

## USO COMPASIVO CON HIDROXIUREA EN EL TRATAMIENTO DEL MENINGIOMA

Sualdea Montes, M., *Licenciada en Farmacia. Residente II año.* Pedraza Cezón, L., *Licenciado en Farmacia. Farmacéutico Residente III año.* Martínez Nieto, C., *Licenciada en Farmacia. Especialista en Farmacia Hospitalaria.* Anaya Turrientes, M., *Especialista en Farmacia Hospitalaria. Jefe de Sección.* García Rodríguez, D., *Doctor en Farmacia. Jefe de Servio de Farmacia.*

Servicio de Farmacia. Hospital Ramón y Cajal Madrid

### Palabras clave:

Hidroxiurea. Meningioma. Radioterapia. Quimioterapia. Uso compasivo.

### Resumen:

La hidroxiurea (HYDREA<sup>®</sup>) es un agente antineoplásico, no autorizado en el tratamiento de meningioma. El servicio de neurocirugía de nuestro hospital, lo solicitó como uso compasivo, exponiendo dos casos clínicos diagnosticados de meningioma que no permitían su resección quirúrgica.

El servicio de farmacia, una vez analizado el motivo de dicho uso, inicia la búsqueda de documentación y posteriormente procede a la tramitación ante el Ministerio de Sanidad, de la autorización necesaria para la utilización de este medicamento.

Se describe la experiencia clínica previa de este tratamiento y los resultados de su utilización en nuestro hospital.

### COMPASSIONATE USE OF HYDROXYUREA IN THE TREATMENT OF MENINGIOMA

### Key words:

Meningioma. Radiotherapy. Chemotherapy. Compassionate use

### Summary:

Hydroxyurea (Hydrea<sup>®</sup>) is an antineoplastic agent that has not been authorized for the treatment of meningioma. The neurosurgery service of our hospital requested permission for compassionate use of this drug in two patients diagnosed as

having inoperable meningioma. The pharmacy service analyzed the motives for the request, initiated a search for documentation, and filed a formal request with the Ministry of Health for authorization to use the drug. We describe previous clinical experience with this treatment and the results obtained with the drug in our hospital.

*Farm Hosp* 1999; 23: 67-69

### INTRODUCCIÓN

De acuerdo con la escala de graduación de la Organización Mundial de la Salud (O.M.S.), la mayoría de los meningiomas son de Grado I (benignos), siendo un 7% de Grado II y de Grado III (malignos) (1, 2). Aunque el tratamiento de elección es el quirúrgico, la completa extirpación es a menudo imposible por la inaccesibilidad del tumor o por la propia extensión de la masa tumoral. Por otra parte, la tasa de recurrencia a los cinco años en tumores benignos totalmente extirpados es aproximadamente del 10-20%, siendo del 20-30% transcurridos 10 años, y del 50% a los 20 años de la extirpación (3). Por otro lado el 10% de dichos tumores tienen el riesgo de malignizar.

Debido a la inaccesibilidad de dichos tumores intracraniales, a la recurrencia tras la cirugía (4), y a que el efecto de la radioterapia se reduce exclusivamente a impedir el crecimiento de la masa tumoral, y su efecto se reduce a pocos años (5, 6), se plantea la quimioterapia como opción de tratamiento.

La hidroxiurea (HYDRA<sup>®</sup>), fármaco recientemente comercializado en nuestro país, es un compuesto perteneciente al grupo de los medicamentos llamados antime-tabolitos, indicado en el tratamiento de enfermedades proliferativas de la médula ósea (ej. Policitemia vera,

*Correspondencia:* Marta Sualdea Montes. C/ Querol, 8, 9.º  
E. 28033 Madrid.

Fecha de recepción: 24-07-98

Trombocitemia esencial), y como tratamiento de soporte en determinadas enfermedades de cuello uterino, cabeza y cuello, no autorizado en el tratamiento de meningiomas.

El servicio de neurocirugía de nuestro hospital lo solicita para dicho uso, exponiendo dos casos clínicos diagnosticados.

Caso 1. Paciente diagnosticada de meningioma del tercio interno del esfenoides izquierdo, englobando carótida, pares III y IV y borde libre del tentorio con adhesión y desplazamiento del tronco cerebral. Dado el alto riesgo quirúrgico y los resultados parciales que se obtendrían con la intervención, se propone la utilización de hidroxiurea.

Caso 2. Paciente diagnosticado e intervenido de meningioma invadiendo base del cráneo, tercio interno del ala del esfenoides derecho, englobando carótica y pares craneales III, IV y V. Tratado previamente con radioterapia. Dado el crecimiento posterior a la cirugía y la nula eficacia de la radioterapia, se solicita la utilización de hidroxiurea.

## COMENTARIO

El servicio de farmacia, una vez analizado el motivo de dicho uso, inicia la búsqueda de documentación y encuentra estudios previos con dicho fármaco realizados en centros extranjeros y presentados en Congresos Internacionales de Especialidad con buenos resultados.

La información recopilada se resume:

El uso de quimioterapia sistémica para el tratamiento de meningioma maligno ha sido referido recientemente como terapia adyuvante. Consiste en la administración de ciclos de ciclofosfamida, adriamicina y vincristina. Este régimen de tratamiento nos ofrece mejores resultados que la radioterapia sola. Por su toxicidad, estos agentes deben utilizarse una sola vez o en ciclos de corta duración, lo que supone un inconveniente puesto que esta enfermedad es crónica.

La hidroxiurea, sin embargo, pertenece a un grupo de fármacos con buena tolerancia y con efectos secundarios reversibles, incluso después de varios años de tratamiento, por lo que es útil en tratamientos de larga duración.

Los mecanismos de acción son:

- Inhibición de la ribonucleótido reductasa (7).
- Inhibición de la síntesis de DNA, sin efectos sobre el RNA, ni sobre la síntesis de proteínas.
- Inducción de la muerte celular en la fase S del ciclo celular: se ha comprobado, tanto *in vivo* como *in vitro*, que la hidroxiurea induce la apoptosis en células tumorales de las meninges (3, 8).

«*In vitro*» se han obtenido resultados satisfactorios con cultivos de células tumorales procedentes de las meninges de veinte pacientes. En estos cultivos se demostró que con concentraciones comprendidas entre  $5 \times 10^{-3}$  y  $5 \times 10^{-4}$  M, la hidroxiurea no sólo redujo la proliferación celular sino que bloqueó el crecimiento de la masa tumoral, siendo su efecto dosis-dependiente.

La apoptosis quedó patente tras la observación, me-

dante el microscopio óptico, de la desintegración del núcleo celular, con fragmentos de DNA. Posteriormente corroborado mediante el uso del microscopio electrónico y con la observación de fragmentos de DNA oligonucleosomales. La confirmación de la inducción de la apoptosis se puso de manifiesto mediante el trasplante con tejido de cinco tipos diferentes de meningioma realizados a veinte ratones que fueron posteriormente tratados con hidroxiurea intraperitoneal durante 15 días a dosis de 0,5 mg/gramo de peso. Se demostró la presencia de fragmentos de hebra de DNA mediante Marcaje con TdT.

La eficacia clínica del tratamiento se puso de manifiesto en el estudio realizado en cuatro pacientes, dos mujeres y dos hombres, con edades comprendidas entre los 44 y 56 años (9). Tres de los pacientes presentaban meningioma de Grado I y uno de ellos con meningioma de Grado III. Todos los pacientes habían sido sometidos a previas intervenciones quirúrgicas, logrando en dos de ellos resección de la masa tumoral, aunque posteriormente en uno de ellos hubo recurrencia con posterior evolución a meningioma maligno Grado III. Tres de los pacientes habían recibido previamente radioterapia.

Fueron tratados diariamente con dosis de hidroxiurea de 1.000-1.500 mg (lo equivalente a 20 mg/kg/día). Previo al inicio del tratamiento todos los pacientes habían experimentado progresión de la masa tumoral en el transcurso de un año, mientras que durante el mismo no había habido crecimiento alguno.

El primer paciente, con meningioma del ala del esfenoides invadiendo el seno izquierdo cavernoso y la base temporal, la masa tumoral intracraneal fue reducida en un 60% durante los seis meses de tratamiento.

El segundo paciente, con meningioma del ala izquierda del esfenoides invadiendo el seno cavernoso, causando parestesia del nervio abductor y con sintomatología de neuralgia del trigémino, experimentó un 74% de disminución del volumen del tumor inicial en diez meses de tratamiento. Las imágenes obtenidas mediante resonancia magnética mostraron que el proceso de reducción fue continuo y proporcionado. En este paciente la disminución de la masa tumoral fue acompañada de una completa remisión de la sintomatología de neuralgia del trigémino tras dos meses de tratamiento, y de una mejoría de la función del músculo extraocular a los cinco meses de tratamiento.

El tercer paciente, con un crecimiento lento del seno cavernoso y con sintomatología de neuralgia del trigémino, consiguió un 15% de reducción de la masa tumoral y la completa remisión de la neuralgia tras cinco meses de tratamiento.

El cuarto paciente, con meningioma maligno, fue tratado inmediatamente tras la sexta intervención quirúrgica y no experimentó recurrencia durante los veinticuatro meses de tratamiento.

En cuanto a la tolerancia, los principales efectos adversos producidos fueron estreñimiento, fatiga y hemorragia gingival. Destaca en especial la ausencia de

efectos adversos hematológicos. El servicio de farmacia, en base a toda la documentación recopilada sobre dicho fármaco, procede a la tramitación ante el Ministerio de Sanidad, de la autorización necesaria para la utilización de este medicamento en dicho uso.

Una vez autorizado el uso de hidroxíurea en ambos pacientes se inicia el tratamiento en marzo del presente año, con dosis de 500 mg cada ocho horas en base a la documentación referida anteriormente (9).

Caso 1. Durante los cuatro primeros meses de tratamiento, la tolerancia del fármaco fue buena, no presentando efectos que obligasen a plantearse la modificación del mismo. Sin embargo, transcurridos seis meses de tratamiento, la situación del paciente presentó un empeoramiento. Tras una exploración mediante la técnica de diagnóstico TAC, se observó un pequeño crecimiento de la masa tumoral. La sintomatología neurológica no mejoró y el paciente sufrió una seria pancitopenia. Todo esto obligó a suspender el tratamiento y a plantearse una intervención quirúrgica.

Caso 2. En mayo, tras dos meses de tratamiento, este paciente ingresó en urgencias por padecer una pancitopenia grave que obligó a la supresión del mismo, no volviéndose a reiniciar el tratamiento por los serios efectos secundarios aparecidos.

El uso de hidroxíurea podría ser una alternativa a los tratamientos convencionales en meningiomas, puesto que impide el crecimiento de la masa tumoral, reduce el tamaño de la masa tumoral, tiene una buena tolerancia y es de fácil administración para el paciente, puesto que se administra por vía oral.

Sin embargo, en base a la experiencia obtenida hasta el momento en nuestro hospital, los efectos adversos aparecidos en ambos pacientes sometidos al citado tratamiento, ponen en entredicho la buena tolerancia del mismo.

El tiempo de tratamiento transcurrido no ha sido suficiente para poder afirmar si dicho fármaco puede convertirse en una alternativa eficaz en el tratamiento del meningioma, ya que la duración del mismo debería ser de cinco a veinticuatro meses, seguido de como mí-

nimo dos años de tratamiento de mantenimiento, mientras que en ambos pacientes el fármaco tuvo que ser suspendido a los pocos meses de su inicio.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Marks SM, Whitewell HL, Lye RH. Recurrence of meningiomas after operation. *Surg Neurol* 1986;25: 436-40.
2. Schrell UM, Rittig MG, Koch U, Marschalek R, Anders M. Hydroxyurea for treatment of unresectable meningiomas. *Lancet* 1996;348:888-9.
3. Adegbite AB, Khan MI, Paine KWE et al. The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. *J Neurosurg* 1993;58:51-6.
4. Knosp E, Perneczky A, Koos WT, Fries G, Matula C. Meningiomas of the soace of the cavernous sinus. *Neurosurgery* 1996;38:434-44.
5. Wilson MB. Meningiomas, genetics, malignancy, and the role of radiation in induction and treatment. *J Neurosurg* 1994;81:666-75.
6. Lunsford LD. Contemporary management of meningiomas: radiation therapy as an adjuvant and radiosurgery as an alternative to surgical removal. *J Neurosurg* 1994;80:187-90.
7. Schrell UM, Rittig MG, Anders M, Koch UH, Marschalek R, Kiesewetter F, Fahlbusch R. Hydroxyurea for treatment of unresectable and recurrent meningiomas. I. Inhibition of primary human meningioma cells in culture and in meningioma transplants by induction of the apoptotic pathway. *J Neurosurg* 1997;86:845-52.
8. Herken R, Merker HJ, Kroke R. Investigation of the effect of hydroxyurea on cell cycle and the development of necrosis in the embryonic CNS of mice. *Teratology* 1978;18:103-18.
9. Schrell UM, Rittig MG, Anders M, Koch UH, Marschalek R, Kiesewetter F, Fahlbusch R. Hydroxyurea for treatment of unresectable and recurrent meningiomas. II. Decrease in the size of meningiomas in patients treated with hydroxyurea. *J Neurosurg* 1997; 86:840-4.