

pulmonares. Clásicamente, los pacientes presentan dolor torácico pleurítico y disnea sintomática; sin embargo, y al igual que ocurre en las trombosis de los miembros, los corticoides pueden enmascarar los síntomas clásicos. La taquipnea sutil, la reducción de la tolerancia al ejercicio o una ansiedad inexplicable pueden ser las únicas manifestaciones del embolismo pulmonar en esta población de pacientes. La ecografía es la técnica usada con mayor frecuencia para investigar los casos de sospecha de trombosis venosa profunda. Las determinaciones de dímero α en el suero pueden ser una herramienta útil de detección sistemática, pero esta prueba, aunque sensible, no es específica (Wells et al, 2003).

Si la trombosis es detectable, o si los pacientes tienen síntomas o signos de tromboembolismo pulmonar (TEP), es necesario un protocolo de TEP. Éste puede incluir angiografía de la circulación pulmonar con una angioTC, una RM o una gammagrafía pulmonar de ventilación-perfusión.

El tratamiento de la TVP en los pacientes con tumores cerebrales es difícil (Gerber et al, 2006). Factores como la trombopenia que se asocia con la administración de quimioterapia así como el aumento de riesgo de sangrado durante el período postoperatorio aumentan el riesgo de un problema de coagulación. El uso de un filtro de vena cava inferior (VCI) es una posible solución cuando los riesgos de la anticoagulación son demasiado elevados. Sin embargo, en ausencia de una anticoagulación concomitante, los filtros de VCI pueden llenarse con trombos, bien secundarios a la formación local de un coágulo o tras el atrapamiento de los émbolos. El TEP recurrente, la trombosis del filtro y la TVP recurrente se observaron en un estudio de 1993 de Levin et al cuando examinaron el uso de filtros de VCI en los pacientes con tumores cerebrales con tromboembolismo venoso. Actualmente, la mayoría de los estudios apoyan el uso de anticoagulación sistémica, bien con HBPM o con el uso inicial de heparina intravenosa no fraccionada, seguido de un anticoagulante oral, como la warfarina. Se emplean filtros de VCI cuando hay contraindicaciones para la anticoagulación, como en la hemorragia intratumoral, la diátesis hemorrágica, o en previsión de una trombopenia prolongada y riesgo de caídas. Algunos estudios en pacientes con cáncer han indicado que la HBPM puede ser superior a los anticoagulantes orales para la anticoagulación prolongada, pero no está claro si estos datos son aplicables a la población de pacientes con tumores cerebrales (Lee et al, 2003).

Bibliografía

Agnelli, G., Piovella, F., Buoncristiani, P., et al. 1998, Enoxaparin plus compressive stockings compared with compressive stockings alone in the prevention of venous thromboembolism after elective neurosurgery, *N Engl J Med*, vol. 339, pp. 80-85
Boiardi, A., Salmaggi, A., Eoli, M., et al. 2004, Headache in brain tumours: a symptom to reappraise critically, *Neurol Sci*, vol. 25, pp. S143-S147
Chin, R., McCain, T. W., & Miller, A. A. 2002, Whole body FDG-PET for the evaluation and staging of small cell lung cancer: a preliminary study, *Lung Cancer*, vol. 37, no.1, pp. 1-6

Cloughesy, T. M., Wen, P. Y., Robins, H. I., et al. 2006, Phase II trial of tipifarnib in patients with recurrent malignant glioma either receiving or not receiving enzyme-inducing antiepileptic drugs: a North American Brain Tumor Consortium Study, *J Clin Oncol*, vol. 24, pp. 3651-3656
Gerber, D. E., Grossman, S. A., & Streiff, M. B. 2006, Management of venous thromboembolism in patients with primary and metastatic brain tumors, *J Clin Oncol*, vol. 24, pp. 1310-1318
Giglio, P., Weinberg, J. S., Forman, A. D., et al. 2005, Neoplastic meningitis in patients with adenocarcinoma of the gastrointestinal tract, *Cancer*, vol. 103, pp. 2355-2362
Glantz, M. J., Cole, B. F., Forsyth, P. A., et al. 2000 Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors, *Neurology*, vol. 54, pp. 1886-1893
Herman, S. T. 2002, Epilepsy after brain insult: targeting epileptogenesis, *Neurology*, vol. 59, suppl. 5, pp. S21-S26
Lee, A. Y., Levine, M. N., Baker, R. I., et al. 2003, Low-molecular weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer, *N Engl J Med*, vol. 349, pp. 146-153
Levy, M. J., Matharu, M. S., Meeran, K., et al. 2005, The clinical characteristics of headache in patients with pituitary tumours, *Brain*, vol. 128, pp. 1921-1930
Maschio, M., Albani, F., Baruzzi, A., et al. 2006, Levetiracetam therapy in patients with brain tumors and epilepsy, *J Neurooncol*, vol. 80, pp. 97-100
Meyers, C. A., Weitzner, M. A., Valentine, A. D. & Levin, V. A. 1998, Methylphenidate therapy improves cognition, mood, and function of brain tumor patients, *J Clin Oncol*, vol. 16, pp. 2522-2527
Newton, H. B., Goldlust, S. A., & Pearl, D. 2006, Retrospective analysis of the efficacy and tolerability of levetiracetam in brain tumor patients, *J Neurooncol*, vol. 78, pp. 99-102
Newton, H. B., Ray-Chaudhury, A., & Cavaliere, R. 2006, Brain tumor imaging and cancer management: the neuro-oncologist's perspective, *Top Magn Reson Imaging*, vol. 17, pp. 127-136
Prados, M. D., Yung, W. K., Jaeckle, K. A., et al. 2004, Phase I trial of irinotecan (CPT-11) in patients with recurrent malignant glioma: a North American Brain Tumor Consortium study, *Neurooncol*, vol. 6, pp. 44-54
Purdy, R. A., & Kirby, S. 2004, Headaches and brain tumors, *Neurol Clin North Am*, vol. 22, pp. 39-53
Riva, M., Salmaggi, A., Marchioni, E., et al. 2006, Tumour-associated epilepsy: Clinical impact and the role of referring centers in a cohort of glioblastoma patients. A multicenter study from the Lombardia Neurooncology Group, *Neurol Sci*, vol. 27, pp. 345-351
Tandon, P. N., Mahapatra, A. K., & Khosla, A. 2001, Epileptic seizures in supratentorial gliomas, *Neurol India*, vol. 49, pp. 55-59
Tucha, O., Smely, C., Preier, M., et al. 2000, Cognitive deficits before treatment among patients with brain tumors, *Neurosurgery*, vol. 47, pp. 324-334
Wells, P. S., Anderson, D. R., Rodger, M., et al. 2003 Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis, *N Engl J Med*, vol. 349, pp. 1227-1235
Zaatreh, M. M., Firlik, K. S., Spencer, D. D., et al. 2003, Temporal lobe tumoral epilepsy: characteristics and predictors of surgical outcome, *Neurology*, vol. 61, pp. 636-641
Zaatreh, M. M., Spencer, D. D., Thompson, J. L., et al. 2002, Frontal lobe tumoral epilepsy: clinical, neurophysiologic features and predictors of surgical outcome, *Epilepsia*, vol. 43, pp. 727-733

Se puede encontrar una lista de **lecturas recomendadas** para este capítulo en www.nicp.com.

C A P Í T U L O 16 CÁNCER Y SISTEMA

NERVIOSO

MANEJO DE LOS TUMORES PRIMARIOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN ADULTOS

Joachim M. Baehring y Fred H. Hochberg

Estrategias de tratamiento establecidas 1349

Cirugía 1349

Radioterapia 1350

Quimioterapia 1351

Nuevas estrategias de tratamiento 1353

Modulación de la resistencia a fármacos 1353

Control con tratamiento dirigido al tumor del crecimiento celular 1353

Terapia génica 1354

Inmunoterapia 1354

Células progenitoras neurales modificadas genéticamente 1355

Nuevas estrategias de administración 1355

Manejo de tumores cerebrales específicos 1355

Tumores astrocíticos 1355

Tumores oligodendrogiales 1357

Tumores ependimarios 1357

Tumores del plexo coroideo 1358

Tumores neuronales y mixtos neuronales-gliales 1358

Tumores del parénquima pineal 1358

Tumores neuroblásticos periféricos 1358

Tumores embrionarios 1358

Tumores de los nervios craneales y periféricos 1359

Tumores meninges 1360

Tumores del neuroeje derivados del sistema hematopoyético 1361

Tumores de las células germinales 1361

Tumores de la región sellar 1362

www.medilibros.com

Los gliomas malignos, que representan la mayor parte de los tumores cerebrales primarios diagnosticados en los adultos cada año en Estados Unidos, conllevan un pronóstico muy malo. A pesar de la resección, la radioterapia y la quimioterapia, menos del 5% de los pacientes con el glioma maligno más frecuente, el glioblastoma, permanecen vivos a los 5 años del diagnóstico. Se están realizando estudios para identificar nuevos abordajes diseñados para valorar temas específicos para el tratamiento de los tumores cerebrales. La barrera hematoencefálica (BHE) impide el acceso al cerebro de los fármacos quimioterápicos hidrofílicos y de alto peso molecular. Las células de los tumores cerebrales son únicas a la hora de presentar resistencia a los agentes quimioterápicos mediante la sobreexpresión de las proteínas de membrana que eliminan dichos fármacos o mediante la inducción de enzimas que los inactivan. Incluso cuando los fármacos consiguen penetrar en los tumores cerebrales, no todas las células son sensibles. Las zonas hipóxicas de los tumores se hallan en parada del ciclo celular y, por tanto, son resistentes a los agentes dependientes del ciclo celular o a la radiación. No obstante, se han conseguido algunas mejoras en el tratamiento. Las técnicas quirúrgicas se han perfeccionado y ahora permiten el uso del microscopio intraoperatorio, la resonancia magnética (RM) intraoperatoria, y el uso preoperatorio de un mapeo funcional realizado mediante RM. Conforme la cirugía se vuelve más precisa, también lo hace la radioterapia. Las estrategias de radiación externa muy localizada han mejorado el control local del tumor, con reducción del daño al cerebro normal contiguo. La quimioterapia,

durante mucho tiempo improductiva, ahora mejora la supervivencia y la función en los pacientes con determinados tipos de tumores cerebrales malignos. Además, una nueva generación de fármacos dirigidos molecularmente ya forman parte de los ensayos clínicos.

ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO ESTABLECIDAS

Cirugía

La cirugía es la principal modalidad de abordaje en los pacientes con masas cerebrales. Los objetivos de la cirugía incluyen un diagnóstico anatomopatológico, el alivio del efecto de masa, la eliminación de un foco epileptógeno e incluso la curación en algunos tipos de tumores cerebrales.

Biopsia

Un diagnóstico anatomopatológico es necesario antes del tratamiento. Una biopsia estereotáxica utiliza objetivos establecidos por tomografía computarizada (TC) o RM para proporcionar una estrategia precisa de toma de muestras. La RM funcional identifica zonas contiguas elocuentes de cerebro que hay que evitar si es posible. La biopsia cerebral estereotáxica es segura, y se asocia sólo con un pequeño

riesgo de crisis epilépticas, hemorragia o infección cuando la lleva a cabo un cirujano experimentado.

Resección

Determinados tipos de tumores son curables mediante una resección quirúrgica completa (adenoma hipofisario, meningioma). Sin embargo, la resección de un astrocitoma difuso infiltrante o la descompresión parcial de un tumor agresivo, como un glioblastoma, no proporciona la curación. La resección puede proporcionar una supervivencia prolongada en los pacientes con oligodendrogliomas, y la mayoría de los médicos apoyan la resección subtotal en el marco de un aumento de la presión intracraneal y de un efecto de masa, hemorragia o herniación inminente, la presencia de quistes tumorales necróticos o las crisis epilépticas incontrolables. La decisión de intervenir a menudo depende del mapeo preoperatorio con RM de las funciones tanto de la sustancia blanca como de la sustancia gris. Las ayudas para el cirujano incluyen la resección del tumor basada en la RM intraoperatoria, el mapeo de estimulación cortical intraoperatorio y el control de los potenciales evocados somatosensoriales. La probabilidad de error de muestra asociado con la biopsia estereotáxica se reduce en los pacientes sometidos a una resección subtotal o total grosera. Una RM con contraste llevada a cabo 48 horas antes de la resección sirve como una medida objetiva de tumor residual. Tras 48 horas, los cambios perioperatorios en el cerebro pueden impedir la determinación precisa del tumor residual.

Radioterapia

La radioterapia es una modalidad habitual empleada para tratar los tumores cerebrales. Algunos tumores, como los germinomas, son curables con irradiación, y el progreso de otros se hace más lento. Con muchos tumores gliales y no gliales, la supervivencia mejora y se logra a menudo una reducción en los signos y los síntomas, incluyendo las crisis epilépticas. El tratamiento paliativo es el objetivo en adultos mayores y en los que tienen un tumor leptomeningeo.

El objetivo de la radiación es la molécula del ADN. Los haces de alta energía producen roturas en la doble cadena del ADN bien por ionización del átomo diana o por la producción de radicales libres. El efecto de la radiación depende de la dosis aplicada, de la frecuencia de aplicación y del tiempo disponible para reparar el daño entre las dosis de radioterapia. Las células en división son más susceptibles a la irradiación que las células que no se dividen, especialmente durante las fases M (mitótica) y G₂ del ciclo celular. Los fotones son las partículas empleadas con mayor frecuencia en la radioterapia de los tumores cerebrales. Ejemplos de modalidades de irradiación no fotónica (disponibles en centros experimentales) son las que utilizan neutrones y protones. La administración de radioterapia se realiza con un acelerador lineal (LINAC), que usa ondas electromagnéticas de alta frecuencia para acelerar los electrones a altas energías. Los bloques de protección, contruidos para cada paciente, restringen el haz al volumen diana. El tamaño del campo de tratamiento depende del tipo de tumor. Para los tumores infiltrativos, como los gliomas malignos, el objetivo de la radioterapia es el volumen de aumento de captación o la anomalía en T2 en la RM, más un margen de 1 a 3 cm. Para los astrocitomas quísticos muy claramente delimitados puede ser suficiente un margen de 0,5 cm. Por otra parte, la radioterapia cerebral total (RCT) trata los tumores infiltrantes multifocales, como el linfoma o la gliomatosis cerebral. Existen estrategias, la mayoría de carácter experimental, para mejorar la muerte de células tumorales y dis-

minuir el daño de los tejidos sanos, como aumentar el número de fracciones de tratamiento a dos o más al día y utilizar múltiples campos, agentes radiosensibilizadores o fuentes localizadas de campo de alta intensidad.

El clínico debe ser consciente de las complicaciones de la radioterapia. En los 10 días siguientes al inicio de la radiación los pacientes pueden sentirse cansados y sufrir una alteración del apetito y de los patrones de sueño, como reflejo del edema cerebral. Al cabo de 6 a 18 meses tras la radiación las masas que captan contraste pueden reflejar una necrosis cerebral inducida por la radiación. Otras complicaciones a largo plazo son el pan-hipotálamo-hipopituitarismo y la disfunción cognitiva.

Radioterapia convencional fraccionada

La administración de radioterapia convencional se realiza en fracciones diarias de 1,8 a 2,0 Gy. La dosis total rara vez supera los 60 Gy, punto en el cual aumenta el riesgo de necrosis por radiación o el daño al cerebro. Los protocolos de hiperfraccionamiento disminuyen la dosis por fracción, pero aumentan el número de fracciones por día. Con el fraccionamiento acelerado, la aplicación de dosis se logra en un periodo de tiempo más corto al aumentar el número de tratamientos diarios. En teoría, esto reduce la repoblación de células tumorales entre las dosis de radiación. Las estrategias de funcionamiento requieren dispositivos de inmovilización, como bloques para morder y moldes termoplásticos que permitan un posicionamiento reproducible del paciente con cada tratamiento. El uso de múltiples campos de radiación o irradiación de conformación tridimensional limita la exposición de la piel que la recubre y del tejido cerebral sano.

Braquiterapia

En braquiterapia, la radiación se administra mediante la implantación de la fuente de radiación cerca o dentro del tejido diana. El tratamiento intersticial utiliza fuentes de iridio-192 o yodo-125. Se pueden producir infecciones del cuero cabelludo tras el tratamiento con fuentes de braquiterapia de alta actividad, con un 50% de riesgo de desarrollar necrosis en el lugar de irradiación. Otras formas de administración de la irradiación local incluyen la implantación intratumoral de dispositivos generadores de rayos X en miniatura y la colocación intracavitaria temporal de un catéter con balón para la administración de radioterapia local.

Radiocirugía estereotáxica

La radiocirugía es el nombre que se da a las fracciones únicas de radiocirugía estereotáxica y a las múltiples fracciones de radioterapia estereotáxica. Estas técnicas administran grandes dosis de radiación a lugares bien circunscritos de tumor, mientras reducen la exposición del tejido sano adyacente. Habitualmente, se utilizan tres tipos de técnicas. La radiocirugía LINAC emplea un acelerador lineal modificado para producir haces de fotones de alta energía. Los haces de partículas pesadas, como los protones (*radiocirugía de protones*), ofrecen unas características físicas óptimas para las aplicaciones estereotáxicas. La penetración del haz en el tejido refleja la energía administrada a la partícula, que penetra a profundidades relativamente finitas (pico de Bragg). El «cuchillo gamma» proporciona irradiación usando fuentes de cobalto-60 múltiples colimadas en una disposición hemisférica dirigida a la diana. Las complicaciones agudas de estos tratamientos incluyen edema cerebral y crisis epilépticas.

La mayor complicación final es la necrosis por radiación, que se manifiesta tan pronto como a los 2 a 4 meses de tratamiento y, como máximo, a los 18 meses.

Quimioterapia

La quimioterapia se utiliza para tratar a la mayoría de los pacientes con tumores cerebrales malignos, y se ha convertido en un componente integral del tratamiento en pacientes con linfoma del sistema nervioso central (SNC) y oligodendrogliomas anaplásicos.

Agentes alquilantes

Los agentes alquilantes interrumpen la división celular mediante su unión covalente al ADN, que da lugar a entrecruzamientos intracadenas e intercadenas. Los gliomas pueden resistir estos efectos, no obstante, mediante la reducción de la captación del fármaco, la sobreexpresión de grupos sulfhidrilo celulares y la eliminación de los nucleósidos alquilados mediante mecanismos de reparación celular (⁶⁰-metilguanina-ADN-metiltransferasa (MGMT)). Son efectos secundarios frecuentes de estos fármacos la mielosupresión, las náuseas y la infertilidad. Efectos infrecuentes a largo plazo incluyen la inducción de neoplasias malignas secundarias, incluyendo síndromes mielodisplásicos y leucemias. Los agentes alquilantes usados habitualmente en los adultos con tumores cerebrales primarios se describen a continuación.

Temozolomida. La temozolomida se convierte de forma espontánea, en condiciones fisiológicas, en monometiltriazeno imidazol carboxamida, el mismo producto intermedio procedente de la degeneración metabólica de la dacarbazina (DTIC). Su metabolismo es mucho más predecible que el de otros agentes alquilantes. La reparación asociada con MGMT de los residuos de ⁶⁰-guanina metilada median en la resistencia a la temozolomida, los defectos en el sistema de reparación de las discrepancias del ADN y la inducción de la poli(adenosina difosfato ribosa) polimerasa, una constituyente del sistema de reparación de la escisión de los nucleótidos. La disponibilidad oral es excelente, lo que permite lograr unas concentraciones terapéuticas en el líquido cefalorraquídeo (LCR). El tratamiento con temozolomida se asocia con un beneficio de supervivencia en los pacientes con glioblastoma, y es el tratamiento estándar en esta población de pacientes. La toxicidad limitante de dosis es la mielosupresión, que da lugar a neutropenia y a trombopenia entre las 3 y las 4 semanas tras el inicio de cada ciclo.

Nitrosoureas. Las cloroetilnitrosoureas -biscloreoetilnitrosourea (BCNU) intravenosa, o carmustina, y la ciclohexilcloroetilnitrosourea (CCNU), o lomustina- son agentes alquilantes liposolubles que cruzan fácilmente la BHE. La resistencia a estos agentes está mediada por la expresión de las células tumorales de MGMT. Con el tratamiento prolongado se produce una mielosupresión acumulativa, así como toxicidad pulmonar, hepática o renal (habitualmente, tras dosis de alrededor de 1.200 mg/m²). Los modos alternativos de administración de los fármacos incluyen el uso de dispositivos implantables de BCNU y de BCNU intraarterial.

Procarbazina. La procarbazina (PCZ) es un fármaco alquilante oral componente de las pautas de procarbazina-CCNU-vincristina (PVC). La PCZ requiere activación y la MGMT media la resistencia. Las células deficientes en reparación de las discrepancias del ADN no son sus-

ceptibles a la PCZ. Los fármacos que inducen al sistema del citocromo microsomal hepático P-450 limitan la utilidad de la PCZ. Debido a que la procarbazina es un inhibidor de la monoaminoxidasa, el uso simultáneo de antidepresivos tricíclicos, la comida rica en tiramina o el alcohol están prohibidos. Se puede producir neurotoxicidad transitoria central y periférica. Las reacciones de hipersensibilidad a menudo se controlan con corticoides. Actualmente, la PCZ se utiliza como un fármaco único o se da en protocolos de combinación (PCV) para los gliomas malignos o los linfomas primarios del SNC.

Antifolatos

Metotrexato. El metotrexato es un potente inhibidor de la dihidrofolato reductasa (DHFR), una enzima necesaria para la síntesis de los tetrahidrofolatos, portadores de un carbono esencial para la síntesis de timidilato y de purinas. Tras ser transportado a la célula a lo largo del sistema transportador de folato reducido, el metotrexato sufre poliglutamación. La citotoxicidad refleja la duración de la exposición celular al fármaco, así como la concentración de dicho fármaco. Por tanto, el área bajo la curva concentración/tiempo se correlaciona con la respuesta. Para conseguir concentraciones terapéuticas dentro del SNC, el metotrexato se administra por vía intravenosa en grandes cantidades para el tratamiento del linfoma primario del SNC (LPSNC). En este contexto, el uso del fármaco requiere el establecimiento de una diuresis alcalina, porque las concentraciones en orina pueden exceder el nivel de solubilidad, dependiendo del pH urinario. La eliminación del metotrexato se produce en el túbulo proximal, y la reabsorción, en el túbulo distal. Otros ácidos orgánicos, como el ácido acetilsalicílico, la penicilina G o el probenecid, compiten por la excreción y su uso concomitante está, por tanto, contraindicado. Existe un componente tardío de excreción en los pacientes con situaciones en las que se produce un «tercer espacio» u obesidad. Las posibles toxicidades incluyen la afectación del riñón (por la excreción tardía o por precipitación de metabolitos con baja solubilidad), mucosas e hígado, donde los hepatocitos pueden almacenar metabolitos poliglutamados durante meses tras el tratamiento. El uso previo de radioterapia exacerba la toxicidad del metotrexato. Los mecanismos celulares de resistencia incluyen un transporte transmembrana alterado del fármaco, una disminución de afinidad por DHFR o la sobreexpresión de DHFR.

Agentes antimicrotúbulo

Alcaloides de la vinca. La inhibición de los componentes microtubulares del huso mitótico dentro de las células tumorales da lugar a una reducción de la división celular, transporte intracelular y secreción. Los alcaloides de la vinca, que se encuentran de forma natural en *Catharanthus roseus*, inhiben la polimerización de la tubulina y producen un desensamblaje de los microtúbulos. Esto produce una parada del ciclo celular en metafase. La resistencia a los alcaloides de la vinca incluye la sobreexpresión de la P-glucoproteína. Esta gran proteína transmembrana, codificada por el gen **MDR1**, funciona como una «bomba de fármaco», transportando una variedad de fármacos desde el compartimento intracelular al extracelular. La administración de alcaloides de la vinca se realiza mediante una inyección en bolo intravenoso o una infusión corta (1,4 mg/m², hasta 2 mg). El metabolismo de la vincristina se produce en el hígado, con eliminación en la bilis. Las complicaciones son neurológicas e incluyen neurotoxicidad autonómica no acumulativa, estreñimiento, íleo paralítico, disuria e inestabilidad de la tensión arterial. El principal efecto secundario acumulativo es la neuropatía periférica. Este fármaco es

parte de la quimioterapia PCV para el tratamiento de los tumores oligodendrogliales. Las dudas sobre su eficacia pueden reflejar su mala penetración en la BHE.

Compuestos basados en el platino elemental

Los compuestos de platino forman enlaces bifuncionales con el ADN para producir uniones dentro de la cadena que ligan dos nucleótidos. La reparación celular de estas uniones hace uso de una reparación de ADN-escisión de nucleótidos. Los defectos en el sistema de reparación de discordancias del ADN pueden evitar el reconocimiento de las uniones de platino, dando lugar a un fallo para iniciar la apoptosis. Los compuestos basados en platino, generalmente una combinación con otros fármacos, se utilizan para tratar neuroblastomas, tumores parenquimatosos pineales y tumores embrionarios del SNC, y como tratamiento de rescate de los gliomas malignos recurrentes.

Cisplatino. La administración de cisplatino se realiza clásicamente por vía intravenosa con dosis de 50 a 90 mg/m² cada 2 a 3 semanas. La eliminación del fármaco es principalmente renal. El cisplatino es muy emetógeno. Otros efectos secundarios incluyen neuropatía periférica, efectos neurotóxicos centrales (edema de papila, crisis epilépticas), ototoxicidad, toxicidad renal y mielosupresión (especialmente, trombopenia).

Carboplatino. La dosis habitualmente usada de carboplatino es de 4 a 6 mg/m² por minuto (área bajo la curva concentración/tiempo). La eliminación urinaria de casi toda la dosis intravenosa se produce en 24 horas. En general, este fármaco es más fácil de utilizar que el cisplatino, con menos efectos secundarios de emesis, neuropatía, confusión y daño renal, pero asociado con una mayor frecuencia de mielosupresión.

Inhibidores de la topoisomerasa

El ADN es una molécula dinámica que se enrolla y se dobla para formas superespirales. Para replicarse, el ADN se debe desenrollar temporalmente y ligar-desligar sus dobles cadenas (catenación-decatenación). Las topoisomerasas catalizan el proceso. La topoisomerasa I introduce roturas en las cadenas únicas en la molécula del ADN. La topoisomerasa II cataliza la unión y la separación mediante la producción de roturas en las dobles cadenas. Las topoisomerasas se unen a los extremos libres de la molécula cortada del ADN usando un residuo de tirosina específico.

Inhibidores de la topoisomerasa I. Las camptotecinas son una familia de inhibidores de las topoisomerasas I con algo de actividad contra los gliomas. Estos fármacos incluyen el topotecán y el irinotecán (CPT-11). El irinotecán experimenta una hidrólisis para formar una molécula activa, SN-138. La glucuronidación en el hígado inactiva el irinotecán, que pasa a la bilis. Las reacciones adversas incluyen un síndrome colinérgico agudo, diarrea diferida, mielosupresión, náuseas, vómitos y alopecia. La pauta típica de dosificación es de 125 mg/m² a la semana durante 4 semanas, seguida de 2 semanas de descanso, o 300 a 350 mg/m² cada 3 semanas. El uso concomitante de fármacos anti-epilépticos inductores de enzimas afecta al metabolismo del irinotecán, dando lugar a unos niveles plasmáticos bajos de CPT-11.

Inhibidores de la topoisomerasa II. Durante el proceso de catenación-decatenación, la topoisomerasa II forma un complejo con dos

cadenas dobles de ADN: el complejo de escisión. El etopósido y el tenipósido, derivados semisintéticos de la podofilina, una sustancia que se encuentra en los extractos de manzana, inhibe la nueva unión del ADN desde el complejo de escisión. El etopósido (VP-16) es parte de los regímenes de poliquimioterapia usado contra los tumores neuroectodérmicos primitivos (TNEP), ependimoma, tumores pineales malignos, tumores embrionarios del SNC y tumores germinales no germinomatosos, así como un tratamiento de rescate de los gliomas malignos y de los LPSNC. La administración se realiza mediante una infusión en bolo de 100 a 150 mg/m² en dos o más días consecutivos. Sin embargo, la citotoxicidad depende de la formación de un complejo de escisión persistente. Ésta es la explicación de la prolongada administración oral de dosis bajas de etopósido (50 mg/m²) incluso en pacientes que han recibido previamente quimioterapia con etopósido en bolo. La penetración a través de la BHE intacta es baja (la concentración en el LCR es inferior al 5% de los niveles plasmáticos). El fármaco se une casi completamente a las proteínas plasmáticas. La toxicidad limitante de dosis es la mielosupresión. El etopósido es eliminado en parte sin cambios a través del riñón y en parte metabolizado por el hígado. La base de la resistencia al etopósido es la acción de los transportadores dependientes del ATP como la glucoproteína P y las mutaciones en el gen de la topoisomerasa.

Dosis altas de quimioterapia con rescate con células madre

Las dosis mieloablativas de quimioterapia seguidas de un trasplante autólogo de progenitores de sangre periférica no ha sido capaz de producir tasas más elevadas de respuesta en los pacientes con gliomas malignos que la lograda con la quimioterapia convencional adyuvante (Finlay et al, 1996). Además, este abordaje se asocia con una morbilidad y mortalidad significativas asociadas con el tratamiento. No se ha extendido su uso. Los resultados con quimioterapia a dosis altas con rescate con células progenitoras de sangre periférica en pacientes con tumores cerebrales quimiosensibles, como el oligodendroglioma anaplásico o el LPSNC, son más prometedores (Abrey et al, 2006).

Estrategias de administración

La BHE es un gran obstáculo anatómico para la quimioterapia de los tumores primarios cerebrales. Está compuesta por la capa de células endoteliales de los capilares cerebrales, sellada por estrechas uniones intercelulares, la membrana basal vascular y las prolongaciones astrocíticas. Se discute si esta barrera es o no funcional en los tumores cerebrales. Pocos estudios han medido directamente las concentraciones cerebrales de los agentes administrados sistémicamente. Las siguientes estrategias de administración evitan la barrera:

1. Administración intratecal de metotrexato, tiotepa o arabinósido de citosina para las metástasis leptomeningeas.
2. Infusión intracarotídea de soluciones hipertónicas, como manitol al 25% o glicerol al 15%, para producir una apertura reversible de la BHE. Este abordaje, utilizado selectivamente en centros especializados, produce una rotura de la barrera de una a dos horas durante la cual los agentes quimioterápicos hidrofílicos, como el metotrexato y la ciclofosfamida, pueden penetrar en el parénquima cerebral. El cambio de permeabilidad favorece el cerebro normal sobre el tejido tumoral. La tecnología requiere anestesia general y procedimientos angiográficos seriados, y las

posibles complicaciones incluyen crisis epilépticas y una encefalopatía transitoria.

3. Uso de polímeros biodegradables impregnados de BCNU para aumentar la concentración local de fármaco sin una toxicidad sistémica notable. Las placas de polímeros de poli (carboxifenoxi propano/ácido sebácico) anhídrido liberan el agente quimioterápico durante 7 a 10 días en el tumor alrededor del lugar de resección. La estrategia de administración basada en polímeros se asocia con una ligera mejoría de la supervivencia en pacientes con glioblastomas malignos de nuevo diagnóstico (Westphal et al, 2003) y en pacientes con glioblastomas recurrentes. Las complicaciones incluyen infecciones, afectación de la curación de las heridas, necrosis cerebral y fuga del LCR.

NUEVAS ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO

Modulación de la resistencia a fármacos

Se están investigando varios métodos para reducir la resistencia a los agentes alquilantes. La ⁶⁰O-bencilguanina es un potente inhibidor de MGMT. La quimioterapia con carmustina precedida de ⁶⁰O-bencilguanina disminuye la dosis máxima tolerada de alquilantes por el aumento de la mielotoxicidad. Sigue sin saberse si la combinación de ⁶⁰O-bencilguanina y de otros agentes alquilantes produce una mejora de la supervivencia (Quinn et al, 2005).

Control con tratamiento dirigido al tumor del crecimiento celular

Los fármacos molecularmente dirigidos están asumiendo un papel cada vez más importante en la oncología. El imatinib, un inhibidor de los receptores de tirosincinasa abl y *c-kit*, ha sido de valor en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica y de los tumores estromales gastrointestinales. Esto ha inspirado el uso de fármacos similares para dirigirse contra las vías de los tumores cerebrales. Las posibles dianas terapéuticas implicadas en el control del crecimiento celular incluyen factores de crecimiento, receptores de los factores de crecimiento, transductores de la señal intracelular, factores de transcripción nuclear y proteínas de control del ciclo celular. Existen varias estrategias que están disponibles para interferir con las proteínas o con la transcripción o la traducción de sus genes codificadores a cada nivel. Los oligonucleótidos antisentido inyectados en los tumores hibridan con los transcritos de los genes del control de crecimiento e inhiben su traducción. Los ribozimas degradan los transcritos con gran especificidad. Los anticuerpos monoclonales se dirigen directamente a ligandos de los receptores. La terapia génica puede restablecer la función de las proteínas del control del ciclo celular mutadas. Los péptidos modificados o los peptidomiméticos, como el imatinib, son moléculas diseñadas para unirse a los lugares activos de las proteínas, como el dominio de los receptores del factor de crecimiento de las tirosincinasas.

Receptores de los factores de crecimiento

Receptor del factor de crecimiento epidérmico. La sobreexpresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) se produce en pacientes con glioblastoma. El reordenamiento del gen del EGFR da lugar a transcritos aberrantes. Por ejemplo, la delección en el marco de los exones 2 a 7 se traduce en una proteína con un dominio extra-

celular truncado (EGFRvIII). Aunque EGFRvIII no se une al factor de crecimiento epidérmico (EGF), es constitucionalmente activo y desencadena una cascada de vías de señalización hacia delante. Los anticuerpos monoclonales de nuevo desarrollo se dirigen contra el EGFR mutado. Pequeñas moléculas inhibidoras de la tirosincinasa del EGFR que bloquean los efectos posteriores sobre el control del crecimiento celular se hallan en ensayos clínicos en poblaciones de pacientes con glioblastomas malignos. Los primeros resultados de la monoterapia con estos fármacos han sido desalentadores (Rich et al, 2004). Se han identificado los predictores moleculares de esta respuesta (Mellinghoff et al, 2005).

Receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas. El imatinib es un inhibidor de la tirosincinasa del abl, *c-kit* y del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR). Los resultados de los ensayos con monoterapia de imatinib en pacientes con glioma maligno han sido desalentadores. El fármaco se está probando en combinación con otros compuestos citotóxicos.

Transductores de señal intracelular

Inhibición de la vía de la fosfoinositida-3-cinasa/proteincinasa B (PI3K/Akt). El sirolimus, un inmunopresor utilizado en los receptores de trasplante de órganos, inhibe mTOR (la diana mamífera de la rapamicina), una cinasa regulada por PI3K/Akt. La activación constitucional de la PI3K/Akt, generalmente mediante mutaciones somáticas que afectan al regulador negativo PTEN, puede ser un mecanismo por el que las células tumorales escapan a los efectos de la inhibición a nivel del receptor del factor de crecimiento. Basados en esta hipótesis, se están realizando estudios de los inhibidores de mTOR en combinación con los inhibidores de EGFR. Otras vías de señal potencialmente dianas en el glioblastoma incluyen la vía Ras y la vía raf/MEK/ERK.

Inhibidores del proteasoma

El proteasoma es un complejo de degradación de proteínas celulares que reconoce y degrada los sustratos poliubiquitinados, como las proteínas de control del ciclo celular. Aunque es un aparato inespecífico, el efecto global de algunos inhibidores de los proteasomas, como el bortezomib, un derivado del ácido dipeptil borónico, es la inducción de la apoptosis o la muerte celular. El bortezomib, ya en uso clínico en el mieloma múltiple, está siendo en la actualidad objeto de estudios clínicos con glioma maligno recurrente.

Inhibidores de la histona desacetilasa

Los inhibidores de la histona desacetilasa (HDAC) inducen la hiperacetilación de las histonas que da lugar a una relajación de la cromatina y a una activación de la transcripción. Las propiedades anticancerosas de varios inhibidores de la HDAC probablemente son el resultado complejo de la activación de programas de diferenciación, inhibición del ciclo celular e inducción de la apoptosis en las células cancerígenas (Johnstone, 2002). Los compuestos como el fenilacetato, el fenilbutarato o el ácido valproico tienen propiedades inhibidoras de HDAC, pero es improbable que desempeñen un papel como tratamiento en el cáncer cerebral. El ácido suberoilánilida hidroxámico (SAHA) y el tetrapéptido depsipéptido están siendo sometidos en la actualidad a valoración clínica en los gliomas malignos.

Inhibidores de la angiogénesis o de la invasión celular

Una vez que los gliomas crecen hasta alcanzar un tamaño mayor de unos pocos milímetros, se produce la formación de nuevos vasos sanguíneos. El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF), el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), el factor de crecimiento transformante (TGF) y la tenascina pueden estar implicados en la angiogénesis relacionada con el cáncer. Los inhibidores endógenos de la angiogénesis incluyen la angiostatina, la endostatina, la trombospondina y la heparina. El VEGF-A y VEGFR-2 parecen representar un papel crítico como ligando y receptor, respectivamente, para la angiogénesis relacionada con el glioblastoma. La talidomida inhibe el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) y la angiogénesis inducida por VEGF. Dosis diarias de talidomida de 1.200 mg administradas solas o en combinación con otros agentes para tratar los gliomas malignos recurrentes han tenido un éxito limitado. Otros tratamientos potenciales dirigidos contra las células endoteliales incluyen los que usan escualamina, interleucina-2 (IL-2), inhibidores de la ciclooxigenasa II y cilengtida, un péptido cíclico que induce apoptosis de las células endoteliales en crecimiento mediante la inhibición de la interacción de su integrina α_P con las proteínas de la matriz vitronectina y tenascina.

Varios inhibidores de «moléculas pequeñas» de VEGFR se hallan en diversas fases de desarrollo (sumitinib, sorafenib y cediranib). El sumitinib y el sorafenib ya están disponibles en uso clínico para el carcinoma renal avanzado. El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que secuestra el VEGF-A circulante. El bevacizumab en combinación con irinotecán se ha asociado con respuestas parciales en más del 50% de los pacientes con gliomas malignos recurrentes. Y se están realizando estudios clínicos de monoterapia con bevacizumab o combinación con irinotecán. El cediranib, un inhibidor oral del receptor de la tirosinasa VEGF también se ha asociado con más del 50% de respuesta radiológica en pacientes con glioblastomas recurrentes. Las metaloproteasas de la matriz (MMP) constituyen una familia de más de 20 endopeptidasas que degradan macromoléculas de la matriz extracelular. Las células inflamatorias y las células endoteliales pueden producir MMP que pueden influir en la migración de las células tumorales a través del parénquima cerebral y el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos. El control de las MMP depende de los inhibidores tisulares cerca de los tumores cerebrales primarios o metastásicos. Al igual que en otros tipos de cáncer, la monoterapia con inhibidores de MMP no ha tenido éxito en los gliomas malignos. Todavía no se ha establecido si la combinación de estos fármacos con compuestos citotóxicos será más útil.

Terapia génica

La terapia génica de los tumores cerebrales engloba un espectro de estrategias. Los vectores víricos crean una inflamación localizada mientras que expresan transgenes que activan citocinas y agentes quimioterápicos. La eficiencia de la transfección depende del agente y de la forma de introducción. La muerte celular resulta afectada no sólo por la transfección sino también por la reacción celular que daña a las células tumorales adyacentes: el «efecto mirón». Los ligandos o los anticuerpos que se dirigen a los receptores expresados en las células tumorales (EGFR, receptor de la transferrina, receptor de la integrina), pueden incorporarse en la cápsida de los vectores adenovirales. Los sistemas de expresión específica de los tumores hacen uso

del promotor de la transcriptasa inversa de la telomerasa humana (hTERT). La TERT humana es una subunidad catalítica de la ribonucleoproteína de la telomerasa, y se expresa en las células del glioma, pero no en las células gliales sanas, lo que permite una muerte selectiva del tumor. La selectividad del tumor se logra utilizando vectores víricos condicionados a la replicación, retrovirus o colocación de genes esenciales para la replicación del virus bajo control de promotores que son selectivamente activos en los gliomas. Los vectores empleados en la actualidad son bien con replicación defectuosa o bien con replicación condicionada, e incluyen virus del herpes simple recombinante (VHS), adenovirus, retrovirus y vectores híbridos. La administración de terapia génica implica la inyección estereotáxica en el tumor y la inserción intraoperatoria en la pared de la cavidad de resección, la administración aumentada por la convección o la aplicación intraarterial o intraventricular. Algunas estrategias no víricas han utilizado ADN desnudo, polímeros policationicos y liposomas.

Inmunoterapia

Las estrategias de inmunoterapia están destinadas a aumentar la respuesta inmunitaria del organismo frente al tumor cerebral existente.

Estrategias de vacunación. La vacunación de tumor utiliza células tumorales autólogas atenuadas o células dendríticas cargadas con antígenos tumorales. Estos antígenos tumorales crean una reacción inmunitaria potenciada con irradiación, transfección con genes de citocinas o transfección con genes del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II (MHC). La presentación del antígeno se produce en el tejido celular subcutáneo, tras lo cual los linfocitos T citotóxicos infiltran el lugar de la inyección, así como el cerebro.

Restablecimiento de la respuesta inmunitaria local y sistémica en los pacientes con gliomas. Existen varios mecanismos por los cuales los gliomas evitan el reconocimiento por parte del sistema inmunitario. Los potenciales mediadores son: 1) citocinas inhibitorias (TGF- β , prostaglandina E, IL-10), y 2) receptores defectuosos de citocinas o linfocitos T que infiltran el tumor (TIL). Los glioblastomas se convierten en inmunogénicos mediante transfección con un TFG- β antisentido, o decorita, un proteoglicano que se une a que inhibe al TFG-p. La transfección de células tumorales con la molécula coestimuladora B7 da lugar a la inhibición de las células gliomatosas. Las citocinas aumentan la respuesta local del tumor mediante la estimulación in vivo o ex vivo de los linfocitos T citotóxicos. Los interferones son citotóxicos e indirectamente inmunomoduladores. La administración de interferón α y β solos o con quimioterapia se ha utilizado para tratar los gliomas recurrentes. El interferón γ induce la expresión de las moléculas del MHC de clase I en las células del glioma, así como de las moléculas de clase II y de clase III de la MHC en las células inmunitarias. Esto potencia el ataque de las células asesinas activadas por linfocinas (LAK) sobre las células del glioma e induce la expresión de CD95 (Fas) para inhibir el crecimiento de las células del glioma. La IL-2 se ha empleado en combinación con las células LAK. Los TIL expresan niveles bajos del receptor de IL-2. No obstante, los ensayos clínicos usando la inyección directa de IL-2 no mejoraron el control del tumor. El factor de crecimiento de tipo insulina es parte integral de la proliferación del glioma. Los oligonucleótidos antisentido dirigidos contra el receptor del factor de crecimiento de tipo insulínico tipo I restablecen una respuesta linfocítica CD8+ específica del glioma. Este abordaje ha producido respuestas en un ensayo clínico.

Inducción de la apoptosis. El uso de vías apoptóticas puede matar a las células del tumor cerebral (Roth y Weller, 1999). El TNF- α y las citocinas ligando CD95 (FasL, Apo1L) y ligando Apo2 inducen la apoptosis. Aunque Fas (CD95) no está presente en el cerebro sano, tiene expresión en las células del glioma; las células del glioma Fas negativas pueden ser sometidas a transfección con un ADN complementario con Fas (cADN). El ligando Apo2L que induce apoptosis relacionada con TNF (TRAIL), los receptores DR4 (TRAIL-R1) y DR5 (TRAIL-R2), así como los receptores de «reclamo» (*decoy*) DcR1 (TRAIL-R3) y DcR2 (TRAIL-R4) están implicados en actividades de apoptosis. La unión de Apo2L a DR4 o DR5 da lugar a una inducción de la muerte celular apoptótica. Apo2L se expresa en las células del glioma maligno, pero no en el cerebro sano. Estos ligandos se prestan ellos mismos a la aplicación local dentro de los tumores cerebrales.

Citocinas recombinantes. Las citocinas pueden unirse a las toxinas bacterianas como proteínas de fusión de ingeniería genética. Se han iniciado estudios iniciales de cintredequina besudotox (IL-13 unida a exotoxina de *Pseudomonas*) y de transferrina ligada a la toxina de la difteria mutada en pacientes con gliomas malignos. La administración de estos compuestos se potencia con convección. Las dianas son las células del glioma que expresan receptores de IL o receptores de transferrina (Debinski et al, 1998).

Tratamiento mediado con células y anticuerpos en el glioma. Los anticuerpos solos o conjugados con toxinas o con radioisótopos (yodo-131, itrio-90) pueden dirigirse a los epitopos sobre las células tumorales (EGFR, molécula de adhesión de la célula neural, tenascina). Los factores que obstaculizan estos abordajes son administración insuficiente, falta de especificidad del tumor y la preocupación sobre la diseminación a través del LCR.

Células progenitoras neurales modificadas genéticamente

Las células progenitoras neurales (CPN) pueden administrar vectores víricos o genes terapéuticos a los tumores. Los experimentos con animales han mostrado que las CPN administradas sistémicamente se establecen en los tumores cerebrales. La presencia de células progenitoras en los tumores cerebrales experimentales tras la inyección en el hemisferio cerebral contralateral puede indicar la capacidad de las células progenitoras para establecer la senda de las células tumorales cerebrales migratorias (Aboody et al, 2000).

Nuevas estrategias de administración

Algunas nuevas estrategias de administración están específicamente diseñadas para evitar la BHE en el tratamiento de los gliomas malignos. La inyección intraoperatoria de los márgenes de resección con varios agentes terapéuticos (vectores víricos, virus oncolíticos) no depende de la permeabilidad de la BHE, pero es muy poco eficiente. La penetración tisular puede mejorarse con la administración potenciada con convección. Esta técnica requiere una colocación estereotáxica o intraoperatoria de catéteres de infusión en la pared de la cavidad de resección. Las bombas de microinfusión proporcionan agentes terapéuticos postoperatoriamente durante hasta 96 horas. La exposición puede potenciarse incluso más con la preparación del compuesto terapéutico (p. ej., agente citotóxico quimioterápico, vector, anticuerpo) en microesferas, de las cuales se libera en un período modificable de tiempo (Saltzman y Olbricht, 2002).

MANEJO DE TUMORES CEREBRALES ESPECÍFICOS

Tumores astrocíticos

Astrocitomas de bajo grado

En los pacientes con astrocitomas de bajo grado, la cirugía establece un diagnóstico y mejora los síntomas y los signos asociados con efecto de masa, hidrocefalia, hemorragia, formación de quistes o actividad comicial. La cirugía reduce el conjunto de células en riesgo de degeneración maligna, y extirpa focos potencialmente más agresivos con aspecto radiológico de tumores benignos. Está menos claro si la cirugía confiere un beneficio en la supervivencia con los astrocitomas difusos e infiltrativos. Estudios retrospectivos, no obstante, sugieren pronósticos favorables tras una resección total macroscópica de tumores en pacientes jóvenes con un muy buen estado general preoperatorio (Piepmeyer et al, 1996).

El papel de la radioterapia en los pacientes con astrocitomas de bajo grado está controvertido (Karim et al, 1996; Van den Bent et al, 2005). Estudios aleatorios han establecido que con la administración de radioterapia en el momento del diagnóstico inicial de un glioma de bajo grado, la supervivencia libre de progresión se prolonga, aunque no la supervivencia global. Una opción en los pacientes asintomáticos con un astrocitoma incompletamente resecado o irresecable es un seguimiento estrecho con RM. Son factores pronósticos desfavorables la edad superior a 40 años, un diámetro del tumor mayor de 6 cm, un tumor que cruza la línea media y la presencia de déficits neurológicos antes de la cirugía (Pignatti et al, 2002). Los pacientes con síntomas progresivos, expansión del tumor o crisis epilépticas no controladas generalmente requieren radioterapia (Karim et al, 2002; Knisely et al, 1997).

La quimioterapia para los astrocitomas infiltrativos está restringida a los pacientes cuyos tumores irresecables son progresivamente sintomáticos a pesar de la radiación o a tumores con focos anaplásicos. La temozolomida se ha convertido en el fármaco quimioterápico más empleado en estos pacientes. Otras alternativas quimioterápicas incluyen: 1) nitrosoureas, como la carmustina como agente único (dosis de 200 mg/m² i.v. cada 6 semanas), y 2) lomustina (dosis oral de 110 mg/m²) combinada con PZC (60 mg/m² en el día 8 a 21) y vincristina (1,4 mg/m² hasta un máximo de 2 mg, en los días 8 y 29) (es decir, el régimen PCV).

Astrocitoma pilocítico. Los astrocitomas pilocíticos (AP) comprenden los astrocitomas más infratentoriales. Estos tumores son generalmente benignos y se localizan en el cerebelo (Burkhard et al, 2003). La escisión quirúrgica es a menudo posible y es potencialmente curativa. Los AP que crecen en el hipotálamo, las paredes del tercer ventrículo, la vía óptica y el tronco, no obstante, no suelen ser resecables. Se recomienda la radioterapia del campo afectado en los AP no resecables que muestran un crecimiento progresivo o que presentan síntomas refractarios. La transformación maligna del AP es muy infrecuente. El papel de la quimioterapia en el abordaje de los AP no se ha establecido.

Xantastrocitoma pleomórfico. El xantastrocitoma pleomórfico es un glioma cortical superficial infrecuente y generalmente benigno (Fig. 56D.1A). La resección completa es posible y potencialmente curativa en la mayoría de los pacientes. Al igual que con otros gliomas de bajo grado, la radioterapia o la quimioterapia se recomienda

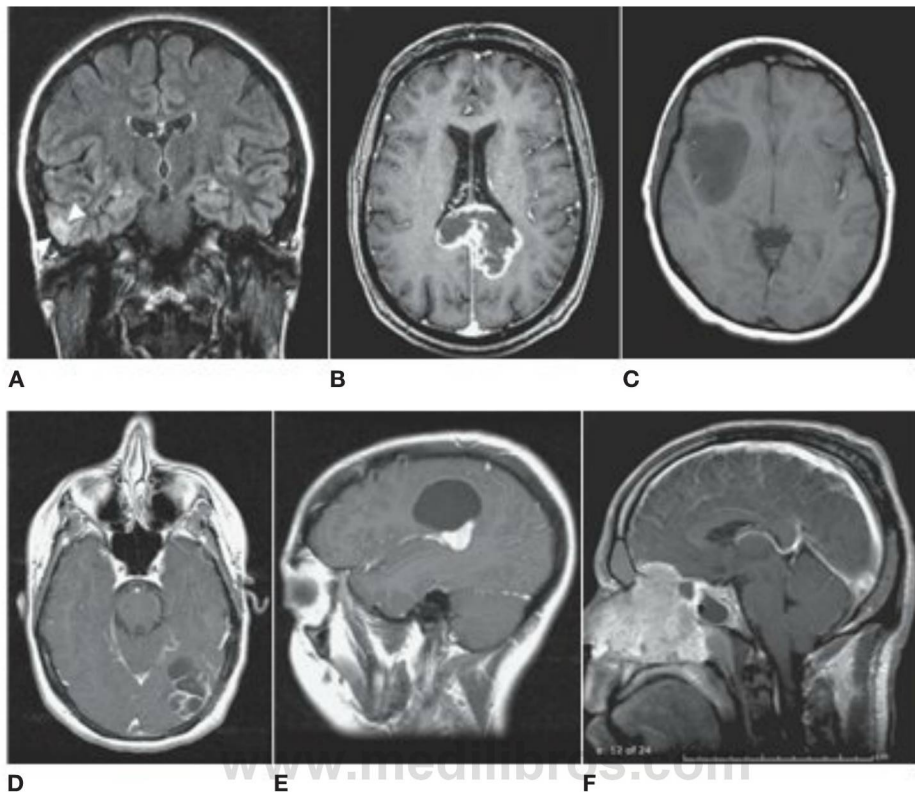


FIGURA 56D. 1 Tumores neuroepiteliales, vistos con resonancia magnética (RM). **A**, Xantoastrocitoma pleomórfico. El tumor se observa en la imagen de recuperación de Inversión con atenuación de fluido (FLAIR) como una zona de intensidad de señal aumentada en el lóbulo temporal derecho (*puntas de flecha*). **B**, Glioblastoma. Se identifica una lesión con una masa con un halo que capta contraste en el cuerpo calloso (RM con gadolinio, potenciada en T1). **C**, Oligoastrocitoma. El tumor en la región subinsular derecha tiene unos márgenes claros, lo que sugiere falta de deleción en el brazo corto del cromosoma 1 (RM potenciada en T1). **D**, Ependimoma anaplásico. Es evidente un tumor parcialmente nodular y parcialmente quístico en la zona temporooccipital Izquierda (RM con gadolinio, potenciada en T1). **E**, Ganglioglioma. Esta masa está compuesta de un gran quiste y de un nódulo que capta en el margen inferior (RM con gadolinio, potenciada en T1). **F**, Estesioneuroblastoma. El tumor ocupa toda la cavidad nasal e invade el compartimento intracraneal a través de la lámina cribosa (RM con gadolinio, potenciada en T1).

en los tumores progresivos irrecesables o en los tumores recurrentes. La tasa de supervivencia es de más del 80% a los 5 años, y del 70% a los 10 años, y los pacientes con lesiones bien resecadas son los que responden mejor (Giannini et al, 1999). La transformación anaplásica se produce entre el 15 y el 20% de los pacientes, para los que la historia natural puede ser indistinguible de la del glioblastoma.

Astrocitoma de células gigantes subependimario. El astrocitoma de células gigantes subependimario se produce en pacientes con esclerosis tuberosa. La resección suele ser curativa, y es necesaria cuando las masas crecen más allá de los límites del ventrículo.

Tumores neuroepiteliales de origen desconocido: glioma corioideo del tercer ventrículo. Los gliomas corioides clásicamente se producen en el tercer ventrículo y afectan principalmente a mujeres adultas (Brat et al, 1998). El pronóstico es excelente tras la resección.

Astrocitomas de alto grado

Astrocitoma anaplásico y glioblastoma. Los astrocitomas de alto grado son los tipos más frecuentes de tumores cerebrales primarios malignos en los adultos (v. Fig. 56D.1B). La resección macroscópica total es el objetivo del tratamiento quirúrgico, y se asocia con una mejoría del pronóstico. La naturaleza infiltrativa de estos tumores, no obstante, impide la curación quirúrgica (Lacroix et al, 2001). La radioterapia duplica la mediana de supervivencia en los pacientes con glioblastomas. El tratamiento consiste en radiación fraccionada del campo afectado hasta un total de 55 a 60 Gy. Los pacientes con zonas radiológicamente diferenciadas pequeñas de tumor residual o de recidiva del tumor pueden ser candidatos a otra cirugía estereotáctica, aunque no está establecido el beneficio de este abordaje. Por desgracia, al igual que otros tratamientos localizados, este tratamiento no es curativo por la naturaleza difusamente infiltrativa del tumor. Los

efectos secundarios de la radiocirugía incluyen crisis epilépticas, déficits neurológicos focales transitorios y necrosis inducida por radiación, que se desarrolla entre los 3 y los 18 meses (Shrieve et al, 1999). La quimioterapia adyuvante se ha convertido en un componente fijo del tratamiento estándar de los tumores astrocíticos de alto grado. La administración de temozolomida junto con la radiación y durante 6 meses tras la misma se asocia con un beneficio estadísticamente significativo en la supervivencia de los pacientes con glioblastoma. La temozolomida se administra con una dosis de 75 mg/m² al día durante las 6 semanas de la radioterapia, seguido de 6 ciclos con una dosis de 150 a 200 mg/m² en los días 1 a 5 de cada mes. Este abordaje mejora la media de supervivencia global de 12,1 a 14,6 meses, con una toxicidad aceptable (Stupp et al, 2005) y más del doble de la proporción de pacientes permanecen vivos a los 2 años. La mayor eficacia de la temozolomida se observa en los pacientes cuyos tumores carecen de la expresión de MGMT (Hegi et al, 2005). Una de las nitrosoureas (carmustina, lomustina) es una alternativa a la temozolomida. Los polímeros biodegradables impregnados de carmustina implantados en el momento de la cirugía proporcionan un ligero beneficio en la supervivencia en los pacientes tanto con gliomas de nuevo diagnóstico como con recidivas (Westphal et al, 2003). Las nitrosoureas siguen utilizándose cuando los tumores recidivan, pero la mielosupresión previa o la resistencia a los fármacos limitan el beneficio de estos agentes. Tratamientos alternativos de rescate están siendo objeto de investigaciones clínicas en curso.

Gliomatosis cerebral. Los pacientes con gliomatosis cerebral no se benefician de la cirugía, porque el tumor se extiende a lo largo de los tractos de la sustancia blanca. La irradiación del campo afectado o la irradiación global es el tratamiento estándar, pero proporciona sólo pequeños beneficios. Por tanto, la quimioterapia a menudo es lo que se recomienda, con agentes como la temozolomida o la nitrosourea, o PCV. Estos agentes es más probable que produzcan respuestas radiológicas en los tumores con diferenciación oligodendroglial.

Tumores oligodendrogiales

Oligodendroglioma de bajo grado y oligoastrocitoma

La resección macroscópica completa prolonga la supervivencia en los pacientes con oligodendroglioma y oligoastrocitoma (Fig. 56D.1C). Generalmente, la radioterapia y la quimioterapia se reservan para los pacientes que experimentan una progresión de la enfermedad (Karim et al, 2002). Se producen respuestas radiológicas a la temozolomida o al PCV en los pacientes con oligodendrogliomas (Hoang-Xuan et al, 2004; Stege et al, 2005). La quimioterapia puede ser una opción en los pacientes sintomáticos con oligodendrogliomas de bajo grado irresecables o en los que tienen tumores que muestran progresión. Las respuestas radiológicas se correlacionan con la pérdida de heterocigosidad en el brazo corto del cromosoma 1 (1p). El tiempo medio de supervivencia en los pacientes con oligodendrogliomas tratados supera los 10 años (CBTRUS, 2005). Las variables pronósticas clave son la extensión de la resección y la administración de tratamiento adyuvante.

Oligodendroglioma anaplásico y oligoastrocitoma anaplásico

Los tumores oligodendrogiales anaplásicos requieren un tratamiento múltiple. La resección, o si no es posible, la biopsia seguida

de radioterapia y quimioterapia. La radioterapia del campo afectado se administra hasta una dosis acumulativa de 55 a 60 Gy. Los oligodendrogliomas anaplásicos responden a quimioterapia con PCV (Van den Bent et al, 1998). La temozolomida puede ser igualmente eficaz y mejor tolerada (Van den Bent et al, 2003) que el PCV. En pacientes cuyos tumores muestran una pérdida cromosómica de 1p o una pérdida combinada de 1p y 19q la posibilidad de respuesta a PCV es muy alta, con una supervivencia prolongada a largo plazo (Cairncross et al, 1998). Dos ensayos aleatorios (RTOG 94-02, EORTC 26951) determinaron la utilidad de PCV cuando se añadía a la radiación. En ambos estudios, los pacientes recibieron o bien radioterapia sola o radioterapia más PCV. En ambos estudios, la adición de PCV prolongó la supervivencia libre de progresión, pero no la supervivencia global. La mayoría de los pacientes en el grupo de tratamiento con radioterapia, no obstante, recibieron quimioterapia en el momento de la recidiva, lo que puede haber contribuido a la falta de una diferencia en la supervivencia global. Las estrategias alternativas de quimioterapia incluyen temozolomida, melfalan y dosis altas de quimioterapia, seguida de trasplante autólogo con progenitores de sangre periférica (Abrey et al, 2003).

Tumores ependimarios

Ependimomas y ependimoma anaplásico

Generalmente, los ependimomas se producen en la proximidad de los ventrículos o en el espacio subaracnoideo. El ependimoma intracraneal es más frecuente en los niños (una localización infratentorial es más frecuente que una localización supratentorial) mientras que el ependimoma espinal es más frecuente en los adultos. El ependimoma es el tumor de la médula espinal intramedular más frecuente, y se produce clásicamente en la proximidad del cono medular. En esta localización, la mayoría son del subtipo mixopapilar. Sólo una pequeña fracción de los ependimomas son tumores de alto grado (v. Fig. 56D.1D). La resección quirúrgica completa puede curar al paciente con un ependimoma de bajo grado.

La resección de los tumores mixopapilares es técnicamente difícil, porque las masas se adhieren a las raíces de los nervios y tienen unos márgenes quirúrgicos indistinguibles, lo que hace difícil para el cirujano separar el tumor del tejido sano circundante en la base de la médula espinal. El tratamiento con radioterapia es beneficioso en los pacientes con tumor residual sintomático tras la cirugía, en la recidiva o en la histología anaplásica (Chang et al, 2002; Schild et al, 1998). Los tumores de bajo grado, especialmente los que se hallan localizados en la médula espinal, requieren sólo radioterapia en el campo afectado. La radioterapia en el campo afectado proporciona un buen control de la enfermedad en los tumores supratentoriales (Merchant et al, 2004). La diseminación leptomeningea requiere irradiación craneoespinal. La quimioterapia no tiene un beneficio demostrado en el ependimoma. En la recaída, se debe intentar el tratamiento de rescate con carboplatino, PCV o quimioterapia de combinación con cisplatino-lomustina-vincristina o ciclos alternantes de cisplatino más etopósido y ciclofosfamida más vincristina (Chamberlain, 2002).

Subependimomas

Los subependimomas son tumores benignos localizados en la proximidad de los ventrículos (Rabel et al, 2006). Su detección como masas calcificadas suele ser un hallazgo casual, y sólo se tratan las

lesiones sintomáticas o en progresión. El cuarto ventrículo es la localización más frecuente, seguida del septo pelúcido y de los ventrículos laterales. Generalmente, el tumor está bien delimitado del tejido cerebral que le rodea y la extirpación quirúrgica es curativa. Un abordaje es la monitorización estrecha de los pacientes que tienen tumor residual tras la resección con RM seriadas. Los tumores residuales sintomáticos o los que muestran un crecimiento progresivo se deberían tratar con radioterapia.

Tumores del plexo coroideo

Papiloma del plexo coroideo

Los papilomas del plexo coroideo representan el 0,5% de los tumores intracraniales en los adultos. El tumor se localiza en el cuarto ventrículo, en el ángulo cerebelopontino o en los ventrículos laterales. Los pacientes se presentan con frecuencia con déficit del octavo par, signos de disfunción cerebelosa o producción excesiva de LCR. En menos de la mitad de los casos se consigue una resección completa. Con frecuencia el tumor está unido a los nervios craneales inferiores. Por tanto, la morbilidad de la resección puede ser significativa. Debido a que es posible la supervivencia a largo plazo sólo con la resección subtotal o con la resección total macroscópica, el uso de radioterapia o de quimioterapia adyuvante es infrecuente. En el momento de la progresión o de la recidiva, sin embargo, el tratamiento con radioterapia del campo afectado es beneficioso. La extirpación del tumor mejora la hidrocefalia obstructiva, una complicación frecuente de los papilomas del plexo coroideo.

Carcinoma del plexo coroideo

El carcinoma del plexo coroideo es un tumor infrecuente en los adultos. El tratamiento adyuvante tras la extirpación quirúrgica incluye radioterapia y quimioterapia.

Tumores neuronales y mixtos neuronales-gliales

Ganglioglioma y gangliocitoma

Los gangliogliomas contienen dos poblaciones celulares: gangliocitos y elementos gliales maduros derivados de células precursoras que se diferencian en ambos elementos (v. Fig. 56D. 1E). La resección macroscópica completa se asocia con una supervivencia de 7 a 17 años, y no se necesita radioterapia adyuvante. Sin embargo, la radioterapia suele recomendarse en los pacientes con tumores incompletamente resecados o en los pacientes con tumores que muestran una progresión anaplásica. Las variantes anaplásicas tienen peor pronóstico, con una supervivencia global de 3 años o menos (Hakim et al, 1997). Las opciones de quimioterapia para los infrecuentes tumores anaplásicos son idénticas a las que se emplean en los gliomas de alto grado.

Neurocitoma central

El neurocitoma central, un tumor neuronal, se produce en adultos jóvenes en la proximidad del sistema ventricular supratentorial. Este tumor de bajo grado suele proceder del fómix, el septo pelúcido o las paredes de los ventrículos laterales. La resección es curativa en menos de la mitad de los pacientes. No obstante, la resección parcial puede conseguir un control tumoral a largo plazo. Los ejemplos de anaplasia o de diseminación a lo largo del LCR son infrecuentes. La radioterapia se

recomienda a menudo en los pacientes con componentes anaplásicos o en los que sufren una recaída a pesar de la resección. La quimioterapia adyuvante, que consiste en una combinación de cisplatino, etopósido y ciclofosfamida, a veces es útil además de la radiación en los tumores anaplásicos o en recaída (Brandes et al, 2000; Schild et al, 1997).

Tumores del parénquima pineal

Los tumores de origen pineal incluyen el pineocitoma, los tumores del parénquima pineal de grado intermedio y el pineoblastoma. Las variantes de tumor maligno tienden a producirse en los pacientes más jóvenes; más del 90% de los pacientes con pineoblastomas son menores de 23 años (Chang et al, 1995). La resección total macroscópica es el objetivo del tratamiento quirúrgico, aunque a menudo esto es difícil por la localización del tumor. La radioterapia adyuvante en el tumor y en el eje craneoespinal se recomienda en pacientes con neoplasias de alto grado o tumores residuales tras la cirugía, y en tumores con diseminación subaracnoidea. La quimioterapia adyuvante se recomienda en el pineoblastoma y en los tumores parenquimatosos que se pueden diseminar en el inicio o en la recidiva. La quimioterapia prerradiación puede reducir el tamaño del tumor, y se administra antes de la cirugía para permitir una resección más completa del tumor. La quimioterapia generalmente implica compuestos derivados del platino clásicamente en combinación con etopósido, agentes alquilantes (lomustina, PCZ, ciclofosfamida) o vincristina. El tratamiento multimodal enérgico puede producir supervivencias a largo plazo incluso en pacientes con variantes malignas del tumor.

Tumores neuroblásticos periféricos

Estesioneuroblastomas

Los estesioneuroblastomas proceden del neuroepitelio de la cavidad nasal superior. El tumor se puede extender intracranialmente a través de la placa cribiforme con compresión o invasión de los lóbulos frontales (v. Fig. 56D.1F). Un abordaje terapéutico habitual es la resección del tumor seguida de radioterapia. En pacientes que tienen una resección macroscópica total, no obstante, es una opción diferir la radioterapia (Eich et al, 2001). Se han logrado respuestas radiológicas del estesioneuroblastoma a la quimioterapia. En consecuencia, en los pacientes con enfermedad diseminada o en recidiva, se emplean a menudo las combinaciones de quimioterapia, como cisplatino-etopósido, ciclofosfamida-vincristina-adriamicina o ciclos alternantes de cisplatino-etopósido y ciclofosfamida-vincristina (McElroy et al, 1998). La radioterapia y la quimioterapia antes de la cirugía pueden disminuir la carga tumoral y facilitar la resección macroscópica completa con una disminución de la morbilidad. Algunos expertos recomiendan quimioterapia con cisplatino y etopósido tras la biopsia, seguida de radioterapia y de quimioterapia posradiación (Fitzek et al, 2002). Los pacientes con tumores de bajo grado tienen una supervivencia libre de progresión que supera los 10 años, en comparación con los 3 años o menos de los tumores de alto grado. Se pueden producir recidivas locales tardías o metástasis en los ganglios linfáticos cervicales.

Tumores embrionarios

Meduloblastomas

Los meduloblastomas son tumores infrecuentes en los adultos. Los tumores tienden a localizarse en los hemisferios cerebelosos sin estar

en contigüidad con el cuarto ventrículo. En consecuencia, la diseminación en el LCR se produce en menos de un tercio de los casos. La historia natural generalmente es menos agresiva en los adultos, y las comunicaciones de metástasis extraneurales son muy infrecuentes (Chan et al, 2000).

El abordaje multidisciplinario es crucial en el éxito del tratamiento de estos tumores. La tasa de supervivencia a los 10 años es del 56% tras la resección, irradiación craneoespinal y quimioterapia adyuvante. La hidrocefalia obstructiva es una complicación frecuente del meduloblastoma, y a veces es necesario el drenaje temporal ventricular externo. La derivación permanente del LCR por ventriculostomía del tercer ventrículo o por un *shunt* ventriculoperitoneal también puede ser necesaria. Tras la resección, la valoración del paciente para ver si hay posibilidad de diseminación al LCR incluye punción lumbar y una RM medular con contraste. La irradiación craneoespinal (fosa posterior, 54 Gy, todo el cerebro, 40 Gy, medular dorsal, 36 Gy) es un componente importante del tratamiento en los pacientes adultos (Abaciogly et al, 2002).

La quimioterapia es un componente estándar del abordaje multidisciplinario de los niños con meduloblastomas y probablemente es beneficioso en los pacientes adultos. Los fármacos habitualmente empleados antes o después de la radioterapia incluyen cisplatino o carboplatino, ciclofosfamida, nitrosoureas y etopósido. El Pediatric Oncology Group fue pionero en el uso preirradiación de ciclos alternantes de cisplatino (90 mg/m² en el día 1, o 20 mg/m² en los días 1 a 5) y etopósido (100 mg/m² en los días 1 a 5) con ciclofosfamida (entre 450 y 1.580 mg/m² en el día 1 y 2) y vincristina (1,5 mg/m² en el día 1). Un protocolo diseñado específicamente para el meduloblastoma pediátrico (el protocolo Parker) consiste en vincristina semanal (1,5 mg/m²) durante el tratamiento con radioterapia craneoespinal y 6 semanas después. Ello va seguido de ocho ciclos (un ciclo cada 6 a 8 semanas) de cisplatino (75 mg/m²) y CCNU (50 mg/m²) en el día 1 y vincristina (1,5 mg/m²) administrada tres veces por ciclo. El último protocolo parece ser más tóxico en los adultos que en los niños, y son necesarias reducciones de dosis en la mayoría de los casos (Greenberg et al, 2001). La administración de quimioterapia antes de la irradiación craneoespinal es mejor tolerada, pero no se sabe si esto tiene impacto en la eficacia. El tratamiento de la recidiva del tumor tras un tratamiento multidisciplinario es difícil debido a la reserva medular limitada en estos pacientes. Los pacientes pueden beneficiarse de una segunda resección o de una radiocirugía estereotáxica. La quimioterapia con dosis altas, seguida de rescate con células progenitoras puede beneficiar a los pacientes jóvenes.

Tumores primitivos neuroectodérmicos supratentoriales

Los tumores primitivos neuroectodérmicos supratentoriales (TPNE) son incluso menos frecuentes que los meduloblastomas. Los pacientes con tumores bien delimitados que tienen una mínima enfermedad residual tras la cirugía tienen un pronóstico favorable. El tratamiento posquirúrgico recomendado es similar al de los pacientes con meduloblastomas de alto riesgo. El tratamiento adyuvante consiste en radioterapia fraccionada en el lugar primario y en el eje craneoespinal. No obstante, debido a que los TPNE son sensibles a la quimioterapia, algunos pacientes reciben radioterapia en dosis bajas en combinación con quimioterapia. Los fármacos usados incluyen una combinación de PCV y cisplatino-etopósido solo o alternando con ciclofosfamida-vincristina. La supervivencia puede superar los 5 años, pero muchos pacientes sucumben a su enfermedad en los primeros años. Suele producirse un fracaso local del tratamiento.

Tumores de los nervios craneales y periféricos

Schwannoma y neurofibroma

Los schwannomas y los neurofibromas son tumores benignos de la vaina del nervio periférico (TVNP). Los tumores de la vaina, aunque se encuentran habitualmente a lo largo de los troncos nerviosos, pueden aparecer en cualquier localización del organismo. Los schwannomas tienen predilección por la cabeza, el cuello y las superficies flexoras de las extremidades. Los schwannomas craneales proceden habitualmente de las ramas sensitivas de los nervios craneales, como el nervio acústico o el trigémino.

La extirpación quirúrgica de los TVNP suele ser curativa. La resección del schwannoma con resolución de los síntomas y conservación de la función se produce en el 90% de casos (Kim et al, 2005; Teil y Kline, 2004). Los TVPN medulares pueden adherirse a la médula espinal y a estructuras extradurales cruciales, como la arteria vertebral, lo que hace que sea difícil su extirpación completa. La resección con control neurofisiológico consigue una resección total macroscópica en la mayoría de los casos de neurofibromas solitarios, incluso aunque estos tumores carezcan de cápsulas y puedan estar entremezclados con los fascículos de los que proceden y los que los rodean. La resección completa del neurofibroma plexiforme no es posible sin causar lesión residual. La cirugía descompresiva subtotal puede mejorar el dolor. La radiocirugía sin marco y guiada por imagen puede desempeñar un papel en el tratamiento de los tumores medulares sintomáticos irresecables.

Los estudios seriados con RM se utilizan para controlar a los pacientes con schwannomas del acústico pequeños, estables y asintomáticos. El tratamiento habitual de los tumores sintomáticos es la resección microquirúrgica o la radiocirugía estereotáxica. Los riesgos quirúrgicos incluyen una fuga postoperatoria del LCR, daño del facial o del trigémino y sordera. Estos riesgos se relacionan directamente con el tamaño del tumor (Kaylie et al, 2001). El uso de radiocirugía o de radioterapia fraccionada estereotáxica logra el control del tumor sin su desaparición en más del 90% de los pacientes, con complicaciones auditivas en alrededor del 20% (Harsh et al, 2002). El riesgo de pérdida de audición se reduce al limitar la dosis de radiación a 12 Gy. La resección quirúrgica completa proporciona control a largo plazo o curación en los pacientes con schwannomas y con neurofibromas nodulares. La degeneración maligna es infrecuente en este tipo de tumores. El pronóstico es menos favorable en los pacientes con neurofibromatosis. La transformación en un tumor maligno de la vaina del nervio periférico es más frecuente en los pacientes con neurofibromas plexiformes.

Tumores malignos de la vaina del nervio periférico

Los tumores malignos de la vaina del nervio periférico (TMVPN) son una neoplasia maligna infrecuente de los nervios periféricos, incluyendo los nervios craneales. La extirpación quirúrgica amplia es el tratamiento de elección. La extensión de la resección depende de la localización del tumor, que va desde el 20% en las raíces de los nervios paraespinales y en las masas del plexo a casi el 100% en los tumores de las extremidades distales. La radioterapia clásicamente se administra en la enfermedad residual en forma de radiación externa, sola o con braquiterapia (usando iridio-192). Aunque la amputación se ofrecía en el pasado, actualmente se dispone de los modernos abordajes de conservación de las extremidades. La quimioterapia no desempeña un papel en el tratamiento inicial del TMVPN localizado

y completamente resecado. El fallo del tratamiento local se puede producir precoz o tardíamente, con algunas recidivas más de 25 años después del diagnóstico inicial. La mediana de supervivencia en los pacientes con TMVPN es superior a 2-5 años. El tamaño del tumor, la extensión de la cirugía y la edad del diagnóstico son predictores de la supervivencia (Baehring et al, 2003).

Tumores meníngeos

Meningioma

Los meningiomas son los tumores intracraneales no gliales más frecuentes (Fig. 56D.2A). El abordaje depende de la localización del tumor, la comorbilidad y la edad del paciente (Chamberlain et al, 2001). Los meningiomas asintomáticos que no tienen efecto de masa ni compresión de un seno venoso a menudo se controlan con RM seriadas. Muchos meningiomas no crecen durante años, lo que evita a los adultos mayores la necesidad de una craneotomía (Black et al, 1998). No obstante, cuando se producen crisis epilépticas, crecimiento del tumor o aparecen signos focales, la resección quirúrgica puede

ser curativa, especialmente en los meningiomas que se hallan encima de los hemisferios. La resección que técnicamente supone un mayor desafío es la de los meningiomas que invaden los senos venosos duros, que proceden de la dura que está sobre las porciones mediales del hueso esfenoides o en otras partes de la base del cráneo, meningioma en placa, meningiomas de la fosa posterior, y los infrecuentes meningiomas intraventriculares. La resección quirúrgica completa puede no ser posible en esta situación, y el procedimiento quirúrgico se puede complicar con infección, la fuga de LCR, la trombosis del seno venoso cerebral o las neuropatías craneales. La cirugía menos agresiva en asociación con radioterapia estereotáctica reduce la morbilidad del tratamiento y puede mejorar la supervivencia libre de progresión (Villavicencio et al, 2001). En la recidiva o en la progresión del tumor, la radioterapia convencional del campo afectado y la radiocirugía estereotáctica son las principales opciones de tratamiento.

Los meningiomas atípicos (6%) y los malignos (2%) representan una pequeña fracción de todos los meningiomas, pero estos tumores recidivan a pesar de la resección quirúrgica y de la irradiación. Aunque los meningiomas expresan receptores de estrógenos y de progesterona, los ensayos clínicos con tamoxifeno y con antagonistas de los

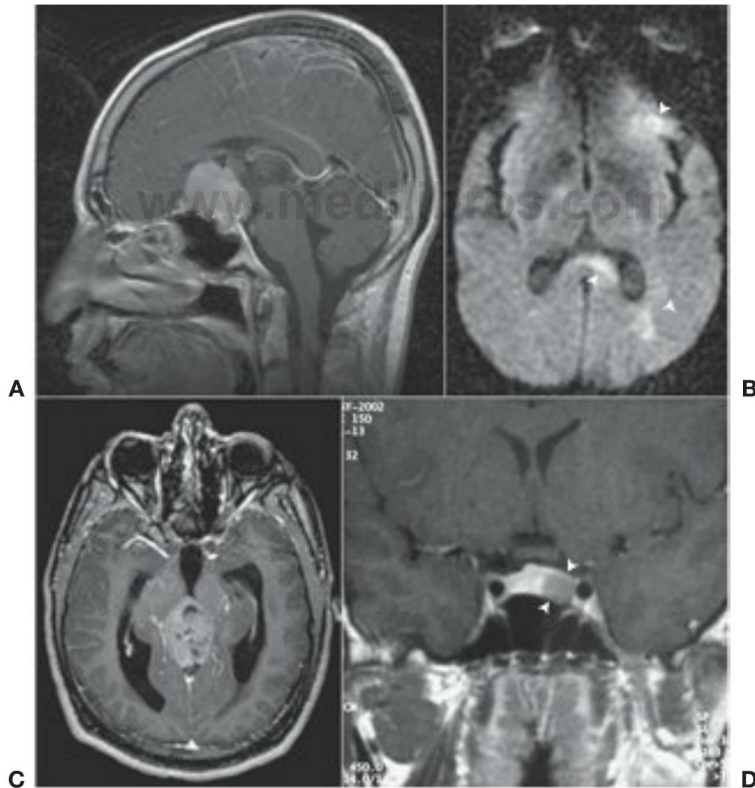


FIGURA 56D.2 Neoplasias intracraneales de origen no neuroepitelial, vistas mediante resonancia magnética (RM). **A**, Meningioma. El tumor que capta homogéneamente del plano esfenoidal invade la fosa hipofisaria y desplaza al quiasma óptico posterior y rostralmente (RM con gadolinio, potenciada en T1). **B**, Linfoma primario del SNC. Se observan regiones muy celulares como áreas de aumento de intensidad de señal (*puntas de flecha*) (RM potenciada en difusión). **C**, Germinoma. La masa que capta homogéneamente procede de la región pineal (RM con gadolinio, potenciada en T1). **D**, Adenoma hipofisario. El tumor que casi no capta (*puntas de flecha*) puede observarse en contraste negativo con el seno cavernoso que le rodea (RM con gadolinio, potenciada en T1).

receptores de progesterona, como la mifepristona (RU-486) han sido desalentadores. Algunos investigadores han descrito respuestas parciales o estabilización de la enfermedad con los meningiomas recurrentes o malignos que reciben hidroxiurea, interferón alfa-2b o pautas de quimioterapia que incluyen ciclofosfamida-adriamicina-vincristina, ifosfamida, mesna o adriamicina-dacarbazina.

Hemangiopericitoma

El hemangiopericitoma intracraneal es una neoplasia meníngea infrecuente, con una alta tasa de recidivas locales y una predisposición a metástasis en el hígado y en el hueso. Se produce diseminación leptomeningea, al igual que lo hacen las recidivas después de los 5 años del diagnóstico. La resección macroscópica total hace hincapié en la extirpación de la dura o del cerebro sano que lo rodea. La radioterapia (en dosis fraccionadas con un total de 48 a 60 Gy) reduce la tasa de recidiva local y prolonga la supervivencia libre de progresión. En los pacientes con hemangiopericitomas recidivantes, las opciones de tratamiento incluyen la resección quirúrgica, la radiación externa convencional y la radiocirugía estereotáxica. La quimioterapia puede beneficiar a los pacientes con metástasis sistémicas o con enfermedad local refractaria al tratamiento (Galanis et al, 1998). La mayoría de los protocolos utilizan adriamicina en combinación con ciclofosfamida, ifosfamida, cisplatino o dacarbazina. Es característica con estos regímenes una respuesta parcial o una estabilización de la enfermedad durante varios meses. Hasta el 90% de los tumores recidivan local o sistémicamente en los 9 años siguientes a la primera manifestación. La mediana de supervivencia tras la primera recaída es de entre 4 y 5 años, pero con abordaje energético, es posible la supervivencia prolongada.

Tumores del neuroeje derivados del sistema hematopoyético

Linfoma primario del sistema nervioso central

LPSNC no relacionado con el sida. El LPSNC es una forma muy agresiva de linfoma no hodgkiniano (v. Fig. 56D.2B9) que es fatal en 6 meses si no se trata. Los factores pronósticos desfavorables incluyen edad avanzada (más de 60 años), mal estado general, localización cerebral profunda, evidencia de diseminación leptomeningea, falta de una respuesta radiológica completa al tratamiento y elevación del nivel de lactato deshidrogenasa (Ferrerri et al, 2003). La quimioterapia basada en metotrexato con dosis altas (superiores a 3,5 g/m²) sola o en combinación con otros fármacos quimioterápicos, es el único tratamiento más eficaz para el LPSNC. El uso de dichos regímenes, bien solos o en combinación con radioterapia, resultan en una supervivencia superior a los 3 años (Baehring et al, 2006; Batchelor et al, 2003). Las dosis altas de metotrexato (DAM) suelen tolerarse bien en esta población de pacientes. Son combinaciones usadas con éxito: DAM, procarbazona, vincristina y citarabina (Abrey et al 2000), DAM, lomustina, procarbazona y metilprednisolona, más quimioterapia intratecal con metotrexato y citarabina (Hoang-Xuan, 2003); y DAM con ciclofosfamida, ifosfamida, vincristina o vindesina, dexametasona y citarabina, más quimioterapia intratecal (Pels et al, 2003). La administración intraarterial de metotrexato precedida por una rotura de la BHE inducida por manitol, en combinación con ciclofosfamida intravenosa y etopósido intravenoso es efectiva, pero requiere procedimientos angiográficos seriados y se asocia con una elevada frecuencia de complicaciones relacionadas con el procedimiento, aunque reversibles (Doolittle et al, 2000). La administración de quimioterapia intra-

tecal o intraocular produce un beneficio incierto en los pacientes con LPSNC. Además, el metotrexato intravenoso en dosis altas causa niveles citotóxicos dentro del LCR y en el humor vítreo y acuoso del ojo. La quimioterapia basada en metotrexato en combinación con irradiación externa (DeAngelis et al, 2002) se asocia con una supervivencia mantenida, pero la toxicidad es más prevalente que sólo con quimioterapia. Debido a que la irradiación craneal total se asocia con neurotoxicidad, especialmente en los pacientes mayores de 60 años, un abordaje frecuente es tratar con quimioterapia y diferir la radiación hasta el momento de la recaída. La estrategia de utilizar sólo radioterapia holocraneal en los pacientes con LPSNC se ha abandonado completamente por la falta de un beneficio duradero con este abordaje, y la elevada frecuencia de neurotoxicidad sintomática en los pacientes mayores de 60 años. De la misma forma, la resección quirúrgica no va acompañada de un beneficio en la supervivencia.

A pesar de los grandes progresos en el tratamiento del LPSNC, la mayoría de los pacientes recaen, y se produce diseminación sistémica hasta en el 8% de los pacientes. En el momento de la recaída en los pacientes que inicialmente lograron una respuesta completa con metotrexato, una segunda tanda de metotrexato a menudo produce una segunda respuesta completa (Plotkin et al, 2004). Se describen respuestas en el momento de la recaída con topotecan, rituximab (un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido a CD20), temozolomida y PCV, así como con quimioterapia intensiva con rescate con trasplante autólogo o alogénico de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica. La radioterapia holocraneal es una opción en los pacientes en los que falla la quimioterapia de rescate o en los que no son candidatos a dicho tratamiento.

LPSNC en pacientes con sida. La radioterapia holocraneal ha sido el tratamiento estándar en los LPSNC en pacientes con el síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (sida), con malas y poco duraderas respuestas. La introducción de un tratamiento antirretroviral muy energético no sólo ha reducido la incidencia de LPSNC sino que ha aumentado el número de pacientes que son candidatos a una quimioterapia sistémica.

Tumores de las células germinales

Los tumores de las células germinales del SNC son infrecuentes en los adultos (representan menos del 0,1% de los tumores cerebrales primarios) y suelen aparecer antes de la edad de 20 años. El tumor de línea germinal más frecuente que se produce en el SNC es el germinoma. Menos habituales son los tumores germinales no germinomatosos (teratoma, carcinoma embrionario, tumor del saco vitelino (tumor del seno endodérmico), coriocarcinoma y tumores mixtos de la célula germinal). De todos estos tumores, tanto los germinomas como los no germinomas tienen tendencia a producirse en la silla y en la región supraselar, en las paredes del tercer ventrículo y en la glándula pineal. El acceso es difícil y, a menudo, limita la intervención quirúrgica a la biopsia. El plan de tratamiento depende de un análisis cuidadoso del tejido resecado, a menudo con valoración de niveles en suero y en LCR de gonadotropina coriónica humana (3, a-fetoproteína y fosfatasa alcalina placentaria). Los principales determinantes del pronóstico son el control del tumor local y el subtipo histológico.

Germinoma

Los germinomas son tumores infiltrativos con tendencia a la diseminación subependimaria y leptomeningea (v. Fig. 56D.2C). Tradicio-

nalmente, el tratamiento incluye la resección quirúrgica o la biopsia seguida de irradiación craneoespinal y de una «dosis extra» de radiación al lecho tumoral. En los pacientes con enfermedad localizada, puede lograrse la supervivencia a largo plazo con una irradiación focal extendida que incluya el tercer ventrículo y los ventrículos laterales, la silla y la región pineal (Matsutani et al, 1997). Cada vez más, el uso de irradiación craneoespinal sólo se realiza en los pacientes con evidencia anatomopatológica o radiológica de diseminación meníngea. Los germinomas craneales y extracraniales son sensibles a la quimioterapia con platino, pero las recaídas son frecuentes, a no ser que se combine con radioterapia (Balmaceda et al, 1996). Los protocolos empleados con mayor frecuencia incluyen cisplatino, etopósido, bleomicina o ciclofosfamida. Los supervivientes a largo plazo que reciben radioterapia tienen riesgo de disfunción hipotálamo-hipofisaria. La quimioterapia preirradiación que se administra a los pacientes de alto riesgo a menudo logra respuestas completas y permite una reducción significativa de la dosis de radiación (Matsumani et al, 1998; Sawamura et al, 1998).

Tumores de las células germinales no germinomatosos

La resección total macroscópica logra supervivencias prolongadas en menos de la mitad de los casos. El abordaje de cada uno de los tumores de las células germinales no germinomatosos es diferente (Schild et al, 1996). Los pacientes con teratomas maduros o inmaduros deben recibir radioterapia en el campo afectado tras la cirugía. Si el teratoma se ha transformado en una neoplasia maligna, aumenta el riesgo de metástasis leptomeningeas. Esto apoya el uso profiláctico de radioterapia holocraneal o de irradiación craneoespinal. La radioterapia adyuvante (sobre 50 Gy) y la poliquimioterapia basada en el platino se emplean para tratar los tumores germinales no germinomatosos, no teratomatosos. Los campos de radiación incluyen el eje craneoespinal, seguido de una «dosis extra» en el lecho tumoral. Estos abordajes pueden asociarse con complicaciones, incluyendo disfunción hipofisaria anterior y cognitiva. El riesgo de estos daños ha llevado al uso de dosis más bajas y localizadas de radioterapia hiperfraccionada en el marco de la poliquimioterapia basada en platino (Kellie et al, 2004). El pronóstico de los teratomas maduros es excelente. No obstante, sólo el 10 al 15% de los pacientes con carcinoma embrionario, tumor del saco vitelino (tumor del seno endodérmico) o coriocarcinoma sobreviven 3 años después del diagnóstico. Los tumores germinales mixtos y los teratomas inmaduros tienen un pronóstico intermedio. Las dosis altas de quimioterapia seguidas de un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos son una opción de tratamiento de rescate (Modak et al, 2004).

Tumores de la región selar

Craneofaringioma

El craneofaringioma es un tumor derivado del epitelio de la bolsa de Rathke. Puede producirse en la silla turca o en otras localizaciones de la base del cráneo. Las masas pueden infiltrar el hipotálamo. La microcirugía con resección vía subfrontal, pterional o transesfenoidal es el principal tratamiento en los casos sintomáticos (Van Effenterre y Boch, 2002). La administración de radioterapia puede mejorar la supervivencia libre de progresión tras la resección incompleta, aunque la cirugía sola logra una buena supervivencia a largo plazo. Se han utilizado técnicas de radiación estereotáxica. La radiación intracavitaria (con fósforo-32 o iridio-90) (Hasegawa et al, 2004) y la ins-

tilación de bleomicina son opciones de tratamiento del craneofaringioma solitario quístico o para la ablación de los componentes quísticos de un tumor mixto, tras la aspiración estereotáxica de los componentes del quiste.

Adenoma hipofisario

La resección quirúrgica es el tratamiento de elección en los adenomas hipofisarios de más de 1 cm de diámetro (es decir, macroadenomas) (v. Fig. 56D.2D), o para los que se asocian con compresión del quiasma óptico, erosión del hueso adyacente o extensión en las paredes de la silla. Usando un abordaje transesfenoidal, los cirujanos son capaces de lograr una resección macroscópica total en un tercio de los pacientes. Las mejoras en las técnicas microquirúrgicas y en el cuidado perioperatorio han reducido la tasa de mortalidad quirúrgica a menos del 2%. La radioterapia es el principal tratamiento en los adultos mayores y en los que no son candidatos a cirugía y tras una resección parcial (Sasaki et al, 2000). La disminución del tamaño del tumor puede no producirse hasta años después de la administración de radioterapia. Los efectos adversos de la radioterapia son infrecuentes en esta población de pacientes, e incluyen necrosis del hueso temporal adyacente, pérdida de audición, neuropatía óptica y sarcomas inducidos por la radioterapia. Las técnicas de múltiples campos y la radiocirugía han reducido la incidencia de estas complicaciones. Una gran mayoría de pacientes que se someten a cirugía e irradiación requieren tratamiento sustitutivo de las hormonas que dependen de la hipófisis. Las tasas de control local son superiores al 80% en los pacientes con adenomas hipofisarios no secretores. El pronóstico de los adenomas secretores es ligeramente peor. Los agonistas de la dopamina, como la bromocriptina, la cabergolina, la quinagolida y la pergolida son efectivos en el tratamiento de los microprolactinomas, así como de los macroprolactinomas. Reducen el tamaño del tumor, disminuyen los síntomas y normalizan los niveles de prolactina (Vance, 2003).

En conclusión, el abordaje óptimo de los pacientes adultos con tumores primarios del SNC requiere la realización de un esfuerzo interdisciplinario que incluye a neurocirujanos, neurólogos, oncólogos radioterapeutas, oncólogos médicos, neurorradiólogos y neuropatólogos. Se han producido progresos en muchos frentes: procedimientos diagnósticos, control de la eficacia terapéutica, optimización de los tratamientos estándar en subtipos seleccionados de tumores, comprensión de la patogénesis de los tumores cerebrales primarios y desarrollo de nuevos conceptos de tratamiento. No obstante, el pronóstico de la mayoría de los tumores cerebrales primarios, los gliomas malignos, sigue siendo malo.

Bibliografía

- Abacioglu, U., Uzel, O., Sengoz, M., et al. 2002, Medulloblastoma in adults: treatment results and prognostic factors, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 54, pp. 855-860
- Aboudy, K. S., Brown, A., Rainov, N. G., et al. 2000, Neural stem cells display extensive tropism for pathology in adult brain: evidence from intracranial gliomas, *Proc Natl Acad Sci USA*, vol. 97, pp. 12846-12851
- Abrey, L. E., Childs, B. H., Paleólogos, N., et al. 2006, High-dose chemotherapy with stem cell rescue as initial therapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term follow-up, *Neuro Oncol*, vol. 8, pp. 183-188
- Abrey, L. E., Childs, B. H., Paleólogos, N., et al. 2003, High-dose chemotherapy with stem cell rescue as initial therapy for anaplastic oligodendroglioma, *J Neurooncol*, vol. 65, pp. 127-134