mg/k/dosis cada 8 horas, furosemida a 1 mg/k/dosis cada 8 horas y manitol a .5 gr/k cada 8 horas.

En cuanto a la terapéutica con quimioterapia:

Todos los pacientes recibieron por lo menos un ciclo de quimioterapia sistémica a base de carboplatino a 450 mg/m²SC por 2 días y Etopósido a 200 mg/m²SC por 3 días, a excepción de la paciente con astrocitoma de bajo grado de malignidad en localización talámica derecha, quien solo recibió Temozolomida.

La Temozolomida se administró a los 5 pacientes a dosis de 200 mg/m²SC dosis, durante 5 días por vía oral, contemplado este periodo como un ciclo, repitiendo el esquema 28 días después. La paciente con diagnóstico de astrocitoma anaplásico no toleró el primer ciclo de Temozolomida, presentando vómito importante, tolerando únicamente 1 día de dosis, siendo uno de los efectos secundarios importantes de este antitumoral, el cual fue manejado con Ondansetrón intravenoso sin obtener respuesta adecuada, por lo que fue suspendido, continuando quimioterapia intravenosa a base de carboplatino y Etopósido C.

En cuanto a la terapéutica con radioterapia:

Los pacientes con diagnóstico de astrocitoma de bajo grado de malignidad frontal y astrocitoma pilocítico recibieron 25 sesiones con radioterapia craneal a dosis de 45 CGys; la paciente con astrocitoma anaplásico recibió 25 sesiones con 4500 cGys.

Los pacientes con astrocitoma de bajo grado de malignidad en región talámica izquierda y glioblastoma multiforme no recibieron radioterapia.

El grado de respuesta a la Temozolomida se basó en el comportamiento clínico y radiológico, enfocado en el tiempo libre de progresión de la enfermedad, catalogado éste último como la ausencia, estabilidad o disminución de los signos y síntomas neurológicos, así como la no progresión del crecimiento tumoral, evidenciado por control radiológico, realizado posterior al evento quirúrgico y 1-2 meses después del mismo.

- La paciente con diagnóstico de astrocitoma anaplásico no toleró la Temozolomida, continuando con masa tumoral importante, y edema perilesional. Actualmente continúa manejo con quimioterapia convencional y sesiones de radioterapia.
- La paciente con diagnóstico de astrocitoma desconociéndose el grado de malignidad de localización frontal, recibió 4 ciclos con Temozolomida, continuando con radioterapia y quimioterapia convencional, obteniéndose adecuada respuesta clínica y radiológica; cuenta con 6 meses de periodo libre de progresión de la enfermedad hasta la fecha.

- La paciente con diagnóstico de astrocitoma de bajo grado de malignidad de localización talámica izquierda recibió 4 ciclos con Temozolomida, obteniéndose un periodo libre de progresión de la enfermedad de 5 meses hasta la fecha.
- El paciente con diagnóstico de astrocitoma Pilocítico recibió 2 ciclos con Temozolomida, más quimioterapia convencional y radioterapia, con periodo libre de progresión de la enfermedad de 3 meses hasta la fecha.
- La paciente con diagnóstico de glioblastoma multiforme recibió 3 ciclos con Temozolomida, sin embargo los controles radiológicos fueron compatibles con progresión y persistencia de masa tumoral. La paciente cursó con hipertensión endocraneana importante y enclavamiento secundario, falleciendo la paciente.

Nota: los ciclos de quimioterapia convencional con carboplatino y Etopósido C coinciden con los ciclos de Temozolomida, con la excepción ya mencionada.

En cuanto a efectos secundarios de la Temozolomida, como ya se ha mencionado, se reporta la mielosupresión leve y trombocitopenia, la cual solo fue evidente en la paciente con glioblastoma multiforme y en la paciente con astrocitoma de localización frontal (con hemoglobina y hematocrito debajo de la percentila 3 para su edad).

El vómito se reportó en forma importante en la paciente con astrocitoma anaplásico. En el resto de los pacientes solo se presentó náusea ocasional.

DISCUSIÓN.

El presente estudio dio a conocer las posibilidades y opciones terapéuticas para astrocitomas de alto y bajo grado de malignidad, utilizando la Temozolomida como agente quimioterapéutico adyuvante en combinación con tratamiento quirúrgico y radioterapia, recordando que en un paciente se empleó únicamente la Temozolomida y cirugía, obteniendo adecuada respuesta clínica y radiológica. Se obtuvo asimismo adecuada respuesta en 3 de 5 pacientes, con un periodo libre de progresión de la enfermedad en promedio de 4.6 meses. Cabe mencionar que en los 2 pacientes en quienes no se obtuvo una respuesta satisfactoria, ni clínica ni radiológica, el reporte histopatológico reveló astrocitomas de alto grado de malignidad, en una de estas pacientes glioblastoma multiforme, siendo la paciente que falleció, recordando que el pronóstico está íntimamente relacionado con la estirpe celular.

Los pacientes con adecuada respuesta recibieron mínimo 2 ciclos con Temozolomida y la estirpe celular fue de bajo grado de malignidad. Asimismo el pronóstico está determinado por el cambio en tamaño de una lesión de tomografía computada o resonancia magnética. La valoración del tamaño de la masa tumoral, basado en las características más sobresalientes del tumor no es fácil. Los bordes de mayor intensidad de un glioma con alto grado de malignidad se componen de formas complejas con aparentes proyecciones que resultan indistinguibles.

FUTURAS DIRECCIONES.

La falta de efectivos tratamientos curativos para la mayoría de los gliomas con alto grado de malignidad ha sido objeto para el desarrollo de nuevas opciones terapéuticas. En años recientes, el desarrollo de técnicas de biología molecular ha permitido la caracterización molecular de los gliomas con alto grado de malignidad. Existe la esperanza de que en un futuro la caracterización molecular y genética de los gliomas permitan utilizar tratamientos individualizados, dependiendo de la genética tumoral, así como de factores como angiogénesis, inmunoterapia y quimioterapia⁽¹²⁾.

Agentes quimioterapéuticos.

El desarrollo de pequeñas moléculas que marcan señales en el ciclo celular abre nuevas direcciones para el tratamiento de gliomas con alto grado de malignidad.

Las Tirosina-quinasas juegan un papel importante en la patogénesis de los gliomas malignos. Por ejemplo, el receptor del factor de crecimiento epidérmico, un oncogen amplificado aproximadamente en 50% de los glioblastomas, tiene actividad de la tirosin-quinasa. Asimismo las proteasas ya comentadas en apartados anteriores, secretadas por el tumor juegan un papel muy importante al invadir la matriz circundante de tejido cerebral y son responsables de la invasión tumoral (metaloproteinasas) en donde se están desarrollando inhibidores de estas proteasas como la Quinazolina, Marimastat (inhiben las células de adhesión del glioblastoma, así como la activación e inducen la apoptosis in vivo). Otra sustancia que se encuentra en fase III de estudio es la O6-benzylguanina más nitrosureas, en donde se inhibe la O6-alquilguanina-DNA alquiltransferasa (AGT), una proteína reparadora que se relaciona con la resistencia de las células tumorales a las nitrosureas y agentes alquilantes.

Finalmente el rol de nuevos agentes que incrementan la permeabilidad de la barrera hemato-encefálica para agentes quimioterapéuticos hidrofílicos está bajo investigación, como la Bradiquinina, la cual ha sido administrada intravenosa o intraarterial en combinación con carboplatino.

Inhibición de Angiogénesis.

Los tumores gliales son característicamente hipervasculares, con gran proliferación endotelial, una característica reconocida en estudios patológicos de gliomas con alto grado de malignidad. Esta neovascularización típicamente produce un patrón de distribución capilar que recuerda al glomérulo renal.

El crecimiento agresivo local del tumor es facilitado por una intensa angiogénesis, lo que se relaciona con el incremento en el grado de malignidad y con pobre pronóstico. Una serie de factores se han implicado en la angiogénesis del glioma incluyendo al factor de crecimiento endotelial, factor de crecimiento fibroblástico, factor de crecimiento epidérmico, y factor derivado de crecimiento plaquetario.

La terapia anti-angiogénesis para tumores cerebrales ofrece ventajas adicionales, así como limitaciones significativas que no se encuentran en neoplasias extracraneales. La ventaja principal es que los gliomas generalmente no metastatizan. La terapia local podría ser teóricamente efectiva. La terapia anti-angiogénesis debe ser lo menos tóxica posible para el cerebro circundante. Asimismo, con los estudios modernos de imagenología, el crecimiento tumoral y la respuesta al tratamiento puede ser seguida sin invasión alguna.

Agentes con potencial anti-angiogénesis, que están actualmente en estudio incluyen al SU 101, que bloquea la función angiogénica del factor de crecimiento plaquetario, así como del factor de crecimiento endotelial, inhibiendo al receptor de tirosina-quinasa.

Terapia Génica.

Debido a que la recurrencia intracraneana más que las metástasis sistémicas caracterizan el patrón de recaída en los gliomas y tumores cerebrales, la terapia génica se ha convertido en primordial para estas enfermedades. La investigación de terapia génica ha abarcado los vectores retrovirales, virus herpes, adenovirus, en orden para mejorar la velocidad de transducción genética y eliminar la posibilidad de neurotoxicidad. Los pacientes han sido tratados con inyecciones intratumorales por estereotaxia de fibroblastos que producen vectores retrovirales que entregan la codificación del gen para la enzima Timidina-quinasa, con subsecuente tratamiento con ganciclovir. El objetivo es promover la muerte celular tumoral alterando los mecanismos intrínsecos celulares para la supervivencia de las mismas. Estos estudios se encuentran en fase I de experimentación.

Inmunoterapia.

La especificidad de la respuesta inmune contra los gliomas no está del todo comprendida. Sin embargo más información se ha obtenido acerca del rol de las citocinas inmunosupresoras como la TGF-B2 o la Interleucina 10 (IL-10), que continúan ser acercamientos terapéuticos útiles relacionados con el posterior desarrollo de técnicas eficientes de transferencia génica. El último acercamiento se basa en la observación de que el 60-80% de los gliomas con alto grado de malignidad expresan el receptor para Interleucina 4 (IL-4), comparado con la no expresión del mismo en el cerebro normal, lo que otorgaría el potencial de inmunotoxinas.

Ensayos clínicos y puntos finales en el Glioma maligno.

Aunque la oncología ha ideado varias medidas de terapia efectiva, el diseño y evaluación de ensayos clínicos para terapia de gliomas malignos, esta presenta varias dificultades. Estas incluyen la comparabilidad del diseño de estudio, la estadificación del paciente, la clasificación del tipo de tumor y el pronóstico según la respuesta del paciente. Asimismo, estos tumores y su tratamiento tienen profundos efectos en la calidad de vida del paciente. Consecuentemente, las consideraciones en cuanto a la calidad de vida del paciente son un factor importante en el diseño del estudio. Estos aspectos tienen como objetivo facilitar la interpretación de estudios actuales y futuros para las opciones de tratamiento en pacientes con gliomas malignos.

Desde el advenimiento de la radioterapia fraccionada y el uso de quimioterapia en los años 70's, el pronóstico de los pacientes con glioma maligno no ha cambiado substancialmente. Esto puede ser explicado en parte por la pobre eficacia de los tratamientos probados, pero también debido a inadecuados métodos de asesoramiento que fracasan en distinguir los tratamientos prometedores de los tratamientos inefectivos. Un consenso con evaluación apropiada, confiable y discriminativa debe ser desarrollado. Estos métodos ayudaría al clínico a descartar tratamientos no efectivos sin el riesgo de omitir tratamientos efectivos e identificar nuevas opciones terapéuticas que permitirían reales avances en el tratamiento de gliomas malignos.

Evaluación de puntos finales.

Respuesta.

El primer punto final de la eficacia con quimioterapia utilizada en estudios fase II en pacientes con glioma maligno es la respuesta al tratamiento. Esta está determinada por el cambio en tamaño de una lesión de tomografía computada o resonancia magnética, utilizando un criterio de respuesta desarrollado para la evaluación en agentes con malignidad sistémica. Sin embargo, los criterios para evaluar la respuesta al tratamiento deben basarse en criterios unificados para realizar una valoración lo más cercana a la realidad.

La valoración del tamaño de la masa tumoral, basado en las características mas sobresalientes del tumor no es fácil. Los bordes de mayor intensidad de un glioma con alto grado de malignidad se componen de formas complejas con aparentes proyecciones que resultan indistinguibles. Las variaciones en la técnica de imagen tienen una mayor influencia en la interpretación de imágenes.

El tiempo en que se toma la imagen posterior a la inyección del contraste y la alteración en el plano de la imagen alteran el tamaño aparente de la lesión, tanto en la tomografía computada como en la resonancia magnética. La cirugía, corticoesteroides y excesivas dosis de radiación afectan la región de reforzamiento. La intervención quirúrgica produce una respuesta local con reforzamiento del margen de resección. Mientras que una masa sólida residual puede ser distinguida de una discreta capa de artefacto por resección postquirúrgica, esto no es siempre posible, particularmente después de un intento de excisión quirúrgica radical. Subsecuentemente una reducción en el tamaño de la lesión puede representar una resolución espontánea de un cambio postoperatorio y usualmente no puede ser distinguido de una respuesta tumoral a tratamiento sistémico. Los corticoesteroides pueden causar una aparente reducción en el tamaño de un tumor.

Un aparente incremento en el tamaño de una lesión tumoral interpretada como una progresión tumoral debe ser interpretada con suma cautela. Una reacción postradiación, lo cual frecuentemente coincide con somnolencia, puede dar lugar a un mayor efecto de masa y ocasionalmente un aparente crecimiento de la masa tumoral. Las dosis excesivas de radiación están asociadas con el desarrollo de necrosis, en donde en la tomografía y resonancia magnética convencional no es posible distinguirla de progresión tumoral.

Todo este proceso en cuanto a la valoración de una anomalía en el reforzamiento o tamaño de una masa tumoral tiene elementos subjetivos y está importantemente afectada por la variación inter observadores.

Nuevas modalidades en imágenes como la tomografía por emisión de positrones utilizando fluorodeoxiglucosa y metionina, talium y tecnecio proveen información sobre la actividad tumoral y son estudios prometedores para la evaluación de respuestas tumorales.

Función neurológica.

El propósito de la terapia en pacientes con glioma maligno es la prolongación de sobrevida y el mejoramiento o mantenimiento de una buena calidad de vida y función neurológica. El asesoramiento de la calidad de vida es un importante componente de todos los estudios de nuevos tratamientos, particularmente siendo una medida objetiva en la toxicidad del tratamiento.

La medida más directa del efecto de un tumor cerebral es el deterioro neurológico. El examen neurológico convencional depende del observador y es difícil de estandarizar, por lo que se han llevado a cabo exámenes objetivos para valorar el deterioro en los pacientes como la realización de cuestionarios que se enfocan a la calidad de vida de los pacientes, basados en escalas de evaluación. Existe asimismo la escala de Karnofsky que evalúa una escala de ejecución, con pronóstico significativo, aunque también se relaciona con variación intraobservadores. En la mayoría de los pacientes, la comunicación y la función cognitiva deben ser los puntos de mayor importancia, afectados por enfermedades neurológicas que requieren asesoramiento de lenguaje y pruebas de función cognitiva.

Sobrevida libre de enfermedad.

El control tumoral, una medida pronóstica comúnmente utilizada en estudios de terapia experimental, es definida como sobrevida libre de progresión y es equivalente en términos experimentales al retardo en el crecimiento tumoral. Este mide un solo episodio de tratamiento. La sobrevida libre de progresión tumoral es medida desde la fecha en que se instauró el tratamiento hasta la fecha en que ocurre progresión, y requiere estudios de imagen en forma regular a intervalos predefinidos.

La definición usual de la progresión tumoral en imagen es un incremento del más del 25% en el tamaño de la masa tumoral en relación con imágenes previas. Una apropiada medida, pero potencialmente menos directa de la actividad tumoral que puede ser utilizada como parte del periodo libre de progresión es el estatus neurológico de deterioro funcional. Mientras que puede preceder a la evidencia radiológica de progresión tumoral, puede ser confundida por otros eventos que causan deterioro neurológico. Estos eventos incluyen episodios vasculares no relacionados con la progresión tumoral, deterioro neurológico asociado con una epilepsia mal controlada o necrosis de tejido cerebral por radiación.

Sobrevida.

La sobrevida es el punto más difícil para el asesoramiento de eficacia en la terapia experimental. Se mide desde la fecha del inicio de la terapia experimental.

Factores pronósticos.

El mayor determinante de pronóstico en ensayos clínicos de glioma maligno es la selección de los pacientes. Al momento del diagnóstico, los factores pronósticos más importantes son la edad, estatus de ejecución y la histología del tumor. Las variables dependientes de tratamiento probadas en estudios randomizados con significado pronóstico son la terapia con radiación y la dosis de radiación, así como la extensión de la resección tumoral. Es importante la selección de pacientes para estudios de glioma maligno, ya que con factores de buen pronóstico, se logra una mayor supervivencia, que permitan valorar el efecto de la terapia estudiada.

En cuanto a la histología, se sabe que esta es un determinante para la sobrevida, teniendo el astrocitoma anaplásico y el glioblastoma multiforme. Los pacientes con glioblastoma multiforme son en promedio 10 años más viejos que los pacientes con astrocitoma anaplásico, por lo que aquí se combinan factor edad e histología tumoral. Existe una variación interobservadores en la interpretación de la histología del glioma, la cual es considerable. Esto se relaciona con las excisiones tumorales, ya que la examinación de especímenes tumorales más grandes permite la detección de mas elementos malignos, no observados en la biopsia. Este fenómeno explica los diferentes pronósticos en ensayos de glioma maligno que son llevados a cabo por diferentes instituciones y grupos de investigación.

La sobrevida media de individuos en grupos de análisis va de 5 meses a 5 años.

Dentro de los ensayos clínicos se puede concluir que se necesita definir un diseño adecuado de estudio para gliomas malignos que permita encontrar nuevos tratamientos efectivos y descartar terapias no efectivas que alteran la calidad de vida de los pacientes.

CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON GLIOMA MALIGNO.

Muy poco es conocido acerca de los efectos que estos tumores tienen en la calidad de vida de los pacientes. Las significativas debilidades físicas y cognitivas que acompañan a estos tumores hacen que los pacientes con tumores cerebrales sean únicos. Las incapacidades sociales y cognitivas que ellos experimentan son similares a aquellos pacientes con desórdenes neurodegenerativos, lo que ocasiona un descenso importante, rápido y significativo en la función social y cognitiva.

El tratamiento de los tumores cerebrales presenta retos únicos debido a la localización de estos tumores en áreas vitales del sistema nervioso central y su pobre respuesta a tratamientos actuales. La elección de un tratamiento siempre mantiene una consideración del riesgo asociado con la extensión de sobrevivida a pesar del efecto significativo que el tumor y el tratamiento puedan tener en la función y cognición del paciente.

Calidad de vida es un concepto multifacético que involucra aspectos físicos, sociales y psicológicos de la vida de una persona y la influencia de la enfermedad y los síntomas relacionados con el tratamiento.

La calidad de vida se define como “un estado de bienestar”, el cual tiene dos componentes: 1) los elementos físicos, psicológicos y sociales que intervienen en el desarrollo de las actividades diarias y 2) la satisfacción del paciente con los niveles de funcionalidad y el control de los síntomas relacionados con la enfermedad y el tratamiento ⁽¹⁴⁾.

Impacto de tumores cerebrales en la función neurocognitiva y neurológica.

Antes del tratamiento, el deterioro neurocognitivo en pacientes con tumores cerebrales se relaciona con el sitio de la lesión. La evaluación del paciente debe ser llevada a cabo con el conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad, las áreas anatómicas del cerebro involucradas y los efectos del tratamiento.

Las manifestaciones deben ser divididas en lobulares, hemisféricas o generalizadas. Posterior al tratamiento, los déficits neurocognitivos pueden ser multifactoriales en naturaleza y reflejar los efectos de la distribución anatómica tumoral, intervención neuroquirúrgica, y las alteraciones neurológicas secundarias a la quimioterapia y radiación. Todos estos factores afectan la calidad de vida.

Herramientas para valorar calidad de vida en pacientes con tumores cerebrales.

Escala de Karnofsky.

Es una escala de ejecución sobre 100 puntos de acuerdo a la capacidad de ejecución física del paciente.

Los valores van de 0 (muerto) a 100 (actividad normal, no deterioro).

Los pacientes con puntaje mayor o igual a 80 pueden participar en actividades diarias normalmente pero pueden mostrar signos de su enfermedad; los pacientes con puntuación menor a 80 son incapaces de trabajar y son incapaces de participar en su autocuidado.

Este método utilizado en forma aislada no refleja adecuadamente los efectos del tumor y el tratamiento sobre la calidad de vida del paciente.

Cuestionario de calidad de vida-30 de la organización Europea para investigación y tratamiento de cáncer.

Este cuestionario de 30 preguntas, incorpora cinco escalas funcionales (físicas, cognitivas, emocionales, sociales, papel en la sociedad), tres escalas de síntomas (fatiga, dolor y náusea/vómito), y seis puntos (disnea, insomnio, anorexia, constipación, diarrea e impacto económico). Los términos a evaluar son pequeños, moderados o grandes cambios en calidad de vida. Se ha utilizado en ensayos clínicos de terapia antineoplásica (¹⁴).

Existen otras evaluaciones como la escala psicológica, en donde ya se involucran aspectos familiares, domésticos, sexuales; otra evaluación es el índice de vida funcional, calidad de vida en tumores cerebrales en donde evalúa también cefalea, convulsiones, pérdida de pelo, debilidad de extremidades y control de esfínteres.

TIPO HISTOLÓGICO REPORTADO Y REGIÓN ANATÓMICA DEL TUMOR

TIPO HISTOLÓGICO	REGION ANATOMICA
ASTROCITOMA ANAPLÁSICO	TÉMPORO-PARIETAL IZQUIERDO REGIÓN HEMISFÉRICA
ASTROCITOMA	LÓBULO FRONTAL
ASTROCITOMA DE BAJO GRADO DE MALIGNIDAD	INFRATENTORIAL TALÁMICO Y EN TALLO IZQUIERDO
ASTROCITOMA PILOCÍTICO	INFRATENTORIAL TALÁMICO DERECHO
GLIOBLASTOMA MULTIFORME +QUISTE ARACNOIDEO GRADO IV	EN NÚCLEOS DE LA BASE DERECHOS QUISTE EN REGIÓN PARIETO-TEMPORAL

RELACIÓN DE TUMOR REPORTADO Y CUADRO CLÍNICO PRESENTADO

ASTROCITOMA ANAPLASICO	VOMITO FIEBRE CEFALEA HEMIPAREZIA DERECHA
ASTROCITOMA FRONTAL DE BAJO GRADO DE MALIGNIDAD	VOMITO CEFALEA FRONTAL SOMNOLENCIA
ASTROCITOMA DE BAJO GRADO DE MALIGNIDAD TALAMICO IZQUIERDO Y EN TALLO	CRISIS CONVULSIVAS TÓNICO-CLÓNICO GENERALIZADAS HIPOACUSIA BILATERAL
ASTROCITOMA PILOCITICO	HEMIPAREZIA IZQUIERDA
GLIOBLASTOMA MULTIFORME	CEFALEA VOMITO MARCHA ATAXICA HEMIPAREZIA IZQUIERDA

TRATAMIENTO APLICADO EN CADA PACIENTE

TIPO HISTOLOGICO	CIRUGIA	QUIMIOTERAPIA	TEMOZOLOMIDA	RADIOTERAPIA
Astrocitoma Anaplásico	Excéresis del 80%	Carboplatino + Vepesid por 2 ciclos	No lo toleró	25 sesiones
Astrocitoma de bajo grado de malignidad	Excéresis del 100%	Carboplatino + Vepesid por 4 ciclos	4 ciclos	25 sesiones + 15 sesiones extras
Astrocitoma de bajo grado de malignidad	Excéresis del 100%	No	4 ciclos	No
Astrocitoma Pilocítico	Descompresión de componente quístico	Carboplatino + Vepesid por 2 ciclos	1 ciclo	25 sesiones
Glioblastoma multiforme	Excéresis del 35%	Carboplatino + Vepesid 1 ciclo	3 ciclos	No

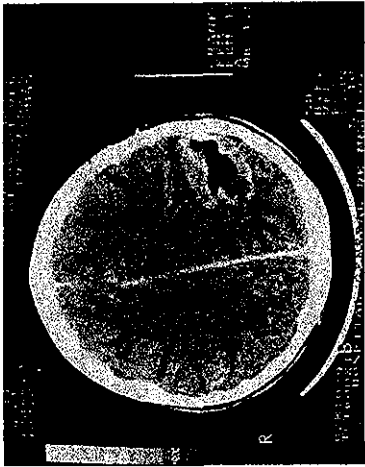
CICLOS DE TEMOZOLOMIDA

<i>Tipo Histológico</i>	<i>Número de Ciclos</i>
Astrocitoma Anaplásico	0 *
Astrocitoma (frontal)	4
Astrocitoma de bajo grado de malignidad	4
Astrocitoma Pilocítico	2
Glioblastoma multiforme	3

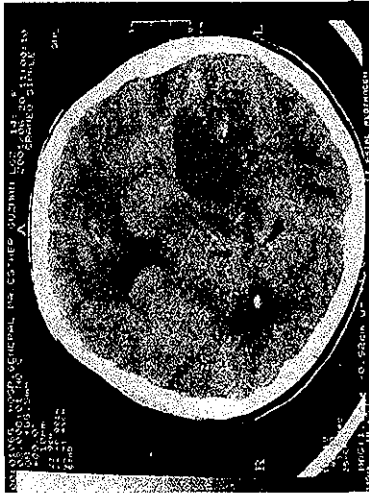
- Toleró solo 2 dosis por vómito incoercible.

PERIODO LIBRE DE PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD

Astrocitoma Anaplásico	3 meses asintomática sin evidencia de crecimiento tumoral
Astrocitoma (frontal)	6 meses
Astrocitoma de bajo grado de malignidad	5 meses
Astrocitoma Pilocítico	3 meses
Glioblastoma multiforme	Fallecida



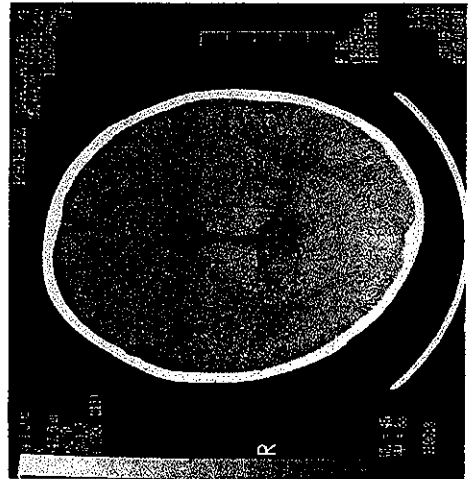
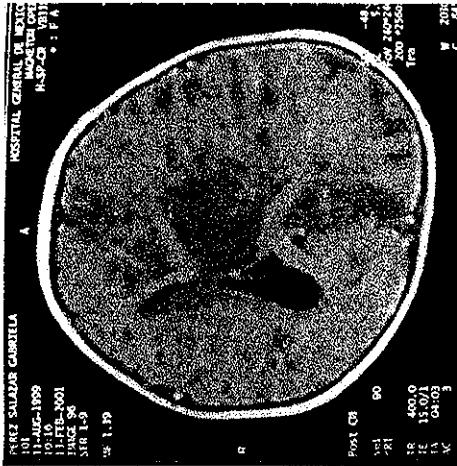
Astrocitoma anaplásico
previo a quimioterapia.



Astrocitoma anaplásico
posterior a quimioterapia.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Astrocitoma de bajo grado
de malignidad previo a
quimioterapia y cirugía.

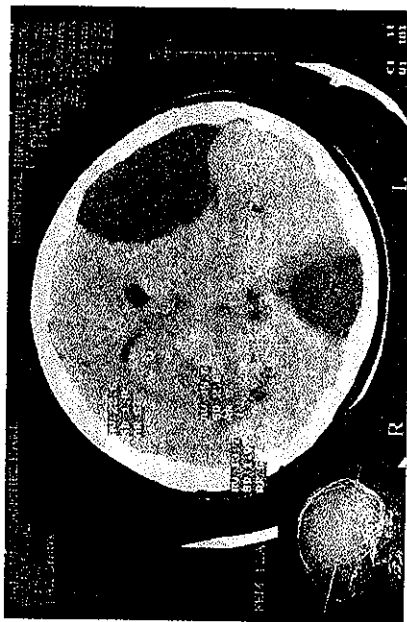


TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Glioblastoma Multiforme
con quiste aracnoideo grado
IV previo a quimioterapia y
cirugía.



Glioblastoma Multiforme
posterior a quimioterapia y
cirugía.



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CONCLUSIONES.

Es evidente que nos encontramos frente a una patología de gran impacto en el ámbito químico y psicológico del paciente, que rompe de manera importante el equilibrio en la perspectiva y autoimagen del paciente, así mismo con su núcleo familiar, siendo esta neoplasia la segunda más frecuente en la edad pediátrica, después de las leucemias, por lo que es imperativo que el pediatra identifique los grupos de riesgo, basándose en hechos clínicos y radiológicos, para que así mejoren las perspectivas en el pronóstico, el cual como se ha mencionado, depende de más factores inherentes como el diagnóstico temprano, en donde el objetivo estará basado en proporcionar al paciente una buena calidad de vida libre de progresión de la enfermedad, objetivo que se persigue con este antitumoral alquilante, sin olvidar que forma parte de un tratamiento integral multidisciplinario y que en conjunto es como se visualizarán los resultados esperados, ante una neoplasia sumamente desgarradora para el paciente pediátrico y su entorno familiar.

BIBLIOGRAFÍA.

- 1) Sierrasesúmaga L., Vanaclocha V.: Tumores de sistema nervioso central. *Oncología pediátrica*.
- 2) Galanis E., Buckner J.: Chemotherapy for high grade gliomas; *British Journal of Cancer*; 82:1371-80, 2000.
- 3) Prados M., Levin V.: Biology and treatment of malignant glioma; *Seminars in Oncology*; 27:1-10, 2000.
- 4) McLendon R.E., Bentley R. C.: Malignant supratentorial glial neuronal neoplasms: *Arch Pathol Lab Med*; 121:485-92, 1997.
- 5) Brada M., W.K. A. Y.; Clinical trial and end points in malignant glioma: need for effective trial design strategy; *Seminars in Oncology*; 27:20-26, 2000.
- 6) O Reilly S. M., Newlands E. S., Glaser M. G.: Temozolomide: a new oral cytotoxic chemotherapeutic agent with promising activity against primary brain tumours; *Eur J. Cancer*; 29A:940-42, 1993.
- 7) Yung W. K.: Temozolomide in malignant gliomas; *Seminars in Oncology*; 27:27-34, 2000.
- 8) Bacr J. C., Freeman A. A.: Depletion of O6-alkylguanine- DNA alkyltransferasa correlates with potentiation of Temozolomide and CCNU toxicity in human tumour cells: *Br J. Cancer*; 67:1299-1302, 1993.
- 9) Brock C. S., Matthews JC.: In vivo demonstration of C-Temozolomide uptake by human recurrent high grade astrocytomas; *British Journal of Cancer*; 75:1226-45, 1997.

- 10)Batchelov T.: Temozolomide for malignant brain tumours; The Lancet; 355:115, 2000.
- 11)Waud W. R., Koutsoukos A. D., Rubinstein L. V.: Clinical antitumor activity of Temozolomide in mice; Cancer Research 3799:3793-99, 1994..
- 12)Prados M. : Future directions in the treatment of malignant gliomas with Temozolomide: Seminars in Oncology; 27:41-46, 2000.
- 13)Brock C. S, Young H.: Early evaluation of tumor metabolic response using Fluorodeoxyglucose and positron emission tomography; a pilot study following phase II chemotherapy schedule for temozolomide in recurrent high-grade gliomas; British Journal of Cancer; 82:608-615, 2000.
- 14)Gilbert M., Armstrong T., Meyers C.: Issues in assessing and interpreting quality of life in patients with malignant glioma; Seminars in Oncology; 27:20-26, 2000.
- 15)NG, H., MD, Path. F. R.: Primary leptomeningeal astrocytoma; J. Neurosurg; 88:586-89, 1998.
- 16)Friedman H. S.: Temozolomide in early stages of newly diagnosed malignant glioma and neoplastic meningitis; Seminars in Oncology; 27:35-40, 2000.
- 17)Davis G. A., M.B.B.S., Fabinyi G., F.R.A.C.S.: Concurrent adjacent meningioma and astrocytoma: report of 3 cases and review of literature; Neurosurgery; 36:599-605, 1995.
- 18)Newlands E. S., Blackledge G.R.P.: Phase I trial of Temozolomide; Br. J. Cancer; 65:287-91, 1992.
- 19)Tentori L., Graziani G., Gilberti S.: Triazene compounds induce apoptosis in O6-alkylguanine- DNA alkyltransferase deficient leukemia cell lines; Leukemia; 9:1888-95, 1995.