



UNIVERSIDAD DE
C I E N C I A S M E D I C A S
"Dr. Raúl Dorticos Torrado"

**Título: Principales Estrategias para la Utilización de la Quimioterapia
Intraarterial en el Tratamiento de los Tumores Cerebrales.**

Autores: *Pablo Felipe Avilleira Torres

**Bárbaro Yoel García Cairo

*** Noel Jesús Niebla Gómez

Tutor: ****Walkiria Diaz Senra

Carrera: Medicina

Grupo: 4

Curso Académico: 2022-2023

*Alumno ayudante de neurocirugía de segundo año de medicina. Universidad de ciencias médicas de Cienfuegos "Raúl Dorticos Torrado". Correo: pablovilleira@gmail.com

**Alumno ayudante de cirugía de segundo año de medicina. Universidad de ciencias médicas de Cienfuegos "Raúl Dorticos Torrado". Correo: barbarogarcia@gmail.com

***Alumno ayudante de neurocirugía de quinto año de medicina. Universidad de ciencias médicas de Cienfuegos "Raúl Dorticos Torrado". Correo: noenieblag001201@gmail.com

****Especialista de primer grado de embriología clínica Correo: walkiria-ucm.cfg@informed.sld.cu

Agosto,27

Año 65 de la Revolución

Resumen:

Los tratamientos convencionales para los tumores cerebrales que se basan en cirugía, radiación y quimioterapia sistémica a menudo se asocian con una alta recurrencia y un mal pronóstico. En las últimas décadas, la administración intraarterial de fármacos contra el cáncer se ha considerado una vía de administración de fármacos alternativa adecuada a la administración intravenosa y oral. La presente revisión bibliográfica tuvo como objetivo describir las principales modalidades terapéuticas existentes en la actualidad basadas en la utilización de la quimioterapia intraarterial para el tratamiento de los tumores cerebrales. Para ello se realizó una revisión de la literatura, y se identificaron publicaciones relevantes de los últimos cinco años. Se concluyó que, las estrategias existentes para promover la precisión de la administración intraarterial de fármacos en la terapia clínica y experimental de tumores cerebrales constituyen un importante paso de avance en este sentido. Lo cual hace posible confirmar la factibilidad de aplicación que posee muchos de estos enfoques si bien no aislados sino basados en la combinación racional de algunos de ellos. Siendo la base de esta optimización el enfoque multidisciplinario y multimodal.

Palabras clave: Infusión Intraarterial, Quimioterapia, Radioterapia, Tumor cerebral.

Summary:

Conventional treatments for brain tumors that rely on surgery, radiation, and systemic chemotherapy are often associated with high recurrence and poor prognosis. In recent decades, intra-arterial administration of anticancer drugs has been considered a suitable alternative route of drug administration to intravenous and oral administration. The objective of this bibliographic review was to describe the main therapeutic modalities currently available based on the use of intra-arterial chemotherapy for the treatment of brain tumors. For this purpose, a review of the literature was carried out, and relevant publications from the last five years were identified. It was concluded that existing strategies to promote the precision of intra-arterial drug administration in the clinical and experimental therapy of brain tumors constitute an important step forward in this regard. Which makes it possible to confirm the feasibility of application of many of these approaches, although not isolated but based on the rational combination of some of them. The multidisciplinary and multimodal approach being the basis of this optimization.

Keywords: Intraarterial infusion, Chemotherapy, Radiotherapy, Brain tumor

Introducción:

En la sociedad moderna, constituye un hecho indudable la importancia que cobra el estudio y la comprensión eficaz del cáncer como un problema de salud global que en la actualidad ocupa una posición destacable entre las primeras causas de muerte mundialmente. De acuerdo a estadísticas aportadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el año 2012 se registraron un total de 8,2 millones de defunciones por causa de las diversas variantes de neoplasias. Cifras que han evidenciado una evidente tendencia al aumento pues para el año 2018, fueron descritos un total de 18.1 millones de nuevos casos y 9.5 millones de decesos por dichas patologías. Estimándose que, para el año 2040, la cifra de nuevos casos aumente a 29.5 millones y las muertes relacionadas con cáncer asciendan a 16,4 millones.^{1,2}

Definidos como procesos oncoproliferativos de los componentes del sistema nervioso incluidos los hemisferios cerebrales, ganglios basales, hipotálamo, tálamo, tronco encefálico y cerebelo; las neoplasias cerebrales constituyen un grupo heterogéneo de lesiones tanto benignas como malignas que, generalmente, son clasificadas en dos grandes grupos: lesiones primarias, originadas a partir de células que pertenecen al sistema nervioso central y lesiones secundarias, las cuales se producen en los diversos tejidos y órganos y se implantan como metástasis en el cerebro. En general, los tumores primarios más frecuentes son el meningioma y el glioblastoma, en tanto, las metástasis más frecuentes son de melanoma, cáncer pulmonar y de mama. Los tumores cerebrales primarios se clasifican en cuatro grados según la OMS, siendo considerados de “bajo grado” tumores con clasificación I y II, y de “alto grado” las clasificadas como III y IV. Esta clasificación permite establecer un pronóstico en cuanto a mortalidad teniendo, en general, los grado I mayor sobrevida y los grado IV, menor sobrevida.^{3,4,5}

Para el año 2015, y en consonancia con un amplio meta-análisis realizado por de Robles y cols.⁶ la incidencia total de tumores cerebrales primarios correspondía a 10,82 por 100 000 habitantes y la relacionada con tumores cerebrales secundarios se estimaba oscilaba entre 2.8 y 11.1 por 100 000 habitantes. Resultando importante destacar que, al analizar los datos aportados en la última década, las lesiones metastásicas representan las lesiones

cerebrales más frecuentes en adultos, predominando en pacientes entre los 50 y los 80 años. Hecho que se hace más evidente, en la actualidad, debido al aumento del tiempo de supervivencia de pacientes con neoplasias extracraneales por el avance terapéutico y en las técnicas diagnósticas.^{3,7}

En Cuba, para el año 2019, los tumores malignos ocupaban el segundo puesto entre las principales causas de muerte para todas las edades con 25 035 decesos con una tasa bruta de 223 por cada 100 000 habitantes. Evidenciándose un ligero incremento en las cifras con respecto al año anterior y correspondiendo el 57,26% de esta cifra al sexo masculino. Dentro del territorio nacional, la provincia de Cienfuegos presentó un total de 906 defunciones.⁸

Dada las cifras descritas anteriormente, es posible afirmar que los tumores cerebrales son con cierta relatividad poco frecuentes en comparación con otras enfermedades neurológicas, y la patogénesis compleja de algunos subtipos (especialmente los gliomas malignos) a menudo hace que las estrategias de tratamiento existentes sean ineficaces para prolongar el tiempo de supervivencia. Por lo tanto, ciertamente los tumores cerebrales constituyen un problema de salud global que amenaza peligrosamente la vida de las personas que los padecen. Siendo la terapéutica más acertada para ellos la acción combinada de cirugía, radio y quimioterapia. Terapias que pretenden la extirpación del tejido tumoral, y el incremento de la tasa de supervivencia. Siendo utilizadas, en tales propósitos, la radio y quimioterapia como tratamientos primarios o adyuvantes de demostrado efecto positivo que posibilitan la reducción de la masa tumoral antes del proceso quirúrgico.^{7,9}

Resulta un hecho que, gracias a los recientes avances en el desarrollo de quimioterápicos, la morbimortalidad de muchas neoplasias ha disminuido significativamente. Sin embargo, en comparación con la oncología general, el campo de la neurooncología se encuentra poco desarrollado. Lo cual dado que, es frecuente la exposición sistémica en órganos no objetivo causada por la administración intravenosa y oral de agentes radio y quimioterapéuticos, se hace comprensible el restringido uso a largo plazo de los mismos. Cobrando auge, en la actualidad, en dicho campo investigativo la administración intraarterial (IA) de fármacos con propiedades quimioterapéuticas como terapia de avanzada en el tratamiento de neoplasias cerebrales.^{7,10}

En lo referente a la evolución histórica de tales avances neurooncológicos, está registrado que el interés en la administración IA de fármacos recibió un impulso significativo en 1948, después de que Wada y cols. demostraran la eficacia de la administración de anestésicos locales para generar quiescencia eléctrica cortical. Relacionado con el tratamiento de los tumores cerebrales, las primeras descripciones de terapias IA datan de los años posteriores a la Segunda Guerra Mundial, en la década de 1950 con Calvin Klopp, de la Universidad George Washington, y posteriormente Charles Wilson, en la década de 1960 quienes utilizaron la quimioterapia IA para los tumores de cabeza y cuello, en especial para el glioblastoma. La mayoría de las terapias IA se centraron en las mostazas nitrogenadas; haciéndolos, su alta solubilidad en lípidos y su rápido inicio de acción, particularmente atractivos para tales fines. Sin embargo, la neurotoxicidad inexplicable, en particular el infarto de la sustancia blanca, surgió como complicación grave con su uso, lo cual lo limitó en gran medida.^{7,11}

En la década de 1990, el interés en la quimioterapia IA para los tumores cerebrales comenzó a disminuir. Edward Neuwelt fue un ferviente defensor de esta práctica a lo largo de la década de 1990. La tecnología endovascular moderna avanzó rápidamente en la década de 1990 y continúa logrando importantes avances tecnológicos. Además, la última década ha sido testigo de avances en la imagen óptica y la ingeniería de nanopartículas, ambos con el potencial de impactar enormemente la administración de fármacos IA. En contraste con el uso de quimioterapia IA en tumores cerebrales, su uso como modalidad terapéutica en neoplasias malignas de diversos órganos ha aumentado considerablemente en los últimos años.¹¹

Reese y cols. utilizaron por primera vez la quimioterapia IA para el tratamiento del retinoblastoma en 1954. Hoy en día, la misma se utiliza ampliamente como tratamiento para este tumor. Los datos demuestran que la dicha práctica prolonga la supervivencia de los órganos, evita la desfiguración de la cirugía ablativa y puede promover la recuperación funcional. Sullivan y cols. Introdujeron la quimioterapia de la arteria hepática (HA) en 1964. La quimioterapia HA mediante bombas de infusión implantadas se utiliza ahora de forma rutinaria para el tratamiento de metástasis hepáticas irresecables. En la década de 1980, se notificó una remisión completa del tumor de mama después de infusiones de

fármacos quimioterapéuticos en la arteria mamaria interna durante varios días. La quimioterapia IA se utiliza actualmente en casos de cáncer de mama localmente avanzado.¹¹

En comparación con la administración intravenosa, la administración intraarterial aumenta la concentración del fármaco intratumoral y acelera el aclaramiento sistémico. Hasta ahora, se ha demostrado que la administración intraarterial ejerce efectos positivos sobre glioblastomas malignos recurrentes o progresivos, retinoblastomas y linfomas primarios del sistema nervioso central (SNC).⁷ Sin embargo, en varios estudios clínicos se ha informado de toxicidad vascular y neurotoxicidad graves. Por todo lo anterior, resulta evidente la importancia de realizar una revisión bibliográfica actualizada sobre la utilización de esta modalidad en el tratamiento de las neoplasias cerebrales, tanto por su teórico alto beneficio como por la relevancia que adquieren cada vez más los tumores cerebrales como problema de salud de global.

En la realización de la presente investigación se realizó un análisis de las fuentes obtenidas por búsqueda automatizada de literatura primaria de calidad y veracidad demostradas. Se identificaron todas las publicaciones potencialmente relevantes de los últimos cinco años a partir de las palabras clave: Tumor cerebral, Quimioterapia, Radioterapia, Infusión Intraarterial. La estrategia de búsqueda incluyó artículos originales, revisiones bibliográficas, sistemáticas y meta-análisis. Las principales bases de datos revisadas fueron MEDLINE (PubMed), SciELO, SCOPUS (ScienceDirect) y Elsevier. Para la selección de los trabajos fueron tomados en cuenta los siguientes criterios de inclusión: Se incluyeron todos los trabajos científicos de veracidad y calidad de la evidencia comprobada, disponibles a texto completo, tanto en español como inglés y con fecha de publicación entre los años 2018-2023 (aunque fue necesario trabajar con algunos publicados antes de este rango, debido a su relevancia dentro del tema). Se excluyeron todos los estudios con limitada o insuficiente calidad de la evidencia, no disponibles a texto completo y no revisados por pares. Se evitó el uso de datos citados por terceros. De los 34 artículos obtenidos inicialmente, 23 cumplieron los criterios de inclusión.

Problema Científico:

¿Cuáles son las principales estrategias terapéuticas en la actualidad para la utilización de la quimioterapia intraarterial en el tratamiento de tumores cerebrales?

Justificación del estudio.

Esta investigación está motivada por un grupo de elementos y datos analizados sobre como se utilizan las principales estrategias terapéuticas en la quimioterapia intraarterial para el tratamiento de tumores cerebrales en nuestra actualidad. Es por eso que surge la necesidad de abarcar con mayor profundidad el tema del presente trabajo. Teniendo en cuenta el escaso número de estudios e investigaciones que aborden este tema con profundidad ya que muchas de estas modalidades terapéuticas aún se encuentran en estudio. Por lo tanto, resulta interesante e importante comprender como estas se utilizan y corroboran a un mejor tratamiento y mejoramiento de las personas que debutan con estos tumores, por consiguiente, en este trabajo se plantea el siguiente objetivo.

Objetivo del presente estudio:

- ✓ Describir las principales modalidades terapéuticas existentes en la actualidad basadas en la utilización de la quimioterapia intraarterial para el tratamiento de los tumores cerebrales.

Desarrollo:

En la actualidad, con los avances obtenidos en neuroimagen la utilización de quimioterapia intraarterial adquiere cada vez más especial relevancia. Muchos autores han dedicado numerosos artículos a la descripción de este método y el análisis de sus posibles complicaciones. Y es que, desde el punto de vista fisiológico, la administración IA de medicamentos representa un método prometedor. Los fármacos se distribuyen a través de la red capilar dentro de un volumen de distribución estrecho, restringido físicamente por factores locales, la perfusión tisular de fármacos es teóricamente muy eficaz siguiendo un camino de difusión nutricional y se proporciona una mayor concentración de citostáticos en el tumor en comparación con la vía sistémica, lo cual se traduce en un efecto antitumoral mayor a nivel local. Además, con su utilización se disminuyen la toxicidad sistémica de los quimioterápicos y existe un menor compromiso y afectación tisular.^{10,11}

Sin embargo, la farmacocinética de la administración de fármacos IA es sumamente compleja. Para una administración IA eficaz de fármacos, los mismos deben ser absorbidos rápidamente y, preferiblemente, de forma irreversible durante su primer paso a través de la circulación tisular, con una duración de entre 1 y 10 segundos en el cerebro. Por lo tanto, la farmacocinética IA requiere una comprensión de varios parámetros importantes que incluyen: factores fisiológicos y anatómicos que influyen en el flujo sanguíneo regional, factores hidrodinámicos que afectan la administración del fármaco, parámetros de inyección e interacciones endotelio-fármaco, cinética de captación y transferencia a través de la barrera hematoencefálica (BHE), y farmacocinética específica de sitio o tejido. Además, la presencia de la barrera hematoencefálica (BHE) constituye un obstáculo importante para la administración de fármacos en la mayoría de los procesos neoplásicos por ser la misma una interacción compleja entre las células endoteliales, los astrocitos, los pericitos, la lámina basal y la matriz extracelular que impide el paso a las toxinas y los fármacos, incluida la quimioterapia.^{11,12,13}

Por otro lado, se han sugerido varias estrategias para mejorar los efectos terapéuticos de la administración intraarterial para el tratamiento de tumores cerebrales. Posterior a la revisión de un importante número de bibliografías sobre el tema, los autores del presente trabajo consideran conveniente describir las cinco más relevantes estrategias descritas hasta el presente año, basado en revisiones sistemáticas como la realizada por Huang R y cols.⁷. Las mismas serían: 1) la disrupción de la barrera hematoencefálica (BHE)/hematotumoral (fenotipo alterado de la BHE que se obtiene como resultado por la presencia de un tumor cerebral ¹²; BHT) mediante la utilización de reactivos químicos (como manitol, bradiquinina o alquilgliceroles) o portadores de fármacos de penetración (como liposomas, micelas, péptidos) para aumentar la entrada directa de fármacos en los tejidos tumorales y cerebrales 2) el uso de los microcatéteres diseñados para permitir la infusión cerebral intraarterial superselectiva (SIACI) en las arterias que irrigan el tumor y reducir los efectos secundarios neurotóxicos mientras se obtiene una administración de fármacos bien dirigida y 3) la infusión intraarterial durante la hipoperfusión cerebral transitoria o la detención del flujo (IA-TCH; IA-FA, respectivamente por sus siglas en inglés). Lo cual aumenta la concentración plasmática local del fármaco y el tiempo de exposición al reducir la dilución, la absorción y el contacto con los componentes sanguíneos. Y, por último, las dos restantes estrategias se basarían una en la combinación de técnicas de neuroimagen, como resonancia magnética, tomografía computarizada, rayos X, SPECT y PET con administración IA de agentes terapéuticos marcados, para controlar la administración y la acumulación en el tumor y el parénquima cerebral; y la otra en la aplicación de técnicas avanzadas, incluida la infusión intraarterial de virus o células editadas genéticamente para lograr una terapia celular o molecular dirigida para los tumores cerebrales.

Disrupción de BHE/ BHT: Como ya se planteaba anteriormente la BHE constituye un importante obstáculo para la administración de fármacos al SNC. Numerosos autores como Huang R y cols.⁷, Tosi U y cols.¹⁰, Haumann y cols.¹² han desarrollado extensas investigaciones sobre el tema. La anatomía de la BHE, compuesta principalmente por células endoteliales especializadas, astrocitos, pericitos, una lámina basal y diversas neuronas, restringe el transporte a la mayoría de los quimioterápicos convencionales. Dichas células

especializadas juegan un rol fundamental en el proceso, ya que poseen propiedades estructurales específicas que generan una barrera impermeable y selectiva. Dentro de las mismas está la existencia de proteínas como las ocludinas, tricelulinas y claudinas, que generan uniones estrechas que imposibilitan el transporte molecular paracelular. Además, la baja expresión de moléculas de adhesión leucocitaria y alta de diversos transportadores de salida determina también, una regulación en todo el movimiento de sustratos y los posibles usos de inmunoterapia en el tejido.

Importante destacar que, la morfología y la función de la BHE a menudo cambian en condiciones patológicas siendo descrito por varios autores daños en esta estructura en el caso de tumores primarios como meningiomas, schwannomas y gliomas de alto grado, lo cual no necesariamente facilita la absorción del fármaco. Siendo un aumento importante de la permeabilidad de la BHE un factor de riesgo para el establecimiento de edema cerebral. Por lo que, resulta evidente que los cambios razonables y específicos en la permeabilidad de esta barrera son críticos para aumentar la absorción del fármaco y, al mismo tiempo, minimizar sus dosis y efectos adversos.^{7,14}

Ahora bien, se ha demostrado que algunos agentes químicos poseen la capacidad de modificar la BHE. Tal es el caso del manitol el cual produce una reducción del tamaño de las células endoteliales por estimulación osmótica lo que afecta las uniones estrechas y permite que los medicamentos atraviesen la BHE. Con lo que, este agente es una de las soluciones hiperosmóticas más eficaces para la interrupción transitoria de la BHE siendo, en adición, seguro y bien tolerado en combinación con la quimioterapia IA. Entre sus beneficios destacan: facilitar el uso de anticuerpos de tamaño relativamente grande (por ejemplo: Bevacizumab y cetuximab) para el tratamiento del glioma maligno, reducir el riesgo de deterioro cognitivo al usar radioterapia en pacientes con tumores de células germinales y mejorar los efectos terapéuticos del metotrexato y el carboplatino sobre los linfomas primarios del SNC y las metástasis cerebrales. Además, los efectos del manitol han sido confirmados por estudios neuroimagenológicos en los que se ha confirmado la apertura de la BHE dentro de los 40 minutos posteriores a la administración del medicamento. Apertura que

pasadas de 6 a 8 horas regresa a su estado fisiológico. Proporcionando todo lo anterior un amplio espectro de aplicaciones clínicas.^{7,10,14}

Sin embargo, numerosos estudios también describen ciertas complicaciones de su uso como: el aumento inesperado en el transporte transcápilar de fármacos contra el cáncer a los tejidos cerebrales sanos, convulsiones motoras focales, afectaciones directas a la corteza motora independientes al tamaño, localización del tumor, náuseas, dolor de cabeza y vómitos, taquicardias y aumento de la presión intracraneal. En adición, algunas condiciones pueden afectar la apertura de la BHE mediada por manitol. Por ejemplo, está plasmado en la literatura que la temperatura cerebral baja y el bloqueador del intercambio $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ KB-R7943 mejoran la apertura de la BHE mediada por manitol, mientras que la administración intraperitoneal de sulfato de magnesio atenúa los efectos del manitol. Por lo que, la administración de manitol hiperosmótico continúa siendo un desafío, aunque la mayoría de los efectos secundarios son relativamente leves y simples de estabilizar farmacológicamente.^{7,10,15}

Para el caso de la BHT se ha demostrado que el perfil del receptor de superficie de los capilares BTB es más heterogéneo que el de los capilares normales y la administración IA de bradiquinina, su análogo RMP-7, 1-O-pentylglycerol, o antagonistas del calcio, ha aumentado significativamente la permeabilidad de la BHT. Sin embargo, los volúmenes de sangre dentro del tumor o el cerebro circundante permanecen sin cambios. Además, la histamina tiene un efecto selectivo sobre el aumento de la permeabilidad de la BTB mediada por los receptores H₂. Los experimentos con animales demostraron que la infusión intracarotídea de leucotrienos C₄ y E₄ aumentan la permeabilidad de BTB, pero no afectan los capilares cerebrales normales. En especial, la evaluación preclínica del RMP-7 indicó una alta eficacia en la captación tumoral y una alteración mínima de los tejidos normales. Sin embargo, puede causar efectos secundarios que emergen rápidamente, como hipotensión, hipertensión, dolor abdominal, vasodilatación, dolor de cabeza, náuseas, taquicardia, fatiga y vómitos durante la infusión intravenosa de una manera dependiente de la dosis. Por lo tanto, cualquier efecto beneficioso potencial de la administración de fármacos mediada por RMP-7 debe confirmarse en investigaciones clínicas posteriores.^{7,10,16}

Por otro lado, otros enfoques terapéuticos proponen el uso de la administración mejorada por convección (CED) como una estrategia prometedora para la administración de fármacos al SNC. Este método implica colocar uno o más catéteres intracraneales dirigidos estereotácticamente y conectados a una bomba de infusión externa, lo que permite la administración directa de agentes terapéuticos en los tejidos diana mediante un gradiente de presión positiva local establecido. Una de las principales aplicaciones de la CED es la administración dirigida de citotoxinas al parénquima tumoral o los tejidos circundantes con resultados alentadores para el glioblastoma multiforme. Sin embargo, aún no hay evidencia convincente de un beneficio de la CED frente a otras estrategias quimioterapéuticas, aunque la experiencia preliminar es prometedora. En un modelo de rata con glioma F98, la CED de fármacos a base de platino y liposomas aumenta la acumulación de fármaco en el tejido tumoral y prolonga el tiempo medio de supervivencia.^{7,10,16}

También se ha informado que la CED del carboplatino tiene un efecto terapéutico sólido sobre los glioblastomas en un ensayo clínico de fase I. No obstante, la CED provoca un gradiente de presión heterogéneo en el tumor, lo que da como resultado una distribución de fármaco no uniforme y concentraciones de fármaco no homogéneas en el área tratada. Además, dicha terapia registra efectos secundarios tales como: dolor de cabeza, convulsiones, fiebre, náuseas, vómitos, fatiga, eritema e incluso alteraciones de las enzimas hepáticas. Sin embargo, una vez resueltos de cierto modo diversos factores intrínsecos que influyen negativamente en esta práctica, se hace posible afirmar que la CED representa una técnica adecuada para superar la BHE.^{7,10,15}

La ultrasonografía focalizada mediada por microburbujas (FUS) es una nueva estrategia no invasiva para la administración de fármacos dirigidos al tumor cerebral. Con la presión acústica de un transductor, las microburbujas se presionan contra la pared de la célula endotelial y comienzan a vibrar. La vibración induce estrés en la pared de la célula endotelial, lo que resulta en la interrupción temporal y local de la BHE. La combinación de ultrasonido con microburbujas se considera segura, ya que no se ha observado daño neuronal, apoptosis, isquemia o daño vascular a largo plazo durante el tratamiento. La combinación de FUS con quimioterápicos convencionales, anticuerpos,

nanopartículas y terapias basadas en genes permite una variedad de posibilidades. Siendo el perfil farmacocinético es un parámetro importante para el éxito del tratamiento.^{7,10,12}

Para tumores infiltrantes difusos como el glioblastoma multiforme (GBM), FUS representa una técnica prometedora ya que es un método de administración de fármacos no invasivo que puede ser dirigido directamente hacia el tumor. Recientemente, se concluyó el primer estudio clínico de FUS guiado por resonancia magnética para pacientes con GBM. Se observó un aumento de 1,5 a siete veces en la concentración de temozolomida en tejido tumoral con FUS frente a uno al que no se le aplicó la técnica en dos pacientes cuyo tejido pudo analizarse. El tratamiento mediante FUS prolongó la supervivencia libre de progresión en 11 pacientes con GBM que presentaban alteración de la BHE en comparación con 8 pacientes con la BHE intacta. Por lo que recientes investigaciones avalan, la utilización de la FUS con inmunoterapia como herramienta poderosa frente a las neoplasias cerebrales.^{7,10,12}

Desde el punto de vista innovador se ha estado analizando las posibles aplicaciones de la nanotecnología en el tratamiento quimioterapéutico IA de los tumores cerebrales. Y es que, debido a la capacidad de atravesar la BHE, algunas nanopartículas se pueden utilizar para la administración intraarterial de fármacos. Se ha demostrado que la inyección intraarterial de liposomas catiónicos, poliméricos y magnéticos cargados con paclitaxel aumenta la administración del fármaco al tejido tumoral. Además, cuando se combina con la interrupción de BHE inducida por FUS, la inyección de liposomas intraarterial aumenta su deposición en el tejido tumoral de ratas portadoras de tumores C6. Otros parámetros como la forma, la lipofilidad y la densidad del ligando pueden afectar la penetración efectiva de la BBB de las nanopartículas. Se necesita más investigación para optimizar los protocolos de entrega de nanopartículas intraarteriales para aplicaciones futuras.^{7,17}

Infusión Cerebral Intraarterial Supraselectiva (SIACI): Constituyendo la segunda de las estrategias terapéuticas más viables descritas, la SIACI supera en gran medida las contraindicaciones clínicas de la administración intravenosa. En lugar de diseminarse en altas concentraciones a las circulaciones sistémica y pulmonar, este enfoque clínico induce el transporte directo del fármaco

mediado por catéter a través de los vasos que irrigan al tumor y, por lo tanto, genera una alta concentración intravascular del quimioterapéutico, mejorando significativamente la capacidad antitumoral del mismo. Importante destacar que la aplicación de fármacos por esta vía debe basarse en óptimos conocimientos anatómicos pues siempre será más razonable administrar selectivamente el agente en las principales arterias que irrigan el tumor en lugar de infundir en los principales vasos que irrigan el cerebro, como las arterias carótidas o vertebrales. Ya que esto último puede generar complicaciones secundarias por desviación del agente farmacológico hacia arterias comunicantes.

En lo referente a su aplicabilidad, se ha reportado que la quimioterapia carotídea supraoftálmica puede usarse para tratar gliomas malignos con dosis bajas de cisplatino y bis-cloroetilnitrosourea (carmustina; BCNU). En combinación con la radioterapia de haz externo, se informó que la infusión supraoftálmica de fluorouracilo logró tasas de supervivencia medias aceptables en los astrocitomas anaplásicos y glioblastomas. Infusión intraarterial superselectiva de bevacizumab o cetuximab combinado con la apertura de la BHE mediada por manitol ejerce profundos efectos antiproliferativos y estimula la reducción del volumen tumoral. Se demostró que el procedimiento es seguro y eficaz en el tratamiento de los gliomas del tronco encefálico y del ependimoma pediátrico recurrente múltiple, así como de los schwannomas vestibulares.^{7,13,18}

Además, recientemente se demostró que la supervivencia media libre de progresión de los pacientes con glioblastoma recurrente que recibieron una dosis única SIACI de 15 mg/kg de bevacizumab y manitol es comparable o incluso mayor que la de aquellos que recibieron bevacizumab intravenoso cada dos semanas a 10 mg/kg. Los eventos adversos durante los procedimientos invasivos incluyen náuseas, bradicardia, vómitos, dolor de cabeza y complicaciones vasculares como desgarro subintimal asintomático e incluso hernia intracraneal, accidente cerebrovascular y hemorragia cerebral. Por lo tanto, se requiere una amplia experiencia en la intervención endovascular para aplicar la SIACI.^{7,10}

En adición a lo anterior, se ha verificado que la supervivencia media se ha extendido de manera efectiva a 6 meses en pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas con metástasis cerebrales que recibieron quimioterapia SIACI

(tenipósido, ACNU y carboplatino) frente a 4-6 meses de radioterapia cerebral completa estándar.^{18,19} Por lo tanto, y a modo de conclusión, resulta coherente sopesar cuidadosamente los resultados beneficiosos obtenidos frente a los riesgos potenciales descritos y en base a ello, definir la aplicabilidad de dicha estrategia o no. Más estudios sobre el tema se consideran necesarios por parte de los autores.

Infusión intraarterial durante la hipoperfusión cerebral transitoria (IA-TCH)

o la interrupción del flujo (IA-FA): Otra relevante estrategia en estudio busca reducir el flujo sanguíneo para mejorar la concentración del agente quimioterapéutico en región del tumor y la misma ha sido utilizada clínicamente al tratar neoplasias en varios órganos. Sin embargo, las ventajas de reducir el flujo sanguíneo durante las infusiones IA van más allá del mejor control de todo el proceso. Los modelos farmacocinéticos sugieren que la administración de fármacos por vía IA en condiciones de hipoperfusión cerebral promueve el depósito de fármacos en el tumor y los tejidos circundantes, aumenta el tiempo de contacto de los fármacos con las células tumorales y evita la unión no dirigida a proteínas plasmáticas. Los datos experimentales muestran, también, que la reducción transitoria del flujo sanguíneo cerebral puede aumentar la administración de fármacos no liposomales entre 5 y 10 veces e incrementar el aclaramiento sistémico. Siendo importante destacar que para obtener los máximos beneficios de los tratamientos IA, está descrito que la reducción del flujo sanguíneo debe ir en conjunto con la rápida absorción del fármaco por el tejido cerebral y sólo así será visible el impacto de esta terapia.^{7,17,20}

Se ha considerado que varios vasodilatadores como la adenosina, la histamina o el iloprost alteran el flujo sanguíneo cerebral regional tanto en el propio cerebro como en los capilares tumorales. Por lo que, aprovechando esto puede lograr una disminución de la presión arterial media mediante la oclusión carotídea bilateral unido a la inyección intravenosa de adenosina, esmolol y grandes dosis de solución salina fría.⁷ Joshi y cols.^{17,20} en dos artículos publicados, uno en 2014 y otro en 2015, demostraron en animales de experimentación que la administración IA asistidas por TCH de liposomas catiónicos posee un gran valor terapéutico, siendo los mismos un medio valioso para administrar fármacos quimioterapéuticos, radio-sensibilizadores y emisores beta de vida media corta

para el tratamiento de tumores cerebrales malignos. En otras investigaciones publicadas, se estima que la administración de fármaco de interrupción del flujo puede aumentar las concentraciones en el sitio del tumor hasta 10 veces en casos de cáncer de hígado y de mama.

En adición a lo anterior, se ha demostrado en ratas portadoras de glioma que una combinación de disminución del flujo sanguíneo cerebral y apertura de BHE aumenta la concentración del fármaco quimioterapéutico (en este caso, Mitoxantrona) en el tejido del glioma más de 10 veces en comparación con el cerebro contralateral libre de tejido tumoral.¹⁴ También, la TCH ha probado tener capacidad para mejorar la captación de fármacos lipofílicos (por ejemplo: BCNU) en el tejido cerebral de conejos sin causar daño neuronal grave o señales EEG anormales.²¹ Y en el caso de terapias más innovadoras, la TCH es suficiente para potenciar la deposición temprano regional de nanopartículas tales como micelas y liposomas en los tejidos tumorales ²² lo que proporciona un enfoque novedoso para la terapia de tumores intraarteriales dirigida.

Concluyendo, la TCH se ha utilizado ampliamente en procedimientos neuroquirúrgicos para el tratamiento de malformaciones arteriovenosas y aneurismas, pero la distribución del fármaco en los vasos tumorales es compleja y el flujo sanguíneo puede ser variable. Igualmente, la estrategia ha sido validada para modelos animales estandarizados, la respuesta tumoral y el tiempo de supervivencia después de la administración intraarterial del fármaco en humanos aún no ha sido descrita en su totalidad. Por lo que se recomienda continuar investigando dicha aplicabilidad sopesando con los posibles eventos adversos que pueden presentarse.

Utilización de Tecnología Avanzada de Neuroimagen: La neuroimagen y la clasificación del SNC y, específicamente, los tumores cerebrales han evolucionado a partir de una disciplina puramente basada en la anatomía según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (que se basó simplemente en la base de las características histológicas y casi en su totalidad evaluación visual de la biomuestra tumoral) a una que incorpora anomalías morfológicas con alteraciones fisiológicas en la cinética del compartimento extracelular, el metabolismo celular y la hemodinámica. En la actualidad uno de los problemas con la utilización de quimioterapéuticos IA el enfoque pasivo

establecido para determinar la efectividad de la técnica, siendo necesario en el mismo esperar a los resultados clínicos para corroborar el éxito de la terapia, lo que dificulta en gran medida la corrección de parámetros no hay espacio para la corrección ya que no se desarrolla un resultado clínico, en ocasiones incluso, hasta semanas después el procedimiento.¹⁰

Para dar solución a este problema se ha estado potencializando en gran medida la neuroimagenología. Los esfuerzos iniciales se centraron en la coinfusión del terapéutico de elección con un agente de imagen (en particular, el trazador de resonancia magnética gadolinio). Pero el mismo y muchos otros agentes solo posibilitaban la determinación del Volumen de Distribución (V_d) no así la tasa de aclaramiento y otros variados parámetros. Sin embargo, el uso de agentes a base de gadolinio se asocia con un riesgo potencial de depósito cerebral y fibrosis sistémica nefrogénica. Por lo que, dados estos problemas se desarrolló una nueva clase de moléculas que podían predecir con precisión dichos aspectos: los agentes teranósticos, (molécula con propiedades tanto terapéuticas como de imagen). Es importante destacar que los teranósticos se pueden visualizar con más de una modalidad de imagen; por ejemplo, la alta sensibilidad de la tomografía por emisión de positrones (PET) se combina con la resolución espacial de la tomografía computarizada (CT) o la resonancia magnética, obteniendo así imágenes óptimas.^{7,23}

Además, los usos de la imagenología neurológica han evolucionado a la par que la tecnología y el conocimiento con el que se realizan. Pasando de ser utilizada originalmente para detectar la radiactividad de radiofármacos o agentes de contraste con el fin de reflejar su distribución en los tejidos tumorales; a realizarse para guiar la perfusión IA y predecir los posibles efectos terapéuticos resultantes. En la actualidad, la imagenología PET dinámica se ha implementado para determinar la posición del catéter superselectivo mediante inyección intraarterial de BCNU marcada con ^{11}C y para predecir la respuesta clínica comparando la radiactividad con ^{11}C dentro del tumor después de SIACI frente a la infusión intravenosa.^{7,10,12}

Además, el uso de la PET puede distinguir entre la necrosis cerebral después de la quimioterapia o radioterapia intraarterial supraoftálmica (bajo recambio metabólico) y la recurrencia del tumor (alto recambio metabólico) utilizando F-

fluorodesoxiglucosa (F-FDG). El metabolismo de la glucosa también se midió mediante imágenes de PET para evaluar los efectos del tratamiento temprano de la administración intraarterial de ACNU en glioblastomas y astrocitomas. Destacando también, la utilización de la SPECT con Tc-hexametilpropilenaaminaoxima (HMPAO) para evaluar la distribución cerebral después de una infusión carotídea supraoftálmica continua pulsátil rápida o lenta. La principal limitación de SPECT y PET es la resolución espacial relativamente baja de estas modalidades de imagen.^{7,10,12}

En este sentido y debido a su alta resolución y sensibilidad, la resonancia magnética (RM) tiene la capacidad de evaluar con precisión la respuesta terapéutica a los tumores. Por ejemplo, la espectroscopia de resonancia magnética (MRS) se utiliza para revelar cambios de pH intracelular después del tratamiento con BCNU para astrocitomas anaplásicos o glioblastomas con alcalinización en la administración intraarterial y acidificación en la quimioterapia intravenosa. A lo cual se suma que, la RM generalmente determina los cambios en el volumen del tumor midiendo el tamaño de la lesión con contraste. Asimismo, la monitorización por resonancia magnética y el direccionamiento magnético también desempeñan un papel importante para los sistemas de administración de fármacos intraarteriales. Dos ejemplos destacados son: la deposición altamente selectiva de micropartículas magnéticas en tumores cerebrales y la utilización de la RM para evitar eventos isquémicos adversos en el tratamiento clínico del glioblastoma multiforme mediante infusión intraarterial de linfocitos que infiltran el tumor.^{7,10} A modo de conclusión es posible decir que estos enfoques imagenológicos multimodales permiten al investigador y, potencialmente, al médico obtener una imagen más integral e intuitiva que influirá considerablemente en los posibles resultados de la terapia.

Otros Enfoques: En este campo entran numerosas estrategias novedosas que, aunque, aun necesitan de investigaciones más precisas y exhaustivas. Tal es el caso del enfoque basado en la combinación de múltiples agentes terapéuticos. Por ejemplo: la administración intracarotídea de cisplatino combinada con una inyección intravenosa de doxorubicina como tratamiento alternativo para pacientes con meningiomas inoperables; y la administración IA de carboplatino y melfalán combinado con quimioterapia con topotecán intratecal mostró efectos

positivos en un paciente que padecía retinoblastoma extraocular con afectación del SNC. Siendo destacable la necesidad en caso de aplicar estas terapias combinadas de la valoración profunda a todos los factores implícitos en la misma como la sensibilidad a la radio o quimioterapia de los tumores, el área de invasión y las vías metastásicas.^{7,11,17}

Un segundo enfoque sería el uso de nuevos agentes terapéuticos. Por ejemplo: se ha descubierto que la inyección de bromodesoxiuridina (radiosensibilizador anaeróbico) en la arteria carótida externa a través de un catéter aumenta la susceptibilidad de las células de glioma a la radioterapia y aumenta el tiempo de supervivencia de los pacientes tratados. Además, la inyección intracarotídea de TNF humano recombinante y linfoxina produce efectos antitumorales notables en modelos animales portadores de gliomas C6 y T9. Lo que mejora los síntomas neurológicos en pacientes con glioblastoma multiforme o astrocitomas malignos al inducir necrosis por coagulación en el tejido tumoral central y sus arterias de alimentación. Con la misma estrategia, se han desarrollado citotoxinas avanzadas que consisten en IL-13, IL-4 o factor de crecimiento transformante-alfa para atacar glioblastomas que expresan estos receptores. Aunque, en general, no se han aportado datos concluyentes sobre el uso de estos agentes en relación con el tratamiento de tumores cerebrales constituye un campo de avances.^{7,22}

La terapia génica constituye otro tipo de estrategia terapéutica. Se ha descrito que infusión intraarterial de un vector adenoviral que contiene p53 puede retrasar el crecimiento del tejido del glioblastoma Gli36 que lleva un gen p53 mutado sin sentido. Recientemente, se demostró que la infusión intraarterial de un plásmido que codifica una endostatina antiangiogénica prolonga el tiempo de supervivencia en el modelo de gliosarcoma 9L de rata al disminuir la densidad vascular del tumor, la perfusión y la permeabilidad. En comparación con las inyecciones intratumorales o intracerebrales en los ensayos clínicos actuales, la terapia génica intraarterial expande el área de tratamiento y maximiza el efecto terapéutico, pero también plantea requisitos más altos para la eficiencia de la transfección.^{7,10,23}

El cuarto enfoque es la terapia celular que puede beneficiarse de la administración intraarterial. La administración intracarotídea en lugar de

intravenosa de una línea de células T citotóxicas humanas (TALL-104) en el modelo de glioblastoma 9L y un modelo de xenoinjerto metastásico de carcinoma epidermoide mejoró los efectos antitumorales específicos y prolongó significativamente el tiempo de supervivencia. En adición, se ha descrito que la administración intracarotídea pero no sistémica de CT-26 que expresa IL-4 o antígeno de hemaglutinina es eficaz para prevenir el crecimiento de metástasis cerebrales transmitidas por sangre. Además, las células pueden ser buenos "vectores" para su uso en terapia génica intravascular por lo que esto es sólo la base de una posible estrategia basada en uno o en la combinación eficaz de varios de los resultados descritos anteriormente.^{7,14}

Conclusiones:

Concluyendo, las estrategias existentes para promover la precisión de la administración intraarterial de fármacos en la terapia clínica y experimental de tumores cerebrales constituyen un importante paso de avance en este sentido. Posterior a la revisión bibliográfica realizada es un hecho la importancia que cobra este tema y lo avanzado que se encuentran muchas de las estrategias descritas. Lo cual hace posible confirmar la factibilidad de aplicación que posee muchos de estos enfoques si bien no aislados sino basados en la combinación racional de algunos de ellos. Demostrando, además, el prometedor potencial para optimizarse que poseen muchos de los aspectos referentes a los tratamientos actuales para tumores cerebrales, incluida la predicción precisa del tejido tumoral objetivo, la eficacia de la transferencia de fármacos sobre la BHE/BHT y la deposición precisa de los agentes terapéuticos en el tumor. Sin embargo, resulta importante esclarecer que muchas de estas terapias aún están en fase de desarrollo y se han basado en la experimentación con animales de laboratorio o con un reducido número de pacientes, lo cual ensombrece de cierto modo los resultados e incita a continuar investigando en pos de corroborar los resultados en una muestra representativa de la población. Pero, en general, todos los avances descritos constituyen una base excelente para perfeccionar aún más los enfoques intraarteriales para el tratamiento de tumores cerebrales. Siendo la base de esta optimización el enfoque multidisciplinario y multimodal.

Referencias Bibliográficas:

1-Organización Mundial de la Salud (OMS). Datos y cifras sobre el cáncer [Internet]. Geneva: OMS; 2019. [citado 10 Aug 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/cancer/about/facts/es/>

2- Instituto Nacional del Cáncer (NCI). Estadísticas sobre el cáncer. [Internet]. Washington: NIH; 2020. [citado 10 Aug 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/statistics>.

3- Contreras, Luis Enrique. Epidemiología De Tumores Cerebrales. Rev. Med. Clin. Condes [Internet]. 2017 [citado 12 Aug 2023]; 28(3) 332-338. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2017.05.001>

4-Hodelin Maynard EH, Cardona Castillo M, Maynard Bermúdez GI, Maynard Bermúdez RE. Aspectos epidemiológicos, clínicos y quirúrgicos de los tumores cerebrales metastásicos. Rev. inf. cient. [Internet]. 2019 Ago [citado 12 Aug 2023] ; 98(4): 524-539. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-99332019000400524&lng=es.

5- Gómez-Vega JC, Ocampo Navia MI, Feo Lee O. Epidemiología y caracterización general de los tumores cerebrales primarios en el adulto. Univ. Med. [Internet]. 2019 Mar [citado 12 Aug 2023]; 60(1): 47-60. Disponible en: <https://doi.org/10.11144/javeriana.umed60-1.cere>.

6-de Robles P, Fiest KM, Frolkis AD, Pringsheim T, Atta C, St Germaine-Smith C, et al. The worldwide incidence and prevalence of primary brain tumors: a systematic review and meta-analysis. Neurooncology [Internet]. 2019. [citado 12 Aug 2023]; 17(6), 776–783. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/neuonc/nou283>

7-Huang R, Boltze J and Li S. Strategies for Improved Intra-arterial Treatments Targeting Brain Tumors: a Systematic Review. Front. Oncol. [Internet]. 2020 [citado 14 Aug 2023]; 10(1443). Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01443>

8- Ministerio de Salud Pública. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario estadístico, 2019 [Internet]. La Habana: MINSAP; 2020. [citado 14 Aug 2023]; Available from: <http://files.sld.cu/bvscuba/files/2020/05/Anuario-Electr%C3%B3nico-Espa%C3%B1ol-2019-ed-2020.pdf>

9- Shah V, Kochar P. Brain Cancer: Implication to Disease, Therapeutic Strategies and Tumor Targeted Drug Delivery Approaches. *Recent Pat Anticancer Drug Discov.* [Internet]. 2018 [citado 14 Aug 2023]; 13(1):70-85. Disponible en: <https://doi.org/10.2174/1574892812666171129142023>. PMID: 29189177.

10- Tosi U, Marnell CS, Chang R, Cho WC, Ting R, Maachani UB, Souweidane MM. Advances in Molecular Imaging of Locally Delivered Targeted Therapeutics for Central Nervous System Tumors. *Int J Mol Sci.* [Internet]. 2017 Feb 8 [citado 14 Aug 2023];18(2):351. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms18020351>. PMID: 28208698; PMCID: PMC5343886.

11- Ellis JA, Banu M, Hossain SS, Singh-Moon R, Lavine SD, Bruce JN, Joshi S. Reassessing the Role of Intra-Arterial Drug Delivery for Glioblastoma Multiforme Treatment. *J Drug Deliv.* [Internet]. 2015 [citado 14 Aug 2023]; 2015:405735. doi: <https://doi.org/10.1155/2015/405735>. Epub 2015 Dec 30. PMID: 26819758; PMCID: PMC4706947.

12- Haumann R, Videira JC, Kaspers GJL, van Vuurden DG, Hulleman E. Overview of Current Drug Delivery Methods Across the Blood-Brain Barrier for the Treatment of Primary Brain Tumors. *CNS Drugs.* [Internet]. 2020 Nov [citado 14 Aug 2023]; 34 (11): 1121-1131. doi: <https://doi.org/10.1007/s40263-020-00766-w>. PMID: 32965590; PMCID: PMC7658069.

13- Doolittle ND, Muldoon LL, Culp AY, Neuwelt EA. Delivery of chemotherapeutics across the blood-brain barrier: challenges and advances. *Adv Pharmacol.* [Internet]. 2014 [citado 14 Aug 2023]; 71:203-43. doi: <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2014.06.002>. Epub 2014 Aug 22. PMID: 25307218; PMCID: PMC5505259.

14- Ellis JA, Cooke J, Singh-Moon RP, Wang M, Bruce JN, Emala CW, Bigio IJ, Joshi S. Safety, feasibility, and optimization of intra-arterial mitoxantrone delivery to gliomas. *J Neurooncol.* [Internet]. 2019 Dec [citado 14 Aug 2023];130(3):449-454. doi: <https://doi.org/10.1007/s11060-016-2253-3>. Epub 2019 Aug 30. PMID: 27576697.

15-Mitsudo K, Hayashi Y, Minamiyama S, Ohashi N, Iida M, Iwai T, Oguri S, Koizumi T, Kioi M, Hirota M, Koike I, Hata M, Tohnai I. Chemoradiotherapy using retrograde superselective intra-arterial infusion for tongue cancer: Analysis of therapeutic results in 118 cases. *Oral Oncol.* [Internet]. 2018 Apr [citado 17 Aug 2023]; 79:71-77. doi: <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2018.02.002>. Epub 2018 Mar 9. PMID: 29598953.

16-Rodriguez A, Tatter SB, Debinski W. Neurosurgical Techniques for Disruption of the Blood-Brain Barrier for Glioblastoma Treatment. *Pharmaceutics.* [Internet]. 2015 Aug 3 [citado 17 Aug 2023]; 7(3):175-87. doi: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics7030175>. PMID: 26247958; PMCID: PMC4588193.

17-Joshi S, Singh-Moon RP, Wang M, Chaudhuri DB, Holcomb M, Straubinger NL, Bruce JN, Bigio IJ, Straubinger RM. Transient cerebral hypoperfusion assisted intraarterial cationic liposome delivery to brain tissue. *J Neurooncol.* [Internet]. 2018 May [citado 17 Aug 2023]; 118(1):73-82. doi: <https://doi.org/10.1007/s11060-014-1421-6>. Epub 2018 Mar 25. PMID: 24664370; PMCID: PMC4038763.

18-Rong J, Chunhua M, Yuan L, Ning M, Jinduo L, Bin W, Liwei S. Clinical interrogation and application of super-selective intracranial artery infusion chemotherapy for lung cancer patients with brain metastases. *Indian J Cancer.* [Internet]. 2019 Nov [citado 17 Aug 2023]; 52 Suppl 1:e22-5. doi: <https://doi.org/10.4103/0019-509X.168951>. PMID: 26548934.

19-Bernhardt D, Adeberg S, Bozorgmehr F, Opfermann N, Hoerner-Rieber J, König L, Kappes J, Thomas M, Herth F, Heußel CP, Warth A, Debus J, Steins M, Rieken S. Outcome and prognostic factors in patients with brain metastases from small-cell lung cancer treated with whole brain radiotherapy. *J Neurooncol.* [Internet]. 2019 Aug [citado 17 Aug 2023]; 134(1):205-212. doi:

<https://doi.org/10.1007/s11060-017-2510-0>. Epub 2019 May 30. PMID: 28560661.

20-Joshi S, Singh-Moon RP, Ellis JA, Chaudhuri DB, Wang M, Reif R, Bruce JN, Bigio IJ, Straubinger RM. Cerebral hypoperfusion-assisted intra-arterial deposition of liposomes in normal and glioma-bearing rats. *Neurosurgery*. [Internet]. 2015 Jan [citado 17 Aug 2023]; 76(1):92-100. doi: <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000000552>. PMID: 25525695; PMCID: PMC4273869.

21- Joshi S, Wang M, Etu JJ, Suckow RF, Cooper TB, Feinmark SJ, Bruce JN, Fine RL. Transient cerebral hypoperfusion enhances intraarterial carmustine deposition into brain tissue. *J Neurooncol*. [Internet]. 2008 Jan [citado 17 Aug 2023]; 86(2):123-32. doi: <https://doi.org/10.1007/s11060-007-9450-z>. Epub 2007 Jul 17. PMID: 17634743.

22-Joshi S, Cooke JR, Chan DK, Ellis JA, Hossain SS, Singh-Moon RP, Wang M, Bigio IJ, Bruce JN, Straubinger RM. Liposome size and charge optimization for intraarterial delivery to gliomas. *Drug Deliv Transl Res*. [Internet]. 2019 Jun [citado 17 Aug 2023]; 6(3):225-33. doi: <https://doi.org/10.1007/s13346-016-0294-y>. PMID: 27091339; PMCID: PMC5508862.

23- Ghalamfarsa G, Hojjat-Farsangi M, Mohammadnia-Afrouzi M, Anvari E, Farhadi S, Yousefi M, Jadidi-Niaragh F. Application of nanomedicine for crossing the blood-brain barrier: Theranostic opportunities in multiple sclerosis. *J Immunotoxicol*. [Internet]. 2019 Sep [citado 17 Aug 2023]; 13(5):603-19. doi: <https://doi.org/10.3109/1547691X.2016.1159264>. Epub 2019 Jul 14. PMID: 27416019.