

11232



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

299979

ASTROCITOMAS CEREBRALES.  
EXPERIENCIA EN LA UNIDAD DE NEUROLOGIA Y  
NEUROCIRUGIA DEL HOSPITAL GENERAL  
DE MEXICO OD  
ENERO DE 1990 A DICIEMBRE DEL 2000

SECRETARIA DE SALUD  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO  
ORGANISMO DESCENTRALIZADO

## T E S I S

QUE PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN  
NEUROCIRUGIA  
P R E S E N T A :

DR. DOMINGO STEFANONI GALEAZZI



DIRECCION DE ENSEANZA

TUTOR DE TESIS: DR. FRANCISCO RAMOS SANDOVAL



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



HOSPITAL GENERAL DE MEXICO S.A.

MEXICO, D. F.

2001



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D.

SERVICIO DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA

DR. FRANCISCO VELASCO CAMPOS  
JEFE DE LA UNIDAD DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA

---

DR. JOSE DE JESÚS GUTIERREZ CABRERA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO EN LA ESPECIALIDAD  
DE NEUROCIRUGÍA HGM. UNAM

---

DR. FRANCISCO RAMOS SANDOVAL  
JEFE DE UNIDAD Y QUIRÓFANO HGM OD  
TUTOR DE TESIS

---

**Nadie puede ser coronado si antes no ha vencido;  
nadie puede vencer si antes no ha luchado  
S. Ambrosio**

## DEDICATORIAS

A Dios por ser

A Charo  
mi amada esposa,  
que siempre ha estado allí, a mi lado,  
apoyándome y amándome.

A Mis Tesoros  
*Carlo, Jimena y Gianfranco*  
A los cuales descubrí durante la residencia,  
son el regalo más grande que Dios me ha dado.

## AGRADECIMIENTOS

A mis padres por su amor, ejemplo y apoyo.

A mis hermanos: Mary Carmen, Claudia y Jorge, por estar allí, siempre.

A mis amigos y compañeros: Javier, Sergio, Carlos, Marcelino, Pepe, Phillippe, Enrique, Mauro, Alberto, Aldo, Luis, Miguel Ángel, Gerson, Sócrates, Giovanni, Blanca, Poncho, André, Carlos, Óscar y Julián, por su amistad, comprensión y ayuda en todo momento.

En especial a un amigo, que vivirá siempre en mi recuerdo: Victor Rey Palomares (1999)

A mis Maestros: Por su paciencia, ejemplo, conocimiento y experiencia, con lo cual han ayudado a forjar en mí a un neurocirujano, en especial al Dr Ramos, Dr Gutiérrez y Dr Martínez Robles.

Con mucho cariño al personal de enfermería, las cuales se entregan a su vocación día a día en cuerpo y alma, y que brindan lo mejor de ellas a sus pacientes

Por último a todas esas personas que llamamos pacientes, los cuales me han enseñado el camino para llegar a ser médico. A ellas me debo y por ellas soy

# ÍNDICE

Resumen	7
Introducción	8
Definición e Histología	8
Clasificación	8
Epidemiología	11
Biología Molecular	12
Genes Oncosupresores	14
Protooncogenes y Oncogenes	15
Cuadro Clínico	16
Radiología	18
Tratamiento	23
Quirúrgico	23
Biopsia por Estereotaxia y Radioterapia	25
Quimioterapia y Braquiterapia	26
Nuevas Bioterapias	28
Antiangiogénesis	28
Inmunoterapia	30
Geneterapia	33
Justificación	35
Hipótesis	35
Objetivo General y Específicos	35
Diseño y Duración	36
Material y Pacientes	36
Criterios de Inclusión y Exclusión	36
Aspectos Éticos	37
Análisis Estadístico y Expectativas	37
Recursos disponibles y por solicitar	38
Resultados	39
Discusión	42
Conclusiones	45
Anexo 1, 2, 3	46
Gráficas	49
Bibliografía	60

## RESUMEN

Los astrocitomas cerebrales son los tumores primarios del sistema nervioso central más frecuentes. Se desconoce actualmente la incidencia de estos tumores en el servicio de neurocirugía del Hospital General de México.

Se revisaron los expedientes clínicos a partir de enero de 1990 a diciembre del 2000, en donde el total de ingresos en la unidad fue de 6968 pacientes de los cuales 252 contaron con el diagnóstico de astrocitoma cerebral, en presente estudio se incluyeron 165 pacientes ya que el resto, 87 pacientes no llenaron los criterios de inclusión principalmente el no tener completo el expediente clínico.

De los 165 pacientes con astrocitomas, 100 fueron hombres y 65 mujeres. La variedad histológica más frecuente fueron los astrocitomas anaplásicos con 66 casos (40%), los astrocitomas fibrilares en segundo lugar con 52 casos (31.5%), siguió el GBM con 30 casos (18.2%) y por último los astrocitomas pilocítico, protoplásmico y subependimario con el 7.3%, 1.8% y 1.2% respectivamente.

La principal sintomatología en estos tumores fue la cefalalgia en el 72.1%, las crisis convulsivas se presentaron en el 27.8% de los pacientes.

A su ingreso los pacientes presentaron una calificación en la escala de Karnofsky menor de 70 así como a su egreso.

El tratamiento consistió en cirugía ya sea resección total o parcial, biopsia abierta o cerrada (por estereotaxia) y en la mayoría de los casos se dio terapia adyuvante que consistió en radioterapia en 108 pacientes y quimioterapia en 5.



La sobrevida en general fue menor a lo reportado en la literatura.

Se propone un algoritmo de tratamiento para este tipo de neoplasias, aunque aún el tratamiento ideal para este tipo de patología, no existe.

## INTRODUCCIÓN

### Definición e Histología

Los gliomas son los tumores primarios del sistema nervioso central (SNC) más frecuentes<sup>(17,20,25,30)</sup>, estos se dividen en tres tipos : astrocitomas, ependimomas y oligodendrogliomas <sup>(17,20)</sup>.

Los astrocitomas derivan de los astrocitos, dichas células cumplen con las siguientes funciones:

1. De sostén para las células y fibras nerviosas
  2. En el embrión sirven como andamiaje para la migración de células inmaduras
  3. Son aisladores eléctricos entre las neuronas
  4. Absorben GABA y ácido glutámico por lo tanto limitan la influencia de neurotransmisores
  5. Almacenan glucógeno en su citoplasma
  6. Captan y estabilizan las concentraciones extracelulares de K<sup>+</sup>
  7. Proliferan en la respuesta a muchas lesiones del SNC, forman la gliosis
  8. Fagocitos en las terminaciones nerviosas
  9. Producen sustancias que tienen influencia trófica sobre neuronas vecinas
- 40

## CLASIFICACIÓN

La clasificación de los astrocitomas se basa primariamente en las características

La sobrevida en general fue menor a lo reportado en la literatura.

Se propone un algoritmo de tratamiento para este tipo de neoplasias, aunque aún el tratamiento ideal para este tipo de patología, no existe.

## INTRODUCCIÓN

### Definición e Histología

Los gliomas son los tumores primarios del sistema nervioso central (SNC) más frecuentes(17,20,25,30), estos se dividen en tres tipos : astrocitomas, ependimomas y oligodendrogliomas (17,20).

Los astrocitomas derivan de los astrocitos, dichas células cumplen con las siguientes funciones:

1. De sostén para las células y fibras nerviosas
2. En el embrión sirven como andamiaje para la migración de células inmaduras
3. Son aisladores eléctricos entre las neuronas
4. Absorben GABA y ácido glutámico por lo tanto limitan la influencia de neurotransmisores
5. Almacenan glucógeno en su citoplasma
6. Captan y estabilizan las concentraciones extracelulares de  $K^+$
7. Proliferan en la respuesta a muchas lesiones del SNC, forman la gliosis
8. Fagocitos en las terminaciones nerviosas
9. Producen sustancias que tienen influencia trófica sobre neuronas vecinas

40

## CLASIFICACIÓN

La clasificación de los astrocitomas se basa primariamente en las características

La sobrevida en general fue menor a lo reportado en la literatura.

Se propone un algoritmo de tratamiento para este tipo de neoplasias, aunque aún el tratamiento ideal para este tipo de patología, no existe.

## INTRODUCCIÓN

### Definición e Histología

Los gliomas son los tumores primarios del sistema nervioso central (SNC) más frecuentes(17,20,25,30), estos se dividen en tres tipos : astrocitomas, ependimomas y oligodendrogliomas (17,20).

Los astrocitomas derivan de los astrocitos, dichas células cumplen con las siguientes funciones:

1. De sostén para las células y fibras nerviosas
  2. En el embrión sirven como andamiaje para la migración de células inmaduras
  3. Son aisladores eléctricos entre las neuronas
  4. Absorben GABA y ácido glutámico por lo tanto limitan la influencia de neurotransmisores
  5. Almacenan glucógeno en su citoplasma
  6. Captan y estabilizan las concentraciones extracelulares de  $K^+$
  7. Proliferan en la respuesta a muchas lesiones del SNC, forman la gliosis
  8. Fagocitos en las terminaciones nerviosas
  9. Producen sustancias que tienen influencia trófica sobre neuronas vecinas
- 40

## CLASIFICACIÓN

La clasificación de los astrocitomas se basa primariamente en las características

histológicas. Los esquemas de clasificación histológica están diseñados en identificar grupos de pacientes con diferentes pronósticos y estos tienen un significativo efecto en las decisiones terapéuticas(17,22,25,41,46,47). En1988 surge el sistema de gradación Daumas-Duport (28) el cual es un sistema de clasificación tomando en cuenta criterios histológicos del tumor que incluyen celularidad, presencia de células gigantes, anaplasia, mitosis, proliferación vascular con o sin proliferación endotelial, necrosis y pseudoempalizadas, esto ha tratado de dar un pronóstico (TABLA 1.1 y 1.2) pero este sistema representa problemas de reproducibilidad y no se han correlacionado el comportamiento clínico de los astrocitomas pilocíticos y microquísticos cerebelosos con el grado en la clasificación Daumas-Duport (28,46,47).

**TABLA 1.1 Sobrevida para Astrocitomas**

Grado	
I	8-10 años
II	7-8 años
III	= 2 años
IV	< 1 año

**TABLA 1.2 Grados Daumas-Duport**

Grado	# Criterio
I	0
II	1
III	2
IV	3 o 4

La gradación de los astrocitomas es controversial, algunos puntos especiales son:

- a) Error de muestra: Puede tener diferentes grados de malignidad en diferentes áreas.
- b) Desdiferenciación: Los tumores tienden a progresar en malignidad en años o meses.
- c) Topografía: La localización tumoral tiene efectos en el comportamiento clínicos y esto no se toma en cuenta en la mayoría de los sistemas de gradación.

Las gradaciones histopatológicas y clasificación de los astrocitomas han sido diversas como

se muestra en las siguientes tablas:

**TABLA 2. Clasificación de Astrocitomas y Sistemas de Gradación**

Bailey & Cushing (1926)	Kernohan et al. (1949)	Ringertz (1950)	Modificada de Ringertz*	St Anne-Mayo (1988)	Univ California, Sn Fco	OMS (1993)
Astrocitoma	Astrocitoma Gdo 1	Astrocitoma	Astrocitoma	Astrocitoma Gdo 1	Astrocitoma medianamente anaplásico	Astrocitoma
Astroblastoma	Astrocitoma Gdo 2	Tipo intermedio	Astrocitoma anaplásico	Astrocitoma Gdo 2	Astrocitoma moderadamente anaplásico	Astrocitoma anaplásico
Espongioblastoma multiforme	Astrocitoma Gdo 3	Glioblastoma multiforme	Glioblastoma multiforme	Astrocitoma Gdo 3	Astrocitoma altamente anaplásico	Glioblastoma multiforme
	Astrocitoma Gdo 4			Astrocitoma Gdo 4	Glioblastoma multiforme	

\* En la modificación de Ringertz incluyen la de Nelson et al. (1983), Burger et al. (1985) y Rubinstein (1989).

**Tabla 2.1 Clasificación de la OMS**

<b>1. Astrocitoma</b>	Tumores con infiltración difusa compuestos por astrocitos. 1.1 Astrocitoma fibrilar 1.2 Astrocitoma protoplásmico 1.3 Astrocitoma gemistocítico
<b>2. Astrocitoma anaplásico</b>	Astrocitoma con anaplasia focal o difusa, es decir, hipercelularidad, pleomorfismo, atipia nuclear y actividad mitótica.
<b>3. Glioblastoma</b>	Tumor cerebral anaplásico a menudo celular, compuesto de células poco diferenciadas, fusiformes, redondas o pleomórficas, y a veces células gigantes multinucleadas. Como elemento esencial del diagnóstico histopatológico esta la presencia de proliferación vascular intensa, necrosis o ambas características

## EPIDEMIOLOGÍA

En 1998 la estimación de nuevos casos de tumores del sistema nervioso central (SNC) en los Estados Unidos fueron 17,400 (9,800 hombres y 7,600 mujeres), con un estimado de 13,300 muertes. La incidencia de los tumores primarios cerebrales en adultos, incluyendo tumores benignos y malignos es de 11.8 por 100,000 personas por año, las neoplasias gliales malignas representan 6.5 casos por 100,000 personas por año. Aunque los tumores primarios del SNC ocurren en todas las razas, son predominantes en raza blanca y los hombres tienen mayor rango de mortalidad que las mujeres.

Los astrocitomas forman entre el 40-55% de todos los tumores cerebrales, hasta el 70% de todos los gliomas y la frecuencia por grados es de: Grado 1: 10%, Grado 2: 16%, Grado 3: 20-25% y Grado 4: 45-55% (17,20,38).

Ocurren predominantemente en la edad media con pico de incidencia entre 35-45 años, aunque los astrocitomas Grado I antes de los 20 años, los Grado II entre los 20 y 40 años, los Grado III entre los 40 y 60 años, y los Grado IV en mayores de 50 años son raros en menores de 30 años.

La localización más frecuente para los astrocitomas Grado I (astrocitomas pilocíticos) en 3 localizaciones anatómicas: nervio óptico, hipotálamo y cerebelo, se presenta en la infancia de crecimiento lento y asociado en ocasiones a neurofibromatosis tipo I. No es frecuente que ocurra en hemisferios cerebrales y/o médula espinal (21-27,29,31,44). Los astrocitomas Grado II se localizan en hemisferios cerebrales, los Grado III en sustancia blanca del cerebro y los Grado IV en sustancia blanca de los hemisferios cerebrales (20,30,32-4,43).

El astrocitoma subependimario de células gigantes se encuentra frecuentemente en pacientes con esclerosis tuberosa (20).

El xantastrocitoma pleomórfico, fue identificado por Kepes y cols en 1979 se presenta en jóvenes principalmente en la segunda década con historia de crisis convulsivas, su localización es cortical con compromiso leptomenígeo, la sobrevida es de muchos años a décadas (20).

La inmunorreactividad para los gliomas en general es a citoqueratina + y -, Proteína S-100 +, Proteína Glial Fibrilar Ácida (PGFA) + y -.

La supervivencia media va a depender de la gradación tumoral, los Grado I hasta 11 años, Grado II: 4-5 años, Grado III: 1.6 años y los Grado IV 8.5 meses (35,36,41,44).

Existen factores de riesgo tales como la exposición a líneas de alta tensión, uso de teléfonos celulares (82), trabajadores de la salud principalmente radiólogos, etc todos estos sin probarse consistentemente. El único factor identificado consistentemente es la exposición crónica a petroquímicos.

Las metástasis se realizan siguiendo los tractos de sustancia blanca como el cuerpo calloso, pedúnculos cerebrales, fascículo uncinado, cápsula interna (centro semioval), masa intertalámica.

Otra vía es el líquido cerebroespinal (LCE) por el espacio subaracnoideo se encuentra en el 10-25% de los astrocitomas de alto grado. Rara vez tienen metástasis sistémicas.

## BIOLOGÍA MOLECULAR

Según los criterios actuales, el cáncer surge por la acumulación de alteraciones genéticas moleculares, estructurales y específicas en el interior de las células (1-4), mutaciones que hacen que ellas proliferen de manera inapropiada, y que originan también otras características de un tumor maligno, como serían la indiferenciación del tejido de origen, la

El xantastrocitoma pleomórfico, fue identificado por Kepes y cols en 1979 se presenta en jóvenes principalmente en la segunda década con historia de crisis convulsivas, su localización es cortical con compromiso leptomenígeo, la supervivencia es de muchos años a décadas (20).

La inmunorreactividad para los gliomas en general es a citoqueratina + y -, Proteína S-100 +, Proteína Glial Fibrilar Ácida (PGFA) + y -.

La supervivencia media va a depender de la gradación tumoral, los Grado I hasta 11 años, Grado II: 4-5 años, Grado III: 1.6 años y los Grado IV 8.5 meses (35,36,41,44).

Existen factores de riesgo tales como la exposición a líneas de alta tensión, uso de teléfonos celulares (82), trabajadores de la salud principalmente radiólogos, etc todos estos sin probarse consistentemente. El único factor identificado consistentemente es la exposición crónica a petroquímicos.

Las metástasis se realizan siguiendo los tractos de sustancia blanca como el cuerpo calloso, pedúnculos cerebrales, fascículo uncinado, cápsula interna (centro semioval), masa intertalámica.

Otra vía es el líquido cerebroespinal (LCE) por el espacio subaracnoideo se encuentra en el 10-25% de los astrocitomas de alto grado. Rara vez tienen metástasis sistémicas.

## BIOLOGÍA MOLECULAR

Según los criterios actuales, el cáncer surge por la acumulación de alteraciones genéticas moleculares, estructurales y específicas en el interior de las células (1-4), mutaciones que hacen que ellas proliferen de manera inapropiada, y que originan también otras características de un tumor maligno, como serían la indiferenciación del tejido de origen, la



capacidad recién adquirida de invadir los tejidos normales vecinos y enviar metástasis, y también la resistencia a tratamientos antineoplásicos. Los tipos de alteraciones moleculares que ocasionan los cambios mencionados en el comportamiento celular pertenecen a dos clases generales: el primer tipo de cambio genético es la pérdida de las actividades celulares o a una disminución de las mismas que funcionan fisiológicamente para restringir la proliferación celular. Los genes encargados de las actividades en cuestión se conocen como oncosupresores (Tabla 3).

**Tabla 3. Genes oncosupresores y loci oncosupresores que intervienen en neoplasias del SNC**

Gen o Locus	Sitio en el cromosoma	Tipo de tumor
P53	17p13.1	Astrocitoma, Glioblastoma
NF1	17q11.2	Astrocitoma pilocítico
RB1	13q14	Glioblastoma
CDKN2	9p21	Glioblastoma
APC	5q21	Meduloblastoma
Locus Gorlin	9q31	Meduloblastoma
Locus MEN1	11q13	Adenoma hipofisiario
NF2	22q12	Meningioma

Suele bastar para conservar la función normal del locus genético una sola copia funcional del gen oncosupresor, de manera que se requiere la presencia de ambos alelos normales para que surja y prolifere la neoplasia. En individuos normales, una célula individual debe perder ambas copias del gen oncosupresor para que quede abolida la función del locus. Si la célula pierde la función de la copia intacta del gen (por mutación somática o delección) se intensificará la posibilidad de que la célula prolifere siguiendo un patrón neoplásico (5.7). La segunda clase de mutaciones ocasiona la mutación inapropiada de genes que de manera típica intensifican la proliferación celular. Se conoce a los genes comentados como protooncogenes (Tabla 4) y codifican proteínas que son factores de crecimiento o receptores del mismo, mediadores de vías de señalamiento o reguladores de la expresión

genética. Las mutaciones activas transforman los protooncogenes en oncogenes que tienen funciones que estimulan la aparición del fenotipo neoplásico.

**Tabla 4. Protooncogenes involucrados en neoplasias del SNC**

Gen	Sitio en el cromosoma	Mecanismo de activación
RFCE	7p12	Amplificación, redistribución
PDGFR-A	5q31-q32	Redistribución, amplificación
BFGF	4q25	Sobreexpresión
IGF-1/IGF-1R	12q23; 15q26.3	Sobreexpresión
ros-1	6q22	Sobreexpresión
H-ras, N-ras	11p15; 1p13	Sobreexpresión, mutación puntual
c-myc, N-myc	8q24; 2p23-p24	Amplificación
Gli	12q13-q14	Amplificación
Met	7q31	Sobreexpresión
Gsp	20q12-q13.2	Mutación puntual

#### GENES ONCOSUPRESORES.

a) *Mutación de p53*. Esta se observa en astrocitomas malignos, la proteína p53, según se sabe, influye en múltiples funciones celulares, como el avance por todo el ciclo celular, la reparación del ADN después de daño por radiación, la estabilidad genómica y la inducción de la apoptosis, que es la muerte celular programada (11).

La proteína p53 actúa como factor de transcripción que induce o reprime la transcripción de múltiples genes a través de la interacción con especificidad de secuencias de ADN. Las mutaciones del gen mencionado muestran casi la misma frecuencia en astrocitomas difusos de bajo potencial anaplásico, que en glioblastomas, lo cual puede denotar que dicha mutación guarda relación principal con el cambio experimentado por el tejido normal hasta transformarse en neoplasia de bajo potencial anaplásico, y no con la progresión de tumores de bajo potencial a alto potencial anaplásico.

La edad de las personas con astrocitomas malignos guarda relación con la frecuencia de la mutación de p53: las personas de 18 a 39 años tienen una frecuencia de mutación de dicho

gen mayor que las que tienen 40 años o más. Los niños son la excepción ya que no se han detectado mutaciones del gen en cuestión. La mutación del gen p53 se ha estudiado como un posible factor pronóstico, en gliomas, pero hasta el momento no se ha detectado diferencia estadísticamente significativa entre grupos con mutación del gen y grupos que no la presentan.

b) *Otros Genes Oncosupresores* son el NF1 que está en el cromosoma 17q11.2, estas personas tienen neurofibromatosis tipo 1, el RB1 o gen de retinoblastoma situado en el cromosoma 13q14, el p16 o CDKN2, cromosoma 9p21-9p22, deleciones en 10p y en 10q24-10q26, cromosoma 17p en porción telomérica al gen p53, la porción telomérica de 22q y 1p, y 19q13.2-13.4 (11). Todos estos tienen relación con la aparición de astrocitomas malignos.

## **PROTOONCOGENES Y ONCOGENES**

a) *Factor de crecimiento epidérmico y su receptor*. En astrocitomas malignos se ha observado una frecuencia de amplificación del gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico (RFCE), esta se aprecia en el 36% de los glioblastomas y 7% de los astrocitomas anaplásicos y 3% de los astrocitomas. Un gen muy cercano al RFCE es el Neu o c.erb B-2 que codifica a un receptor transmembrana. En tumores astrocíticos de diversos grados de anaplasia se ha demostrado sobreexpresión de dicho gen pero no amplificación del mismo, no existe relación neta con el pronóstico pero se advierte que la amplificación del RFCE surge con mayor frecuencia en ancianos con glioblastoma.

b) *Otros factores y receptores de crecimiento: PDGFR, bFGF, IGF-1, TGF y ros.*

- PDGFR: Es el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas existe en 3 isoformas y se conocen 2 formas que son PDGFR-A y PDGFR-B. El PDGFR se expresa en muchos glioblastomas.

- bFGF: Es el factor básico de crecimiento de fibroblastos es un factor angiogénico y mitógeno que es expresado por astrocitos no transformados y por transformados, en cantidades crecientes.

El bFGF puede servir como un factor de crecimiento autócrino en tumores astrocíticos.

- IGF-1 es el factor de crecimiento insuliniforme, este es necesario para el crecimiento de una línea de células de glioblastoma humano.

- TGF a pesar de que suprime el crecimiento de los astrocitos y de las líneas de células de gliomas humanos, también intensifica la migración de células tumorales gliales y la capacidad de invasión in vitro. Poseen potentes propiedades inmunosupresoras incluidas la

dificultad de inhibir la citotoxicidad tumoral mediada por linfocitos T, la activación de los linfocitos naturales "citocidas" y citocidas activados por linfocinas y la función de los linfocitos

B.

- *ros*, el *c-ros* es un protooncogén que codifica un receptor transmembrana con actividad de tirosinasa está sobreexpresado en diversas líneas celulares de glioblastomas, pero rara vez en lo está en tumores gliales primarios.

- *Otros protooncogenes: familias ras y myc y gli.* Se ha señalado amplificación o sobreexpresión de estos protooncogenes en gliomas o líneas de células tumorales gliales de seres humanos.

## CUADRO CLÍNICO

Los signos y síntomas causados por los tumores intracraneales entran en 2 categorías generales: los hallazgos NO específicos secundarios a incremento de presión intracraneal (PIC) y los hallazgos secundarios al sitio específico de la localización de la neoplasia.

- bFGF: Es el factor básico de crecimiento de fibroblastos es un factor angiogénico y mitógeno que es expresado por astrocitos no transformados y por transformados, en cantidades crecientes.

El bFGF puede servir como un factor de crecimiento autócrino en tumores astrocíticos.

- IGF-1 es el factor de crecimiento insuliniforme, este es necesario para el crecimiento de una línea de células de glioblastoma humano.

- TGF a pesar de que suprime el crecimiento de los astrocitos y de las líneas de células de gliomas humanos, también intensifica la migración de células tumorales gliales y la capacidad de invasión in vitro. Poseen potentes propiedades inmunosupresoras incluidas la dificultad de inhibir la citotoxicidad tumoral mediada por linfocitos T, la activación de los linfocitos naturales "citocidas" y citocidas activados por linfocinas y la función de los linfocitos B.

- *ros*, el *c-ros* es un protooncogén que codifica un receptor transmembrana con actividad de tirosinasa está sobreexpresado en diversas líneas celulares de glioblastomas, pero rara vez en lo está en tumores gliales primarios.

- *Otros protooncogenes: familias ras y myc y gli.* Se ha señalado amplificación o sobreexpresión de estos protooncogenes en gliomas o líneas de células tumorales gliales de seres humanos.

## CUADRO CLÍNICO

Los signos y síntomas causados por los tumores intracraneales entran en 2 categorías generales: los hallazgos NO específicos secundarios a incremento de presión intracraneal (PIC) y los hallazgos secundarios al sitio específico de la localización de la neoplasia.

Los *síntomas no específicos* al aumento de la PIC incluyen cefalalgia, somnolencia, alteraciones visuales, náuseas, vómito, rigidez de nuca, edema papilar y parálisis de VI par craneal.

La cefalalgia por tumor usualmente no es localizada pero puede lateralizarse al lado de la lesión, la cefalalgia es típicamente peor en la mañana y puede mejorar después de un episodio de vómito o al iniciar sus actividades. La cefalalgia matutina es secundaria a la retención de CO<sub>2</sub> durante el sueño y concomitantemente a la vasodilatación cerebral. La cefalalgia es el síntoma inicial en el 40% de pacientes con GBM y en más del 35% de pacientes con gliomas cerebrales (42).

La somnolencia observada es causada por mecanismos y compromiso vascular del diencefalo, la rigidez de nuca es producida por enclavamiento (herniación) de las amígdalas cerebelosas a través del foramen magno. El edema papilar es un indicativo de incremento de la PIC, la presencia de pulso venoso es casi siempre indicativo de PIC < 180 mmH<sub>2</sub>O. Los signos de falsa localización como la parálisis del VI par craneal por la compresión de este nervio contra las estructuras adyacentes (ej. pirámide petrosa) y se presenta por edema cerebral o hidrocefalia.

Los signos y síntomas no específicos secundarios a incremento de la PIC son comúnmente observados en astrocitomas de alto grado (anaplásico y GBM) que en los de bajo grado. Sin embargo del 25-30% de los pacientes con gliomas presentan somnolencia al diagnóstico, el 50% tiene edema papilar y casi el 40% de los pacientes con GBM tienen depresión del estado de despierto.

Los hallazgos en *sitios específicos* en tumores supra e infratentoriales se deben a la naturaleza irritativa o destructora de la lesión.

Los tumores de la región temporal provocarán crisis convulsivas, apatía mental, alteraciones de la memoria y personalidad, si estos abarcan el ala frontal también presentarán hemiparesia y alteraciones de la sensibilidad. La afasia de Wernicke se presenta si se lesiona el giro angular parietal (dominante) y la corteza primaria auditiva (áreas 40 y 39 de Brodmann); la afasia de Broca o motora que más bien es una apraxia del lenguaje si se lesiona el giro opercular frontal dominante (área 44 de Brodmann).

Por lo tanto dependiendo de donde se localice la neoplasia podrá dar un síndrome frontal, parietal, temporal u occipital ya sean estos completos, incompletos o mixtos.

Más del 30% de los pacientes con gliomas sufren crisis convulsivas (20,37).

La cefalalgia, crisis convulsivas, alteraciones mentales y hemiparesia son rasgos característicos de los gliomas supratentoriales, los cerebelosos provocarán ya sea un síndrome cerebeloso hemisférico o vermiano de acuerdo a su localización y en tallo cerebral algún síndrome alterno dependiendo de su localización ya sea mesencefálico, pontino o bulbar.

## **RADIOLOGÍA**

La evaluación de los astrocitomas se realiza por tomografía de cráneo (TC) y por imagen de resonancia magnética (IRM) (18,19).

### **TOMOGRAFIA CRANEAL**

La evaluación inicial de un paciente con signos y síntomas sugestivos de una lesión intracraneal es la TC. Si la TC es el estudio de imagen inicial y una lesión intracraneal es sospechosa de ser un glioma, se debe realizar una IRM, la cual obtiene una evaluación más completa (18,19).

Los tumores de la región temporal provocarán crisis convulsivas, apatía mental, alteraciones de la memoria y personalidad, si estos abarcan el ala frontal también presentarán hemiparesia y alteraciones de la sensibilidad. La afasia de Wernicke se presenta si se lesiona el giro angular parietal (dominante) y la corteza primaria auditiva (áreas 40 y 39 de Brodmann); la afasia de Broca o motora que más bien es una apraxia del lenguaje si se lesiona el giro opercular frontal dominante (área 44 de Brodmann).

Por lo tanto dependiendo de donde se localice la neoplasia podrá dar un síndrome frontal, parietal, temporal u occipital ya sean estos completos, incompletos o mixtos.

Más del 30% de los pacientes con gliomas sufren crisis convulsivas (20,37).

La cefalalgia, crisis convulsivas, alteraciones mentales y hemiparesia son rasgos característicos de los gliomas supratentoriales, los cerebelosos provocarán ya sea un síndrome cerebeloso hemisférico o vermiano de acuerdo a su localización y en tallo cerebral algún síndrome alterno dependiendo de su localización ya sea mesencefálico, pontino o bulbar.

## **RADIOLOGÍA**

La evaluación de los astrocitomas se realiza por tomografía de cráneo (TC) y por imagen de resonancia magnética (IRM) (18,19).

### **TOMOGRAFIA CRANEAL**

La evaluación inicial de un paciente con signos y síntomas sugestivos de una lesión intracraneal es la TC. Si la TC es el estudio de imagen inicial y una lesión intracraneal es sospechosa de ser un glioma, se debe realizar una IRM, la cual obtiene una evaluación más completa (18,19).



#### **VENTAJAS:**

- 1) Más barata
- 2) Más rápida
- 3) Más fácil de contar con un equipo de estos
- 4) En paciente con contraindicación para la IRM con marcapasos, clips de aneurismas, etc.
- 5) Proporciona detalles de la anatomía ósea
- 6) Detecta calcificaciones tumorales

#### **DESVENTAJAS:**

- 1) Poco sensible en algunos tumores
- 2) No define adecuadamente la anatomía ni extensión tumoral

### **RESONANCIA MAGNÉTICA**

Esta es más sensible que la TC y proporciona una mejor evaluación de los gliomas, esta define la anatomía normal y extensión del tumor y es útil para la planeación de la resección quirúrgica y la radioterapia (RT) postquirúrgica así como para el seguimiento del tratamiento y valorar recidiva tumoral (18,19,48-51)

#### **VENTAJAS:**

- 1) Más sensible en tumores
- 2) Definición anatómica más exacta
- 3) Planeación preoperatoria más confiable
- 4) Mejor seguimiento del tratamiento y recidiva tumoral

#### **DESVENTAJAS:**

- 1) Estudio caro
- 2) Requiere más tiempo para realizarse

- 3) No es fácil contar con el equipo
- 4) Claustrofobia
- 5) No detecta calcificaciones tumorales y mala definición de componentes óseos
- 6) Contraindicado en pacientes con marcapasos, clips de aneurismas entre otros

En la IRM y TC de los gliomas en adultos se puede suponer el grado y patrón del tumor.

Pero esto no es absolutamente determinante. Aunque existe una gradación para los gliomas por TC e IRM (Tabla 5).

**TABLA 5. Gradación de Astrocitomas por TC e IRM**

Gdo Kernohan	Hallazgos TC	Hallazgos IRM
I	Baja densidad, sin efecto de masa	Señal anormal, sin efecto de masa
II	Baja densidad, con efecto de masa	Señal anormal, con efecto de masa
III	Realce Complejo	Realce Complejo
IV	Necrosis (Realce en Anillo)	Necrosis (Realce en Anillo)

Neuroradiológicamente los grados no son aplicables en pacientes pediátricos. Hay que tener en cuenta que el realce en anillo son células tumorales, sin embargo el tumor también se extiende aproximadamente 1.5cm más allá del anillo.

### **ASTROCITOMA DE BAJO GRADO**

En éstos los hallazgos típicos en TC son lesión que no realza con medio de contraste y de baja densidad, el efecto de masa alrededor de las estructuras ventriculares es común aunque es poco. Cuando el realce ocurre este es apenas visible y homogéneo (Foto 1).

En la IRM, la lesión típica presenta área de baja intensidad en el T1 y con un incremento en la intensidad de señal del T2. El área de incremento de señal es visualmente homogénea y bien circunscrita, sin evidencia de hemorragia o necrosis. En muchos casos es difícil

diferenciar en la IRM el tumor mismo de las áreas de edema de alrededor. El uso del medio de contraste como el gadolinio no mejora la posibilidad de detectar lesiones pequeñas(48-50). El uso de Tomografía de emisión de positrones (PET) ayuda para el diagnóstico y tratamiento.

Estos astrocitomas serán zonas hipometabólicas o "frías", a diferencia de los astrocitomas malignos que son zonas hipermetabólicas o "calientes".

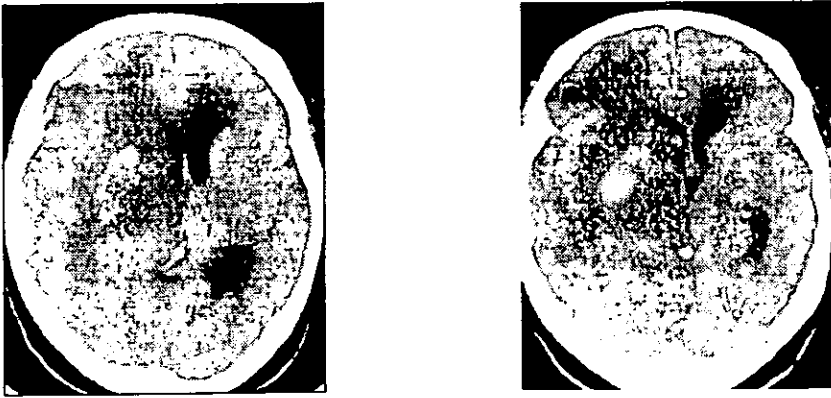


Foto 1. TC simple y contrastada de un astrocitoma fibrilar en núcleos basales del lado derecho

### **ASTROCITOMA ANAPLÁSICO**

Los estudios no contrastados muestran muchas características similares a los astrocitomas de bajo grado. Sin embargo el efecto de masa es usualmente mayor y en los estudios de TC e IRM mostrará con el uso de medio de contraste realce de moderado a intenso. El patrón de realce es usualmente homogéneo con apariencia redondeada u oval, las áreas de necrosis o hemorragia usualmente no se encuentran presentes. En la IRM estos tumores también pueden mostrar áreas de alta intensidad a normal en el T2 alrededor de la zona de

realce por el contraste. Esta zona de no realce de señal anormal en el T2 puede extenderse también a través de la sustancia blanca (19,48) (Foto 2).

Una metástasis puede semejar una astrocitoma anaplásico, no así un infarto cerebral porque el patrón de realce tiene diferentes características, otro diagnóstico diferencial son las lesiones solitarias de desmielinización.

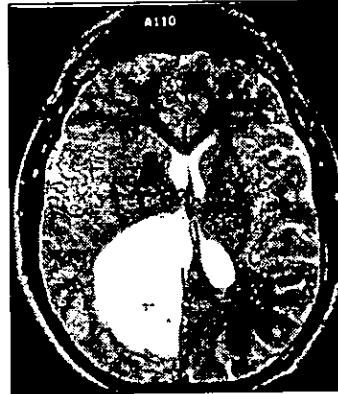
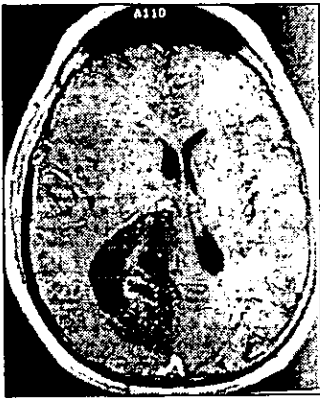


Foto 2. IRM en donde se aprecia en el T1 con contraste y en el T2, un astrocitoma anaplásico

### GLIOBLASTOMA MULTIFORME

Esta es la forma más agresiva de astrocitoma presenta diferentes apariencias en neuroimagen . Estas lesiones frecuentemente son irregulares con áreas de heterogéneas, pobremente marginadas alrededor del cerebro en estudios de TC e IRM sin contraste. Áreas irregulares de hiperdensidad en TC e hiperintensidad en el T1 de la IRM e iso o hipointenso en el T2 que probablemente correspondan con áreas histológicamente de células malignas. Esas áreas realzan con el medio de contraste. Los GBM muestran intenso realce el cual es irregular alrededor de las áreas de hipodensidad en TC y de señal anormal en el T1 y T2 de la IRM que tienen líquido de características de sangre vieja, proteináceo o ambos. Este

tumor también muestra un efecto de masa importante y deformidad asociada con las áreas de edema cerebral. Estas zonas de hiperintensidad corresponden no solo a edema perilesional sino también a infiltración tumoral (Foto 3). Las áreas de hemorragia son frecuentemente vistas en los GBM (18,19,48).

Los diagnósticos diferenciales incluyen otras lesiones agresivas tales como metástasis y absceso cerebral. Rara vez un meningioma maligno mimetiza una lesión intraxial o un GBM.

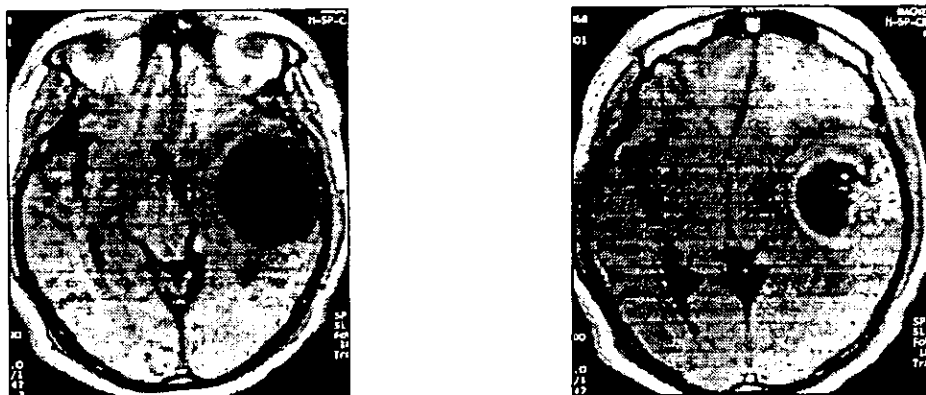


Foto 3. IRM T1 simple y contrastada de un glioblastoma multiforme temporal izquierdo

## TRATAMIENTO

### 1. QUIRÚRGICO

La resección quirúrgica de un astrocitoma sin incrementar los déficit neurológicos preexistentes en un paciente es casi la mayor dificultad en todo el ejercicio neuroquirúrgico (20).

La resección radical se acompaña de varias premisas (Tabla 6) para el cirujano oncólogo:

- 1) Muestra adecuada de tejido para estudio histopatológico y diagnóstico
- 2) Citorreducción máxima mecánica de la masa tumoral previo a la institución de otra forma

tumor también muestra un efecto de masa importante y deformidad asociada con las áreas de edema cerebral. Estas zonas de hiperintensidad corresponden no solo a edema perilesional sino también a infiltración tumoral (Foto 3). Las áreas de hemorragia son frecuentemente vistas en los GBM (18,19,48).

Los diagnósticos diferenciales incluyen otras lesiones agresivas tales como metástasis y absceso cerebral. Rara vez un meningioma maligno mimetiza una lesión intraxial o un GBM.

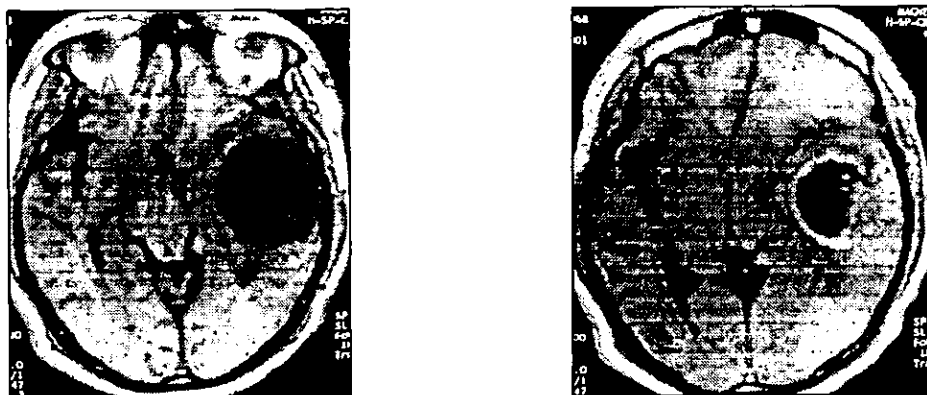


Foto 3. IRM T1 simple y contrastada de un glioblastoma multiforme temporal izquierdo

## TRATAMIENTO

### 1. QUIRÚRGICO

La resección quirúrgica de un astrocitoma sin incrementar los déficit neurológicos preexistentes en un paciente es casi la mayor dificultad en todo el ejercicio neuroquirúrgico (20).

La resección radical se acompaña de varias premisas (Tabla 6) para el cirujano oncólogo:

- 1) Muestra adecuada de tejido para estudio histopatológico y diagnóstico
- 2) Citorreducción máxima mecánica de la masa tumoral previo a la institución de otra forma

de terapia

- 3) La mejoría inmediata de la PIC, permitiendo la adecuada exposición del paciente a otros tratamientos
- 4) La resección de células conocidas insensibles a otras modalidades de tratamiento

**Tabla 6. Resección racional en pacientes con Astrocitomas**

La Citorreducción mecánica puede	Remover células resistentes Prolongar la sobrevida
La Descompresión quirúrgica puede	Disminuir la presión intracraneal Mejora las funciones neurológicas
La Resección puede potenciar o facilitar	Radioterapia Quimioterapia Inmunoterapia Braquiterapia e hipertermia
La muestra extensa de tejido facilita	Estudio histopatológico Diagnóstico Considera la decisión de formas de tratamiento adicional Pronóstico

Cuando la resección intratumoral no se puede llevar a cabo, el cerebro normal puede ser sacrificado para realizar descompresión, en estas circunstancias desafortunadas se realizan lobectomías como tratamiento de elección.

La cirugía también es útil en el tratamiento de recurrencia tumoral, menos del 10% de los gliomas recurren en el sitio original del tumor. La reoperación puede incrementar la sobrevida hasta 36 semanas en pacientes con GBM y de 88 semanas en AA (55,56,58,105).

La morbilidad es mayor en la reoperación (5-18%), el rango de infección es 3 veces mayor que en la primera cirugía, la dehiscencia de la piel es lo que principalmente se aprecia.

Los factores de mejor pronósticos en la cirugía de astrocitomas son: la edad (35,36,40,45), los menores de 50 años, Karnofsky (35,36,40) igual o mayor de 70, inicio con crisis convulsivas (35,36) en astrocitomas de bajo grado, evolución mayor de 3 meses. Otros factores

comentados pero sin significancia estadística son localización (derecho-izquierdo), tiempo de cirugía, etc.

## 2. BIOPSIA POR ESTEREOTAXIA Y RADIOTERAPIA

En un paciente neurológicamente íntegro con un tumor profundo y pobremente definido por TC o IRM es candidato ideal para biopsia por estereotaxia (53,54,81).

Existen indicaciones relativas como las que se presentan en la tabla 7.

**Tabla 7. Indicaciones Relativas para la Cirugía Estereotáctica en tumores**

Tumor	Localización central Pobremente definido en TC o IRM Menor de 2cm de diámetro Principalmente quístico Ha cambiado de características
Paciente	Delicado para realizar craneotomía Neurológicamente íntegro
Terapia	Dar braquiterapia Hipertermia intersticial Fototerapia intersticial Radiocirugía estereotáctica Requerir repetir muestra de tejido

Sin embargo la biopsia por estereotaxia tiene 2% de mortalidad y 3% de complicaciones severas. Nos dan un diagnóstico correcto en el 95% de los casos cuando se obtiene material tumoral adecuado , en un 11.8% de los casos el diagnóstico es incorrecto con material inadecuado (53).

Después de la biopsia por estereotaxia si se confirma el diagnóstico de glioma deberá iniciar radioterapia (RT) y valorar alguna otra terapia alternativa. La sobrevida después de una biopsia por estereotaxia se aprecia en la Tabla 8.



**Tabla 8. Sobrevida después de biopsia por estereotaxia**

Localización	Tipo de tumor	Tratamiento	Sobrevida media en semanas
Profunda o lobar	GBM y AA	Biopsia sola No RT	<11
Profunda	AA	Biopsia + RT	19.4
	GMB	Biopsia + RT	27
Lobar	AA	Biopsia + RT	129
	GBM	Biopsia + RT	46.9

En casos en los cuales se planea la realización de biopsia abierta sin resección esto acarrea una gran cantidad de complicaciones e incrementa la mortalidad comparada con la biopsia cerrada o resección radical (20,53-56,58).

La radioterapia como tal ha demostrado en múltiples series el incremento de la sobrevida tanto para astrocitomas de bajo grado así como para los de alto grado (39,53,59,63,65,69,70,72-74,77,107), la dosis total para los astrocitomas de bajo grado es de 55 Gy y de alto grado de 60Gy, esto es en forma fraccionada o hiperfraccionada para tratar de disminuir los efectos colaterales de la radiación como son edema cerebral como efecto agudo durante la administración de la RT y los tempranos son la somnolencia que se presenta 2-3 meses después de la RT, los efectos tardíos se presentan de 3 meses en adelante principalmente hasta los 3 años después, aunque se han reportado casos hasta los 12 años compatibles con necrosis cerebral. Las manifestaciones de los efectos de la radiación son el decremento

de la cognición por demencia y en niños disminución del IQ, daño a las vías ópticas, daño hipotalámico, hipotiroidismo primario, inducción de nuevos tumores incluidos GBM, meningiomas y schwannomas y la leucoencefalopatía (27,32,33,41).

La radiocirugía estereotáctica para gliomas malignos no ha demostrado beneficio de supervivencia que lo reportado con radioterapia convencional pero la radiocirugía estereotáctica es bien tolerada y aplicada principalmente a tumores pequeños y profundos (52,60,63,75,80).

Otras modalidades terapéuticas son el uso del laser y los aparatos de monitoreo transoperatorio que permiten la mayor ablación tumoral evitando las secuelas neurológicas o incrementar las existentes como son los mapas corticales con estimulación cortical directa, potenciales evocados somatosensitivos, ultrasonido transoperatorio.

Dentro de las posibilidades futuras en neurocirugía son la robótica y la realidad virtual que aún se encuentran en desarrollo (83).

### **3. QUIMIOTERAPIA Y BRAQUITERAPIA**

La quimioterapia (QT) se realiza después de la cirugía y antes, junto o después de la RT.

Algunos factores que influyen en la eficacia de los antineoplásicos incluyen la biodistribución del agente, toxicidad tisular normal y los mecanismos de resistencia celulares y un factor más es la barrera hematoencefálica que restringe la penetración de muchos compuestos en el intersticio cerebral.

En algunas series la QT no ha mejorado la supervivencia de los pacientes con astrocitomas (59,62-64,66-68,70,71,73,76-79) aunque el consenso es que el beneficio es de casi el 10% en mejoría de la supervivencia.

Para los astrocitomas malignos se utiliza principalmente carmustina (BCNU), lomustina (CCNU), otros son el cisplatino, procarbacin y vincristina (57,59,61-63,66,68,70,79,83).

Actualmente se encuentra en fase de estudio es la temozolomida (84,85) con resultados alentadores este agente es un derivado imidazotetrazínico del agente alquilante dacarbazina, con disponibilidad oral completa y atraviesa la barrera hematoencefálica, utilizado actualmente en los astrocitomas anaplásicos y GBM recurrentes (84-99).

La utilidad de la QT en astrocitomas de bajo grado es controversial, y por lo regular se reserva para pacientes con enfermedad recurrente o progresiva, los quimioterápicos utilizados en estos casos son las nitrosoureas junto con procarbacin y la combinación de 5-fluorouracilo; hidroxiurea y 6-tioguanina, sin ser ninguno de estos eficaces (62,66,68).

La braquiterapia se puede definir como una quimioterapia local, utilizando técnicas estereotácticas y su indicación es la misma que la quimioterapia sistémica pero sin los efectos secundarios sistémicos que provoca ésta ya sea por vía intravenosa, intrarterial u oral (106).

#### **4. NUEVAS BIOTERAPIAS CONTRA GLIOMAS MALIGNOS**

Por medio del mayor conocimiento de la biología de la inducción y progresión tumorales, se espera cambiar de estrategias en el tratamiento de los astrocitomas malignos de manera más racional, las siguientes son algunas de las nuevas bioterapias aplicadas en el tratamiento de los astrocitomas malignos (7,83).

1. **ANTIANGIOGÉNESIS.** La angiogénesis se define como la proliferación de vasos sanguíneos nuevos. La de índole fisiológica surge en todas las fases del crecimiento y desarrollo. Conforme se produce un tejido nuevo, surge una expansión concomitante de la red vascular de apoyo. Sin embargo, una vez que la persona llega a la vida adulta, la angiogénesis normal se limita a unas cuantas situaciones que incluye menstruación, embarazo y cicatrización de heridas (9,13,14).

La angiogénesis pudiera intervenir en el crecimiento y proliferación de muchos tumores, pero

particularmente en los astrocitomas. Apenas se comienzan a conocer los mediadores moleculares de la angiogénesis inducida por astrocitomas, dentro de estos se encuentra el factor de crecimiento transformante alfa y su receptor (receptor del factor del crecimiento epidérmico), factor de crecimiento del endotelio vascular, factor de crecimiento derivado de plaquetas.

Hasta la fecha es imposible probar de manera directa la hipótesis de la antiangiogénesis en personas con gliomas malignos, porque no se cuenta con inhibidores selectivos, atóxicos y potentes de la angiogénesis, para el empleo en seres humanos. Han surgido diversos agentes antiangiogénos los cuales se señalan a continuación.

a) *TNP-470*. Es el primer miembro de esta familia, descubierto a finales de los ochentas, es un derivado alcohólico de la fumagilina y que esta proviene del *Aspergillus fumigatus* y que es inhibidor de células endoteliales. El TNP-470 tiene una potencia 50 veces mayor que la fumagilina y menos tóxico; inhibe la proliferación de tumores de vainas nerviosas en el ser humano y glioblastomas en ratones calvos (10). Aún se encuentra en fase de experimentación.

b) *Factor Plaquetario 4 (FP4)*. Se desconoce su función fisiológica, pero se ha demostrado la inhibición de la proliferación tumoral en diversos modelos animales (12,100,101), si bien se necesitan grandes cantidades del fármaco dentro del lecho tumoral para la inhibición tumoral. El problema del FP4 una vez inyectado se liga rápidamente al endotelio vascular, lo que dificulta la obtención de niveles séricos altos de dicho factor. Este podría ser útil en la aplicación local de astrocitomas malignos con inyecciones directas por medio de catéter de Ommaya. Aún se encuentra en fase de estudio.

c) *Talidomida*. En el decenio de 1950 se utilizó como sedante, pero resultó teratogénico

para las embarazadas. La talidomida es un poco menos eficaz que el FP4 y el TNP-470 en cuantificaciones in vivo de inhibición de la angiogénesis, pero posee cualidades farmacológicas favorables que incluyen una vida media sérica larga y biodisponibilidad excelente y en combinación con la inocuidad del fármaco (excepto en embarazadas), pudieran permitir la administración del mismo durante largo tiempo en forma diaria (16). Se está utilizando en fase I y II de estudio en personas con gliomas recurrentes de alta gradación histológica.

d) *Angiostatina*. Se demostró la presencia de este inhibidor de la angiogénesis en animales con grandes tumores primarios. La angiostatina es muy estable en el suero (vida media de 2.5 días). Se están iniciando los ensayos clínicos con este agente.

## **2. INMUNOTERAPIA**

El hecho de que los tumores sigan proliferando en el marco de un sistema inmunitario intacto, sugiere que dicho sistema es ineficaz para erradicar el tumor o que este último ha inducido por sí mismo un estado de anergia. Ante el estado inmunitario privilegiado del SNC, se espera que la razón por la que un sistema inmunitario intacto no erradica a los gliomas, es que el propio sistema a nivel general no detecta los antígenos tumorales en su marco correcto o sea no son presentados eficazmente los antígenos a las células que estimulan el sistema inmunitario, o que las células efectoras no tienen acceso adecuado al SNC (83,104). El método más directo sería usar el sistema inmunitario para destruir las células tumorales, por medio de células efectoras citotóxicas como los linfocitos T, las células asesinas naturales (NK o citocidas) y los monocitos, o por el empleo de anticuerpos que generen la destrucción de células efectoras o medien la destrucción celular por medio de la fijación de complemento s. Otra forma de utilizar el sistema inmunitario para luchar contra el cáncer es explotar la capacidad que tiene de dirigirse de manera específica y selectiva a células

tumorales, con la finalidad de administrar estímulos citotóxicos exógenos. Ambas estrategias se han utilizado en el tratamiento de tumores cerebrales, aunque con pocos resultados adecuados a la fecha. Los métodos más prometedores en el futuro son los que se mencionarán a continuación.

## A) INTERFERÓN

Desde hace más de 30 años se identificaron sustancias que inhibían la infección por virus estos eran los interferones. Desde esa fecha se sabe que poseen efectos múltiples en procesos normales y patológicos, como metabolismo y proliferación celulares, estimulación hormonal, inmunidad y desarrollo tumoral. Los interferones se dividen en 3 familias de proteínas, designados por la letras alfa (INF-alfa), beta (INF-beta) y gamma (INF-gamma), estos además de sus funciones antivirales poseen potentes acciones antiproliferativas en líneas celulares tumorales in vitro, e in vivo los efectos antitumorales del interferón quizás sean mediados por mecanismos citostáticos directos y por otros inmunomodulatorios, ellos incluyen la capacidad de estas sustancias de incrementar la expresión de los antígenos de superficie, los receptores del factor de necrosis tumoral (FNT) y las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), así como la capacidad de intensificar la citotoxicidad inducida por células, por parte de los mononucleares.

El INF-alfa no se utiliza en el tratamiento de tumores cerebrales, por la baja respuesta en el tratamiento de los mismos comparada igual o menor a la de las nitrosoureas (6.102).

Aunque el INF-beta tiene una actividad antiproliferativa más potente que los otros 2 interferones, esto in vitro, ha sido difícil realizar estudios clínicos con el INF-beta, por problemas técnicos en la producción a gran escala del producto de DNA recombinante y los ensayos clínicos indicaron moderada actividad clínica en sujetos con gliomas. Se elaboró un INF-beta mutante por mutagénesis con mejor eficacia terapéutica pero es neurotóxico

(encefalopatía irreversible), por lo cual no se ha vuelto un agente estándar en el tratamiento de la enfermedad. Continúan las investigaciones sobre el INF-beta en el tratamiento de gliomas malignos (102).

Hasta la fecha se ha corroborado que el INF-gamma no tiene un efecto antitumoral importante en estudios clínicos.

Los cauces futuros en la investigación clínica de los interferones se orientará hacia el empleo de estas sustancias en combinaciones con citotóxicos y radioterapia.

## **B) ANTICUERPOS MONOCLONALES**

Los anticuerpos monoclonales (AM) poseen un efecto tumoricida por su capacidad para fijar complemento; por inmunidad celular que depende de anticuerpos. No obstante, persisten diversos problemas con los anticuerpos comentados que han impedido usarlos eficazmente, y el principal de ellos es la heterogeneidad antigénica de las células tumorales. Los antígenos de las neoplasias pueden ser diferentes de un paciente a otro y además también pueden haber variación antigénica de una célula tumoral a otra del mismo enfermo; como segundo punto además las células tumorales pueden modular la expresión de cualquier antígeno particular. En tercer término, un problema posible es una respuesta inmunitaria del huésped contra los anticuerpos heterólogos, con el surgimiento de anticuerpos antiidiotípicos, en particular después de la administración repetida de anticuerpos. En cuarto término, el antígeno circulante puede ligar anticuerpo libre, e intensificar el depósito y eliminación de complejos inmunitarios. En quinto término, el posible empleo de anticuerpos como terapia contra tumores cerebrales se complica por la poca capacidad de estas grandes proteínas de cruzar la barrera hematoencefálica. Por último, quizás el problema de mayor magnitud con estas sustancias es la ausencia de un antígeno oncoespecífico conocido que sea expresado de modo uniforme en todos los gliomas o en la mayoría de

ellos (103). El antígeno candidato es el receptor de factor de crecimiento epidérmico (RFCE), aún en estudio y claro en caso de ser eficaz, será útil en los pocos individuos con tumores que expresen RFCE y con mínimo tumor residual (8,103).

### **3. GENETERAPIA**

Al ampliarse los conocimientos de la patogenia molecular del cáncer y la capacidad de investigador para manipular genes, cabe esperar crear estrategias terapéuticas más racionales. En su forma más sencilla la geneterapia es la transferencia predeterminada de información genética (ADN) con el fin de cambiar un proceso fisiopatológico. Se han identificado diversos genes que podrían tener eficacia terapéutica contra el cáncer.

#### **A) SISTEMA DE ADMINISTRACIÓN/VECTORES**

Sea cual sea la eficacia de un gen terapéutico, si no puede ser llevado de modo apropiado a las células predeterminadas al final no será eficaz ni tóxico. Los vectores se clasifican en 2 categorías que son los virales y los no virales. Los vectores virales son el sistema de administración más usado; la estrategia más común para un vector viral es inhabilitar al virus al quitarle algunos de sus genes fundamentales, de modo que él no pueda duplicarse dentro del huésped, pero retenga la capacidad de infectar células predeterminadas y expresar el gen terapéutico que ha sido clonado e incorporado en él como vector. Se han utilizado principalmente 3 tipos de virus que son el retrovirus, adenovirus y virus herpéticos. Todos tiene ventajas y desventajas, pero lo importante es que la selección o utilidad de un sistema de vector óptimo depende no solo del propio vector sino también del mecanismo de acción del gen terapéutico que se busca transducir.

Los vectores no virales son la inyección directa de ADN en el tejido predeterminado, este procedimiento es sencillo y muy inocuo, sin embargo no posee selectividad alguna por



células blanco y son muy pequeñas la eficiencia para la transducción transgénica y el nivel de expresión.

Los vectores virales seguirán siendo los elementos más utilizados en los siguientes 10 años, pero es posible que al final sean sustituidos por sistemas de transporte no viral.

## **B) GENES TERAPÉUTICOS**

Los genes terapéuticos se ha agrupado en 3 categorías: citotóxicos, reguladores del crecimiento e inmunógenos. El fundamento clínico de la geneterapia en los tumores cerebrales se ha orientado a la transferencia de genes citotóxicos y en particular del gen del herpes simple conocido como de timidincinasa (TK). La geneterapia puede incluir varios métodos para utilizar el sistema inmunitario en la erradicación de tumores (5,15), otra posibilidad es la transferencia génica para transducir un gen modulador inmunitario en células tumorales ex vivo, fuera del huésped con la finalidad de reintroducir dichas células ya modificadas genéticamente al paciente como una vacuna antitumoral (15).

La geneterapia sigue siendo un método totalmente nuevo en el tratamiento de los tumores cerebrales, no obstante los buenos resultados dependerán de la creación de un sistema de vectores más eficientes y selectivos.

## JUSTIFICACIÓN

El conocer el comportamiento de los astrocitomas de bajo y alto grado en nuestra población ayudará a implementar terapéuticas más adecuadas para cada tipo de tumor ya que actualmente se desconoce la verdadera incidencia de los astrocitomas intracraneales en la unidad de Neurología y Neurocirugía del HGM OD.

## HIPÓTESIS

Se espera ratificar lo reportado en la literatura mundial de que los astrocitomas de alto grado son los más frecuentes (glioblastoma multiforme y astrocitoma anaplásico); así como la mortalidad por tipo histológico semejante a lo reportado internacionalmente.

## OBJETIVO GENERAL

- 1) Conocer la incidencia por variedades histológicas de los astrocitomas en la unidad de Neurología y Neurocirugía del HGM.

## OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1) Establecer grupos de edad más afectados por tipo histológico de astrocitoma.
- 2) Establecer sexo más afectado por tipo histológico de astrocitoma.
- 3) Determinar localización más frecuente por tipo histológico.
- 4) Determinar morbi-mortalidad de acuerdo a diagnóstico y tratamiento empleados.
- 5) Determinar tiempo de evolución y cuadro clínico de acuerdo a tipo histológico.
- 6) Proponer un protocolo de estudio y tratamiento de estos tumores.

## JUSTIFICACIÓN

El conocer el comportamiento de los astrocitomas de bajo y alto grado en nuestra población ayudará a implementar terapéuticas más adecuadas para cada tipo de tumor ya que actualmente se desconoce la verdadera incidencia de los astrocitomas intracraneales en la unidad de Neurología y Neurocirugía del HGM OD.

## HIPÓTESIS

Se espera ratificar lo reportado en la literatura mundial de que los astrocitomas de alto grado son los más frecuentes (glioblastoma multiforme y astrocitoma anaplásico); así como la mortalidad por tipo histológico semejante a lo reportado internacionalmente.

## OBJETIVO GENERAL

- 1) Conocer la incidencia por variedades histológicas de los astrocitomas en la unidad de Neurología y Neurocirugía del HGM.

## OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1) Establecer grupos de edad más afectados por tipo histológico de astrocitoma.
- 2) Establecer sexo más afectado por tipo histológico de astrocitoma.
- 3) Determinar localización más frecuente por tipo histológico.
- 4) Determinar morbi-mortalidad de acuerdo a diagnóstico y tratamiento empleados.
- 5) Determinar tiempo de evolución y cuadro clínico de acuerdo a tipo histológico.
- 6) Proponer un protocolo de estudio y tratamiento de estos tumores.

## JUSTIFICACIÓN

El conocer el comportamiento de los astrocitomas de bajo y alto grado en nuestra población ayudará a implementar terapéuticas más adecuadas para cada tipo de tumor ya que actualmente se desconoce la verdadera incidencia de los astrocitomas intracraneales en la unidad de Neurología y Neurocirugía del HGM OD.

## HIPÓTESIS

Se espera ratificar lo reportado en la literatura mundial de que los astrocitomas de alto grado son los más frecuentes (glioblastoma multiforme y astrocitoma anaplásico); así como la mortalidad por tipo histológico semejante a lo reportado internacionalmente.

## OBJETIVO GENERAL

- 1) Conocer la incidencia por variedades histológicas de los astrocitomas en la unidad de Neurología y Neurocirugía del HGM.

## OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1) Establecer grupos de edad más afectados por tipo histológico de astrocitoma.
- 2) Establecer sexo más afectado por tipo histológico de astrocitoma.
- 3) Determinar localización más frecuente por tipo histológico.
- 4) Determinar morbi-mortalidad de acuerdo a diagnóstico y tratamiento empleados.
- 5) Determinar tiempo de evolución y cuadro clínico de acuerdo a tipo histológico.
- 6) Proponer un protocolo de estudio y tratamiento de estos tumores.

## DISEÑO Y DURACIÓN

- \* Retrospectivo
- \* Longitudinal
- \* Observacional
- \* Descriptivo

- 1) Duración de 11 años.
- 2) Cronograma de actividades.
  - a. Establecimiento del problema de estudio
  - b. Revisión bibliográfica
  - c. Elaboración del protocolo de investigación
  - d. Recolección de información
  - e. Procesamiento de datos y elaboración de informe técnico final
  - f. Análisis de la información
  - g. Entrega del informe técnico final para revisión

## MATERIAL Y PACIENTES

Pacientes de la unidad de Neurología y Neurocirugía del HGM dentro del período de Enero de 1990 a Diciembre del 2000.

## CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Todos aquellos pacientes que ingresen a la unidad de Neurología y Neurocirugía del HGM con tumor intracraneal del período de Enero de 1990 a Diciembre del 2000.
2. Pacientes que cuenten con TAC y/o IRM de cráneo.
3. Pacientes con diagnóstico histopatológico del tumor.

## DISEÑO Y DURACIÓN

- \* Retrospectivo
- \* Longitudinal
- \* Observacional
- \* Descriptivo

- 1) Duración de 11 años.
- 2) Cronograma de actividades.
  - a. Establecimiento del problema de estudio
  - b. Revisión bibliográfica
  - c. Elaboración del protocolo de investigación
  - d. Recolección de información
  - e. Procesamiento de datos y elaboración de informe técnico final
  - f. Análisis de la información
  - g. Entrega del informe técnico final para revisión

## MATERIAL Y PACIENTES

Pacientes de la unidad de Neurología y Neurocirugía del HGM dentro del período de Enero de 1990 a Diciembre del 2000.

## CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Todos aquellos pacientes que ingresen a la unidad de Neurología y Neurocirugía del HGM con tumor intracraneal del período de Enero de 1990 a Diciembre del 2000.
2. Pacientes que cuenten con TAC y/o IRM de cráneo.
3. Pacientes con diagnóstico histopatológico del tumor.

## DISEÑO Y DURACIÓN

- \* Retrospectivo
- \* Longitudinal
- \* Observacional
- \* Descriptivo

- 1) Duración de 11 años.
- 2) Cronograma de actividades.
  - a. Establecimiento del problema de estudio
  - b. Revisión bibliográfica
  - c. Elaboración del protocolo de investigación
  - d. Recolección de información
  - e. Procesamiento de datos y elaboración de informe técnico final
  - f. Análisis de la información
  - g. Entrega del informe técnico final para revisión

## MATERIAL Y PACIENTES

Pacientes de la unidad de Neurología y Neurocirugía del HGM dentro del período de Enero de 1990 a Diciembre del 2000.

## CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Todos aquellos pacientes que ingresen a la unidad de Neurología y Neurocirugía del HGM con tumor intracraneal del período de Enero de 1990 a Diciembre del 2000.
2. Pacientes que cuenten con TAC y/o IRM de cráneo.
3. Pacientes con diagnóstico histopatológico del tumor.

## CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Pacientes que no se encuentren hospitalizados en la unidad de neurología y neurocirugía del HGM de Enero de 1990 a Diciembre del 2000.
2. Pacientes que no cuenten ya sea con TAC o IRM de cráneo.
3. Paciente con tumor cerebral pero sin diagnóstico histopatológico.
4. Paciente referido de otro hospital ya con Tx neuroquirúrgico y/o terapia adyuvante.
5. Pacientes con expediente clínico incompleto

La información se recabará en una hoja de datos. ANEXO 1.

Tomando en cuenta nombre, edad, sexo, expediente, tipo histológico de tumor, localización, número de biopsia, método diagnóstico (TAC,IRM), tipo de tratamiento, evolución, Karnofski ingreso-egreso (Anexo 2), en caso de defunción la causa.

## ASPECTOS ÉTICOS

No se transcribirá el nombre del paciente solamente iniciales de apellidos y nombre(s).

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

1. Variables categóricas. Se realizará el análisis en frecuencias, porcentajes o proporciones que se representarán en gráficas de barra, pastel y pictogramas.

## EXPECTATIVAS

- 1) Como tesis.
- 2) Para publicación en revista científicas o presentación en congresos.

## RECURSOS DISPONIBLES

- 1) Humanos: Investigador.



## CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Pacientes que no se encuentren hospitalizados en la unidad de neurología y neurocirugía del HGM de Enero de 1990 a Diciembre del 2000.
2. Pacientes que no cuenten ya sea con TAC o IRM de cráneo.
3. Paciente con tumor cerebral pero sin diagnóstico histopatológico.
4. Paciente referido de otro hospital ya con Tx neuroquirúrgico y/o terapia adyuvante.
5. Pacientes con expediente clínico incompleto

La información se recabará en una hoja de datos. ANEXO 1.

Tomando en cuenta nombre, edad, sexo, expediente, tipo histológico de tumor, localización, número de biopsia, método diagnóstico (TAC,IRM), tipo de tratamiento, evolución, Karnofski ingreso-egreso (Anexo 2), en caso de defunción la causa.

## ASPECTOS ÉTICOS

No se transcribirá el nombre del paciente solamente iniciales de apellidos y nombre(s).

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

1. Variables categóricas. Se realizará el análisis en frecuencias, porcentajes o proporciones que se representarán en gráficas de barra, pastel y pictogramas.

## EXPECTATIVAS

- 1) Como tesis.
- 2) Para publicación en revista científicas o presentación en congresos.

## RECURSOS DISPONIBLES

- 1) Humanos: Investigador.

## CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Pacientes que no se encuentren hospitalizados en la unidad de neurología y neurocirugía del HGM de Enero de 1990 a Diciembre del 2000.
2. Pacientes que no cuenten ya sea con TAC o IRM de cráneo.
3. Paciente con tumor cerebral pero sin diagnóstico histopatológico.
4. Paciente referido de otro hospital ya con Tx neuroquirúrgico y/o terapia adyuvante.
5. Pacientes con expediente clínico incompleto

La información se recabará en una hoja de datos. ANEXO 1.

Tomando en cuenta nombre, edad, sexo, expediente, tipo histológico de tumor, localización, número de biopsia, método diagnóstico (TAC,IRM), tipo de tratamiento, evolución, Karnofski ingreso-egreso (Anexo 2), en caso de defunción la causa.

## ASPECTOS ÉTICOS

No se transcribirá el nombre del paciente solamente iniciales de apellidos y nombre(s).

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

1. Variables categóricas. Se realizará el análisis en frecuencias, porcentajes o proporciones que se representarán en gráficas de barra, pastel y pictogramas.

## EXPECTATIVAS

- 1) Como tesis.
- 2) Para publicación en revista científicas o presentación en congresos.

## RECURSOS DISPONIBLES

- 1) Humanos: Investigador.

## CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Pacientes que no se encuentren hospitalizados en la unidad de neurología y neurocirugía del HGM de Enero de 1990 a Diciembre del 2000.
2. Pacientes que no cuenten ya sea con TAC o IRM de cráneo.
3. Paciente con tumor cerebral pero sin diagnóstico histopatológico.
4. Paciente referido de otro hospital ya con Tx neuroquirúrgico y/o terapia adyuvante.
5. Pacientes con expediente clínico incompleto

La información se recabará en una hoja de datos. ANEXO 1.

Tomando en cuenta nombre, edad, sexo, expediente, tipo histológico de tumor, localización, número de biopsia, método diagnóstico (TAC,IRM), tipo de tratamiento, evolución, Karnofski ingreso-egreso (Anexo 2), en caso de defunción la causa.

## ASPECTOS ÉTICOS

No se transcribirá el nombre del paciente solamente iniciales de apellidos y nombre(s).

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

1. Variables categóricas. Se realizará el análisis en frecuencias, porcentajes o proporciones que se representarán en gráficas de barra, pastel y pictogramas.

## EXPECTATIVAS

- 1) Como tesis.
- 2) Para publicación en revista científicas o presentación en congresos.

## RECURSOS DISPONIBLES

- 1) Humanos: Investigador.

- 2) Instalaciones: Unidad de Neurología y Neurocirugía del HGM OD.
- 3) Equipo: Computadora.
- 4) Material de consumo: papel, hojas, tinta, plumas, calculadora, regla, fotocopias.

## RECURSOS POR SOLICITAR

Ninguno

## RESULTADOS

El total de ingresos en la Unidad de Neurología y Neurocirugía del HGM OD de enero de 1990 a diciembre del 2000 fue de 6968 pacientes.

Los pacientes que ingresaron con un astrocitoma fueron 252, de los cuales tuvieron criterios para incluirse este estudio 165, el resto contaba con expediente incompleto o con alguno de los criterios de exclusión.

De los 165 pacientes con astrocitomas 100 fueron hombres (60.6%) y 65 mujeres (39.4%) teniendo una relación 1.5-1.

La variedad histológica más frecuente fue el astrocitoma anaplásico con 66 casos (40%), seguido del fibrilar 52 casos (31.5%), el glioblastoma multiforme con 30 (18.2%), pilocítico con 12 (7.3%), protoplásmico con 3 (1.8%), subependimario con 2 (1.2%).

El rango de edad fue el siguiente: Pilocítico con un rango de 11-57 y una media de 25, subependimario 22-23 una media de 22.5, protoplásmico de 33-67 una media de 47.3, fibrilar 4-63 años con una media de 36.6, anaplásico de 11-78 con una media de 41.6, glioblastoma multiforme de 17-85 una media de 46.2.

La localización derecha fueron 61 (37%), izquierda 70 (42.4%), bilateral 29 (17.6%), Tallo 3 (1.8%), ventrículos 2 (1.2%).

La evolución una vez iniciado los síntomas fue para el Pilocítico 25.8 meses, Subependimario 72.5 meses, Protoplásmico 26.6 meses, Fibrilar 12.5 meses, anaplásico 7.6 meses, GBM 4.9 meses.

La principal sintomatología en estos tumores fue la cefalalgia con un 72.1%, seguido de parestias o plejía con 44.8%, náuseas y vómito 44.2%, alteraciones de la memoria y funciones mentales superiores 28.4%, convulsiones 27.8%, disminución de la agudez visual

17.5%, somnolencia 15.1%, alteración de algún nervio craneal 14.5%, afasia o disfasia 10.9%, vértigo 8.4%, alteraciones sensitivas 7.2%, síndrome cerebeloso 4.8%, Parinaud 1.2%, hipoacusia 0.6%.

La localización para el astrocitoma Pilocítico fué principalmente en cerebelo, tálamo e hipotálamo, el Protoplásmico: temporal y parietal, Subependimario: ventrículos laterales, Fibrilar: frontal y parietal, Anaplásico: frontal y parietal, el GBM: parietal y frontal.

El Karnofsky en los astrocitomas Pilocítico a su ingreso 68, egreso 49; Subependimario: ingreso 85, egreso 45; Protoplásmico: Ingreso 67, egreso 70; Fibrilar: ingreso 74, egreso 67; Anaplásico: ingreso 65, egreso 54; GBM: ingreso 66, egreso 52.

El tratamiento consistió en todas las variedades de astrocitoma en cirugía con resección total o parcial de la lesión, biopsia abierta (por craneotomía), biopsia por estereotaxia y como terapias adyuvantes la radioterapia, quimioterapia y colocación de reservorio de Ommaya para quimioterapia; algunos pacientes necesitaron la colocación de válvula de derivación ventrículo-peritoneal ya que presentaban hidrocefalia.

Para el astrocitoma Pilocítico se realizó cirugía con resección total o parcial con RT en 7 (58%) de los casos, biopsia por estereotaxia en el 6 (50%) con RT adyuvante y QT en un solo caso con bleomicina.

En el astrocitoma subependimario se realizó cirugía y RT adyuvante 2 casos (100%), QT en un caso con bleomicina.

En el astrocitoma protoplásmico se realizó cirugía y RT en 2 casos (67%), uno de estos casos además con QT; biopsia por estereotaxia y RT en un caso (33%).

En el astrocitoma fibrilar se realizó cirugía y RT adyuvante en 28 pacientes (54%), biopsia abierta y RT en 8 (16%), biopsia por estereotaxia y RT en 16 (30%), QT en 1 paciente con bleomicina.

En el astrocitoma anaplásico se realizó cirugía y RT en 44 (67%), biopsia abierta y RT en 12 (18%), biopsia por estereotaxia y RT en 10 (15%), QT en 2 pacientes con bleomicina.

En el GBM se realizó cirugía y RT en 21 (7%), cirugía y radiocirugía en 1 (3.3%), biopsia abierta y RT en 4 (13.3%), biopsia por estereotaxia y RT en 4 (13.3%).

La mortalidad perioperatoria correspondió a 8 pacientes con GBM, 13 con astrocitoma anaplásico, 5 con astrocitoma fibrilar, 1 con astrocitoma subependimario y ninguna para el astrocitoma protoplásmico. Esta mortalidad fue secundaria principalmente a complicaciones postoperatorias como edema cerebral vasogénico secundario a la resección o a la biopsia, además de neumonía y sepsis.

No se pudo realizar un seguimiento adecuado de todos los pacientes tratados con astrocitomas ya sean de bajo o alto grado, pero la supervivencia del GBM es de 9 meses, la del astrocitoma anaplásico de 13 meses, del astrocitoma fibrilar de 23 meses, del astrocitoma pilocítico de 14 meses, astrocitoma subependimario de 8 meses y del astrocitoma protoplásmico de 9 meses.

## DISCUSIÓN

Después de echar un vistazo a la cantidad de bibliografía que día a día surge en cuanto a la patogénesis, posibilidades en cuanto al tratamiento y medicamentos aún en fase I, II o III de experimentación no dudo en decir que los astrocitomas son las neoplasias primarias del sistema nervioso central que conllevan un reto tanto para los investigadores así como para el clínico y el cirujano, y que a pesar de todos los esfuerzos los resultados aún no son tan alentadores, si bien es cierto que se ha logrado mejorar la sobrevida unos cuantos meses así como la calidad de la misma, esta aún no basta, lo ideal en el tratamiento es que el paciente que padezca una enfermedad como esta, tenga la posibilidad de curación al 100% y una adecuada calidad de vida, y eso aún no existe.

En lo referente a la aceptación de una clasificación histológica se tiene a la de la OMS (17,20) y la de Kernohan (17), como las más utilizadas y aceptadas, la de Daumas-Duport (28) ha tenido problemas de reproductibilidad, así como no se ha correlacionado el comportamiento clínico y sobrevida de los astrocitomas pilocíticos y los microquísticos cerebelosos y la gradación en dichos sistema.

En cuanto a la clínica y protocolo de radiodiagnóstico en esto ya no existe controversia alguna; como se mencionó la TC y la IRM tienen ventajas y desventajas (18,19) pero estas son importantes para tratar de determinar la histología o tipo de tumor así como de ampliar para el cirujano la anatomía del tumor y posibilidades de resección (18), además como para poder dar un seguimiento terapéutico al mismo.

Dentro de las modalidades de tratamiento lo actualmente aceptable son los criterios oncológicos agresivos para estas neoplasias y agregar las terapias adyuvantes para incrementar la sobrevida.



Para los astrocitomas de bajo grado como el astrocitoma pilocítico, fibrilar y protoplásmico se deberá realizar resección quirúrgica lo más amplia posible tratando de no incrementar las alteraciones neurológicas previas con las que contaba el paciente (20,55,56,58), la terapia adyuvante deberá ser la radioterapia (RT) de entre 50 a 60 Gy (39,53,59,63,65,69,70,72,74,77), en nuestro servicio en algunos casos se realizó lo anteriormente comentado, en otros donde la neoplasia se encontraba profunda se decidió optar por la biopsia por estereotaxia y después de esto se dio RT como adyuvante, en ningún caso se dio quimioterapia (QT) sistémica.

Cabe mencionar que los pacientes con resecciones parciales y las biopsias abiertas fueron los que presentaron mayores complicaciones postoperatorias. La sobrevida para el astrocitoma pilocítico, subependimario, protoplásmico y fibrilar es de 14, 8, 9, 23 meses en promedio respectivamente y la mortalidad postquirúrgica en promedio estuvo en el día 14 para el pilocítico y 24 para el fibrilar. La sobrevida en nuestros pacientes se encuentra por debajo de lo reportado en la literatura (20,83) en donde la sobrevida para el astrocitoma pilocítico es de hasta 10 años, el astrocitoma subependimario de más de 10 años y para el protoplásmico y fibrilar de entre 5-7 años.

En la literatura se reporta al GBM como la principal neoplasia dentro de las gliales, en este estudio fueron los astrocitomas anaplásicos y los astrocitomas fibrilares en segundo lugar teniendo a los GBM en tercero, pero se debe tomar en consideración que el número de biopsias por estereotaxia de 1998 al 2000 se incrementó en un 400%, ya que de 1990 a 1997 solamente se realizaron 7 procedimientos y de 1998 al 2000 esta cifra fue de 29 procedimientos; en algunos pacientes que clínica y radiológicamente correspondían a GBM el resultado de histopatología fue de astrocitoma fibrilar, en estos casos se tomó solamente biopsia por estereotaxia, lo cual puede entrar dentro de un mal diagnóstico aunque el tratamiento adyuvante fue el mismo, pero la mortalidad en 3 de ellos no rebasó los 3 meses.

El diagnóstico y tratamiento para los astrocitomas de alto grado (anaplásico y GBM) en nuestro servicio fue el de biopsia abierta, biopsia por estereotaxia en aquellas lesiones profundas o en pacientes en Karnofsky menor de 60, resección quirúrgica ya sea parcial o total a la mayoría se le dio terapia adyuvante con RT ya que algunos con Karnofsky de 40 o menos no fueron candidatos a la misma, en ciertos casos se dio QT intraquística con bleomicina (5 casos).

No pudo realizar un seguimiento adecuado de todos los pacientes tratados con astrocitomas ya sean de bajo o alto grado, pero la sobrevida del GBM y astrocitoma anaplásico, de 9 y 13 meses respectivamente es congruente con lo reportado en la literatura, aunque actualmente se ha incrementado dicha sobrevida a algunas semanas más, pero en pocos artículos se comenta que este aumento de sobrevida vaya aunado a una adecuada calidad de la misma(106). La sobrevida del astrocitoma fibrilar fue de 23 meses, del astrocitoma pilocítico de 14 meses, astrocitoma subependimario de 8 meses y del astrocitoma protoplásmico de 9 meses, dicha sobrevida y evolución, muestran una reducción importante de la sobrevida pero esto se puede deber a que como se comentó anteriormente que muchos astrocitomas fibrilares se comportaron clínica y radiológicamente con astrocitomas de alto grado y esto hizo que disminuyera en este grupo la sobrevida, en el resto de astrocitomas, el grupo de población que los presentó fue muy pequeño, de 18 pacientes en los tres tipos de tumores.

Se propone un algoritmo de tratamiento para los astrocitomas en el servicio de neurocirugía de nuestra unidad en el anexo 3.

En este estudio no se ratificó la hipótesis del mismo en donde se suponía que los astrocitomas de alto grado serían más frecuentes, teniendo a los astrocitomas fibrilares en segundo lugar, mas frecuentes que el glioblastoma multiforme.

## CONCLUSIONES

1. Los astrocitomas son los tumores primarios del sistema nervioso central más frecuentes
2. Los hombres fueron los más afectados 1.5:1
3. El astrocitoma anaplásico fue la variedad histológica más frecuente (40%)
4. Entre menor edad la variedad histológica fue más benigna, entre mayor edad, mayor malignidad
5. La evolución fue más rápida conforme mayor malignidad del tumor
6. Los síntomas inespecíficos de hipertensión intracraneal fueron los que predominaron
7. Las crisis convulsivas se presentaron en el 27.8% de los casos
8. El Karnofsky = ó > de 70 se correlaciona con una mejor sobrevida
9. La edad menor de 65 años se correlaciona con mejor sobrevida
10. La cirugía citoreductiva agresiva confiere la mayor ventaja para incrementar la sobrevida
11. El uso de la biopsia por estereotaxia o resección parcial se deberán realizar en lesiones profundas o en áreas "elocuentes", que afecten la calidad de vida del paciente
12. El uso de cualquier tipo de terapia adyuvante es necesaria en este tipo de tumores
13. La sobrevida en astrocitomas de alto grado es muy pobre
14. La implementación de nuevas terapias adyuvantes como la quimioterapia, inmunoterapia, geneterapia han logrado incrementar la sobrevida de los pacientes con esta patología
15. Aun queda pendiente el tratamiento seguro y eficaz para este tipo de tumores.....

ANEXO 1.

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO  
NEUROCIRUGÍA

ASTROCITOMAS

Nombre \_\_\_\_\_ Exp \_\_\_\_\_  
Edad \_\_\_\_\_ Sexo \_\_\_\_\_ Peso \_\_\_\_\_ Cama \_\_\_\_\_  
Fecha de Ingreso \_\_\_\_\_ Fecha de Egreso \_\_\_\_\_  
Domicilio: \_\_\_\_\_  
Teléfono \_\_\_\_\_

Cuadro Clínico:

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

TC/IRM: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Exposición : Alta Tensión \_\_\_\_\_ Químicos \_\_\_\_\_ Área Industrial \_\_\_\_\_  
Cel \_\_\_\_\_ Otros \_\_\_\_\_

Características del Tumor: \_\_\_\_\_

Cirugía  
Realizada: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Biopsia por estereotaxia: \_\_\_\_\_

Karnofsky. Ingreso \_\_\_\_\_ Egreso \_\_\_\_\_

Radioterapia: Inicio \_\_\_\_\_ Fin \_\_\_\_\_ Dosis Total \_\_\_\_\_

Quimioterapia: Inicio \_\_\_\_\_ Fin \_\_\_\_\_

Tipo \_\_\_\_\_

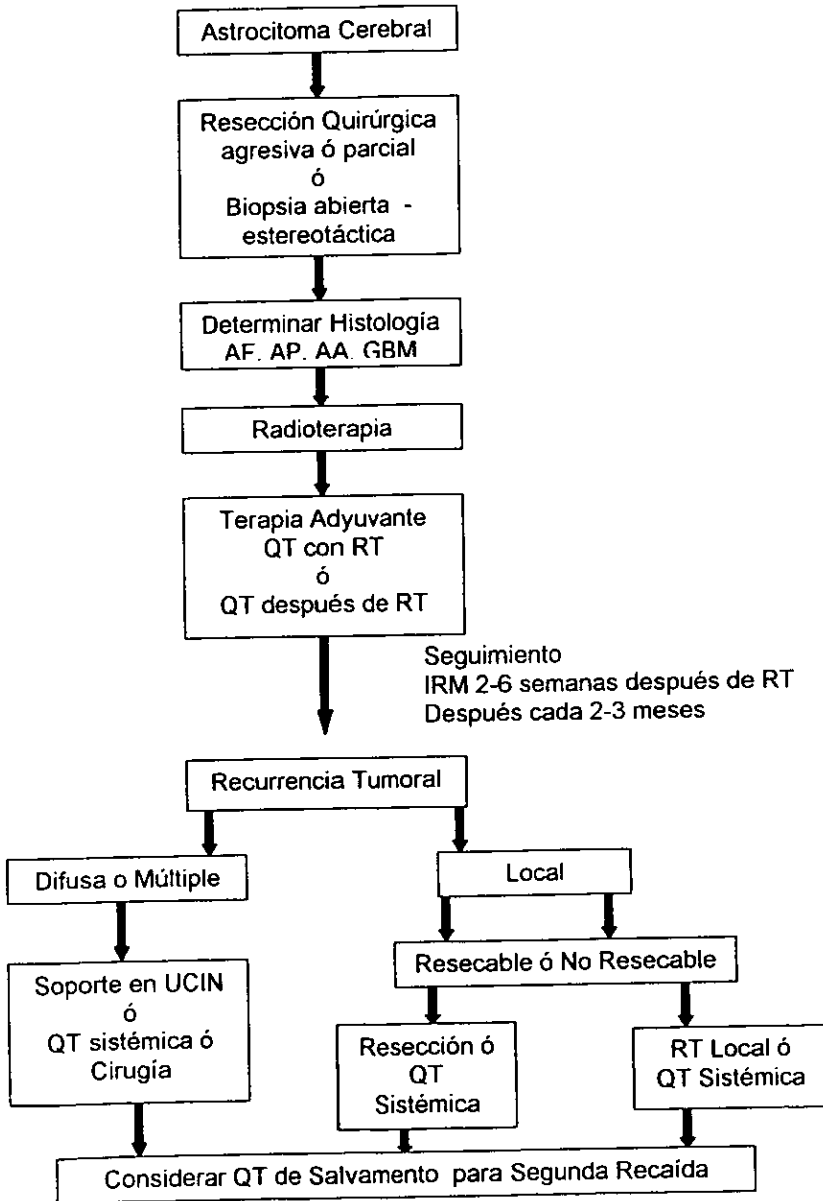
## ANEXO 2.

### ESCALA DE KARNOFSKY

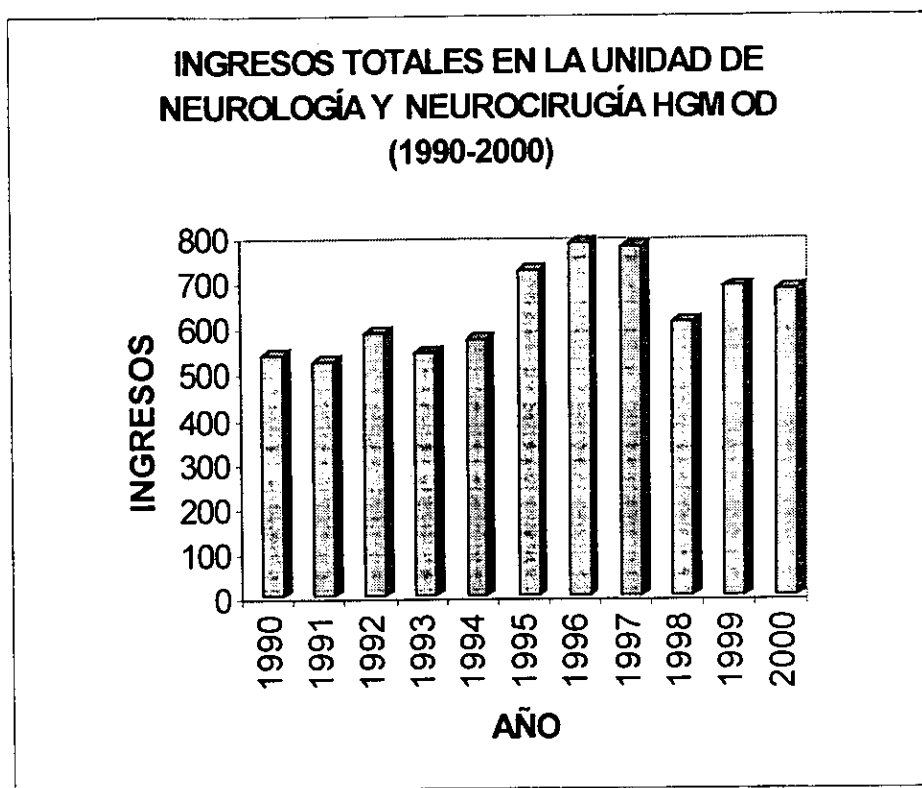
- 100. Normal: sin evidencia de enfermedad
- 90. Puede realizar sus actividades normales: síntomas menores
- 80. Actividad normal con esfuerzo: algunos síntomas
- 70. Capaz de cuidarse pero incapaz de llevar a cabo sus actividades normales
- 60. Requiere asistencia ocasional, puede cuidar sus necesidades
- 50. Requiere asistencia considerable y cuidados frecuentes
- 40. Encamado, requiere cuidados y asistencia especiales
- 30. Invalidez severa, hospitalización indicada, muerte no inminente
- 20. Muy grave, necesita cuidados intensivos
- 10. Moribundo, rápida progresión de la enfermedad hacia la muerte

# ANEXO 3

## ALGORITMO PARA EL TRATAMIENTO DE LOS ASTROCITOMAS



## GRAFICAS



El total de ingresos en la unidad de 1990 al 2000 fue de 6968, distribuido como se indica en la gráfica

**DISTRIBUCIÓN DE ASTROCITOMAS POR  
SEXO  
NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA HGM OD  
(1990-2000)**

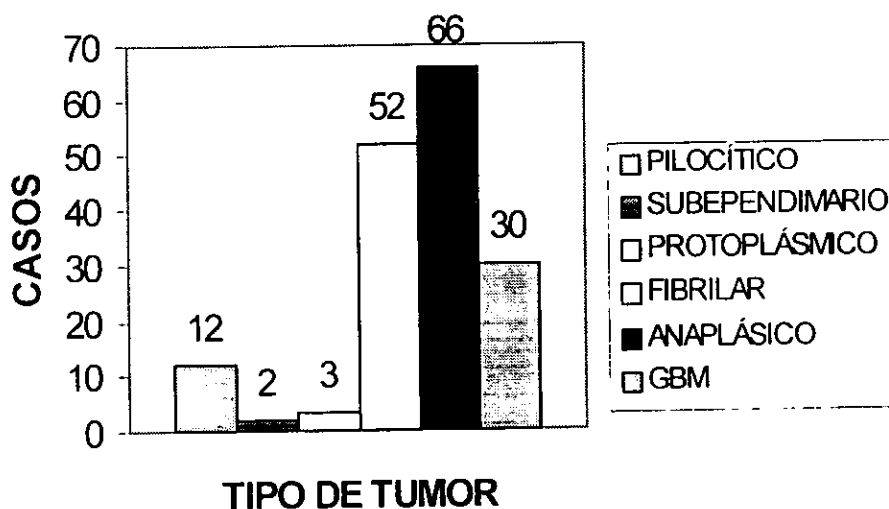


□ HOMBRES ■ MUJERES

El sexo masculino fue el más afectado, con una relación 1.5:1.

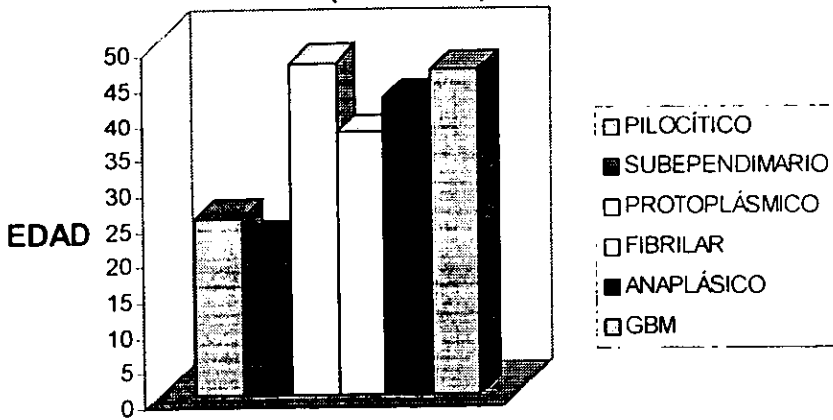


**TIPO DE ASTROCITOMA UNIDAD DE  
NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA HGM OD  
(1990-2000)**



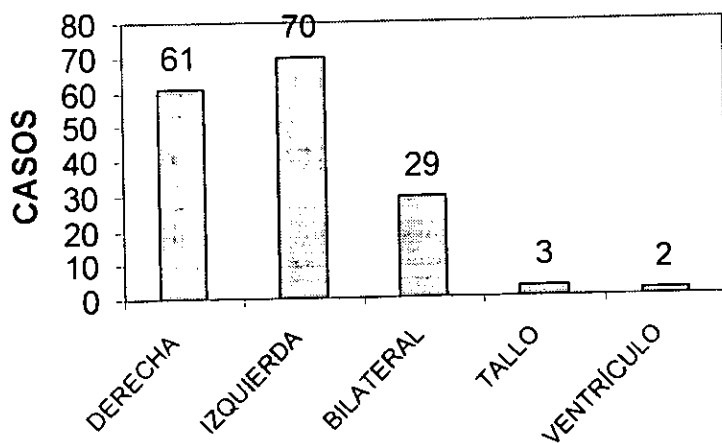
El astrocitoma anaplásico, fue la variedad histológica más frecuente, seguida de la variedad fibrilar y del glioblastoma multiforme, por último la variedad pilocítica, protoplásmica y subependimaria

**EDAD MEDIA EN ASTROCITOMAS  
UNIDAD DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROGÍA  
HGM OD  
(1990-2000)**



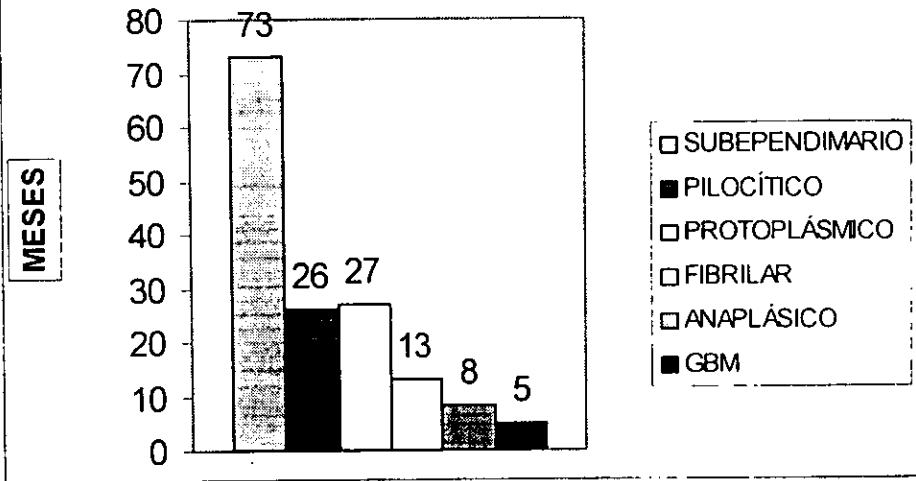
La media en la edad fluctuó entre la tercera década de la vida a la sexta, siendo los astrocitomas de alto grado más frecuentes en pacientes adultos viejos

**LOCALIZACIÓN ASTROCITOMAS UNIDAD DE  
NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA HGM OD  
(1990-2000)**



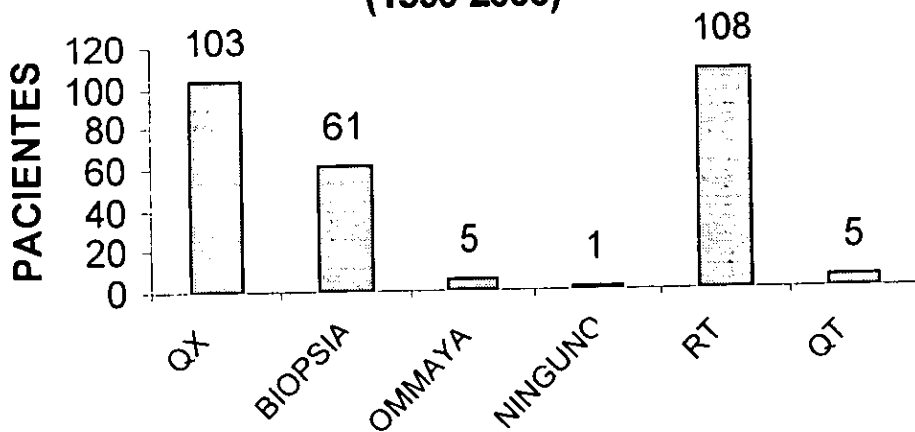
La localización fue principalmente supratentorial hemisférica e izquierda

**EVOLUCIÓN PREOPERATORIA  
ASTROCITOMAS UNIDAD DE NEUROLOGÍA Y  
NEUROCIRUGÍA HGM OD  
(1990-2000)**



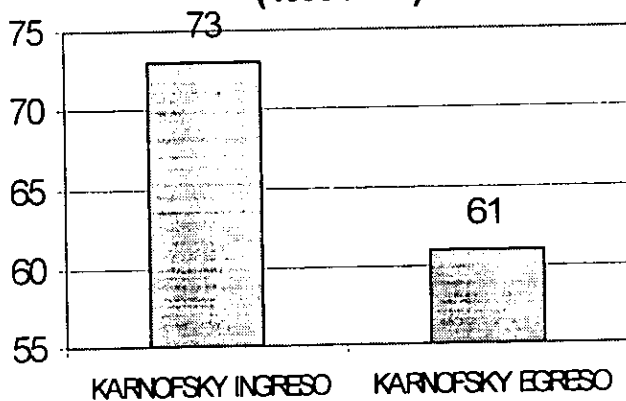
El mayor tiempo de evolución se presentó en pacientes con astrocitomas de bajo grado, lo inverso ocurrió con los astrocitomas de alto grado

### TRATAMIENTO DE ASTROCITOMAS UNIDAD DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROGÍA HGM OD (1990-2000)



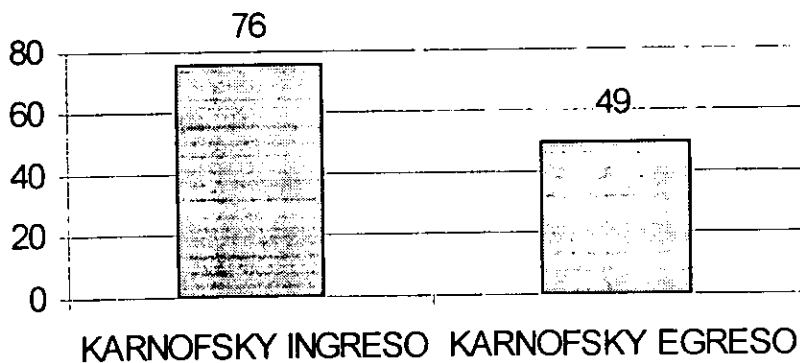
El tratamiento quirúrgico predominó sobre las demás formas de tratamiento, y la radioterapia fue la terapéutica adyuvante más utilizada

**ASTROCITOMAS. KARNOFSKY**  
**GRUPO BIOPSIA ESTEREOTAXIA**  
**UNIDAD DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA**  
**HGM OD**  
**(1990-2000)**



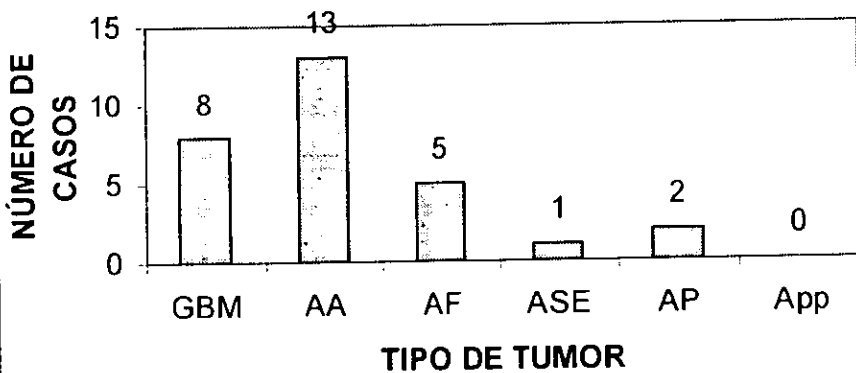
Se aprecia en la gráfica una disminución en la escala de Karnofsky al egreso de los pacientes tratados con biopsia por estereotaxia

**ASTROCITOMAS. KARNOFSKY  
GRUPO QUIRÚRGICO  
UNIDAD DE NEUROLOGÍA Y  
NEUROCIRUGÍA HGM OD  
(1990-2000)**



Se aprecia una disminución en la escala de Karnofsky de egreso en pacientes tratados con cirugía ya sea radical o parcial

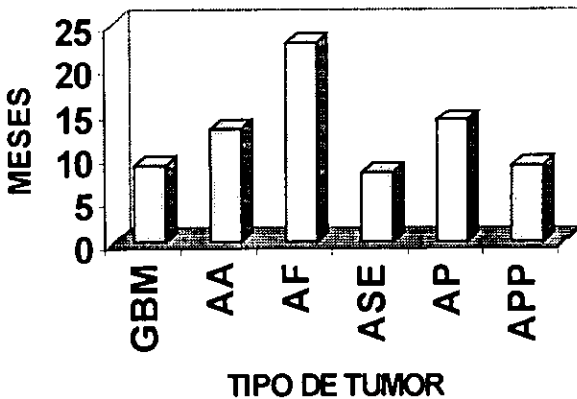
**MORTALIDAD PERIOPERATORIA DE  
ACUERDO A ESTIRPE HISTOLÓGICA  
UNIDAD DE NEUROLOGÍA Y  
NEUROCIRUGÍA HGM OD  
(1990-2000)**



Los astrocitomas de alto grado presentaron mayor mortalidad perioperatoria



**ASTROCITOMAS SOBREVIDA  
POSTOPERATORIA  
UNIDAD DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA  
HGM OD  
(1990-2000)**



La mayor sobrevivencia se presentó en los astrocitomas de bajo grado

## BIBLIOGRAFÍA

1. Fueyo J, Gómez-Manzano C, Yung A and Kyritsis A. Targeting in gene therapy for gliomas. *Arch Neurol* 1999; 56: 445-448
2. Hill J, Kuriyama N, Kuriyama H and Israel M. Molecular genetics of brain tumors. *Arch Neurol* 1999; 56: 439-441
3. Fathallah-Shaykh H. New molecular strategies to cure brain tumors. *Arch Neurol* 1999; 56: 449-453
4. Shapiro W. Current therapy for brain tumors. Back to the future. *Arch Neurol* 1999; 56: 429-432
5. Lang F, Miller D, Koslow M and Newcomb E. Pathways leading to glioblastoma multiforme: a molecular analysis of genetic alterations in 65 astrocytic tumors. *J Neurosurg* 1994; 81: 427-436
6. Yoshida J et al. Clinical effect of intra-arterial tumor necrosis factor-alfa for malignant glioma. *J Neurosurg* 1992; 77: 78-83
7. Nitta T, Sato K, Yagita H, Okumura K, Ishii S. Preliminary trial of specific targeting therapy against malignant glioma. *Lancet* 1990; 335: 368-371
8. Takamiya Y, Brem H, Ojeifo I, Mineta T and Martuza R. AGM-1470 inhibits the growth of human glioblastoma cells in vitro and in vivo. *Neurosurgery* 1994; 34(5): 869-875
9. Kyo JL, Choi B, Sobel R, Chiocca A, Martuza R. Inhibition of growth and angiogenesis of human neurofibrosarcoma by heparin and hydrocortisona. *J Neurosurg* 1990; 73: 429-435
10. Folkman J. Tumor angiogenesis: Therapeutic implications. *NEJM* 1971; 285: 1182-6
11. Hilton D, Core S, Barbar R, Ellison D and Sandeman D. Accumulation of p53 and Ki-67 expression do not predict survival in patients with fibrillary astrocytomas or the response of these tumors to radiotherapy. *Neurosurgery* 1998; 42(4): 724-9
12. Chio Ch, Baba T and Black K. Selective blood-tumor barrier disruption by leukotrienes. *J Neurosurg* 1992; 77: 407-410
13. Takahashi J et al. Correlation of basic fibroblast growth factor expression levels with the degree of malignancy and vascularity in human gliomas. *J Neurosurg* 1992; 76: 792-8
14. Plate K, Breier G, Weich H and Risau W. Vascular endothelial growth factor is a potencial tumor angiogenesis factorin human gliomas in vivo. *Nature* 1992; 359: 845-8

15. Culrer K, Ram Z, Wallbridge S, Ishii H, Oldfield E and Blaese M. In-vivo gene transfer with retroviral vector-producer cells for treatment of experimental brain tumors. *Science*. 1992;256:1550-2
16. D'Amato RJ, loughnan MS, Flynn E et al. Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 4082-5
17. Wilkins RH, Rengachary SS. *Neurosurgery*. 2<sup>nd</sup> ed. McGraw-Hill. 1996
18. Lee H, Rao K, Zimmerman RA. *Cranial MRI and CT*. 4<sup>th</sup> ed. McGraw-Hill. 1999
19. Osborn A. *Neuroradiología Diagnóstica*. 1<sup>a</sup> ed en español. Mosby:Barcelona. 1996
20. Félix, IA. *Atlas de Neuropatología*. 1<sup>a</sup> ed. Auroch:México. 2000
21. Clark G, Henry I and McKeever P. Cerebral pilocytic astrocytoma. *Cancer* 1985; 13(2): 1128-1133
22. Cairncross JG and Laperriere NJ. Low grade glioma. *Arch Neurol*. 1989;46:1238-9
23. Forsyth P, Shaw E, Schelthauer B, O'Fallon J et al. Supratentorial pilocytic astrocytomas. *Cancer* 1993; 72(4): 1335-1342
24. Shibamoto Y, Kitahabu Y, Takahasi M, Yamashita J, Oda Y et al. Supratentorial low-grade astrocytoma. *Cancer* 1993; 72(1): 190-5
25. Laws E, Taylor W, Clifton M and Okazaki H. Neurosurgical management of low-grade astrocytoma of the cerebral hemispheres. *J Neurosurg*. 1984;61:665-673
26. North C, North R, Epstein J, Piantadosi S and Wharam M. Low-grade cerebral astrocytoma. *Cancer* 1990; 66(1): 6-14
27. Nishigaya K, Kaneko M, Nagaseki Y and Nukui H. Palatal myoclonus induced by extirpation of a cerebellar astrocytoma. *J Neurosurg* 1998; 88: 1107-1110
28. Kim TS, Halliday A, Hedley-Whyte T and Convery K. Correlates of survival and the Daumas-Duport grading system for astrocytomas. *J Neurosurg* 1991; 74: 27-37
29. Palma L and Guidetti B. Cystic pilocytic astrocytomas of the cerebral hemispheres. *J Neurosurg* 1985; 62: 811-5
30. Burger P, Vogel S, Green S and Strike T. Glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma. *Cancer* 1985; 11(5): 1106-1111
31. Garcia D and Fulling K. Juvenile pilocytic astrocytoma of the cerebrum in adults. *J Neurosurg* 1985; 63: 382-6

32. Dirks PB, Jay V, Becker LE, Drake JM, Humphreys RP et al. Development of anaplastic changes in low-grade astrocytomas of childhood. *Neurosurgery* 1994; 34(1): 68-78
33. Archibald Y, Lunn D, Ruttan L, McDonald D, Del Maestro R et al. Cognitive functioning in long term survivors of high-grade glioma. *J Neurosurg* 1994; 80: 247-253
34. Sabel M, Felsberg J, Messing-Jünger M, Neuen- Jacob E and Piek J. Glioblastoma multiforme at the site of metal slinter injury: a coincidence?. *J Neurosurg* 1999; 91: 1041-4
35. Ganju V, Jenkins R, O'Fallon J, Scheithauer B, Ransom D et al. Prognostic factors in gliomas. *Cancer* 1994; 74(3): 920-7
36. Scott NJ, Rewcastle NB, Brasher MA, Fulton D, Mackinnon JA et al. Wich glioblastoma multiforme patient will become a long-term survivor?a population-based study. *Ann Neurol* 1999; 46(2): 183-8
37. Berger M, Ghatan S, Haglund M, Dobbins J and Ojemann G. Low-grade gliomas associated with intractable epilepsy: seizure outcome utilizing electrocorticography during tumor resection. *J Neurosurg* 1993; 79: 62-9
38. Fleury A, Menegoz F, Grosclaude P, Daures JP, Henry-Amar M et al. Descriptive epidemiology of cerebral gliomas in France. *Cancer* 1997; 79(6): 1195-1202
39. Fisher B, Bauman G, Leighton Ch, Stitt L, Cairncross JG et al. Low-grade gliomas in children: tumor volume response to radiation. *J Neurosurg* 1998; 88: 969-974
40. Mohan D, Suh JH, Phan JL, Kupelian P, Cohen BH et al. Outcome in elderly patients undergoing definitive surgery and radiation therapy for supratentorial glioblastoma multiforme at a tertiary care institution. *J Radiation Oncology biol phys* 1998; 42(5): 981-7
41. Imperato JP, Paleologos NA, Vick NA. Effects of treatment on long-term survivors with malignant astrocytomas. *Ann Neurol* 1990; 28: 818-822
42. Pallini R, Lauretti L, Fernández E. Chronic arterial hypertension as unique symptom of brainstem astrocytoma. *Lancet* 1995; 345: 1573
43. Werner MH, Phuphanich S and Lyman GH. The increasing incidence of malignant gliomas and primary central nervous system lymphoma in the elderly. *Cancer* 1995; 76(9): 1634-1642
44. Mamelak AN, Prados MD, Obana WG, Cogen PH and Edwards MSG. Treatment options and prognosis for multicentric juvenile pilocytic astrocytoma. *J Neurosurg* 1994; 81: 24-30
45. Vecht Ch. Effect of age on treatment decisions in low-grade glioma. *J Neurol Neurosurg Pshychiatry* 1993; 56: 1259-1264

46. Germano J, Ito M, Cho KG, Hoshino T, Davis RL et al. Correlation of histopathological features and proliferative potential of gliomas. *J Neurosurg* 1989; 70: 701-6
47. Aronen HJ, Gazit IE, Louis DN, Buchbinder BR, Pardo FS et al. Cerebral blood volume maps of gliomas: comparison with tumor grade and histologic findings. *Radiology* 1994; 191: 41-51
48. Knauth W, Wirtz CR, Tronnier VW, Aras N, Kunza S et al. Intraoperative MR Imaging increase the extent of tumor resection in patients with high-grade gliomas. *Am J Neuroradiol* 1995; 20: 1642-6
49. Rollins NK, Nisen P and Shapiro KN. The use of early postoperative MR in detecting residual juvenile cerebellar pilocytic astrocytoma. *Am J Neuroradiol* 1998; 19: 151-6
50. Quan D, Hackney DB, Pruitt AA, Lenkinski RE and Cecil KM. Transient MRI enhancement in a patient with seizures and previously resected glioma: use of MRS. *Neurology* 1999; 53: 211-3
51. Sotherland GR, Kaibara T, Louw D, Hoult D, Tomanek B et al. A mobile high-field magnetic resonance system for neurosurgery. *J Neurosurg* 1999; 91: 804-813
52. Kondziolka D, Flickinger JC, Bissonette DJ, Buzik M and Lunsford LD. Survival benefit of stereotactic radiosurgery for patients with malignant glial neoplasms. *Neurosurgery* 1997; 41(4): 776-785
53. Kreth FW, Warnke PC, Scheremet R and Ostertag CB. Surgical resection and radiation therapy versus biopsy and radiation therapy in the treatment of glioblastoma multiforme. *J Neurosurg* 1993; 78: 762-6
54. Glantz MJ, Burger PC, Herndon JE, Friedman AH, Cairncross IG et al. Influence of the type of surgery on the histologic diagnosis in patients with anaplastic astrocytoma. *Neurology* 1991; 41: 1741-4
55. Keles GE, Anderson B and Berger M. The effect of extent of resection on time to tumor progression and survival in patients with glioblastoma multiforme of the cerebral hemisphere. *Surg Neurol* 1999; 53: 371- 379
56. Kreth FW, Berlis D et al. The role of the tumoral resection in the treatment of the glioblastoma multiforme in adults. *Cancer* 1999; 86: 2117-2123
57. Florell RC, MacDonald D, Irish WD, Bernstein M et al. Selection bias, survival and brachytherapy for glioma. *J Neurosurg* 1992; 76: 176-183
58. Nazzaro JM and Neuwelt EA. The role of surgery in the management of supratentorial intermediate and high-grade astrocytomas in adults. *J Neurosurg* 1990; 73: 331-344

59. Walker MD, Green SB, Byar DP, Alexander E, Batzdorf U et al. Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery. *N Engl J Med* 1980; 303: 1323-9
60. Kelly PJ, Dumas-Duport C, Kispert DB, Kall BA et al. Imaging-based stereotaxic serial biopsies in untreated intracranial glial neoplasms. *J Neurosurg* 1987; 66: 865-874
61. Wen PY, Alexander E, Black PM, Fine HA et al. Long-term results of stereotactic brachytherapy used in the initial treatment of patients with glioblastoma. *Cancer* 1994; 73(12): 3029-3036
62. Shapiro WR, Green SB, Burger PC, Selker RG et al. A randomized comparison of intra-arterial versus intravenous BCNU, with or without intravenous 5-fluorouracil, for newly diagnosed patients with malignant glioma. *J Neurosurg* 1992; 76: 772-781
63. Chang CH, Horton J, Schoenfeld D, Salazar O, Pérez-Tamayo R et al. Comparison of postoperative radiotherapy and combined postoperative radiotherapy and chemotherapy in the multidisciplinary management of gliomas. *Cancer* 1983; 52: 997-1007
64. Prados MD, Scott CB, Rotman M, Rubin P et al. Influence of bromodeoxyuridine radiosensitization on malignant glioma patient survival: a retrospective comparison of survival data from the Northern California oncology group and radiation therapy oncology group trials for glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1998; 40(3): 653-9
65. Shaw EG, Dumas-Duport C, Scheithauer BW, Gilbertson DT et al. Radiation therapy in the management of low-grade supratentorial astrocytomas. *J Neurosurg* 1989; 70: 853-861
66. Prados MD, Larson DA, Lamborn K, McDermonnt MW et al. Radiation therapy and hidroxyurea followed by the combination of 6-thioguanine and BCNU for the treatment of primary malignant brain tumors. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1998; 40(1): 57-63
67. Chang EL, Loeffler JS, Riese NE, Wen PY et al. Survival results from a phase I study of etanidazole (SR2508) and radiotherapy in patients with malignant glioma
68. Brandes AA, Rigon A, Zampieri P, Ermani M et al. Carboplatin and teniposide concurrent with radiotherapy in patients with glioblastoma multiforme. *Cancer* 1998; 82(2): 355-361
69. Leibel SA, Sheline GE, Wara WM, Boldrey EB and Nielsen SC. The role of radiation therapy in the treatment of astrocytomas. *Cancer* 1975; 35: 1551-7
70. Eyre HJ, Crowley JJ, Townsend JJ, Ertringham JR, Morantz RA et al. A randomized trial of radiotherapy versus radiotherapy plus CCNU for incompletely resected low-grade gliomas: a Southwest oncology group study. *J Neurosurg* 1993; 78: 909-914

71. Inamura T, Nomura T, Bartus RT and Black KL. Intracarotid infusion of RMP-7, a bradykinin analog: a method for select drug delivery to brain tumors. *J Neurosurg* 1994; 81: 752-8
72. Cutterbach J, Weigel P, Guttenberg R, Hinkerbein W. Accelerated hyperfractionated radiotherapy in 149 patients with glioblastoma multiforme. *Radiotherapy and Oncology* 1999; 53: 49-52
73. Urtasun R, Band P, Chapman JD, Feldstein ML et al. Radiation and high-dose metronidazole in supratentorial glioblastomas. *N Eng J Med* 1976; 294: 1364-7
74. Kumar PP, Good RR, Jones EO, Patil AA et al. Survival of patients with glioblastoma multiforme treated by intraoperative high-activity cobalt-60 endocurietherapy. *Cancer* 1989; 64: 1409-1413
75. Engehart R, Kimming BN, Höver KH, Wowra B et al. Long-term follow-up for brain metastases treated by percutaneous stereotactic single high-dose irradiation. *Cancer* 1993; 71(4): 1353-1361
76. Brem H, Piantadosi S, Burger PC, Selker R, Vick NA et al. Placebo-controlled trial of safety and efficacy of intraoperative controlled delivery by biodegradable polymers of chemotherapy for recurrent gliomas. *Lancet* 1995; 345: 1008-1012
77. Fine HA, Dear KB, Loeffler JS, Black P, Canellos GP. Meta-analysis of radiation therapy with and without adjuvant chemotherapy for malignant gliomas in adults. *Cancer* 1993; 71(8): 2585-2597
78. Chun M, McKeough P, Kasdon D, Heros D and Chang H. Interstitial iridium-192 implantation for malignant brain tumors. *The British Journal of Radiology* 1989; 62: 158-162
79. Curran WJ, Scott CB, Nelson JS, Weinstein AS et al. A randomized trial of accelerated hyperfractionated radiation therapy and bis-chlorethyl nitrosourea for malignant glioma. *Cancer* 1992; 70(12): 2909-2917
80. Shrieve DC, Alexander E, Wen PY, Fine HA et al. Comparison of stereotactic radiosurgery and brachytherapy in the treatment of recurrent glioblastoma multiforme. *Neurosurgery* 1995; 36(2): 275-284
81. D'Urso PS, Hall BJ, Atkinson RC, Weidmann MJ and Redmond MI. Biomodel-guided stereotaxy. *Neurosurgery* 1999; 44(5): 1084-1094
82. Weintraub MI. Glioblastoma multiforme and the cellular telephone scare. *J Neurosurg* 1994; 80: 169-170 (Letter)
83. Wen PY, Black P. *Clínicas neurológicas de norteamérica: Tumores cerebrales en adultos*. Interamericana-McGraw-Hill: México. 4/1995

84. Prados MD, Levin V, Brada M, Yung A, Gilbert M, Armstrong T, Meyers Ch, Friedman HS. Malignant glioma. *Seminars in Oncology* 2000; 27(3): 1-46 (supplement)
85. Hvizdos KM and Goa KL. Temozolomida. *CNS Drugs* 1999; 12(3): 237-244
86. Chinot OL et al. Temozolomide in second line treatment after PCV in oligodendroglial tumors. *American Society of Clinical Oncology, 36st Annual meeting 2000; abstracts: 2-3*
87. Jaeckle KA et al. Phase II evaluation of temozolomide and 13-cis retinoic acid for the treatment of recurrent and progressive malignant gliomas. *American Society of Clinical Oncology, 36st Annual meeting 2000; abstracts: 4-5*
88. Wurm RE et al. Phase I-II study with continuous dose-escalated 21 day scedule temozolomide in recurrent high-grade glioma. *American Society of Clinical Oncology, 36st Annual meeting 2000; abstracts: 6-7*
89. Abrey LE et al. A phase II study of temozolomide for recurrent brain metastases. *American Society of Clinical Oncology, 36st Annual meeting 2000; abstracts: 8-9*
90. Brandes AA et al. Temozolomide in high grade gliomas at second relapse: a phase II study. *American Society of Clinical Oncology, 36st Annual meeting 2000; abstracts: 10-11*
91. Viviers L et al. A phase II trial of primary chemotherapy with temozolomide in patients with low-grade cerebral gliomas. *American Society of Clinical Oncology, 36st Annual meeting 2000; abstracts: 12-13*
92. Spagnolli F et al. Temozolomide as second line chemotherapy in the treatment of recurrent malignant gliomas. *American Society of Clinical Oncology, 36st Annual meeting 2000; abstracts: 14-15*
93. Christodoulou C et al. Temozolomide in patients with brain metastases from solid tumors. A hellenic cooperative oncology group study. *American Society of Clinical Oncology, 36st Annual meeting 2000; abstracts: 16-17*
94. Denis LJ et al. Protracted daily administration of temozolomide is feasible: a phase I and pharmacokinetic-pharmacodynamic study. *American Society of Clinical Oncology, 36st Annual meeting 2000; abstracts: 18-19*
95. Figueroa JA et al. Protracted cyclic administration of temozolomide is feasible; a phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study. *American Society of Clinical Oncology, 36st Annual meeting 2000; abstracts: 20-21*
96. Kersten M et al. Combined immunotherapy with GM-CSF, IL-2 IFNA allows dose escalation of temozolomida with prevention of lymphocytopenia and brain metastases in malignant malignant melanoma. *American Society of Clinical Oncology, 36st Annual meeting 2000; abstracts: 22-23*



97. Arance A et al. Three-arm phase study of temozolomide in metastatic melanoma: preliminary results. American Society of Clinical Oncology. 36st Annual meeting 2000; abstracts: 24-5
98. Bafaloukos D et al. Temozolomide and docetaxel as first line chemotherapy in patients with advanced melanoma. A phase II study of hellenic cooperative oncology group. American Society of Clinical Oncology, 36st Annual meeting 2000; abstracts: 26-7
99. Stupp R et al. Promising survival with concomitant and adjuvant temozolomide for newly diagnosed glioblastoma multiforme. American Society of Clinical Oncology, 36st Annual meeting 2000; abstracts: 28-9
- 100 Maione TE, Gray GS, Petro I et al. Inhibition of angiogenesis by recombinant human platelet factor-4 and related peptides. Science 1990; 247: 77-9
- 101 Maione TE, Gray GS, Hunt AL et al. Inhibition of tumor growth in mice by an analogue of platelet factor-4 that lacks affinity for heparin and retains potent angiostatic activity. Cancer Res 1991; 51: 2077-2083
- 102 Arai T, Nagai M. Clinical effect of interferon in malignant brain tumor. Cancer 1983; 51: 1981-3
- 103 Detribolet N, Frank E, Mach JP. Monoclonal antibodies: Their application in the diagnosis and management of CNS tumors. Clin Neurosurg 1988; 34: 446-456
- 104 Chicoine MR, Kyung E, Zahner MC. Intratumoral injection of lipopolysaccharide causes regression of subcutaneously implanted mouse glioblastoma multiforme. Neurosurgery 2001; 48(3): 607-615
- 105 Lacroix M, Abi-Said D, Fournay DR et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. J Neurosurg 2001; 95: 190-8
- 106 Bampoe J, Laperriere N, Pintilie M et al. Quality of life in patients with glioblastoma multiforme participating in a randomized study of brachytherapy as a boost treatment. J Neurosurg 2000; 93: 917-926
- 107 Shamisa A, Bance M, Nag S, Tator Ch et al. Glioblastoma multiforme occurring in a patient treated with gamma knife surgery. J Neurosurg 2001; 94: 816-821