

La Quimioterapia en los Tumores del Sistema Nervioso Central

Dres. Israel Montes de Oca.*
y Rafael Castillo **

INTRODUCCION

Lo convencional en el diagnóstico y tratamiento de los tumores del Sistema Nervioso Central, ha sido modificado durante la última década, y ello se debe fundamentalmente a varios factores, entre los cuales es digno de mencionar: mejor diagnóstico precoz, mejor utilización de viejos y nuevos procedimientos diagnósticos, a la aplicación de nuevas técnicas neuroquirúrgicas y por último a los nuevos procedimientos en cuanto a tratamiento se refiere. Sin embargo el pronóstico continúa reservado en este tipo de pacientes. Según los informes estadísticos del año de 1970 (1), en Venezuela, el cáncer constituye la segunda causa de muerte. De 5.514 casos de mortalidad diagnosticada, de tumores malignos en general treinta correspondieron a tumores malignos del encéfalo (0,5%) y veintinueve casos de tumores malignos de otras partes del Sistema Nervioso Central (0,5%). De los 59 casos, hubo cierta predominancia hacia el sexo masculino para los tumores del encéfalo, y de distribución igual para los tumores de otras localizaciones. Tabla No. 1.

TABLA No. 1

(Sobre 5.514 casos de neoplasia malignas diagnosticadas)
Total de casos 59 — S.N.C.

Encefalo	30 (0,5%)	V — 24 H — 16
Otras regiones S.N.C.	29 (0,5%)	V — 15 H — 14

La Tabla No. 2, resume la frecuencia por edad y por sexo. Como puede observarse para los tumores del encéfalo existe un predominio entre la 3ª y 6ª década de la vida, en cambio la mayoría de los tumores no encefálicos, son de predominio entre la 1ª y 2ª década de la vida.

* Médico Internista Oncólogo, Miembro del Departamento de Medicina, Centro Médico de Caracas.

** Neurocirujano, Miembro del Departamento de Cirugía, Centro Médico de Caracas.

TABLA No. 2

Frecuencia por edad y sexo y localización

Encéfalo					
0-10	10-20	20-40	40-60	60-70	
V 4	1	6	11	2	
H 1	4	4	9	0	
Otras áreas S.N.C.					
V 9	1	3	2	0	
H 4	3	1	4	2	

La frecuencia y tipos de los tumores del Sistema Nervioso Central tienen un porcentaje de acuerdo a las clasificaciones de Baily y Cushing (2) sobre 1.457 casos y de Zimmermann (3) sobre una revisión de la literatura mundial de 15.000 tumores intracraneales (Tabla 3,4,5 y 6).

TABLA No. 3

Clasificación

Kernohan	No.	%	(1.417 casos)
			Bailey-Cushing
Astrocitoma I	202	14,2	Astrocitoma
Astrocitoma II	6	0,5	Astroblastoma
Astrocitoma III	13	0,9	Espongioblastoma
Astrocitoma IV	392	27,5	Glioblastoma Multiforme
Ependimoma I-IV	32	2,3	Ependimoma

TABLA No. 4

Oligodendroglioma	28	2	Oligodendroglioma
Neuroastrocitoma I	3	0,2	Ganglioneuroma
Neuroastrocitoma II-IV			Neuroblastoma
Meduloblastoma	45	2,3	Meduloblastoma

TABLA No. 5
(Tomado de Zimmermann)

Tumor	Promedio %
Gliomas	31-49
Meningiomas	9-18
Adenomas Pituitarios	3-18
Sarcomas	1-6
Malformaciones Arterio Venosas	2-4
Hemangio Blastomas	1-2
Craniofaringiomas	1-4
Neurinomas	1-9
Granulomas	1-7
Tumores Metástasicos	3-25

TABLA No. 6
(Tomado de Zimmermann)
Frecuencia de Gliomas Intracraneales

Glioblastoma Multiformes	51,3
Astrocitoma	24,5
Ependimoma	6,4
Oligodendroglioma	5,5
Spongioblastoma Unipolar	3,4
Astroblastoma	2,1
Médulo-Epitelioma	1,1
No clasificados	1,8

Cualquier serie considerada aisladamente no es un indicador de la verdadera frecuencia de estos tumores en una población. Ello se explica por la existencia de diferentes factores, tales como: la práctica que tienen algunos cirujanos en hacer extirpación de tumores metastásicos, la utilización de diferentes pruebas diagnósticas, la falta de uniformidad en la interpretación histológica para clasificar la malignidad. Los gliomas son los tumores intracraneales más comunes, y el glioblastoma multiforme o el astrocitoma grado III o IV, el más frecuente.

Desde el punto de vista diagnóstico, los avances han permitido un diagnóstico precoz. Las manifestaciones clínicas de un signo o síndrome neurológico central deben poner alerta al médico sobre la existencia de estas lesiones, requi-

riendo una evaluación efectiva y total. Ninguna prueba ha demostrado ser totalmente efectiva. De allí que es necesario una buena Historia neurológica y psiquiátrica, estudios radiológicos, EEG, neumoencefalogramas, a veces repetidos, angiografías, de valor en el 76% de los casos, Cintilograma cerebral, y ventriculografía.

El objeto del presente trabajo es presentar los resultados obtenidos en 12 pacientes con tumores intracerebrales, tratados previamente con las formas convencionales de cirugía y radioterapia y que posteriormente fueron sometidos a la acción de diversos agentes quimioterápicos. Se analizan los resultados de este último tratamiento.

MATERIAL Y METODOS:

Se estudiaron 12 pacientes, que tuvieron la siguiente distribución de acuerdo a sexo y edad (Tabla No. 7).

TABLA No. 7

Sexo	V.	6
	H.	6
Edad		Promedio (edad)
	V.	22-57
	H.	17-72

Seis pacientes (50%), provenían del extranjero. Todos los pacientes fueron diagnosticados de acuerdo a la siguiente evaluación: clínica (Tabla 8), electroencefalograma, Rayos X, Angiografía, cintilograma, solo los hallazgos en conjunto daban la información para el diagnóstico. Se llegó al diagnóstico histológico a través de biopsia por craneotomía, realizada en todos los pacientes. Los diagnósticos histológicos fueron los siguientes:

Glioblastomas	5
Astrocitomas II y III	3
Astrocitomas III y IV	4

TABLA No. 8

Signos y sintomatología en 12 pacientes

- Convulsiones
- Cefalea
- Babinsky
- Clonus
- Rigidez de nuca
- Trastornos de conducta
- Trastornos pares craneales
- Hiperreflexia
- Afasia-Disartria
- Dificultad para la marcha
- Hemiplegia o Hemiparesia
- Vómitos
- Edema de Papila
- Temblor generalizado

factoria pudieron incorporarse a una vida normal, pero sin adquirir la seguridad para reincorporarse a su trabajo, excepto en dos pacientes, con el esquema II, que no tenían déficit motor y pudieron adquirir de nuevo sus funciones neurológicas perdidas, (1 con disartria y otro, un estudiante, con hemiparesia), ambos pacientes viven actualmente. Un paciente del esquema I puede realizar labores domésticas y otro paciente con sobrevida de 34 meses después de la quimioterapia y que era coleccionista de estampillas antes de su enfermedad, pudo en forma completa recuperar esta actividad.

La tabla No. 9, muestra el análisis y la sobrevida que han tenido estos pacientes desde el tiempo en que se inició el primer tratamiento hasta el momento actual.

TABLA No. 9

Diagnóstico	Localización	Operación	Irradiación	Intervalo entre Operación + Radioterapia + Aplicación de Quimioterapia	Esquema	Mej.	Sobrevida
1 Glioblastoma	Parietal	RT	5.000	3 meses	I	SI	34 meses
2 Astrocitoma II-III	Parietal	RP	5.000	12 meses	II	Si	Vive
3 Astrocitoma III-IV	Temporal Profundo	RP	5.000	5 meses	I	Si	18 meses
4 Glioblastoma	Parietal Parasagital	RP	4.500	3 meses	II	DM	12 meses
5 Glioblastoma	Parietal	RT	5.000	3 meses	I	NM	6 meses
6 Astrocitoma II-III	Temporal	RP	4.500	5 meses	II	Si	11 meses
7 Astrocitoma III-IV	Frontal	RT	5.000	8 meses	I	Si	Vive
8 Glioblastoma	Temporal	RP	4.800	4 meses	I	Si	14 meses
9 Astrocitoma III-IV	Temporo-Parietal	RT	5.000	4 meses	I	Si	Vive
10 Glioblastoma	Frontal	RP	5.000	3½ meses	I	NM	6 meses
11 Astrocitoma III-IV	Parietal	RP	5.000	6 meses	II	Si	Vive
12 Astrocitoma III-IV	Frontal	RP	5.000	5 meses	II	DM	12 meses

RT — Resección total
 RP = Resección parcial

DM — Discreta mejoría
 NM = No hubo mejoría

La quimioterapia se aplicó entre 3 y 12 meses después de la Radioterapia, promedio de tiempo que se requirió para la aparición de recaídas. La mayoría para los pacientes fallecidos, tratados con quimioterapia duró entre 3 y 31 meses. No hubo diferencias de tiempo para el esquema I o II.

Para aquellos pacientes que tuvieron discreta mejoría clínica, la cual fue de 7 y 10 meses, tampoco existía diferencia entre los dos esquemas empleados. En los dos pacientes donde no se observó ninguna mejoría clínica, correspondían solos al esquema No. I. La sobrevida total para los pacientes muertos, 8 en total, estuvo entre 6 meses y 34 meses (5 para el esquema I y 3 para el esquema II). Cuatro pacientes sobreviven actualmente y dos corresponden al esquema I (8 y 12 meses de sobrevida respectivamente) y 2 corresponden al esquema II (de 14 a 16 meses respectivamente), estos 4 pacientes se mantienen asintomáticos en el momento actual. Estos 4 pacientes han recibido también en tiempo muy reciente Inmunoterapia activa inespecífica con B C G, pero no podemos en este momento dar los resultados porque apenas se inicia este tipo de tratamiento.

DISCUSION

Poca es la experiencia que existe hasta hoy en el tratamiento de los tumores del Sistema Nervioso Central empleando agentes quimioterápicos, las razones para ello, se explican en relación a que los tratamientos convencionales como son la cirugía y la Radioterapia, lograban detener a la enfermedad en una forma tal, que permitía a estos pacientes llevar una vida confortable después de aplicarse estos tipos de terapia, pero lamentablemente estos pacientes recaen al poco tiempo y posteriormente no se tenía ningún recurso terapéutico para ayudar a este tipo de enfermos.

Desde hace pocos años han empezado a usarse los agentes quimioterápicos con el objeto de lograr alguna mejoría en la recaída de estos pacientes. La relativa poca frecuencia de estos tumores no ha permitido lograr una suficiente experiencia. Al principio y de acuerdo a algunos informes aislados (4) se usó la ciclofosfamida, pero sin resultados aparentes. Soloway (5) usó experimentalmente en ratones la quimioterapia en tumores transplantados del encéfalo. Las experiencias con el empleo de Metotrexato administrado por infusión intra-arterial, en tumores cerebrales, fue realizada en 1966 por Lijendijk (6). Otros autores, Evans (7) la usaron en tumores en niños y Lansdale y col. (8) en tumores metastásicos. Smart y col. (9) Informan sobre su experiencia con Vincristina en tumores del Sistema Nervioso Central y Oberfield y col. (10) lo hacen con Mythramycin; pero todas estas experiencias clínicas demuestran sin embargo una pobre respuesta a dichas drogas, es importante mencionar el reducido número de pacientes analizados en todas las series.

Un método de microcultivo empleado para el estudio de tumores cerebrales y el efecto de ciertas drogas como Vinblastina y Mitracina han sido usadas y recomendadas por Cheu y Mealy (11), lo cual constituiría una gran ayuda en el futuro, para orientar este tipo de tratamiento.

Una de las grandes dificultades en el uso de drogas en este tipo de lesiones, es poder encontrar altas concentraciones de ellas en el sitio del tumor. Se sabe hoy que la mayoría de los agentes quimioterápicos no atraviesan la barrera meningo-vascular. Hoy se informa que una nueva droga el BCNU (1,3 Bis (2 cloroetil) -1 nitrosourca) puede vencer esta barrera. Walker y Hurwitz (12) utilizaron esta

droga en 27 pacientes con tumores primarios o metastásicos y notaron mejoría en 10 pacientes. Por tal motivo es la droga de mayor estudio.

Hansen y col. (13) hicieron también el estudio con otras nitrosoureas como el CCNU 1-(2-cloroetil)-3 ciclohexil-1-nitrosourea, la utilizaron en 6 pacientes y lograron una respuesta favorable en 3 de ellos, lo cual junto con el trabajo de Walker y Hurwitz, demuestran la utilidad de las nitrosoureas, en el futuro estas drogas requerirán más estudios y atención.

Kennedy (14) en una excelente revisión de los problemas actuales del tratamiento de los tumores cerebrales, puntualizaba sobre los aspectos quimioterápicos en este tipo de afección, con el fin de establecer los criterios de evaluación. Además puntualizó que aún la técnica neuroquirúrgica y la radioterapia, no han mejorado el pronóstico de estos enfermos, y que el gran obstáculo presentado para medir la respuesta a las drogas, es la imposibilidad de medir el tamaño del tumor, y sólo en el futuro, se tendrán mejores métodos de evaluación.

Los métodos actuales de tratamiento con quimioterapia que se utilizan en este tipo de lesiones, van a depender de la droga que se elija, así como también de la técnica de administración.

La tabla No. 10 muestra los métodos y drogas más usados hasta el momento actual.

TABLA No. 10
Métodos Usados en Quimioterapia

Técnica	Drogas
Intratecal	Metotrexato
Infusión	Metotrexato
Perfusión	Peróxido de Hidrógeno Mostaza Nitrógenada Vincristina
Intratumoral	Itrium (Y90) Agentes Alquilantes
Sistémica	Vincristina Metotrexato
Oral	Ciclofosfamida
I. V.	Actinomicina D Mitramicina Mitomicina Corticoesteroides

Un nuevo aspecto para enfocar el problema en el futuro está en el conocimiento que se tenga acerca de los cambios inmunológicos ocurridos, y por lo tanto en la posibilidad de realizar algunas formas de inmunoterapia en este tipo de paciente. Según las últimas comunicaciones realizadas en la 7ª reunión de la "American Cancer Society" realizada en Los Angeles (15) todos los estudios realizados hasta ahora con el uso de drogas no han demostrado un auténtico aumento en el tiempo de supervivencia. Las series publicadas, muy pocas por cierto, han evidenciado que hasta ahora este tipo de tratamiento solo ha permitido una mejoría subjetiva y objetiva en un porcentaje pequeño de pacientes, quienes han sido capaces de llevar adelante una vida confortable y útil.

Nuestra pequeña serie de pacientes demuestra en forma clara este último punto y tenemos esperanza que en el futuro obtendremos drogas que tengan el efecto suficiente de producir verdaderas regresiones y por lo tanto un aumento en la supervivencia.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Anuario de Epidemiología y Estadística Vital, M.S.A.S., Caracas. Vol. I, pp 24-26 1970
- 2 CUSHING, H., Intracranial Tumors., Charles C. Thomas, Springfield, Ill., 1932.
- 3 ZIMMER, H. M., Brain Tumors. Their Incidence and Classification in Man and their Experimental Production. Ann. N. Y. Acad. Sci. 150:337-349 1970.
- 4 John Wright and Son Limited, Bristol, Cyclophosphamide (Endoxana) Symposium. 1964.
- 5 SOLOWAY, A. H., MARK, V. H., DUKAT, E. G., and KELLBERG, R. V., Chemotherapy of Brain Tumors. I Transplanted Murine Ependymoblastomas., Cancer Chemotherapy Reports, 26:1-4 March 1964.
- 6 LUYENDIJK, W., Intraarterial Infusions of Methotrexate for Brain Tumors. Second Symposium of Methotrexate. John Wright and Son Limited, Bristol, 1966.
- 7 EVANS, A. E., Solid Tumors in Children. In Cancer Chemotherapy. Basic and Clinical Applications. Grune and Stratton, 1967.
- 8 LANDSDALE, D., BERRY, D. H., HOLCOB, T. M., SULLIVAN, M. P., THURMAN W. G., and VIETTI, T. J., Chemotherapeutic Trials in Patients with Metastatic Retinoblastoma. Cancer Chemotherapy Reports, Vol. 52:631-634, Octubre 1968
- 9 SMART, C. R., OTTOMAN, R. E., ROCHLIN, D. B., HORNES, J., SILVA, A. R., and GOEPFERT, H., Clinical Experience with Vincristine (NSC 6745574) in Tumors of the Central Nervous Systems and other Malignant Diseases. Cancer Chemotherapy Reports (Part I) 52:733-741 Dec. 1968.
- 10 OBERFIELD, R. A., SULLIVAN, R. D., and DUKE, W., Continuous Infusion of Methotrexate for Advanced Cancer. Cancer Chemotherapy Reports 53:91 Feb. 1969.
- 11 CHEN TSU, T., and MEALEY, J. Jr., Microculture of Human Brain Tumors. Cancer Chemotherapy Reports, (Part I), 54:9-14 Feb. 1970.
- 12 WALKER, M. D., and HURWITZ, B. S., BCNU (1,3 (2 chloroethyl)-1 nitrosourea NSC-409962) in the Treatment of Malignant Brain Tumors. A Preliminary Report. Cancer Chemotherapy Reports (Part I) 54:263 August 1970.
- 13 HANSEN, H. H., MUGGIA, F. M., WALKER, M. D., ROSENBLUM, M. L., Treatment of Malignant Brain Tumors with Nitrosoureas. Cancer Chemotherapy Reports, 55:90-100 April 1971.
- 14 KENNEDY, J. B., Chemotherapy of Brain Tumors. In Cancer Chemotherapy II, The Twenty Second Hahnemann Symposium, Grune y Stratton, 1973.
- 15 MAHALEY, M. S. Jr., Immunology and Immunotherapy of Malignant Gliomas. Seventh National Conference. Sept. 27, 28 and 29. 1972.