

Nuevas perspectivas en el tratamiento paliativo del glioblastoma multiforme y astrocitoma anaplásico recidivado con implantes de carmustina

D. M. Muñoz Carmona¹, C. Faga Cantamessa², M. Márquez García-Salazar¹, J. Gómez Millán¹, E. Bayo¹

Resumen

Analizamos el tratamiento de las recidivas de glioblastoma multiforme y astrocitoma anaplásico con cirugía más la implantación de polímeros de carmustina (BCNU) en el lecho de la recidiva, con el objetivo de mejorar la calidad de vida, los síntomas neurológicos y generales, y aumentar el control tumoral. Reflejamos la experiencia y datos clínicos de 4 pacientes intervenidos.

El empleo de carmustina implantes puede realizarse de forma factible sin objetivarse efectos adversos que interfieran la calidad de vida, además de observar un enlentecimiento en la progresión del deterioro neurológico de los pacientes.

La selección de pacientes jóvenes, con un buen performance estatus, en los que se prevea la mejor resección de la recidiva posible, garantizará el éxito en el tratamiento paliativo con implantes de carmostina.

Palabras clave:

Carmostina implantes. Glioblastoma multiforme recurrente. Astrocitoma anaplásico recurrente. Recidivas.

Oncología, 2005; 28 (5):249-257

¹ Servicio de Oncología Radioterápica

² Servicio de Neurocirugía

Hospital Juan Ramón Jiménez
Huelva

Recibido: 08.04.05

Aceptado: 18.04.05

Summary

In recurrent glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma, surgery and carmustine (NCNU) polymers implants over the surgical area of the removed recidivation is a promising way to improve the quality of life, the neurologic and general symptoms, and the tumor control. We report our data and experience in four patients. The resection was optimized because the patients were young and showed a performance status between 0 and 2.

Key words: Carmustine implants. Recurrent glioblastoma multiforme. Recurrent anaplastic astrocytoma. Recidivation.

Introducción

El glioblastoma multiforme (GBM) y el astrocitoma anaplásico (AA) son los tumores cerebrales primarios más frecuentes del adulto, de muy mal pronóstico, y con un rápido crecimiento, es decir, los más malignos y difíciles de tratar por los especialistas dedicados a la neurooncología. Constituyen aproximadamente el 45-50% de los tumores de origen intracraneal¹.

Los tumores primarios del SNC tienen una incidencia de 11-12 por 100.000 habitantes/año (30.000 casos/año en EE.UU.) y de éstos los gliomas representan el 50% (en torno a 15.000 casos/año), teniendo las lesiones de alto grado una incidencia del 80% (aproximadamente 12.000 casos/año en EE.UU.)². Producen el 2,3% muertes por cáncer³, alrededor de 10.000 muertes debidas a gliomas malignos primarios en Estados Unidos.

El tratamiento primario estándar consiste en cirugía lo más extensa posible, seguida de radioterapia, asociando quimioterapia basada en temozolamida, según los últimos resultados del estudio de Stupp⁴. Incluso con tratamiento combinado agresivo la mediana de supervivencia es sólo de 12-15 meses, con una supervivencia media a los cinco años inferior al 5%⁵.

Generalmente, la evolución tras el tratamiento primario de los gliomas de bajo grado es a la recidiva en gliomas de alto grado (evolución a glioma secundario), y los gliomas de alto grado tienden a recidivar tras obtener respuesta al tratamiento inicial. Los tumores del SNC de alto grado, debido a su carácter infiltrante después de cirugías radicales y al-

tas dosis de radioquimioterapia, desarrollan la recidiva tumoral en el 60-90% de los casos, bien en el punto de origen o a 2-3 cm alrededor del lugar inicial⁶, siendo los factores pronósticos más importantes la edad menor de 55 años, el estado general del paciente, medido por la escala de Karnofsky (80-100) o Zubrod ECOG menor o igual a dos, tamaño tumoral menor o igual a 4 cm, localización frontal y resección total macroscópica.

Actualmente las opciones de tratamiento disponibles cuando los pacientes recidivan son, cirugía sola o conjuntamente con quimioterapia^{7, 8}, radioterapia si no se ha empleado anteriormente, sola o con quimioterapia, braquiterapia intersticial⁹, quimioterapia¹⁰, radiocirugía estereotáxica¹¹. Sin embargo el pronóstico todavía es desfavorable y en algunos casos solamente se puede iniciar tratamiento sintomático paliativo en las Unidades de Cuidados Paliativos. Los tratamientos combinados de radioquimioterapia concomitante en recidivas, como los esquemas de dosis utilizados por Schonekaes y Mucke dosis (20-30 Gy/1,2 Gy/2 fracciones al día) y quimioterapia con dosis de temozolamida de 400 mg/durante 5 días/cada 28 días alcanzan una mediana de duración de respuesta de 7 meses¹².

Tanto el tratamiento al diagnóstico del tumor primario del SNC, como el tratamiento de la recidiva, tienen una intención paliativa, mediante la cual pretendemos mejorar la calidad de vida, aliviar los síntomas e intentar aumentar la supervivencia. Esta paliación deberá atender la patología sindrómica que presente el paciente, además del apoyo emocional, social y psicológico que éstos precisan, e incluso preservar y defender su dignidad durante la enfer-

medad. De aquí la necesidad de un enfoque multidisciplinar neuro-oncológico, cuyo objetivo será conservar la vida de los pacientes con recidivas de gliomas de alto grado, mejorando las condiciones de la misma.

Los resultados obtenidos son insatisfactorios, ya que la supervivencia de estos pacientes recidivados es desalentadoramente baja¹³. A veces se olvida la búsqueda de soluciones específicas para los pacientes con un infausto pronóstico por su enfermedad oncológica, origen y filosofía de los cuidados paliativos.

El propósito de nuestro trabajo es analizar el tratamiento de las recidivas de los pacientes con GBM o AA con cirugía de rescate más implantación de polímeros impregnados en carmustina (BCNU)^{14, 15}, a partir de la creación del comité neuro-oncológico en el Hospital Juan Ramón Jiménez de Huelva.

El objetivo perseguido ha sido mejorar la calidad de vida, partiendo de la hipótesis del aumento de la supervivencia, debido al posible aumento del control tumoral, a la mejora de los síntomas relacionados con la recidiva del tumor, y a la no aparición de síntomas neurológicos y/o generales derivados tanto de la toxicidad de la cirugía como de la carmustina. Además se considera si durante el proceso agresivo de la enfermedad recidivada, con este tipo de intervención, se llega a prolongar la supervivencia, manteniendo un performance status adecuado en nuestros pacientes.

Para ello se refleja la experiencia y los datos clínicos derivados de la intervención de GBM y AA recidivados en cuatro pacientes en los que se ha realizado la reintervención de la recidiva con la colocación de implantes de carmustina.

Material y métodos

Desde enero hasta diciembre de 2004 se realizaron un total de 4 reintervenciones de pacientes con glioma maligno recidivado de alto grado, con la colocación durante el acto operatorio de implantes de carmustina.

Criterios de inclusión

Los criterios de inclusión para la reintervención y la colocación de los implantes de carmustina fueron:

1. Edad 18 años y 60 años.
2. Tener evidencia clínica y/o radiográfica (TAC vs RNM con/sin Gadolinio) de tumor supratentorial recurrente o progresivo, es decir "recidiva de tumor cerebral".
3. Confirmación histológica de glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplásico al diagnóstico inicial.
4. Haber tenido cirugía citorreductora o biopsia para los diagnósticos anteriormente mencionados al diagnóstico inicial.
5. Haber recibido tratamiento completo "radical" con quimioterapia con temozolamida y radioterapia radical de conformación tridimensional.
6. Tener la posibilidad de resección total/subtotal de la recidiva tumoral.
7. Estado funcional de Karnofsky > 60% y/o escala de Zubrod ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 2.
8. Los pacientes deben tener condiciones hematólogicas previas a la cirugía adecuadas y dentro de la normalidad.
9. Esperanza de vida superior a 3 meses.
10. Ausencia de enfermedad conocida por VIH.

Criterios de exclusión

Han sido excluidos del estudio todos los pacientes, que a pesar de haber sufrido recidiva de su glioma de alto grado, tuvieran alguna de las siguientes características:

1. Pacientes con recurrencia objetivable donde el tumor cruce la línea media cerebral, se trate de un tumor con multifocalidad o presencia de diseminación tumoral subependimaria o leptomenígea.
2. Existencia de comunicación entre el ventrículo y cavidad de la resección que no puedan repararse para usar el implante de carmustina de manera segura.
3. Pacientes con aumento de la presión intracraneal que haga prever como complicación herniación inminente, o tenga indicaciones de tratamiento paliativo de inmediato.
4. Pacientes en los que se haya demostrado un hipersensibilidad anterior a BCNU o cualquier otro componente del implante de carmustina.
5. Mujeres gestantes o en período de lactancia.
6. Paciente que no entiendan la naturaleza del tratamiento y no hayan firmado el consentimiento informado.

Descripción de la historia clínica previa a la recidiva de los pacientes

Previamente a la reintervención se realizó la revisión de la historia clínica, exploración neurológica, RNM con/sin gadolinio a todos los pacientes candidatos.

Tres pacientes estaban diagnosticados de GBM, un paciente de AA. Igualmente tres tenían una localización inicial ténporo-parietal izquierda y en un caso la localización fue frontal derecha. La cirugía inicial se realizó en dos casos en marzo de 2001 (supervivencia libre de progresión de 42 meses), en un caso en marzo de 2002 (supervivencia libre de progresión de 25 meses) y en un caso en junio de 2003 (supervivencia libre de progresión de 7 meses).

Con respecto al grado de cirugía inicial, se realizó escisión macroscópicamente total en 3 casos y parcial en un solo caso. Todos recibieron radioterapia con planificación 3D, siguiendo los protocolos recomendados por las normas ICRU-50 y ICRU-62¹⁶. Se alcanzaron dosis de 46 Gy/2Gy sesión/5 sesiones a la semana, que incluía el edema con 2-3cm de margen en la secuencia T2 de la RNM y dosis de 66 Gy/2Gy sesión/5 sesiones a la semana, que incluía la lesión definida en T1 de la RNM con 2-3cm de margen. La quimioterapia se basó en un esquema concomitante con temozolamida a dosis de 75 mg/m²/vía oral/una vez al día durante los días de la radioterapia. En dos casos se continuó tras la radioterapia con temozolamida adyuvante.

Registro de toxicidades-respuestas-seguimiento de los pacientes sometidos a reintervención más carmustina implantes

Uno de los objetivos de nuestro estudio es valorar la aparición de toxicidades y tolerancia asociadas al uso de los implantes de carmustina recogiendo el grado de toxicidad vs deterioro neurológico asociado o no a la misma y de esta manera objetivar el grado de calidad de vida asociada a la reintervención de estos pacientes.

Se definió como tiempo de supervivencia tras la recidiva al tiempo transcurrido desde el diagnóstico de recidiva de glioma de alto grado hasta el éxito del paciente o último control.

El protocolo de seguimiento de estos pacientes fue de exploración clínico-neurológica en las prime-

ras 24 horas tras la reintervención al igual que RNM con/sin gadolinio, al mes de la reintervención y a los 3 meses de la misma. Posteriormente se realizaron cada 3 meses las mismas actuaciones.

Como tras la colocación de implantes de carmustina la imagen de RNM varía en el tiempo, si existían dudas de la progresión radiológica tras la reintervención, realizábamos tomografía por emisión de positrones (PET).

Dos semanas tras el diagnóstico de la recidiva y si previamente se cumplían los criterios de inclusión, se sometió a estos 4 pacientes a la reintervención, con la colocación en el lecho quirúrgico de 8 implantes de carmustina. Estos pacientes incluidos en el protocolo de actuación fueron debidamente informados, aclarando todos los riesgos derivados de la posible intervención, así como de la colocación en el acto operatorio de los implantes de carmustina, siendo un requisito indispensable la firma del consentimiento informado.

Resultados

La mediana de edad fue de 45 años, con un rango de 36 a 50 años. Tres pacientes eran hombres y una paciente era mujer. La situación de su estado general (Performance Status), medido por la escala de Zubrod-ECOG tras el diagnóstico de la recidiva fue de ECOG=0 en tres casos y ECOG=2 en un solo caso.

Los pacientes fueron sometidos a escisión total macroscópica en 3 casos y parcial en un solo caso, siendo el resultado anatomopatológico de recidiva de glioblastoma multiforme en 3 casos y astrocitoma anaplásico en un caso.

Como medicación asociada a la intervención se usó corticoterapia a dosis de 24-30 mg, con pauta descendente a la semana de la cirugía. Los antiépilépticos se usaron a las dosis que previamente tenían los pacientes. Se asociaron antieméticos si aparecían náuseas o vómitos con ondasetrón 8 mg/12 horas.

Tras la reintervención, tres pacientes permanecieron clínicamente asintomáticos y uno presentaba afasia cortical-motriz y hemiparesia derecha, sin deterioro cognitivo. En los 4 casos se objetivó tras la cirugía, de manera subjetiva, mejoría clínica.

Las determinaciones de evaluación de la respuesta al tratamiento se realizaron objetivando las imágenes posteriores de RNM y analizando el grado de

TABLA I

Resultado esquemático del seguimiento de pacientes reintervenidos por recidiva de gliomas de alto grado

	<i>Paciente 1</i>	<i>Paciente 2</i>	<i>Paciente 3</i>	<i>Paciente 4</i>
Edad :	43 años/♂	36 años/♂	50 años/♀	50 años/♂
Dco. inicial	GBM	Astrocitoma Anaplásico	GBM	GBM
Localización recidiva	Témporo-parietal izquierdo	Temporo-parietal- frontal izquierdo	Temporal izquierdo	Frontal dcha.
Cirugía inicial Junio-03/ escisión parcial	Marzo-02 escisión total	Marzo-2001 escisión total	Marzo-2001 escisión total	
Tto adyuvante:	Rt radical 3D+ TMZ	Rt radical 3D+ TMZ	Rt radical 3D+ TMZ	Rt radical 3D+ TMZ
Síntoma inicio motriz-expresión	Afasia cortical parcial compleja	Crisis comicial temporo-espacial	Desorientación clónica	Crisis generalizada tónico
Hemiparesia Dcha.	Afasia	cortical	motora	
Secuela tras Rt-Qt No	No	No	No	
Recidiva	Diciembre-2003	Febrero-2004	Abril-2004	Agosto-2004
Tiempo libre: progresión	7 meses	25 meses	37 meses	42 meses
Clínica recidiva	Afasia cortical motriz-expresión Hemiparesia Deterioro cognitivo	Crisis comiciales	No/cefalea aislada	Aumento de crisis comiciales
Reintervención	Enero-04/ Excisión parcial	Febrero-04 Excisión total	Mayo-04 Excisión total	Sept-04 Excisión total
Implantes	SI	SI	SI	SI
Carmustina				
ECOG al diagnóstico de recidiva	ECOG 2	ECOG 0	ECOG 0	ECOG 0
Mejora clínica objetiva	Sí	Sí	Sin cambios	Sí
Evolución deterioro neurológico				
Signos vitales	Normal	Normal	Normal	Normal
Nivel de conciencia	Normal	Normal	Normal	Normal
Personalidad	Normal	Normal	Normal	Normal
Habla	Afasia cortical motriz	Normal	Normal	Normal
Visión	Agudeza visual disminuida	Normal	Normal	Normal
Pares craneales	Normal	Normal	Normal	Normal
F unción motora	Hemiparesia dcha.	Normal	Normal	Normal
Función sensorial	Normal	Normal	Normal	Normal
Función cerebelar	Normal	Ataxia	Normal	Normal
Ef. Adversos tras reintervención	No	Seroma/náuseas- y vómitos	Sí	No
Edema cerebral	No	No	No	No
Crisis focales	Sin cambios a previas	Sin cambios a previos	No	No
Infecciones Icraneal	No	No	No	No
Alt. cicatrización	No	No	Sí cierre 2ª intención, cirugía plástica	No
Escape LCR	No	No	Sí	No
HTIC	No	No	No	No
Tiempo seguimiento tras reintervención	9 meses	12 meses	10 meses	6 meses
Evolución hasta fecha actual	Exitus	Deterioro clínico a los 12 meses ¿recidiva?	Recidiva radiológica a 10 meses	Asintomático
ECOG actual	No procede	ECOG 2	ECOG 2	ECOG 0

deterioro neurológico con los siguientes items en todas las revisiones que siguieron los pacientes.

Signos vitales tras la reintervención, nivel de conciencia y personalidad, normales en el 100% de los casos. Alteraciones en el habla en un solo caso presentando afasia cortical-motriz. Igualmente sólo se produjo disminución de la agudeza visual en un solo caso.

Atendiendo a la exploración de los pares craneales, estos fueron normales en el 100% de los casos tras la reintervención. Con respecto a la exploración de la función motora, en un caso se estableció hemiparesia derecha ligeramente más agravada tras la reintervención, aunque ya la presentaba al diagnóstico de inicio; sin embargo, las funciones sensitivas y cerebelares fueron normales en el 100% de los casos.

Si nos centramos en los posibles efectos adversos tras la reintervención de manera global, podemos decir que en 3 de los 4 casos no apareció ninguno, y en un solo caso aparecieron náuseas y vómitos de difícil control.

En ningún caso se produjo edema cerebral, ni alteraciones en la intensidad de las crisis comiciales, ni se precisó aumento en el tratamiento anticomicial. No aparecieron signos de hipertensión intracraneal ni signos de infecciones.

Como dato excepcional, en un solo caso, se produjo una fístula de líquido cefalorraquídeo con alteraciones de la cicatrización de la herida quirúrgica, que precisó tratamiento antibiótico local, curas locales e intervención de cirugía plástica.

Con una mediana de seguimiento de 9 meses, se ha producido un éxitus, continuando en seguimiento ambulatorio 3 pacientes. El primer caso mencionado de éxitus se produjo a los 9 meses, con una buena calidad de vida hasta el fallecimiento. Con respecto a los otros tres casos, podemos mencionar un seguimiento de 12 meses, 10 meses y 6 meses hasta la fecha actual. De estos tres casos, se ha producido recidiva demostrada radiológicamente en uno solo de ellos (recidiva a nivel local y a nivel meníngeo, a los 10 meses tras la intervención). En otro caso se ha producido deterioro neurológico del paciente en el último mes, sin clara demostración de recidiva a nivel radiológico, estando pendiente de PET para evaluación. El cuarto paciente, continúa asintomático, sin signos de recidiva.

En nuestra corta serie de casos, se ha producido el

empeoramiento neurológico a los 12 meses y a los 10 meses de la reintervención, estando hasta ese momento con un estado general según la ECOG=0, lo que denota una buena calidad de vida, desde el diagnóstico de la recidiva.

Es de destacar, como efecto secundario a la reintervención, la aparición de una alteración de la cicatrización en la zona de la misma derivada de la creación de una fístula de líquido cefalorraquídeo que precisó de curas locales, además de la intervención del equipo de cirugía plástica para la reconstrucción con injertos de piel. Véase Tabla I.

Discusión

El problema de la quimioterapia sistémica en el tratamiento de las recidivas de los tumores del SNC de alto grado es atravesar la barrera hematoencefálica, por lo que el fármaco ideal será aquel que cumpla una o varias de las siguientes condiciones: atravesar la barrera hematoencefálica, poder administrarse localmente (inmunoterapia, polímeros de BCNU, polímeros de 5 Fu, etc), tener actividad demostrada frente a los tumores a tratar (Temozolamida, BCNU, Topotecán, etc.) o potenciar el efecto de las radiaciones ionizantes.

La carmustina (Fig. 1), es un agente alquilante, y figura entre los primeros quimioterápicos utilizados para el tratamiento de los tumores malignos del SNC¹⁷. Los implantes de carmustina contienen 7.7 mg de carmustina (1,3-biscloretill-nitrosourea o BC-

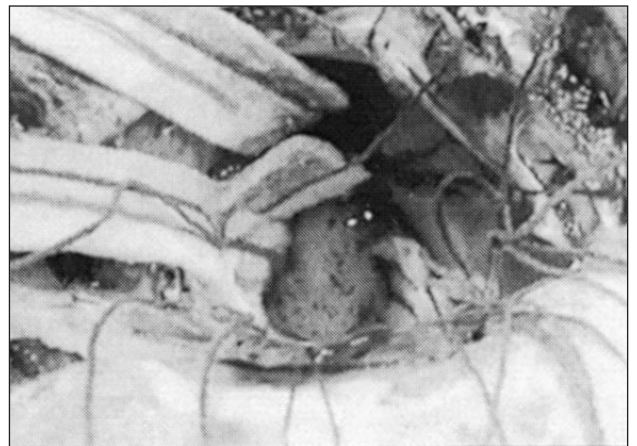


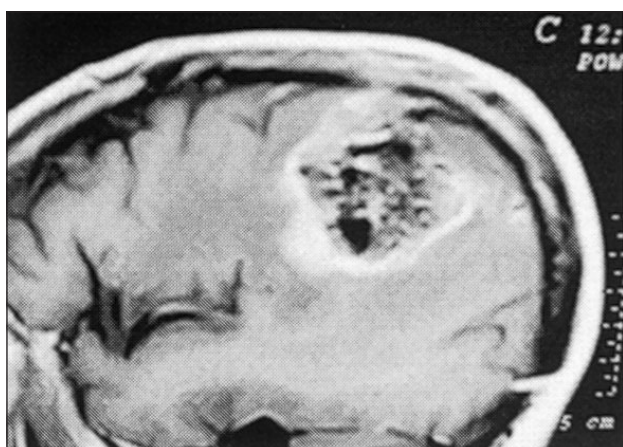
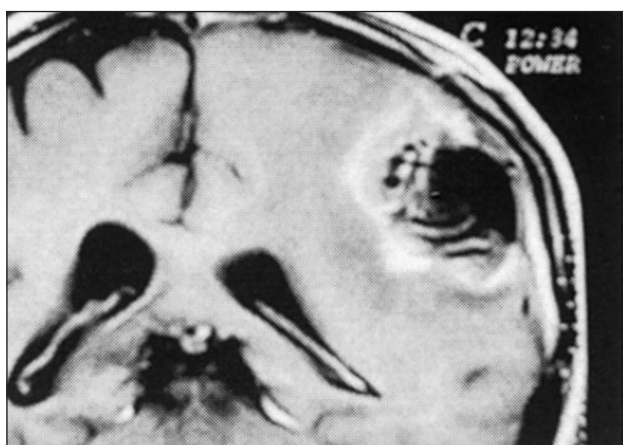
Figura 1. Imagen de la recidiva tumoral de glioblastoma multiforme.

Intervención en Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva.



Figura 2. Imagen de la colocación de 4 de los 8 implantes de carmustina en el lecho tumoral.

Intervención en Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva.



Figuras 3-4. RNM típicas tras la colocación de implantes de carmustina.

Intervención en Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva.

NU) por unidad. Las dosis terapéuticas y máximas son de 61.6 mg cuando se colocan ocho implantes en la cavidad de resección del tumor. La carmustina

actúa en la proliferación de las células creando puentes tanto en el ADN como en el ARN. Su toxicidad se expresa normalmente cuando la célula entra en la fase S y su progresión en el ciclo es bloqueada en la fase premitótica G2. La acción citotóxica letal se produce en la interfase. La carmustina se libera directamente en la cavidad quirúrgica, por erosión externa del implante y difusión a través de la matriz del polímero, pasando al tejido cerebral circundante, y produce su efecto antineoplásico frente a las células tumorales que hayan podido quedar en dicha zona. La carmustina alcanza elevadas concentraciones en el lecho quirúrgico, alrededor de 100 veces superiores a las alcanzadas tras la administración intravenosa¹⁸ a lo largo de 1 a 3 semanas. Las posibles ventajas de la carmustina en implantes en el lecho quirúrgico pueden ser la de obtener altas concentraciones en el SNC, y menos efectos adversos o con menor incidencia y severidad (toxicidad hematológica, náuseas, vómitos, fibrosis pulmonar, neumonitis intersticial, etc) que si la administración fuera intravenosa.

Si atendemos al estudio multicéntrico realizado por Brem¹⁹, estudio randomizado, controlado con placebo de 222 pacientes con recidiva de gliomas de alto grado, se objetivó cómo los implantes de carmustina no perjudicaron la calidad de vida ni el estado neurológico de los pacientes, en comparación con los tratados con implantes de placebo.

La mediana de supervivencia se incrementó en 8 semanas desde el momento de la colocación del implante. La supervivencia a los seis meses en el subgrupo de pacientes con GBM mejoró en el 50% en el grupo que recibió los implantes, concluyéndose que el empleo de implantes de carmustina en recidivas de tumores cerebrales de alto grado podía constituir una eficaz y segura opción terapéutica. Igualmente se han realizado estudios con carmustina en implantes en el tratamiento primario de GBM como los realizados por Valtonen²⁰ y Westphal²¹ con resultados favorables aumentando la mediana de supervivencia frente a placebo en ambos casos.

En España se han realizado en la actualidad un total de 93 intervenciones hasta marzo de 2004, en 33 servicios de neurocirugía con los siguientes resultados²². Se indicó en el 68% de los casos en recidivas de GBM, 13% en otras neoplasias del SNC, principalmente gliomas malignos, y en el 19% en cirugía primaria de GBM. No se observaron complicaciones

en el 64% de los pacientes, sí apareciendo en el 31% de los casos (8% crisis focales, 14% edema cerebral, 4% de fístula LCR, 3% infección de la herida quirúrgica, porcentajes sobre el total de los 93 pacientes).

También es importante destacar, como en el estudio de Schonekaes et al²³, que la temozolamida fue usada conjuntamente con la radioterapia en el tratamiento de la recidiva de tumores de alto grado que previamente habían recibido tratamiento primario al diagnóstico inicial con cirugía y radioterapia, alcanzándose una duración media de la respuesta de 7 meses.

Igualmente existen series que utilizan para el tratamiento de las recidivas de gliomas de alto grado braquiterapia intersticial con I¹²⁵, alcanzando medianas de supervivencia de 12 meses aproximadamente²⁴.

En otros estudios se ha utilizado la radiocirugía estereotáxica alcanzando una mediana de supervivencia de 7 meses a 10 meses²⁵, incluso hasta 14 meses con radiocirugía estereotáxica fraccionada²⁶.

Las series que reflejan sólo la cirugía como opción de rescate de pacientes recidivados con tumores de alto grado, en grupos seleccionados, reflejan una mediana de supervivencia entre 7 a 9 meses^{27, 28}.

A pesar de nuestra corta serie de enfermos intervenidos de recidiva de gliomas de alto grado, con colocación en el acto operatorio de implantes de carmustina, podemos concluir los siguientes puntos.

Conclusiones

1. En nuestra experiencia el empleo de carmustina implantes parece poder realizarse de forma factible, en pacientes con recidiva de gliomas de alto grado, que cumplan unos requisitos de inclusión adecuados. Se considera necesario realizar una selección exquisita de los pacientes candidatos, además de protocolizar todas las actuaciones para sacar conclusiones al respecto.

2. No se han observado efectos adversos locales ni sistémicos que interfieran la calidad de vida de nuestros pacientes, es decir, el perfil de seguridad de los implantes de carmustina parece aceptable.

3. El grado de calidad de vida que se aporta a los pacientes no se ha visto mermado, y ha mejorado en los casos intervenidos, respondiendo los propios pa-

cientes que han obtenido una mejora subjetiva, además de observar un enlentecimiento en la progresión del deterioro neurológico de los mismos.

4. Es muy importante realizar una valoración equilibrada que incluya la toxicidad posible del tratamiento-supervivencia obtenida frente a la preferencia de los pacientes y calidad de vida derivada de la reintervención teniendo en cuenta que el tratamiento de estos pacientes es paliativo.

5. A pesar del reducido tamaño de la muestra de nuestro estudio, la experiencia procedente de otros autores, junto con nuestros resultados, sugieren que el empleo de carmustina implantes es una alternativa terapéutica de elección en recidiva de gliomas de alto grado a la vista de los resultados en términos de supervivencia y mejora de la calidad de vida, sobre todo en pacientes jóvenes, con buen estado general y en los que se prevea la mayor resección posible.

Correspondencia:
Dr. D. M. Muñoz Carmona
Servicio de Oncología Radioterápica
Hospital Juan Ramón Jiménez
Ronda Norte, s/n
E-21005 Huelva
E-mail: davidmmunoz@supercable.es
E-mail: davidmmunoz@msn.com

Bibliografía

1. Berens ME, Rutka JY, Rosenblum ML. Brain tumor epidemiology, growth and invasion. *Neosurg Clin North Am* 1990; 1:1-8.
2. Minesh P, Mehta MD, Leland Rogers MD. 46 TH Annual Meeting of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology. Atlanta, Georgia, October 2004.
3. Levin VA, Leibel SA, Gutin PH: Neoplasms of the central nervous system. In: DeVita VT Jr., Hellman S, Rosenberg SA, eds.: *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 6th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 2001:2100-60.
4. Stupp R, Mason WP, Van Den Bent MJ, Weller M, Fisher B et cols. Phase III trial of concomitant and adjuvant Temozolamide and Radiotherapy for Newly diagnosed Glioblastoma Multiforme. EORTC 26981-22981 and NCIC CE,3. ASCO Plenary Session, June 2004.
5. Mahaley MS, Mettlin C, Natarajan N et al. National sru-

- very of patterns of care for brain tumor patients *J Neurosurg* 1989; 7:826-36.
6. Wallner KE, Galicich JH, Krol G, Arbit E, Malkin MG. Patterns of failure following treatment for glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 16:1405-9.
 7. Salzman M, Kaplan RS, Ducker TB, et al.: Effect of age and reoperation on survival in the combined modality treatment of malignant astrocytoma. *Neurosurgery* 1982; 10 (4):454-63.
 8. Rodriguez LA, Levin VA: Does chemotherapy benefit the patient with a central nervous system glioma? *Oncology (Huntingt)* 1987; 1(9):29-36,40-1.
 9. Leibel SA, Gutin PH, Sneed PK, et al.: Interstitial irradiation for the treatment of primary and metastatic brain tumors. *Cancer: Principles and Practice of Oncology Updates* 1989; 3(7):1-11.
 10. Chinot OL, Honore S, Dufour H, et al.: Safety and efficacy of temozolomide in patients with recurrent anaplastic oligodendrogliomas after standard radiotherapy and chemotherapy. *J Clin Oncol* 2001; 19(9):2449-55.
 11. Ortiz de Urbina, Santos M, Bustos JC. Radiocirugía estereotáxica en glioma cerebral maligno de alto grado recidivado. *Oncología* 1999; 22(7):31-9.
 12. Schonekaes K, Mucke R, Panke J et al. Combined radiotherapy and temozolamide in patients with recurrent high grade glioma. *Tumori* 2002; 88:28-31.
 13. Wallner KE, Galicich JH, Krol G, Arbit E, Malkin MG. Patterns of failure following treatment for glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 16:1405-9.
 14. Brem H, Piantadosi S, Burger PC, et al.: Placebo-controlled trial of safety and efficacy of intraoperative controlled delivery by biodegradable polymers of chemotherapy for recurrent gliomas. *The Polymer-brain Tumor Treatment Group. Lancet* 1005; 345 (8956):1008-12.
 15. Brem H, Ewend MG, Piantadosi S, et al.: The safety of interstitial chemotherapy with BCNU loaded polymer followed by radiation therapy in the treatment of newly diagnosed malignant gliomas: phase I trial. *J Neurooncol* 1995; 26(2):111-23.
 16. ICRU Report 62: Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU Report 50) André Wambersie (*) and Torsten Landberg (***) (*) Université Catholique de Louvain, Cliniques Universitaires St-Luc, 1200 Brussels, Belgium (***) Universitetssjukhuset, 205 02 Malmö, Sweden
 17. McDonald JD, Rosenblum ML. Gliomas. In: *Principles of Neosurgery*. St Louis. MO. MosbyWolfe. 1994. Chptr 26.
 18. Placebo-controlled trial of safety and efficacy of intraoperative controlled delivery by biodegradable polymers of chemotherapy for recurrent glioma. Henry Brem and the polymer-brain tumor treatment group. *The Lancet* 1995; 345:1008-12.
 19. Brem H, Piantadosi S, Burger PC, et al. Placebo-controlled trial safety and efficacy of intraoperative controlled delivery of biodegradable polymers of chemotherapy for recurrent gliomas. *Lancet* 1995; 345:1008-12.
 20. Valtonen S, Timonen U, Toivanen P, et al. Interstitial chemotherapy with carmustine loaded polymers for high grade gliomas: a randomized double blind study. *Neurosurgery* 1997; 41(1):44-9.
 21. Westphal M, Hilt DC, Bartey E, et al. a phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers in patients with primary malignant glioma. *Neurooncology* 2003; 5(2):79-88.
 22. Informe del grupo de trabajo de Neuro-Oncología sobre la utilización de Gliadel (marzo 2004). *Neurocirugía* 2004; 15:186-8.
 23. Schonekaes K, Mucke R, Panke J et al. Combined radiotherapy and temozolamide in patients with recurrent high grade glioma. *Tumori* 2002; 88:28-31.
 24. Schargen Co, Sneed PK, Wara WM et al. High activity iodine 125 interstitial implant for gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 24:583-91.
 25. Schrieve DC, Alexander E, Wen PY, et al. Comparison of stereotactic radiosurgery and brachytherapy in the treatment of recurrent glioblastoma multiforme. *Neurosurgery* 1995; 36 275-84.
 26. Lederman G, Arbit E, Odaimi M, Lombarda E, Wrzolek M, Wronski M. Fractionated stereotactic radiosurgery and concurrent taxol in recurrent glioblastoma multiforme: a preliminary report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40: 661-6.
 27. Ammirati M, Galicich JH, et al. Reoperation in the treatment of recurrent intracranial malignant gliomas and anaplastic astrocytoma. *Neurosurgery* 1987; 21:607-14.
 28. Harsh GR, Levin VA, Gutin Ph et al. Reoperation in the treatment of recurrent intracranial malignant gliomas and anaplastic astrocytoma. *Neurosurgery* 1987; 21:615-21.