

11232
7

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO



I. S. S. S. T. E.

"CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE"

"USO DE BLEOMICINA LOCAL MEDIANTE RESERVORIO DE OMMAYA
EN CRANEOFARINGIOMAS QUISTICOS"

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN NEUROCIRUGIA

ASESOR
DR ANTONIO ZARATE MENDEZ

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Presenta
DR JOSE ANTONIO CHAVEZ LOPEZ

2003
11233



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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


DR. MAURICIO DISILVIO LOPEZ
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION


DR. ANTONIO ZARATE MENDEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEUROCIRUGIA Y
ASESOR DE TESIS


DRA SILVIA GARCIA
COASESOR DE TESIS


DR MANUEL HERNANDEZ SALAZAR
COASESOR DE TESIS


DR JOSE ANTONIO CHAVEZ LOPEZ

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CONTENIDO

AGRADECIMIENTOS

RESUMEN

INTRODUCCION

MATERIAL Y PACIENTES

FIGURA 1

RESULTADOS

DISCUSION

CUADRO 1

CUADRO 2

CUADRO 3

CUADRO 4

CUADRO 5

FIGURA 1

FIGURA 2

FIGURA 3

BIBLIOGRAFIA

**TRABAJOS CON
FALLA DE ORIGEN**

Yadira y Reyna Daena:

Mi fuerza de seguir y quienes vivieron y sufrieron junto a mi las extensas jornadas de trabajo sin importar el horario, durante mi formación como Neurocirujano.

A mis padres:

Que aun en su ausencia, están siempre presentes

Dr Armando González, Dr. Antonio Zarate Mendez y demas profesores:

Mis grandes Maestros y guías de mi entrenamiento.

A todos mis compañeros:

Que intentaron Instruirme por el mejor camino

Resumen:

El manejo de los craneofaringiomas ha sido difícil, tanto que se han propuesto a la fecha múltiples formas de tratamiento, desde la cirugía agresiva con gran morbimortalidad y recidiva tumoral frecuente y los tratamientos coadyuvantes con radioterapia, inserción de semillas radioactivas, uso de tetraciclina, etc. El objetivo de este trabajo, es mostrar como el uso de quimioterapia con bleomicina local a través de un reservorio de Ommaya, colocado mediante craneotomía abierta y/o por estereotaxia, es una opción para los enfermos con craneofaringioma quístico, presentamos la experiencia de ocho pacientes sometidos a este manejo en quienes documentamos mejoría clínica y radiológica, esta serie es pequeña por lo que es necesario realizar estudios posteriores para establecer con mayor claridad el grupo de pacientes que se beneficiaran con este manejo y la seguridad del mismo.

Palabras clave: Craneofaringioma* craneotomía* Ommaya* Bleomicina, Deshidrogenasa láctica*

Abstract.

Use of Bleomycin Local through Ommaya of reservoir in patients with cystic craniopharyngiomas.

Treatment for craniopharyngioma has been very difficult in so many ways, that actually it has been proposed many different options for treatment. Aggressive surgery with high morbi-mortality and frequent recurrence. The use of tetracycline and many more.

The purpose of this work is to show now the use of intratumoral bleomycin, applied through an Ommaya reservoir set by an open craniotomy and stereotaxica is a treatment for patients with cystic craniopharyngioma.

We present our experience with eight patients treated with this approach. The patients showed clinic and radiological improvement of their disease. This sample is small, we consider that more research should be performed in order to clearly establish the group of patients that will benefit the most from this treatment as well as its safety.

Key Words: Craniopharyngioma* Craniotomy* Ommaya* Bleomycin* Lactid acid dehydrogenase*

Introducción:

El craneofaringioma es un tumor histológicamente benigno, representa el 3% de todas las neoplasias intracraneales en el adulto y el 10% en niños⁽¹⁻¹⁵⁾, cada año se suman entre .5 y 2 casos por millón de habitantes⁽¹⁾, hay dos picos de incidencia el primero entre los 10 y 20 años y el segundo entre los cuarenta y cincuenta años de edad.⁽²⁻¹⁵⁾

Son tumores de crecimiento lento, de tipo epitelial y aunque son histológicamente benignos, pese a ello pueden ser invasores; el 8% son intraselares, el resto tienen extensión supraselar.⁽²⁾

Se originan a partir de nidos de células escamosas, remanentes de la bolsa faríngea de Rathke,⁽¹⁷⁾ localizadas en la porción infundibular.⁽³⁾

Los trastornos endocrinos son la manifestación más común en los pacientes con craneofaringioma,⁽⁴⁾ en niños alrededor del 93% tienen retardo en el crecimiento, en el adulto el 68% de los varones presentan disfunción sexual y en mujeres la presencia de amenorrea secundaria alcanza hasta el 82% de los casos.

Los defectos visuales son más frecuentemente detectados en adultos, será porque es más fácil explorar esta función en este grupo etario, a diferencia de los niños donde la detección, cuando ocurre es indirecta.⁽⁴⁾

Múltiples tratamientos se utilizan para el manejo de este tumor, el abordaje inicial es quirúrgico para el componente sólido,⁽⁵⁾ con frecuencia hay recidiva tumoral, probablemente debido a que las estructuras hipotalámicas y la vía visual afectadas por el tumor, siempre intentan ser respetadas durante el procedimiento quirúrgico, incluso se han reportado casos de implantes ectópicos de craneofaringiomas en el trayecto del abordaje,⁽²⁸⁾ el uso de radioterapia y/o radiocirugía coadyuvan al manejo,⁽²⁹⁾ sin embargo, las complicaciones posradioterapia son comunes,⁽¹⁸⁾ en su mayoría lesión de la vía óptica.⁽⁵⁾

El uso de bleomicina intraquística ha demostrado ser útil con resultados promisorios, para cierto tipo de pacientes con craneofaringioma⁽⁵⁻¹¹⁻¹⁶⁾, pero, desde ningún punto de vista intenta desplazar al manejo quirúrgico agresivo que muchos pacientes requieren⁽¹²⁻¹³⁾, de hecho no es una alternativa inocua ni exenta de riesgos, incluso se reportó un efecto fatal por uso de bleomicina⁽¹⁷⁾, por lo que debe de tomarse esta posibilidad con cautela y para casos bien seleccionados.⁽⁴⁾

La bleomicina es un antibiótico antineoplásico, químicamente una mezcla de glucopéptidos quelantes del cobre y productos de fermentación del *Streptomyces verticillus* descubierto por Umezawa y cols. el medicamento utilizado en humanos es una mezcla de dos péptidos quelantes de cobre, bleomicinas A2 Y B2⁽¹⁹⁾ que actúan fragmentando el DNA y causan acumulación de células en la fase G2 de su ciclo⁽²⁰⁾ es efectivo contra carcinoma de células escamosas de diferentes localizaciones, linfomas y tumores testiculares.⁽⁵⁻¹²⁻²¹⁻²²⁻²³⁻²⁴⁻²⁵⁻²⁶⁾

Existen varios estudios publicados,⁽⁴⁻¹²⁾ donde se ha observado un respuesta favorable con el uso de bleomicina local en pacientes con craneofaringioma quístico,⁽²⁷⁾ de hecho en textos recientes de técnicas neuroquirúrgicas ya se toca el tema en los capítulos correspondientes.

En el servicio de Neurocirugía del C.M.N. "20 de Noviembre", ante la evolución tórpida que frecuentemente observamos en los pacientes con craneofaringioma, nació la inquietud de intentar alternativas que les ofrecieran mejores resultados a nuestros pacientes con dicha patología, por ello y ante los resultados promisorios ofrecidos en la

literatura médica decidimos intentar esta posibilidad terapéutica en nuestros pacientes y comparar nuestros resultados con lo publicado por otros investigadores.

Material y pacientes:

Fueron elegidos los pacientes con diagnóstico de craneofaringiomas con componente quístico que ingresaron de julio de 1998 a diciembre del 2001, se recopilaron ocho enfermos, a cinco de ellos se les realizó craneotomía frontal derecha, con técnica habitual y colocación de reservorio de Ommaya, bajo visión directa, a dos pacientes se efectuó colocación de reservorio guiado por estereotaxia así también a uno de ellos se sometió a neuroendoscopia guiada por estereotaxia y colocación de reservorio.

La aplicación de bleomicina se realizó a través del reservorio de Ommaya, las aplicaciones iniciales durante el internamiento del paciente y posterior a dos aplicaciones exitosas (sin incidentes ni accidentes) se continuó la terapia como ambulatorios.

Aplicación de Bleomicina: mediante técnica estéril se realizó punción del reservorio con equipo tipo mariposa numero 22, con extracción lenta del contenido del quiste (1-3cc) seguido de aplicación de bleomicina en dosis que varió de 21 a 84 U, dividido de 3 a 6 aplicaciones con una frecuencia de dos veces por semana como se muestra en la figura No 1.

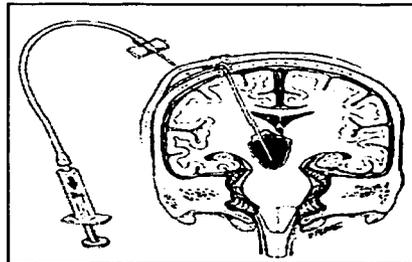


Fig. 1. Muestra Rx de cráneo lateral donde se observa el trayecto del reservorio de Ommaya y el esquema de la punción del quiste y aplicación de Bleomicina.

Al líquido extraído del quiste se le realizaron determinaciones de deshidrogenasa láctica (DHL)

Resultados:

En este informe se reportan 8 pacientes, sometidos a esta modalidad de tratamiento, cuatro fueron hombres (50%) y cuatro mujeres (50%), su rango de edad fueron de 7-70

años media de 27.75 ± 26.5 . El peso de los enfermos medido en kilogramos, varió de 14-70 con media de 42.5 ± 23 .

El tiempo de evolución de los síntomas fue de 6 a 36 meses con media de 17.7 ± 14 .

Las manifestaciones clínicas previas al tratamiento quirúrgico se pueden apreciar en el cuadro 1.

Cuadro 1. Manifestaciones clínicas prequirúrgica

Manifestación clínica	No. Pac.	%
Cefalea	8	100
Alteraciones visuales	8	100
Retraso en el desarrollo sexual	4	50
Hidrocefalia	3	37.5

Las dimensiones del tumor fueron: de profundidad entre 30 y 60 mm., media de 39.1 ± 10.6 , su anchura de 20 a 50 mm. Media de 34.8 ± 8.8 , de altura de 15 a 55 mm. Media de 30.6 ± 14.2 .

Los pacientes fueron sometidos a varios procedimientos quirúrgicos, de una a siete ocasiones media de 4 ± 2.3 . (ver cuadro 2).

Cuadro 2. Se aprecian el número de cirugías y el número de pacientes sometidos a las mismas

No. Cirugías	No. paciente	Porcentaje	% acumulado
1	2	25	25
3	1	12.5	37.5
4	2	25	62.5
5	1	12.5	75
7	2	25	100

La complicación inherente al procedimiento quirúrgico fue diabetes insípida en 6 pacientes, así como hidrocefalia en 3 pacientes.

Ya que 6 pacientes presentaron hidrocefalia posquirúrgica (87.5%), tres de ellos ya la presentaban en el preoperatorio.

Dos pacientes (25%) tuvieron recidiva del quiste.

Los cambios en los datos clínicos posterior a la terapéutica se pueden advertir en el cuadro 3.

Cuadro 3. Diferencias entre las manifestaciones clínicas pre y posquirúrgicas

Manifestación clínica	No. Pac.		%		
	PreQx	PosQx	PreQx	PosQx 39 m.	p
Cefalea	8/8	2/8	100	25	0.05
Alteraciones visuales	8/8	3/8	100	37.5	0.05
Retraso en el desarrollo sexual	4/8	1/4	75	75	0.12
Hidrocefalia	3/8	6/8	37.5	87.5	0.05

El seguimiento se realizó a los 3,6,9,21 y 39 meses, considerando tres variables de impacto, mejoría endocrina, mejoría visual y mejoría radiológica (ver cuadro 4).

Cuadro 4.- Se aprecia el cambio de las variables para evaluar eficacia terapéutica durante el seguimiento.

Variable	3 meses	6 meses	9 meses	21 meses	39 meses
Mejoría endocrina	2/4 (50%)	4/4 (100%)	3/4 (75%)	3/4 (75%)	3/4 (75%)
Mejoría visual	4/8 (50%)	4/8 (50%)	5/8 (62.5%)	5/8 (62.5%)	5/8 (62.5%)
Mejoría radiológica	2/8 (25%)	4/8 (50%)	6/8 (75%)	6/8 (75%)	6/8 (75%)

Solo un paciente presentó cefalea transitoria durante las aplicaciones de bleomicina. Se realizó la correlación de algunas variables para identificar si estas tenían o no relación con los resultados en las variables independientes, que se muestran en el cuadro 6, no encontramos ninguna relación estadísticamente significativa.

Cuadro 5. Se muestran los valores de p para la correlación de las diferentes variables.

Correlación de Variables	p
Tamaño del tumor/ edad paciente	0.35
Tiempo evolución de síntomas/ edad paciente	0.64
Tiempo evolución de síntomas / hidrocefalia preQx	0.66
Genero / Mejoría visual	1
Edad / Mejoría visual	0.1
Tiempo evolución de síntomas / Mejoría visua	0.37
Genero / Mejoría endocrina	0.4
Edad / Mejoría endocrina	0.5
Sexo / recidiva quiste	0.42
Edad/ Recidiva quiste	0.18
Dosis total de bleomicina / mejoría visual	0.18
Dosis total de bleomicina / mejoría endocrina	0.18

Discusión:

Nuestra serie de pacientes, aunque pequeña, puede compararse con resultados a otras series similares pero un mayor número de enfermos tratados con esta modalidad algunas de ellas reportan hasta 24 pacientes. ⁽⁵⁻⁶⁻⁷⁻¹¹⁻¹³⁻¹⁴⁻¹⁶⁻¹⁷⁻²⁷⁾ Estos autores también reportaron la presencia de recurrencia tumoral y reintervenciones previas a la aplicación de Bleomicina, incluso complicaciones graves como amaurosis postquimioterapia; si bien en nuestros pacientes sólo documentamos cefalea transitoria durante la aplicación, esta ocurrió reiteradamente en un mismo paciente, por otro lado, llama la atención que en tres pacientes se agregó hidrocefalia posquirúrgica, esto podría ser debido a la manipulación y/o sangrado del lecho quirúrgico, pese a esto, los resultados clínicos en términos globales han sido favorables hasta la fecha, como se muestra en los resultados, lo cual abre una alternativa viable para brindarles un máximo de beneficio a estos enfermos.

Nuestros pacientes han tenido una evolución satisfactoria, ya que siete de ellos están sin medicación sustitutiva hormonal y solo uno con panhipopituitarismo, este ultimo caso se recibió en el servicio y fuera de este Centro Médico había sido manejado con múltiples procedimientos quirúrgicos, con resecciones parciales; todos nuestros pacientes se encuentran sin recurrencia tumoral lo cual ha sido documentado radiológicamente. Ver figuras 1,2,3.



Fig. 1.- Se muestran tomografías de cráneo en cortes axiales, donde se observa el craneofaringioma en preoperatorio y seguimiento a 21 meses posterior a uso de bleomicina por medio del reservorio, y finalmente se observa imagen tomográfica a los 39 meses de seguimiento sin recidiva tumoral.

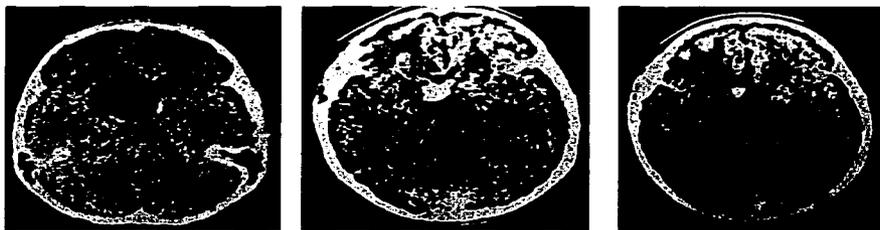


Fig. 2. Se muestra imagen preoperatoria de tomografía axial computarizada de craneofaringioma, así como imágenes de control en 21 meses de posoperatorio con medio de contraste en quiste a través de reservorio de Ommaya, y a los 39 meses de seguimiento, sin datos de recidiva tumoral.

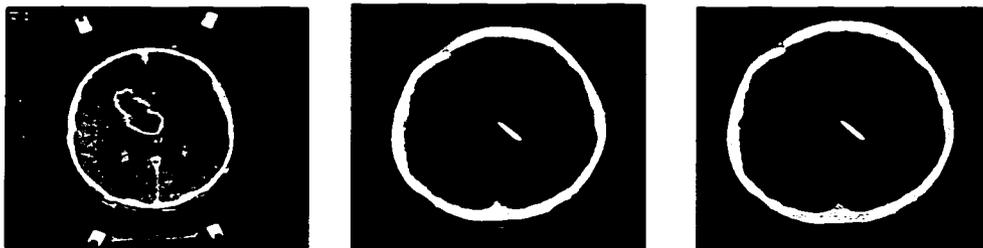


Fig. 3. Se observan imágenes de tomografía en cortes axiales, la primera con medio de contraste durante la planeación estereotáctica para colocación de reservorio de Ommaya, y las imágenes de control a los 21 y 39 meses de posoperatorio sin datos de recidiva tumoral.

La pretensión es estandarizar el uso de Bleomicina en pacientes bien seleccionados, quizá sea necesario refinando las técnicas de aplicación, del reservorio con técnicas quirúrgicas de menor invasión ya sea por métodos estereotácticos y/o endoscópicos, con lo que posiblemente se disminuyan los riesgos y complicaciones asociadas a la craneotomía abierta, entre ellas las crisis hipotalámicas que frecuentemente acompañan a cirugías agresivas y a la manipulación frecuente de esta zona.

Se midió en todos los pacientes niveles de Deshidrogenasa Láctica al contenido del quiste inicial obteniendo el la cirugía (40 UI) y subsecuentes a la aplicación de Bleomicina, (3,600 UI) correlacionando la elevación de las cifras con el numero de aplicaciones de Bleomicina y con la regresión del tamaño del quiste con cifra más elevada,

La utilidad de esta modalidad de tratamiento fué confirmada en nuestros pacientes, los efectos colaterales fueron minimos y bien tolerados. Deben hacerse estudios con un mayor número de enfermos para definir su costo - riesgo - beneficio.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Bibliografía

- 1.- Jesús Rodríguez-Carvajal; Ramon E Figueroa. **Radiología e imagen diagnóstica y terapéutica;1999; 169.**
- 2.- Tim E Adamson, Otmar D. Wiestler, Paul Kleihues, M Gazi Yasargil. **Correlation of clinical and pathological features in surgically treated craniopharyngiomas.** J Neurosurgery 73:12-17, 1990.
- 3.- Ignacio A Félix E. Atlas de Neuropatología, Vol. 1 **tumores intracraneanos capítulo VI, Tumores de restos embrionarios y por defectos en el desarrollo. Craneofaringioma** 73-74, 1996
- 4.- Carmel P.W. **Brain Tumors of Disordered Embryogenesis**, in Youmans JR (ed): Neurological Surgery, ed 4, Philadelphia: WB Saunders 1996 pp 2761-2771.
- 5.-Broggi G, Giorgi C, Franzini A, Servello D, Solero CL: **Preliminary results of intracavitary treatment of craniopharyngioma with bleomycin.** J Neurosurg Sci 33: 145-148, 1989.
- 6.- Haisa T. Ueki K. Yoshida S. **Toxic effects of Bleomycin on the hypothalamus following its administration into a cystic craniopharyngioma.** British Journal of Neurosurgery 8 (6): 747-750, 1994.
- 7.- Cavalheiro S, Sparapani FV, Franco JO, da Silva MC, Braga FM: **Use of Bleomycin in intratumoral chemotherapy for cystic craniopharyngioma: Case report.** J Neurosurg 84: 124-126, 1996.
- 8.-Lunsford LD, Pollock BE, Kondziolka DS, Levine G, Flickinger JC: **Stereotactic options in the management of craniopharyngioma.** Pediatr Neurosurg 21: 90-97, 1994.
- 9.-Ostertag CB, Kempff RN, Eggert R, Warneke. **Craniopharyngioma: Efficiency of combination stereotactic/radiotherapy versus microsurgery management.** J Neurosurg 80: 329A, 1994.
- 10.- Spaziante R, de Divitiis E: **Drainage technique for cystic craniopharyngiomas.** Neurosurg 7 :183-208, 1997.
- 11.- Takahashi H, Nakazawa S, Shimura T : **Evaluation of postoperative intratumoral injection Bleomycin for craniopharyngioma.** Neurosurg 62: 120-127, 1985.
- 12.- Ali Savas, MD; Ph. D., Kagan Tun, MD. Yücel Kanpolat, MD. : **Fatal Toxic Effect of Bleomycin on Brain Tissue after intracystic Chemotherapy for a Craniopharyngioma : Case report.** Neurosurgery, vol. 46, No 1, 213-217. January 2000.
- 13.- Broggi G, Franzini A: **Bleomycin for cystic craniopharyngioma.** J. Neurosurg 84:1080-1081, 1996.
- 14.- Mottolèse C. Stan H. Hermier M. Berlier P. Covert J. Frappaz D Lappras C. **Intracystic chemotherapy with Bleomycin in the treatment of craniopharyngiomas.** Childs Nervous system 17 (12): 724-30 2001 dec.
- 15.- Carmel P.W, Antunes JI, Chang CH: **Craniopharyngiomas in children,** Neurosurgery 11:382-389, 1982.
- 16.-Hader WJ;Steinbok P; Hukin J;Fryer C. **Intratumoral Therapy with bleomycin for cystic craniopharyngiomas in children.** Harder WJ-Pediatr Neurosurgery- 33(4):211-8 2000 Oct.
- 17.-Savas A. Erdem A. Tun K. Kanpolat Y. **Fatal toxic effect of bleomycin on Brain tissue after intracystic chemotherapy for a craniopharyngioma : case report.** Neurosurgery 46(1):213-6;discussion 216-7, 2000 Jan.

- 18.-Mokry M. **Craniopharyngiomas: A six year experience with Gamma Knife radiosurgery. Stereotactic & Functional Neurosurgery.** 72 Suppl. 1:140-9, 1999.
- 19.-Oppenheimer, NJ, Rodrigues, L.O., and Hecht, S.M. **Proton Nuclear magnetic resonance study of the structure of bleomycin and the zinc-bleomycin complex.** Biochemistry, 18:3439-3445. 1979.
- 20.-Twentyman, P.R.: **Bleomycin-mode of action with particular reference to the cell cycle.** Pharmacol. Ther.,23:417-441. 1983.
- 21.-Burger, R.M., Projan, S.J., Horwitz, S.B., and Peisach, J. **The DNA cleavage mechanism of iron-bleomycin. Kinetic resolution of strand scission from base propenal release.** J. Biol. Chem., 261:15955-15959. 1986.
- 22.- Lazo, J.S., and Chabner, B.A. Bleomycin. **In, Cancer Chemotherapy: Principles and Practice, 2ND ED.** (Chabner, B.A., and Longo, D.L., eds.) J.B. Lippincott Co., Philadelphia, 1995.
- 23.-Grollman, A.P., Takeshita, M., Pillai, K.M., and Johnson, F.: **Origin and cytotoxic properties of base propenals derived from DNA.** Cancer Res.,45:1127-1131. 1985.
- 24.-Sebti,S.M., DeLeon, J.C. and Lazo, J.S. **Purification, characterization, and amino acid composition of rabbit pulmonary bleomycin hydrolase.** Biochemistry, 26: 4213-4219. 1987.
- 25.-Sebti, S.M. Jani, J.P., Mistry, J.S. Gorelik, E. and Lazo, J.S. **Metabolic inactivation: a mechanism of human tumor resistance to bleomycin .** Cancer Res., 51:227-232. 1991.
- 26.-Zuckerman, J.E., Raffin, T.A., Brown, J.M. Newman, R.A., Etiz, B.B., and Sikic, B.I. **In vitro selection and characterization of a bleomycin-resistan sublime of B16 melanoma.** Cancer Res., 46:1748-1753. 1986.
- 27.-Park DH; Park JY; Kim JH; Chung YG; Lee HK; Lee KC;Suh JK. **Outcome of postoperative intratumoral bleomycin injection for cystic craniopharyngioma.** J Korean Med Sci. 17(2): 254-9. 2002 Apr.
- 28.-Jeannete M. Liu, M.D., Ira M. Garonzik, M.D., Charles G. Eberhart, M.D. **Ectopic Recurrente of Craniopharyngioma alter an Interhemispheric Transcallosal Approach: Case Report.** Neurosurgery Vol. 50, No. 3 , 639-45, 2002.
- 29.-Remy Van Effenterre, M.D., Anne-Laure Boch, M.D. **Craniopharyngioma in adults and children; a study of 122 surgical cases.** Neurosurgery Vol. 97; 3-11. 2002.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN