



Presente y Futuro en el Tratamiento de los Tumores Cerebrales

Dr. Hugo Heinicke Yañez

Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

Los tumores cerebrales si bien generalmente son únicos, raramente metastatizan, no es posible su control local y tienden a malignizarse, no responden adecuadamente a la radioterapia y a las drogas, tienen alta tendencia a recurrir en los márgenes.

La mutación genética como base de la transformación neoplásica ha determinado el interés por la búsqueda de los oncogenes celulares, el mecanismo de la activación de los oncogenes, en lo que significa la acción de los genes activadores y supresores, la progresión tumoral, los mecanismos de la angiogenesis, los factores que intervienen en el crecimiento y la invasión tumoral.

En los últimos años la tecnología ha facilitado su diagnóstico, así además de la TAC y de la RMN tenemos a la tomografía computada por emisión de fotones (SPECT), procedimiento de medicina nuclear que determina la actividad regional de perfusión y el metabolismo en el tejido cerebral normal y del tejido tumoral, las áreas de mayor actividad, la presencia de tumor residual, la recurrencia tumoral después de RT con radiocirugía o la braquiterapia, permite diferenciar los cambios reactivos ocasionados y la necrosis por radiación.

La tomografía computada por emisión de positrones (PET), que requiere del uso del ciclotrón, utiliza trazadores que generalmente son marcadores del metabolismo energético o rutas metabólicas, marcadores de proteínas y de la síntesis del ácido ribonucleico, diferencia radionecrosis de recurrencia tumoral, es posible su combinación con la neuronavegación y radiocirugía, constituye una guía en el tratamiento y los controles, hay expectativas en su rol en terapia genética, en inmunoterapia y en las nuevas modalidades de quimioterapia.

La espectroscopía asociada a la RMN, informa la composición química de los tejidos relacionándola con imágenes anatómicas, en tejidos normales es posible encontrar altas señales de acetil aspartato, en lesiones tumorales se encuentra altos picos de colina indicando división celular, crecimiento tumoral o degeneración neuronal, la creatinina indica un proceso bioenergético celular, el lactato es producto final del metabolismo anaeróbico en el crecimiento tumoral rápido. Estos estudios se deben realizar preferentemente en la modalidad multivoxel.

La RMN funcional es un procedimiento que permite evaluar: disfunción, perfusión y niveles de oxigenación, sus aplicaciones se extienden al planeamiento quirúrgico, incluye imágenes de flujo sanguíneo cerebral indica la hemodinámica microvascular, la oxigenación sanguínea, establece la relación entre la actividad neuronal, el metabolismo cerebral, los estados de oxigenación y difusión del agua, necesario para el mapeo de áreas elocuentes del cerebro, permite evaluar la dominancia hemisférica del lenguaje, áreas motoras, áreas somatosensoriales, corteza visual y áreas auditivas, puede integrarse en sala de operaciones a la neuronavegación, la magnetoencefalografía, la electroencefalografía y otras opciones.

Más pacientes toleran mejor los procedimientos neuroquirúrgicos, la tendencia es tanto a prolongar la vida como mejorar la calidad de vida, la citoreducción es importante para disminuir la carga de células tumorales, alterar la cinética celular, remover las células hipoxicas radio resistentes, remover áreas del tumor inaccesibles a la quimioterapia, es conveniente además cuando el tamaño tumoral causa hidrocefalia o el edema perilesional es severo.



La neurocirugía guiada por imágenes ha logrado la resolución sub milimétrica de las estructuras cerebrales, la delineación precisa de centros neuronales, el planeamiento preoperatorio, una neuronavegación interactiva y repetida es factible, permitiendo seguridad, precisión y habilidad para llegar a cualquier punto en forma repetitiva y reproducible, reduciendo el margen de error, la correspondencia entre los instrumentos intra operatorios minimiza el compromiso neural sobreañadido; así como el desarrollo de nuevas técnicas de registro de imágenes, la fusión, segmentación y delineación de las subestructuras neurales. Tiene tres objetivos: la simulación preoperatoria precisa, minimizar los peligros de los corredores operatorios e incrementar la participación tecnológica tanto física como molecular, han permitido el desarrollo de la radiocirugía gamma, gamma knife y el cyberknife asociados a brazos articulados, al uso de instrumentos incluyendo la endoscopia, la calidad y ventajas de los microscopios operatorios han mejorado.

Permiten el tratamiento intraoperatorio con partículas, radioactivas e implantes.

Los estudios intraoperatorios pueden dividirse en estructurales como la TAC, la RMN, o funcionales como el PET, el SPECT, la espectroscopia, la electrocorticografía o combinaciones, aunque oneroso para nuestra realidad, su beneficio esta en la reducción de la morbilidad quirúrgica, cirugías radicales e incremento de la sobrevida, disminuye los días en UCI, disminuye el tiempo total de hospitalización, el riesgo quirúrgico, localiza estructuras elocuentes, identifica estructuras vasculares en el curso de la cirugía y evita complicaciones al determinar un corredor operatorio óptimo.

La tendencia es al desarrollo de procedimientos minimamente invasivos que reducen las complicaciones y el trauma operatorio.

Para el uso apropiado de la Radioterapia es necesario conocer algunas definiciones: volumen tumoral (captación del contraste) volumen clínico objetivo (1-3 cm. sospechoso de lesión) volumen planificado (0.5 -1 cm. seguridad al movimiento) volumen tratado (90% isodosis, incluye los anteriores) volumen irradiado (100% isodosis, incluye los anteriores)

Las modalidades de Radioterapia son la radioterapia convencional, la radioterapia estereotáctica, la radioterapia fraccionada estereotáctica y la radiocirugía estereotáctica en forma resumida.

Hay un continuo desarrollo en la irradiación estereotáctica guiada por imágenes, la evaluación de las áreas a tratar, puede combinarse con la RMN, con la espectroscopia, con el PECT y SPECT.

Los implantes temporales o permanentes denominados braquiterapia intersticial son útiles en pacientes con gliomas recurrentes con gliomas malignos en gliomas de bajo grado, en pacientes con metástasis y en tumores de la base de cráneo.

El tratamiento estándar de los tumores cerebrales incluye una combinación de la cirugía, RT y QT.

La quimioterapia tiene múltiples barreras como baja sensibilidad a las drogas, el tiempo de concentración de la droga, el flujo sanguíneo local, un inadecuado transporte y penetración a través de la BHE y las barreras del tumor e interacciones droga a droga, las estrategias para vencer estas barreras incluyen altas dosis de QT, administración intraarterial, disrupción de la BHE, flujo local con administración intratumoral directa o a través de polímeros biodegradables.

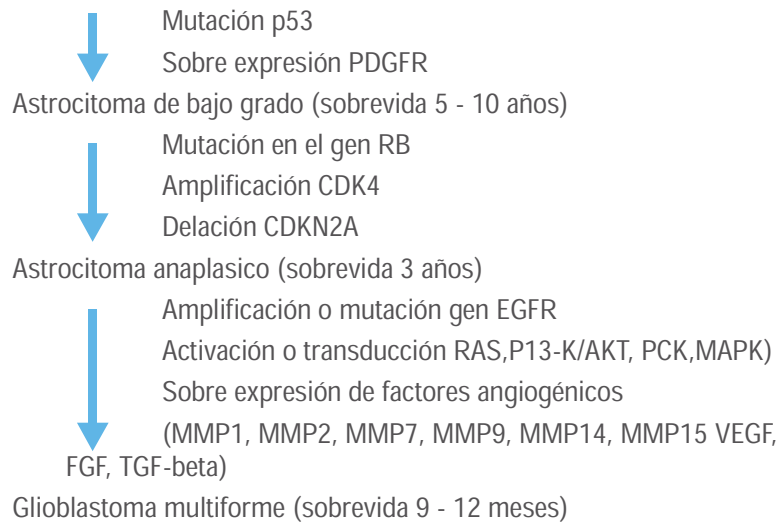
Los agentes quimioterápicos, pueden tener aplicación neoadyuvante (reducción de masa tumoral), Adyuvante después de cirugía o RT (restos tumorales), puede ser curativa o paliativa; tenemos agentes alquilantes, antimetabolitos, inhibidores de la división celular, inhibidores de la topoisomerasa, con acción directa sobre el DNA, antiangiogénicos y una miscelánea nuevas drogas se está utilizando en conjunción con la radioterapia, se están buscando nuevas opciones para su entrega en los propios tejidos, la toxicidad es aún un problema no resuelto, los agentes solubles en lípidos y agua son los mas beneficiosos.

Las bases genéticas han permitido información de los eventos involucrados en la tumorigénesis, ayuda en la clasificación como en el manejo de los tumores cerebrales

La pérdida o ganancia de parte de un cromosoma puede significar un menor o mayor tiempo de sobrevida. Los astrocitomas de bajo grado se caracterizan por una alta frecuencia en la mutación del gen supresor *p53* (50%) y amplificación del oncogen factor de crecimiento plaquetario (60%)



La progresión a Astrocitoma anaplásico esta asociado con la pérdida del heterocigote en el cromosoma 10q y amplificación del factor de crecimiento epidermal, sugiriendo factores de pronóstico, importancia en la respuesta terapéutica e inclusive acortamiento en el tiempo de sobrevida



A determinados marcadores moleculares y genéticos se les denomina marcadores predictivos, tienen un valor terapéutico y pronóstico a la terapia adyuvante, es posible obtener mayores beneficios con menor toxicidad, las fallas en la quimiosensibilidad están reguladas por factores epigenéticos en relación con la metil transferasa que reducen la eficacia de los agentes alquilantes. Son factores cromosomiales determinantes de respuestas negativa a las radiaciones, el factor de crecimiento epidermal y la ganancia del cromosoma 7 locus del factor de crecimiento (70% radioresistentes).

Los factores de crecimiento son señales en términos temporales, espaciales y de expresión cuantitativa esenciales para el crecimiento y desarrollo de los organismos multicelulares, las anomalías en la expresión o regulación de estas rutas son responsables de un crecimiento sano o un desorden neoplásico, participarían como intermediarios, facilitadores o inhibidores a nivel molecular.

Para la formación de nuevos vasos, es decir la angiogenesis, son necesarias varias etapas: se requiere la disolución de la membrana basal y la matriz intersticial del vaso, la migración de células endoteliales, la proliferación de células endoteliales, la formación del lumen, la formación de ramas y ovillos vasculares y el desarrollo de pericitos y membrana basal en vasos inmaduros.

En la terapia antiangiogénica participan agentes vasculotóxicos que ocasionan trombosis en los neovasos y múltiples drogas con efecto sobre el proceso de la angiogenesis

Los mecanismos y los sustratos que participan en la invasión del parenquima cerebral, están en relación con las proteínas de la superficie celular, dependen de receptores de integrina, inmunoglobulina, selectina, cadenas endoteliales y proteínas ligadas a elastinas.

Es necesario potenciar el sistema inmunológico para destruir a las células tumorales (inmunoterapia) con la generación de linfocitos T citotóxicos del fenotipo CD8, la pobre respuesta en gliomas es que probablemente no están equipados con un número apropiado de moléculas de superficie que requiere un adecuado antígeno tumoral, los linfocitos activados son infectivos para migrar en el cerebro infiltrado, una alternativa es su administración directa, hay problemas actuales aun no resueltos para la inmunización pasiva y activa, se están realizando recombinaciones de antígenos efectivos en otros tumores, se investiga el uso de bajas dosis de citoquinas y su combinación con agentes genotóxicos tales como la radiación ionizante y la quimioterapia.

La terapia genética basada en la biología utiliza la transferencia de material genético a una célula con el propósito de efectuar cambios en un proceso patofisiológico, introduce en una célula tumoral un



gen que pueda revertir o destruir un fenotipo de Los virus son obligatoriamente parásitos intracelulares, la ingeniería genética utiliza virus replicantes o produce proteínas virales que transporten genes anti-cáncer mediante la recombinación del DNA. Los retrovirus son virus RNA que pueden ser manipulados genéticamente por su simplicidad. Los adenovirus tienen una cadena doble de DNA son altamente eficaces en la transducción, pueden ser inyectados estereotácticamente en áreas infiltradas de tumor, no son mediados por promotores endógenos por lo que pueden tener una expresión específica, también se utilizan vectores basados en herpes simple, virus asociados a adenovirus, sistemas de liberación no viral, transporte electrónico por los poros de la membrana celular, liposomas, complejos ligados de proteínas DNA, genes terapéuticos, genes citotóxicos, genes reguladores del crecimiento y genes inmunomoduladores.

Puntos en evaluación es la inmunoterapia pasiva, la adopción de inmunoterapia, la terapia con citoquinas, inmunoterapia activa que inicia a células T mediadas por inmunidad anti-tumor

El factor limitante en los protocolos de vacunas con tumores específicos ha sido la dificultad de aislar el verdadero antígeno tumoral, la heterogenicidad celular hace poco relevante la identificación de algún antígeno por lo tanto deben buscarse antígenos comunes, es posible que se requiera combinar más de dos estrategias inmuno terapéuticas.

La robótica como tecnología del futuro, puede realizar movimientos precisos usando cirugía guiada por imágenes, incrementa la destreza, posibilita la cirugía a distancia, la realidad virtual combinada con el control remoto, permitirá la cirugía mínimamente invasiva, permite modelos tridimensionales y una evaluación virtual de la anatomía, posibilitando el desarrollo de técnicas como la radioterapia e imágenes estereoscópicas.

Otras técnicas incluyen la micro ingeniería electrónica, la tecnología posibilitará el diseño de tijeras y pinzas menores de una micra guiados por control remoto e introducidos en espacios habitualmente inaccesibles y en zonas donde la visión directa no es posible.

Como profesionales de la salud interesados en el desarrollo tecnológico no debemos olvidar al individuo como un ser humano, siempre tener presente y considerar la injuria cerebral y el daño en la personalidad, la comprensión, el juicio, el humor, la memoria, el entusiasmo, la energía y las emociones, existirán cambios en el comportamiento, en su interrelación social, laboral y familiar, establecer estrategias para contrarrestar los síntomas psicológicos y psiquiátricos, en relación con una apropiada información, conocer lo que el paciente piensa, ofrecerle medidas de distracción, evitar su impulsividad, permitirle reflexiones racionales, reducir su estado depresivo, evitar su aislamiento, permitirle que exteriorice sus sentimientos.

