

Gliomas do Quiasma Óptico na Criança: Avaliação Retrospectiva

ALICE CARVALHO ⁽¹⁾, FÁTIMA HEITOR ⁽¹⁾, MANUEL BRITO ⁽¹⁾, RUI BATISTA ⁽¹⁾
JOSÉ AUGUSTO COSTA ⁽²⁾, ALEXANDRE CORREIA ⁽²⁾, RUI PEDRO PAIS ⁽³⁾

⁽¹⁾ Sector de Oncologia do Hospital Pediátrico de Coimbra ⁽²⁾ Serviço de Neurocirurgia do Hospital Pediátrico de Coimbra
⁽³⁾ Serviço de Neurorradiologia do Centro Hospitalar de Coimbra.

Resumo

Objectivos: As opções terapêuticas na abordagem do Glioma do Quiasma Óptico são várias, mas nenhuma isenta de complicações. Avaliou-se a resposta a diferentes terapêuticas e sequelas, nas crianças com Glioma do Quiasma Óptico, diagnosticadas no Hospital Pediátrico de Coimbra

Material e Métodos: Analisaram-se 11 casos diagnosticados de 1984 até 1999 com idade ≤ 8 anos. Estabeleceram-se 2 grupos (Grupos A e B), de acordo com o ano de diagnóstico ($\geq 1984 < 1996$ e ≥ 1996) e terapêutica efectuada. Os parâmetros avaliados foram: idade, sintomatologia, tempo de evolução até ao diagnóstico e terapêutica efectuada (cirurgia, radioterapia /cirurgia, quimioterapia).

Resultados: No grupo A, as idades no diagnóstico oscilaram entre 26 meses e 8 anos; o tempo médio de evolução de sintomas foi 2 anos. No Grupo B, as crianças tinham entre 6 meses e 6 anos no diagnóstico e os sintomas evoluíam há 3 meses (média). A sintomatologia no diagnóstico em ambos os grupos, foi predominantemente visual. As crianças do grupo A, foram, na totalidade, submetidas a cirurgia e a três, foi efectuada radioterapia. Apenas duas estão vivas, com follow up de 13 e 17 anos. No grupo B, não foi efectuada qualquer procedimento cirúrgico a 2 crianças. A todas, foi efectuada quimioterapia. Nenhuma foi submetida a radioterapia. Faleceu uma criança por doença progressiva. 4 de 6 crianças do grupo B, apresentaram redução do volume tumoral. Todas estão fora de tratamento, apresentando resíduo tumoral estável, com follow up de 26 a 63 meses. Em nenhum caso do grupo B, se assistiu a agravamento dos défices apresentados no diagnóstico.

Conclusão: No grupo B, conseguiu-se controlar o crescimento da doença com quimioterapia e evitou-se a radioterapia.

Palavras-Chave: Glioma; Quiasma Óptico; Criança; Quimioterapia; Radioterapia; Cirurgia.

Summary

Optic Chiasmus Glyoma in Childhood: Retrospective Assessment

Objectives: A variety of different treatments have been utilized in children with Optic Chiasm Gliomas, but all can induce complications. We analysed therapeutic responses and sequelae in children with Optic Chiasm Gliomas seen at Hospital Pediátrico de Coimbra.

Materials and Methods: Eleven children under 8 years of age were treated between 1984 and 1999. Two groups were formed (A and B), according to the year of diagnosis and treatment. We evaluated: age, presentation and treatment (surgery, radiotherapy/surgery, chemotherapy).

Results: In group A, the age at diagnosis ranged between 26 months and 8 years. The mean duration between symptoms onset and diagnosis was 2 years. In group B, the age at diagnosis ranged between 6 months and 6 years. The mean duration between symptom onset and diagnosis was 3 months. The symptoms leading to diagnosis were mainly visual difficulties. All children of group A had tumour resection and 3 received conventional radiation therapy. Only 2 are alive. The follow up duration was 13 and 17 years. 2 children from group B did not undergo any surgical procedure. All children received chemotherapy. None of the children of this group received radiation therapy. One child died, after disease progression. Four of six Group B children showed tumour reduction after therapy. All are without treatment, now. They have stable disease (range 26 to 63 months). No child had showed progression of disabilities.

Conclusion: The children of Group B had responded to chemotherapy and radiation therapy could be avoided.

Key Words: Glioma; Optic Chiasm; Child; Chemotherapy; Radiotherapy; Surgery;

Introdução

Os Gliomas do Quiasma Óptico (GQO) são tumores raros, constituindo 2-6 % de todos os tumores intracranianos, ocorrendo maioritariamente na infância ^(1,2,3). Histologicamente são tumores benignos, habitualmente astrocitomas pilocíticos ^(1,2,3).

Apesar da benignidade histológica, a sua terapêutica é

problemática. O comportamento é frequentemente imprevisível, podendo manter-se estáveis por longos períodos de tempo ou tornarem-se mais agressivos, causando distúrbios visuais, alterações neurológicas e morte (4).

A sua localização, impossibilita, na maioria dos casos, uma ampla excisão cirúrgica (1,5, 6). A baixa idade em que ocorrem, impede a realização de outras terapêuticas como a radioterapia, devido aos efeitos deletérios no desenvolvimento da criança, sobretudo se efectuada na infância (3, 5, 6, 7, 8). Surgiram assim, nos últimos anos, protocolos de quimioterapia com o objectivo de evitar ou retardar o uso de radioterapia, nas crianças com GQO e idade inferior a 5 anos (5,9). O primeiro protocolo orientado para o tratamento de gliomas do quiasma óptico/hipotalâmicos, combinava duas drogas, Vincristina e Actinomomicina,^(m) e posteriormente outros protocolos combinando agentes alquilantes e cisplatino/carboplatino, foram surgindo, assim como esquemas com nitrosureias (11,12). Nos últimos anos, a associação Vincristina/Carboplatino permitiu atingir taxas de sobrevida aos 3 anos, sem progressão de doença, de $68 \pm 7\%$ (13).

A selecção da terapêutica, é determinada por vários factores, particularmente a idade da criança, presença concomitante de neurofibromatose e conhecimento das limitações e riscos de cada modalidade terapêutica.

Objectivos

Avaliação da resposta a diferentes terapêuticas em crianças com GQO com idade inferior a 8 anos no diagnóstico e avaliação das sequelas, motivadas pela doença ou te-rapêutica.

Metodologia

Entre 1984 e 1999, foi efectuado no Hospital Pediátrico de Coimbra, o diagnóstico de GQO, a 11 crianças com idade inferior ou igual a 8 anos.

Em 9 crianças, o diagnóstico de astrocitoma foi confirmado por biópsia; em 2, assumiu-se o diagnóstico pela apresentação clínica (Síndrome diencefálica; neurofibromatose) e pelas características imagiológicas da Ressonância Magnética encefálica.

Avaliaram-se os seguintes parâmetros: idade, sintomatologia e tempo de evolução da doença no diagnóstico, presença concomitante de neurofibromatose, terapêutica efectuada (cirurgia, quimioterapia ou radioterapia) e sequelas.

Considerou-se cirurgia parcial quando a remoção da massa tumoral < 80%.

Os protocolos de quimioterapia utilizados eram constituídos por Vincristina e Actinomomicina e recentemente por Vincristina e Carboplatino, segundo protocolo

proposto por Packer. Numa criança utilizou-se uma droga oral, temozolamida.

Considerou-se Resposta Completa, o desaparecimento da imagem tumoral na Ressonância Magnética Nuclear (RMN) encefálica ou Tomografia Axial Computorizada (TAC) crânio-encefálica; Resposta Parcial a redução > 50% do tumor, Resposta Minor redução > 25% mas < 50%, Doença estável redução < 25% ou imagem inalterável e Doença Progressiva, qualquer aumento no tamanho do tumor.

Estabeleceram-se dois grupos, A e B, segundo o ano de diagnóstico e terapêutica efectuada. No grupo A (5 crianças) o diagnóstico efectuou-se entre 1984 e 1995 e a terapêutica consistiu em Cirurgia / Cirurgia e Radioterapia. No grupo B (6 crianças) diagnosticado entre 1996 e 1999, as modalidades terapêuticas utilizadas foram Quimioterapia / Cirurgia e Quimioterapia.

Antes de 1996, o estudo imagiológico era efectuado por TAC crânio-encefálica. A partir dessa data, esse estudo foi complementado ou substituído por RMN encefálica.

Relativamente à localização da doença, considerou-se o envolvimento do eixo visual (nervo óptico e quiasma/hipotálamo) e doença extensa (tálamo, hemisférios cerebrais).

As cinco crianças do grupo A, são, ou foram orientadas pelas especialidades de Neurologia ou Neurocirurgia. As que constituem o grupo B, são seguidas pela Oncologia, área que integra a equipa multidisciplinar que participa no tratamento das crianças com tumores do Sistema Nervoso Central, nesta altura já plenamente constituída.

Os tempos mínimo e máximo de seguimento são 26 meses e 63 meses no Grupo B; 13 e 17 anos no Grupo A.

Resultados

Apresentação clínica

No total, foram analisados 11 casos. No **grupo A**, as idades no diagnóstico oscilaram entre 26 meses e 8 anos e o tempo médio de evolução de sintomas foi 2 anos. No **grupo B**, as crianças tinham entre 6 meses e 6 anos no diagnóstico (três crianças tinham idade inferior a 12 meses) e o tempo médio de evolução de sintomas foi 3 meses (1 caso evoluía há 1 ano).

Tabela 1. Apresentação clínica no diagnóstico Grupos A e B

Sintomatologia visual	Nº
Acuidade diminuída	3
Nistagmus	3
Estrabismo	2
HIC/Cefaleias	3
Parésias	2
Sind. Diencefálica	1
Macrocefalia	1
Neurofibromatose	2

A sintomatologia que evocou o diagnóstico foi majoritariamente de natureza visual (tabela 1).

Em duas crianças, as alterações dominantes do exame eram parésia facial associada a hemiparésia. Em outro caso, a desnutrição severa com evolução de vários meses orientou o diagnóstico. Havia neurofibromatose associada em duas crianças.

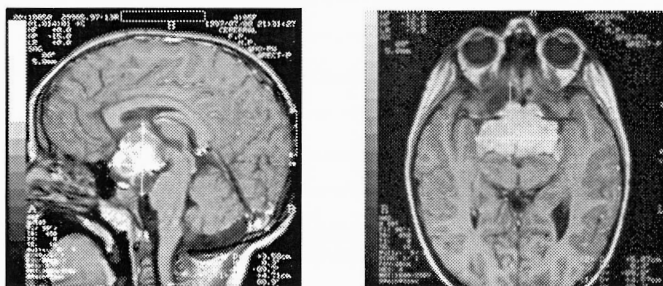


Fig. 1. a - Plano sagital de tumor limitado ao eixo visual
b - Plano axial da mesma lesão

Em relação à extensão de doença (fig.1 e 2), a maioria das crianças, em ambos os grupos, apresentava doença limitada ao eixo visual (tabela 2).

Fig. 2 - Doença extensa

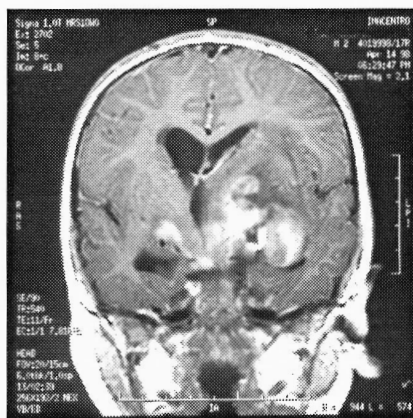


Tabela 2. Localização de doença

Localização	1984-95 Grupo A	» 1996 Grupo B
T. Eixo visual	3	5
Doença extensa	2	1

Terapêutica

A orientação terapêutica foi diferente nos dois grupos (tabela 3)

Tabela 3. Terapêutica

Terapêutica	1984-1995	≥1996
Biópsia	1	4
C. Parcial	3	0
C. Total	1	0
S/ Biópsia	0	2
Radioterapia	3	0
Quimioterapia	0	6
Total	5	6

No grupo diagnosticado entre 1984 e 1995 todas as crianças foram submetidas a exérese cirúrgica. Na maior parte dos casos, foi considerada cirurgia parcial e em um caso cirurgia total. A terapêutica foi complementada com radioterapia em três casos. Nenhuma criança efectuou quimioterapia.

No grupo diagnosticado após 1995, o procedimento cirúrgico foi a biópsia. Em duas crianças o diagnóstico foi clínico-imagiológico. A totalidade do grupo foi integrada em protocolos de quimioterapia. Até ao momento, nenhuma foi submetida a radioterapia.

Grupo A - Resumo Clínico e Evolução

Casos	Idade diagnóstico (meses)	NF1	Localização	Biópsia/ Cirurgia	Qt	Resposta	Follow-up (anos)
1	46		Op/Quiasm	S	S	F	
2	26		Op/Quiasm	S	S	F	
3	96	S	Quiasm/H/T	S	S	F	
4	70		Quiasm/H	S	S	RC	17
5	48		Quiasm/H	S	S	DE	13

NF1: Neurofibromatose (tipo 1); Rt: Radioterapia

Op: Nervo Óptico; Quiasm.: Quiasma Óptico; H.: Hipotálamo; T.: Tálamo

RC: Resposta Completa; DE: Doença Estável; F: Falecido

Grupo B - Resumo Clínico e Evolução

Casos	Idade diagnóstico (meses)	NF1	Localização	Biópsia/ Cirurgia	Qt	Resposta	Follow-up (meses)
1	6		Op/Quiasm	S	S	P	63
2	10		Op/Quiasm	S	S	P	57
3	54	S	Op/Quiasm	N	S	DE	56
4	36		Quiasm/H/T	S	S	P	46
5	70		Op/Quiasm	S	S	F	
6	11		Op/Quiasm	N	S	P	26

P: Parcial; DE: Doença Estável; F: Falecido

Evolução

No grupo B, a criança falecida tinha sido submetida a cirurgia (ressecção de 50%) e quimioterapia. Faleceu por progressão de doença, nove meses após o diagnóstico. Nos restantes casos em que se utilizou quimioterapia, assistimos a uma estabilização, mesmo redução, da massa tumoral inicial e actualmente estão fora de terapêutica.

Em nenhum caso se assistiu a regressão tumoral, independente de qualquer terapêutica.

Risco cirúrgico

Das 5 crianças submetidas a cirurgia incluídas no Grupo A, uma faleceu no pós-operatório imediato, na sequência de enfarte cerebral extenso; em duas, constatou-se enfarte, mas de menor gravidade. Em outra, houve agravamento de défice visual, que condicionou amaurose unilateral.

Quatro crianças do Grupo B foram submetidas a cirurgia. Em três, constatou-se enfarte cerebral após essa abordagem.

Riscos de outras modalidades terapêuticas

Apenas as crianças do Grupo A foram submetidas a Radioterapia. Duas faleceram por doença progressiva. A única criança sobrevivente, actualmente um adolescente, apresenta défice visual unilateral, que agravou com a radioterapia.

A todas as crianças do Grupo B foi administrada quimioterapia. Uma criança faleceu por doença progressiva. No global, houve boa tolerância. Duas crianças apresentaram toxicidade hematológica de baixo grau e três crianças apresentaram reacção alérgica ao carboplatino (urticária/tosse irritativa, pieira), controladas com antihistamínicos não havendo necessidade de recorrer a protocolos alternativos de quimioterapia.

Tabela 4. Sequelas - Grupo A

Casos	Sequelas
4	Défice visual unilateral
5	Défice visual bilateral Hemiparésia Atraso mental

Tabela 5. Sequelas - Grupo B

Casos	Sequelas
1	Défice visual unilateral
2	Défice visual unilateral
3	Défice visual bilateral
4	Hemiparesia + Paresia Facial
6	Défice visual unilateral Sínd. Diencefálico

Em ambos os grupos, as sequelas mencionadas, eram manifestações clínicas no diagnóstico (tabelas 4 e 5).

No sobrevivente do grupo A, que foi submetido a radioterapia, houve ligeiro agravamento do défice visual. Nas crianças do grupo B, não houve agravamento da sintomatologia visual ou motora. A criança com Síndrome diencefálico, cresce actualmente no Percentil 25, mas mantém-se dependente de um regimen hipercalórico.

Discussão

Relacionou-se duas orientações terapêuticas distintas perante um diagnóstico de Glioma do Quiasma Óptico.

Não encontramos nenhum caso do passado, em que o diagnóstico fosse assumido por critérios clínicos e imagiológicos. O uso de RMN encefálica e a experiência adquirida por neurorradiologistas, que se têm mantido constantes na área de Neurooncologia, permitiram iniciar a terapêutica, com alguma segurança, no grupo de crianças com diagnóstico mais recente. Esta atitude, que resulta de um consenso da equipa multidisciplinar, é igualmente assumida por outros Centros fora do país ⁽¹⁴⁾, sobretudo quando à imagem tumoral se associa neurofibromatose ^(5, 15). Nos dois casos diagnosticados e orientados sem biópsia, uma das crianças tinha concomitantemente neurofibromatose e a outra apresentava Síndrome Diencefálico, que evoluía há 6 meses.

Devido ao reduzido número de casos, não podemos discutir o valor prognóstico da presença de neurofibromatose. Para alguns, essa associação conferiria um melhor prognóstico quanto à evolução do Glioma do Quiasma ^(1, 10, 11).

O compromisso visual foi constante, o que se aceita, devido à localização da doença. No entanto, em estudos similares, essa incidência não ultrapassa 50% ⁽¹¹⁾, o que poderá estar de acordo com uma menor tempo de evolução da doença no diagnóstico.

Detectámos disfunção endócrina no caso cuja forma de apresentação foi síndrome diencefálica. No entanto, é provável que esses défices vão surgindo com o aumento do follow up, como evidenciam outros estudos ^(6, 13, 14).

Apesar dos progressos na área cirúrgica, a abordagem desta localização continua problemática como o demonstram o falecimento de uma criança no passado, mas também o número de enfartes (3/4) cerebrais constatados após atitude cirúrgica, no grupo mais recente. O difícil acesso cirúrgico, associado à intrincada vascularização e a possibilidade de lesão da via óptica ou do eixo hipotalâmico-hipofisário, contribuem para a dificuldade em decidir efectuar uma cirurgia mais alargada ^(1, 6). Actualmente a indicação para ressecção cirúrgica, quase sempre parcial, seria reservada apenas para os casos de volumosos tumores em que se identificam áreas quísticas ou exofíticas ⁽⁹⁾. Não deixa de ser curioso a regressão tumoral que alguns autores descrevem após cirurgia parcial ou biópsia e mesmo independente de qualquer terapêutica ^(15, 16, 17).

Neste estudo, constatou-se que a radioterapia não evitou a progressão de doença e morte, em duas das três crianças que a efectuaram. No entanto, sob esta terapêutica combinada, cirurgia e radioterapia, estão referidas taxas de sobrevida que podem atingir 90%, aos 5 anos após diagnóstico ^(18,19,20). Com o aumento de follow up, essas taxas diminuem devido ao aparecimento de recidiva, segundas neoplasias ⁽⁶⁾, ou pela toxicidade rádica induzida (neurológica, neuroendócrina, alteração cognitivas e vasculopatia cerebral) sobretudo nos primeiros anos de vida ^(6,8) e se houver associação com neurofibromatose ^(1,5,7,8,21).

No grupo de crianças submetidas a quimioterapia, que integram o estudo apresentado, apenas em um caso, a criança mais velha do grupo, houve agravamento de doença e morte. Nas restantes, houve estabilização ou redução sob quimioterapia, incluindo a criança que apresentava síndrome diencefálica, à semelhança do que encontramos em outras publicações ⁽²²⁾. No global, houve resposta à terapêutica, em 66% dos casos. Os estudos consultados, utilizando igualmente quimioterapia (nitrosureias, carboplatino/Vincristina ou "BB SFOP") referem taxas de resposta de 35,7%, 56% e 60% respectivamente ^(12,13). Nenhum destes estudos revelou, no entanto, o tempo médio de evicção de radioterapia.

O número reduzido de casos, não nos permite discutir a relação entre a idade da criança e resposta à quimioterapia. No entanto, há referências na literatura que evidenciam que a criança mais jovem (< 60 meses), responde melhor a esta modalidade terapêutica ^(1, 5).

No grupo B, uma das crianças de cinco anos, apresentou aumento da lesão residual, seis meses após concluir o protocolo de quimioterapia. Conseguiu-se a

regressão desse aumento e estabilização da doença com Temozolamida oral ⁽²³⁾, uma droga com alguma eficácia nos tumores de origem glial. Apesar de Packer reconhecer a possibilidade do seu uso ⁽⁹⁾, ainda não vimos publicado ou comunicado a experiência de nenhum Centro.

Até agora, conseguimos evitar o uso de radioterapia a este grupo de crianças diagnosticado desde 1996, usando a quimioterapia, que tem sido no geral bem tolerada e usando pouca agressividade cirúrgica.

Apesar de neste tipo de tumor ser frequentemente difícil saber a principal causa (doença/terapêutica) das sequelas, não constatamos o seu agravamento, em especial nos casos diagnosticados mais recentemente. No entanto, o follow up curto e a natureza indolente deste tumor não nos permite tirar conclusões definitivas.

Bibliografia

- Madeira Silva M, Goldman S, Keating G, Marymont MA, Kalapurakal J, Tomita T. Optic Pathway Hypothalamic Gliomas in Children under Three Years of Age: The Role of Chemotherapy. *Pediatric Neurosurg* 2000; 33: 113-7.
- Schut L, Weil RJ. Tumores Cerebrales de la línea media en niños. *Rev Neurol (Bar)* 1995; 23 (Supl 3): S 368-S 372
- Strother DR, Pollack IF, Fischer PG, Hunter JV, Woo SY, Pomeroy SL, Rorke LB. Tumors of the central nervous system. In: Pizzo PA and Poplack DG, eds. Principles and practice of pediatric oncology. 4th ed. Philadelphia: JB Lippincott Williams & Wilkins 2002: 751-824.
- Chan MY, Foong AP, Heisey DM, Harkness W et al. Potential Prognostic Factors of Relapse-Free Survival in Childhood Optic Pathway Glioma: A Multivariate Analysis. *Pediatric Neurosurg* 1998; 29:23-8.
- Packer RJ, Lange B, Ater J, Nicholson HS et al. Carboplatin and Vincristin for Recurrent and Newly Diagnosed Low-Grade Gliomas of Childhood. *J Clin Oncology* 1993; 11: 850-6.
- Siffert J, Allen JC. Late Effects of Therapy of Thalamic and Hypothalamic Tumors in Childhood: Vascular, Neurobehavioral and Neoplastic. *Pediatric Neurosurg* 2000; 33: 105-11.
- Radiation Therapy in the management of childhood brain tumors *Child Nerv Syst* 2001; 17: 121-33
- Halperin EC, Constine LS, Tarbell NJ, Kun LE. Supratentorial Brain Tumors Except Ependymoma; Brain Tumors in Babies and Very Young Children. In: Pediatric Radiation Oncology. 2th ed. New York Raven Press Ltd., 1994; 40-89.
- Packer RJ. Chemotherapy: Low-Grade Gliomas of the Hypothalamus and Thalamus. *Pediatric Neurosurg* 2000; 32: 259-63.
- Packer RJ, Sutton LN, Bilaniuk LT, Radcliffe J, Rosenstock JG, Siegel KR, et al. Treatment of chiasmatic/hypothalamic gliomas of childhood with chemotherapy: An update. *An Neurol* 1988; 23: 79-85.
- Gajjar A, Heideman RL, Kovnar EH, Langston JA, Sanford RA, Douglass EC et al. Response of pediatric low grade gliomas to chemotherapy. *Pediatr Neurosurg* 1993; 113-18
- Prados MD, Edwards MS, Rabbit J, Lamborn K, Davis RL, Levin VA. Treatment of pediatric low-grade gliomas with a nitrosurea-based multiagent chemotherapy regimen. *J Neurooncol* 1997; 2: 235-41.
- Packer RJ, Ater J, Allen J, et al. Carboplatin and Vincristin chemotherapy for children with newly diagnosed progressive low-grade gliomas. *J Neurooncol* 1997; 2:235-41.
- Allen AC. Initial Management of Children with Hypothalamic and Thalamic Tumors and the Modifying Role of Neurofibromatosis - 1. *Pediatric Neurosurg* 2000; 32: 154-62.
- Kernan JC, Horgan AM, Piatt JH, d'Agostino A. Spontaneous

- Involvement of a Diencephalic Astrocytoma. *Pediatric Neurosurg* 1998; 29:149-53.
16. Brzowski AE, Bazan C, Mumma JV, Ryan SG. Spontaneous Regression of optic glioma in a patient with neurofibromatosis. *Neurology* 1992; 42: 679-81.
 17. Schmandt SM, Packer RJ, Vezina LG, Jane J. Spontaneous Regression of Low-Grade Astrocytomas in Childhood. *Pediatric Neurosurg* 2000; 32: 132-36.
 18. Tao ML, Barnes PD, Billet AL, et al. Childhood optic chiasm gliomas: radiographic response following radiotherapy and long-term clinical outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39: 579-87.
 19. Kovalic JJ, Grigsby PW, Shepard MJ, et al. Radiation therapy for glioma of the optic nerve and chiasm. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 18: 927-32.
 20. Cappelli C, Grill J, Raquin MA et al. Long term follow up of 69 patients treated for optic pathway tumours before the chemotherapy era. *Arch Dis Child* 1998; 79: 334-38.
 21. Oberfield SE, Jr Garvin JH. Thalamic and Hypothalamic Tumors of Childhood. Endocrine Late Effects. *Pediatric Neurosurg* 2000; 32:264-71.
 22. Gropman LA, Packer RJ, Nicholson HS, Vezina LG, Jakacki R, Finlay J et al. Treatment of Diencephalic Syndrome with Chemotherapy. *Cancer* 1998; 83, 1: 166-172.
 23. Cortès-Funes H. TEMOZOLAMIDA Reviews of Selected Abstracts from the 37th Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO), USA, 12-15 May 2001. *Cancer Today*. Supl 1, 2001