

11277 /  
2 ej.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
UNIDAD DE POSGRADO  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
HOSPITAL DE PEDIATRIA  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

QUIMIOTERAPIA POSTOPERATORIA CON  
IFOSFAMIDA-CARBOPLATINO-ETOPOSIDO (ICE) EN  
EL TRATAMIENTO DE PACIENTES PEDIATRICOS  
CON ASTROCITOMA ANAPLASICO O  
GLIOBLASTOMA MULTIFORME. ESTUDIO FASE II.

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
**MAESTRIA EN MEDICINA**  
P R E S E N T A  
ANA CAROLINA SEPULVEDA VILDOSOLA



MEXICO, D. F.

JUNIO DE 1997

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
HOSPITAL DE PEDIATRIA  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**QUIMIOTERAPIA POSTOPERATORIA CON IFOSFAMIDA-CARBOPLATINO-ETOPOSIDO  
(ICE) EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES PEDIATRICOS CON ASTROCIDOMA  
ANAPLASICO O GLIOBLASTOMA MULTIFORME. ESTUDIO FASE II.**

**TESISTA:**

**Dra. Ana Carolina Sepúlveda Vildósola**

**TUTORES:**

**Dra. María del Carmen Martínez**

**Dr. J. Enrique López Aguilar**

**COLABORADOR:**

**Dr. Isidro Hernández Contreras**

A la memoria de mi madre

A Enrique, gracias por sus enseñanzas, su amor, confianza y apoyo siempre.

A Suzi, Enriquito, Ana Cecilia y el bebé que viene, que sigamos siendo siempre una familia muy unida.

A mi padre, gracias por su ejemplo. A Elsa, Rafa y Elsita por su ayuda incondicional.

A mis hermanos Adriana, Fernando y José, en quienes siempre he encontrado a tres grandes amigos.

A Raúl, Rolando, Jessica, Isaac, Alberto, Sonia, Edgar, Juan Manuel, David Isaac, Luis, Aurora y a sus padres por su confianza.

## INDICE

RESUMEN	3
ANTECEDENTES	5
PROBLEMA	8
OBJETIVO	9
HIPOTESIS	10
MATERIAL Y METODO	11
RESULTADOS	17
DISCUSION	19
BIBLIOGRAFIA	22
ANEXOS	25

**QUIMIOTERAPIA POSTOPERATORIA CON IFOSFAMIDA-CARBOPLATINO-ETOPOSIDO (ICE) EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES PEDIATRICOS CON ASTROCITOMA ANAPLASICO O GLIOBLASTOMA MULTIFORME. ESTUDIO FASE II.**

**INTRODUCCION:** Los tumores del sistema nervioso central (SNC) ocupan el segundo lugar como padecimiento oncológico en pediatría. Los astrocitomas representan el 35% de los tumores del SNC. El manejo convencional con cirugía-radioterapia-quimioterapia con nitrosureas resulta en una sobrevida a un año del 26%. La quimioterapia (Qt) neoadyuvante ha mostrado buenos resultados en otro tipo de tumores. La quimioterapia con ICE permite un sinergismo entre los medicamentos así como radiosensibilizar al tumor.

**OBJETIVO:** Evaluar la eficacia, seguridad y sobrevida con tratamiento postoperatorio con ICE en pacientes con AA o GM.

**MATERIAL Y METODO:** Estudio fase II. Se evaluaron 11 niños con diagnóstico de AA o GM vírgenes a tratamiento. Se realizó resonancia magnética (IRM) para evaluar tumor residual y exámenes de laboratorio (Bhc, creatinina) y se administró ICE cada 3 semanas por 4 cursos. Se tomaron IRM de control posterior al 2o y 4o. cursos de Qt y se repitieron los exámenes de laboratorio previo a cada curso de Qt para evaluar toxicidad hematológica y renal. Posteriormente todos los pacientes recibieron radioterapia hiperfraccionada y se tomó IRM posterior a su terminación.

**ANÁLISIS ESTADÍSTICO:** Se evaluó la reducción tumoral y cambios en las cifras de hemoglobina (Hb), neutrófilos absolutos (NA), plaquetas y creatinina mediante prueba de Wilcoxon, además de evaluar toxicidad según los criterios de Miller y col. Se calculó sobrevida a 24 meses.

**RESULTADOS:** Ocho pacientes tuvieron AA. Se encontraron 7 tumores supratentoriales, 2 infratentoriales y 2 de tallo. Existió una disminución significativa en el volumen tumoral posterior a 2 (55%) y 4 cursos (66%) de Qt. Después de Rt el tumor desapareció en 70% de los pacientes. Los tumores supratentoriales e infratentoriales tuvieron buena respuesta al tratamiento. Los tumores de tallo tuvieron una disminución inicial a 2 cursos y un incremento en el tamaño posteriormente. Los AA redujeron 62% a 2 cursos, 75% a 4 cursos y 85% posterior a Rt. Los GM disminuyeron 24%, 24.8% y 27% respectivamente. La sobrevida global a 24 meses fué de 66%. Los AA tuvieron una sobrevida a 24 meses de 68% y los GM 66% a 18 meses. Se encontró una sobrevida a 24 meses de 100% para los tumores infratentoriales, 66% para los supratentoriales y 0% a 11 meses para los del tallo. No se encontró toxicidad significativa durante los 40 cursos de Qt con respecto a Hb, plaquetas y creatinina. Los NA tuvieron una disminución significativa, sin que ningún paciente presentara episodios de neutropenia y fiebre. Hasta el momento 3 pacientes han fallecido por progresión tumoral, dos con respuesta parcial a Qt y progresión tumoral durante Rt y uno con falla de respuesta a Qt. Seis pacientes tuvieron respuesta completa después de 4 cursos de Qt. Un paciente tuvo respuesta parcial a la Qt, con respuesta completa posterior a Rt. Estos siete pacientes se encuentran en seguimiento.

**CONCLUSIONES:** La Qt con ICE disminuye la masa tumoral y mejora la sobrevida de pacientes con AA y GM, con mínima toxicidad. Los tumores de tallo y GM tuvieron poca respuesta al tratamiento.

**POSTOPERATORY CHEMOTHERAPY WITH IFOSFAMIDE-CARBOPLATIN-ETOPOSIDE (ICE) FOR THE TREATMENT OF PEDIATRIC PATIENTS WITH ANAPLASIC ASTROCYTOMA (AA) OR MULTIFORM GLIOBLASTOMA (GM), PHASE II STUDY.**

**BACKGROUND.** Central nervous system (CNS) tumors are the second most common pediatric tumor. Astrocytomas represent 35% of all the CNS tumors. Traditional treatment consisting in surgery-radiotherapy-chemotherapy with nitrosureas has resulted in a survival rate of 26% at one year. Neoadjuvant chemotherapy has proven good results in the treatment of other solid tumors. Chemotherapy with ICE permits a synergism between the different drugs and sensitizes the tumor to radiotherapy.

**OBJECTIVE:** Evaluate the efficacy, security and survival rate of postoperative chemotherapy with ICE in pediatric patients with AA or GM.

**METHOD.** Phase II study. We evaluated 11 children with AA or GM that had received no prior treatment. A magnetic resonance (MRI) study of the tumor was made after surgery to evaluate residual tumor and laboratory analysis (hemogram and creatinine). Chemotherapy with ICE was given every 3 weeks for 4 courses. MRI studies were repeated after 2 and 4 courses and laboratory analysis were done before each course to evaluate toxicity. Every patient then received hyperfractionated radiotherapy and a final MRI was done at the end of it.

**STATISTICAL ANALYSIS:** Tumor reduction and hematological and renal toxicity were evaluated by Wilcoxon test. We calculated survival rate at 24 months. Toxicity was also evaluated according to Miller Criteria.

**RESULTS:** Eight patients had AA. Seven patients had a supratentorial tumor, 2 had infratentorial and 2 had brain stem tumor. There was a significant reduction in the tumor bulky after 2 (55%) and 4 (68%) courses. After radiotherapy the tumor disappeared in 70% of the patients. Supratentorial and infratentorial tumors had a good response to chemotherapy. Brain stem tumors had an initial response after 2 courses and then increased in size. AA reduced 62% after the second course, 75% at 4 courses and 85% after radiotherapy. MG reduced 24%, 24.8% and 27% respectively. Overall and free survival at 24 months was 66%. AA had a survival rate of 68% at 24 months and GM 66% at 18 months. The survival rate at 24 months was 100% for infratentorial and 66% for supratentorial and 0% at 11 months for brain stem tumors. There was no significant toxicity after 40 courses with respect to hemoglobin, platelets and creatinine. There was a significant reduction in absolute neutrophils but no patient had an episode of neutropenia and fever. Up to this moment 3 patients have died secondary to tumoral progression: 2 had partial response to chemotherapy and progression during radiotherapy and one patient had no response to chemotherapy. Six patients had a complete response after 4 courses of chemotherapy and lead a normal life. One patient had a partial response to chemotherapy with a complete response after radiotherapy. These 7 patients are considered cured at this moment and continue in follow up.

**CONCLUSION:** Postoperative chemotherapy with ICE reduces the tumor bulky and increases the survival rate of pediatric patients with AA or MG with minimal toxicity. Brain stem tumors and MG had a poor response to treatment.

## ANTECEDENTES

Los tumores del sistema nervioso central ocupan el segundo lugar en frecuencia después de las leucemias como padecimiento hemato-oncológico en el paciente pediátrico. En Estados Unidos se calcula que cada año ocurren 1500 a 2000 nuevos casos y esta incidencia parece haberse incrementado en los últimos años (1). La mortalidad por estas neoplasias es elevada a pesar de grandes avances en el diagnóstico y tratamiento.

Existen 2 picos de mayor incidencia: en la primera década de la vida con ligera predominancia en el sexo masculino (1.1:1), y otro en la 3a-4a década de la vida (2). Aproximadamente 50% de los tumores cerebrales que se desarrollan en los niños mayores de 1 año son infratentoriales, entre los que se encuentran con mayor frecuencia los de bajo grado de malignidad(1). Los astrocitomas supratentoriales constituyen el 35% de los tumores del SNC, siendo dos tercera partes de ellos de alto grado de malignidad. Desde un punto de vista histopatológico, los tumores del SNC más frecuentes son de origen glial, entre los que se encuentran el astrocitoma pilocítico y anaplásico, ependimomas y glioblastomas (3,4).

Existen diversas clasificaciones para tumores del SNC, siendo las más comúnmente utilizadas las de Kernohan (basada en el concepto de que los tumores son progresivamente más anaplásicos) y la de la Clínica St-Anne Mayo, que distingue 3 categorías: astrocitoma, astrocitoma anaplásico y glioblastoma multiforme(5).

Los astrocitomas de bajo grado de malignidad o bien diferenciados, con frecuencia de 75% de todos los tumores del SNC, tienen un curso clínico benigno y tienden a permanecer infiltrantes en forma local sin diseminación por el neuroeje. Generalmente se encuentran en la región diencefálica y ventricular e incluyen tumores de tipo pilocítico. Los astrocitomas anaplásicos y glioblastomas multiformes (grado III y IV o de alto grado de malignidad) ocurren en 25% de los casos de neoplasias supratentoriales. Ambos son tumores con mitosis frecuentes y pleomorfismo celular con áreas de hemorragia y necrosis. Estos tumores agresivos invaden localmente y tienen diseminación extraneural a hígado, músculo, hueso y otros sitios.

Las manifestaciones clínicas de los tumores intracraneales son vagas, e incluyen crisis convulsivas y datos de hipertensión endocraneana., particularmente en casos de tumores de la fosa posterior y supraselar ya que existe obstrucción a la circulación del líquido cefalorraquídeo (LCR) con hidrocefalia secundaria. En tumores de la fosa posterior puede encontrarse también

ataxia y nistagmus, mientras que los del tallo cerebral manifiestan alteraciones del equilibrio y alteraciones de pares craneales(1,3).

La evaluación diagnóstica incluye exploración neurológica completa, tomografía computada (TAC) y/o resonancia magnética con o sin medio de contraste. La resonancia magnética (RM) se considera el estándar de oro para la medición de estos tumores dada su alta resolución y frecuentemente se realiza en la primera semana postoperatoria para evaluar en forma objetiva el tumor residual, así como para determinar la progresión o disminución tumoral durante el tratamiento (6). Una vez que se diagnostica un tumor maligno deben realizarse estudios de imagen cada 3 meses por un año, cada 6 meses por 5 años y en forma periódica posteriormente.

En general, el tratamiento inicial es la cirugía para hacer el diagnóstico histológico y disminuir el volumen tumoral, intentando reseca el mayor volumen tumoral posible, lo cual tiene valor pronóstico (7). Actualmente es posible realizar biopsia estereotáxica por TAC o RM para tumores cerebrales de difícil acceso quirúrgico con el fin de realizar estudio histopatológico para decidir el tratamiento. Tradicionalmente se continúa con radioterapia y por último quimioterapia a base de BCNU (120 mg-m<sup>2</sup>sc-d), vincristina (2 mg-m<sup>2</sup>sc-d) y procarbazona (100 mg-m<sup>2</sup>sc-d por 14 días), cada 6 semanas (8), aunque diversos estudios han demostrado la alta quimio y radioresistencia de los astrocitomas anaplásicos y especialmente de los glioblastomas multiformes (9). La radioterapia es útil en casos en que el tumor puede diseminarse en el neuroaxis o para tumores que invaden localmente como el glioblastoma. Se administra un total de 5000 a 6000 cGy en dosis fraccionadas en forma diaria de 180-200 cGy. El uso de radioterapia hiperfraccionada (100-120 cGy dos veces al día) se basa en la teoría de que las células normales son más capaces de repararse ante daño subletal que las tumorales entre cada dosis y que la administración diaria de radiación aumenta la probabilidad de irradiar las células tumorales en una porción radiosensible del ciclo celular. En la actualidad es frecuente dar radioterapia después de quimioterapia en forma postoperatoria (9).

Sin embargo, la supervivencia de estos pacientes continúa siendo muy pobre, por lo que se han realizado múltiples intentos de tratamiento para estos tumores que incluyen la braquiterapia (implantes radiactivos intracraneales) e hipertermia, así como inmunoterapia, con resultados poco alentadores (10,11).

En la actualidad se han propuesto esquemas de manejo que contemplan quimioterapia posterior a la cirugía para disminuir la carga tumoral, las micrometástasis, disminuir los isocampos para radioterapia, radiosensibilizar al tumor y poder diferir la radioterapia al SNC

hasta una mayor maduración cerebral en niños menores de 3 años. La quimioterapia preradioterapia, conocida como quimioterapia neoadyuvante, ha aumentado la supervivencia de los pacientes con meduloblastomas de alto grado de malignidad (12-14) ya que se facilita el paso de los medicamentos al tumor antes de que ocurran cambios vasculares por radioterapia (1), tolerando tratamientos más intensivos. El uso de factores hematopoyéticos ha permitido la intensificación al reducir la mielosupresión.

La quimioterapia ha tenido un impacto limitado en la supervivencia de los pacientes con este tipo de tumores, aunque se han logrado algunos avances con esquemas con nitrosureas. En un estudio realizado por el grupo de estudio de cáncer en niños, los pacientes que recibieron quimioterapia con limustina, vincristina y prednisona además de radioterapia tuvieron supervivencia de 46% a 5 años comparada con 18% para los pacientes tratados únicamente con radioterapia(8). Otros agentes que han demostrado más recientemente actividad antitumoral en estudios de fase I y II para estos tumores son el cisplatino, el carboplatino, el teniposido, la hidroxiurea y la procarbazona( 8 ).

Recientemente se han reportado estudios de fase II que han evaluado la respuesta de otros tumores cerebrales al manejo con cisplatino y etopósido con una respuesta completa hasta en 60% de los pacientes con meduloblastomas de alto riesgo (12-14), sin encontrar efectos tóxicos importantes. Otros estudios de fase II evalúan el uso del esquema con ifosfamida-carboplatino-etopósido para tumores sólidos en pediatría, encontrando respuestas favorables en 60% de los pacientes, reportándose únicamente mielotoxicidad leve (15) . La combinación de estos tres medicamentos ha mostrado un efecto sinérgico dada su alta difusión a través de la barrera hematoencefálica, su afinidad por el tejido cerebral y su liposolubilidad, además del ya descrito efecto radiosensibilizador de los complejos de coordinación del platino in vitro. Estos estudios han mostrado resultados alentadores en cuanto a supervivencia libre de enfermedad y tiempo de progresión de la enfermedad (14, 16-20), sin embargo, incluyen a muy pocos pacientes con astrocitoma anaplásico o glioblastoma multiforme.

El pronóstico de los niños con astrocitomas anaplásicos o glioblastomas multiformes es muy pobre debido a las múltiples secuelas del tumor y su tratamiento (21). La supervivencia promedio es de 40-52 semanas para el astrocitoma anaplásico y de 10 semanas para el glioblastoma multiforme (22,23). En el Hospital de Pediatría del CMN SXXI la supervivencia encontrada en estos pacientes es de 26% a 1 año (24) , probablemente debido a que el diagnóstico se realiza en forma más tardía que en países industrializados.

### **JUSTIFICACION**

La sobrevida global de los pacientes con astrocitoma anaplásico o glioblastoma multiforme obtenida con el manejo de quimioterapia convencional con nitrosureas ha sido mala (26% a 1 año), por lo cual es necesario intentar nuevos protocolos de manejo.

### **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿ El tratamiento postoperatorio con ifosfamida-carboplatino-etopósido (ICE) puede disminuir la carga tumoral con poca toxicidad, así como mejorar la sobrevida a un año de los pacientes con astrocitoma anaplásico o glioblastoma multiforme?

## **OBJETIVOS**

### **GENERAL:**

Evaluar la eficacia, seguridad y sobrevida con el tratamiento postoperatorio con ICE en niños con astrocitoma anaplásico o glioblastoma multiforme.

### **ESPECIFICOS:**

1. Evaluar la reducción en la masa tumoral durante el tratamiento postoperatorio con ICE en niños con astrocitoma anaplásico o glioblastoma multiforme.
2. Identificar la sobrevida a 24 meses de niños con astrocitoma anaplásico o glioblastoma multiforme con el tratamiento postoperatorio con ICE .
3. Determinar el grado de toxicidad hematológica y renal producida por el tratamiento con ICE.

## HIPOTESIS

1. El 60% de los pacientes tratados en forma postoperatoria con ICE tendrán una disminución del 50% o más de la masa tumoral posterior a cuatro cursos de quimioterapia.
2. La supervivencia de los pacientes con astrocitoma anaplásico o glioblastoma multiforme tratados con ICE será de 76% a 24 meses
3. El tratamiento postoperatorio con ICE producirá efectos adversos hematológicos graves en menos del 20% de los casos y renales graves en menos de 5% de los pacientes.

## MATERIAL Y METODOS

El presente estudio se realizó en el Hospital de Pediatría del CMN SXXI, IMSS, México D.F., durante el periodo comprendido entre diciembre de 1994 y mayo de 1997.

**TIPO DE ESTUDIO:** Estudio fase II. Evaluación de respuesta a tratamiento.

Los estudios de fase I en oncología consisten en determinar la farmacocinética de los medicamentos, encontrando las dosis más efectivas y con menor toxicidad posibles y están basados en estudios de toxicología en animales.

El objetivo de los estudios de fase II propuestos por Gehan en 1961 es estudiar el efecto de una esquema de quimioterapia sobre un tumor específico para determinar si esa estrategia de tratamiento es lo suficientemente atractiva para merecer mayor estudio. La actividad generalmente se evalúa por respuesta tumoral, e incluyen a un número pequeño de pacientes. Consisten en dos etapas, en donde el número total de la muestra depende de la diferencia estimada de la respuesta. El propósito de estos estudios es la terminación temprana de las actividades si los resultados no resultan de la forma esperada. Los estudios de fase III comparan la eficacia de un tratamiento experimental con el de uno estandar o control y requieren aleatorización de los pacientes para uno u otro tratamientos (25).

### DISEÑO DE LA MUESTRA:

**A) UNIVERSO:** El Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional es un centro hospitalario de tercer nivel que atiende pacientes derechohabientes de la zona sur del Distrito Federal así como de los estados de Chiapas, Guerrero, Morelos y Queretaro.

**B) MUESTRA:** Se incluyeron a todos los pacientes consecutivos que ingresaron al Hospital de Pediatría al servicio de oncología con el diagnóstico de astrocitoma anaplásico o glioblastoma multiforme. Se realizó un estudio piloto de 3 pacientes para el cálculo del tamaño de muestra, encontrando una reducción en el volumen tumoral de aproximadamente 50% posterior a 4 cursos de Qt, por lo que el tamaño de la muestra es de 11 pacientes (26).

**C) CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

1. Pacientes de cualquier sexo menores de 16 años de edad.
2. Pacientes con diagnóstico histopatológico de astrociloma anaplásico o glioblastoma multiforme establecido por el servicio de Patología del Hospital.
3. Pacientes con resección quirúrgica parcial del tumor.

**D) CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN:**

1. Pacientes que hubieran recibido otros tipos de quimioterapia previa.
2. Pacientes que hubieran recibido tratamiento con radioterapia previa.
3. Pacientes con resección quirúrgica completa de la tumoración.

**E) CRITERIOS DE EXCLUSION:**

1. Pacientes que fallecieron por otras causas distintas a la neoplasia o a efectos adversos de la quimioterapia, o que abandonen tratamiento antes de la evaluación de respuesta al mismo.

**DEFINICION DE VARIABLES**

**1) VARIABLE INDEPENDIENTE:**

- a) Quimioterapia con ICE: que incluyó 4 ciclos a base de ifosfamida (2 gr/m<sup>2</sup>sc) y etopósido(100 mg/m<sup>2</sup>sc) durante los primeros 3 días de quimioterapia, además de carboplatino (400 mg/m<sup>2</sup>sc) el primer día del tratamiento, con espacio de 4 semanas entre ellos. (Variable nominal, resultado dicotómico: si-no)

## 2) VARIABLES DEPENDIENTES:

a) RESPUESTA AL TRATAMIENTO (eficacia): Fué evaluada de acuerdo a la variación de la masa tumoral residual posoperatoria durante los cuatro cursos de tratamiento, medida por IRM y/o TAC de craneo. Se evaluó también la respuesta global al tratamiento de cirugía-QT-Rt al final del tratamiento. (Variable cuantitativa continua, medición en centímetros cuadrados).

### b) SEGURIDAD:

- toxicidad hematológica: Se evaluó mediante la comparación de las determinaciones basal y final de cada paciente de biometría hemática, plaquetas y química sanguínea. (Variable cuantitativa continua) y se determinó el número de episodios en forma global en que existió anemia severa (Hb menor de 7 gm/dl), neutropenia severa (menos de 500 neutrófilos absolutos) y/o trombocitopenia menor de 100,000. Se considera toxicidad aceptable cuando estos eventos se presentan hasta en 20% de los pacientes.

- toxicidad renal: Se evaluó mediante la determinación de creatinina basal, comparando la cifra inicial con la final o cuando existió un incremento en la cifra de creatinina mayor del 50 % con respecto al valor inicial. (Variable cuantitativa continua). Se considera toxicidad aceptable cuando se presenta hasta en 5% de los pacientes.

#### **DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO:**

Posterior a la obtención de consentimiento informado por los padres a todos los pacientes se les realizaron historia clínica completa, exploración física y exámenes de laboratorio para evaluar la función medular y renal, así como estudios de imagen (IRM) para determinar el volumen tumoral basal residual.

#### **QUIMIOTERAPIA (2):**

Los medicamentos que fueron utilizados en el presente estudio incluyeron agentes alquilantes y derivados de alcaloides de las plantas.

**AGENTES ALQUILANTES:** estos medicamentos ejercen su acción mediante unión covalente del grupo alquil a macromoléculas celulares, provocando daño por rompimiento en el templete de DNA, con inhibición de la síntesis de proteínas. Los agentes bifuncionales tienen dos grupos alquilantes, provocando daño por rompimiento a nivel del DNA-DNA y DNA-proteínas. Su aclaramiento es a base de hidrólisis e inactivación enzimática. Se dividen en hidrosolubles (melfalan, cisplatino, etc) y liposolubles (nitrosureas, procarbazona). Se han descrito varios mecanismos de resistencia a estos fármacos, entre los que se encuentran disminución de la captación del medicamento o transporte celular, aumento en los compuestos tiol intracelulares que detoxifican a los agentes activos, aumento del catabolismo enzimático y aumento en la capacidad para reparar el DNA por alquilación.

1. **IFOSFAMIDA:** pertenece al grupo de las oxazafosforinas. Se trata de una prodroga que requiere biotransformación hepática. Es bifuncional y se elimina por transformación hepática, con eliminación de los metabolitos por orina. Su toxicidad consiste en mielosupresión, náusea, vómito, alopecia y cistitis hemorrágica (20-40%). Los efectos neurológicos se presentan en 20% de los casos, encontrando somnolencia, desorientación y letargia transitorias. Otros efectos raros son alucinaciones, crisis convulsivas y cardiotoxicidad.

2. **CARBOPLATINO (CBDCA)** es un complejo de coordinación de metales pesados, que actúa por platinación del DNA, mecanismo análogo a la alquilación. Los intermediarios se unen covalentemente al DNA provocando rompimientos del DNA. Han demostrado actividad antitumoral en neoplasias del SNC y tumores germinales, entre otros. Conservan las propiedades antitumorales del cisplatino, con menor oto y nefrotoxicidad. Se excreta por orina. Es frecuente encontrar náusea y vómito en forma inmediatas, así como mielosupresión moderada a 3 semanas de su aplicación. Se ha demostrado sinergia con radioterapia y etopósido.

## EPIPODOFILOTOXINAS

1. ETOPOSIDO (VP 16) son derivados glicosídicos de la podofilotoxina. Se trata de un agente antimicótico que se une a la tubulina y ejerce su efecto antitumoral por interacción con el DNA y topoisomerasa tipo II, provocando rompimientos de DNA de cadena simple y doble. Se ha demostrado actividad contra tumores del SNC, germinales, sarcoma de Ewing, entre otros. Su actividad es dosis y esquema-dependiente. Tiene 30-40% de aclaramiento renal y 10% de eliminación biliar Su toxicidad consiste principalmente en mielosupresión, alopecia, náuseas, vómito, flebitis, neuropatía periférica leve, mucositis.

En los primeros 15 días posteriores a la cirugía se inició quimioterapia con ifosfamida a 2 g/m<sup>2</sup>sc/día y etopósido a 100 mg/m<sup>2</sup>sc/día durante los primeros 3 días de cada curso, además de carboplatino a 400 mg/m<sup>2</sup>sc el primer día del tratamiento. Este esquema se administró cada tres semanas hasta completar cuatro cursos de quimioterapia. Todos los pacientes recibieron hiperhidratación, antieméticos y protectores vesicales durante cada curso.

Previo a cada curso se realizaron estudios de laboratorio para determinar el grado de toxicidad hematológica y renal que incluyeron Biometría hemática completa y química sanguínea, además de repetición de estudios de imagen posterior al 2o. y 4o. cursos de QT para evaluar la respuesta al tratamiento.

Al completar los cuatro cursos de quimioterapia todos los pacientes recibieron radioterapia hiperfraccionada a las dosis convencionalmente establecidas (dosis total 5400 cGy), posterior a lo cual se tomó nueva IRM para evaluar volumen tumoral final.

Se inició vigilancia por la consulta externa de Oncología para determinar sobrevida.

Se consideró respuesta completa a tratamiento a una reducción del 100% de la masa tumoral inicial; respuesta parcial de 50 a 99%, falta de respuesta cuando la reducción fué de 0 a 49% y enfermedad progresiva cuando existió incremento en el volumen tumoral.

#### **ANALISIS ESTADISTICO:**

Para el análisis de toxicidad y reducción tumoral se realizó análisis de frecuencias y comparación de 2 promedios apareados a través de la suma de rangos de Wilcoxon y de acuerdo a los criterios de toxicidad oncológica de Miller (27). Se calcularon curvas de tendencia de reducción tumoral global, por histología y por localización, así como curvas de sobrevida global, por localización e histología de acuerdo al método actuarial (28).

#### **ASPECTOS ETICOS**

El presente es un estudio con pacientes cuya sobrevida con el manejo convencional es muy pobre, por lo que todo intento por mejorar la sobrevida debe llevarse a cabo. Los agentes quimioterapéuticos utilizados son de uso en otro tipo de neoplasias, sin reportarse efectos tóxicos graves. Se solicitó al padre o tutor autorización por escrito mediante carta de consentimiento informado. El protocolo fué aprobado por el comité de ética del hospital.

## RESULTADOS

### DESCRIPCION GENERAL DE LOS PACIENTES: (tabla 1)

Se incluyeron 11 pacientes con edades entre los 4 y 14 años, con promedio de 10.4 años al momento del diagnóstico. Se encontró una relación masculino-femenino de 2.3 : 1. Un paciente abandonó el tratamiento después de 2 cursos de quimioterapia y antes de la evaluación de la respuesta a tratamiento por lo que fué excluido del estudio.

En cuanto a la localización se encontraron 6 tumores a nivel supratentorial (60%), dos infratentoriales (20%) y dos en tallo cerebral (20%). Siete pacientes tuvieron diagnóstico de astrocitoma anaplásico (70%) y tres de glioblastoma multiforme. El tiempo promedio de evolución al momento del diagnóstico fué de 8 semanas (rango de 3 a 12 semanas)

### RESPUESTA TUMORAL AL TRATAMIENTO: (tabla 2)

El promedio del volúmen tumoral inicial de todos los pacientes fué de 14.9 cm<sup>2</sup>, con una disminución significativa posterior a 2 cursos de quimioterapia (promedio volúmen tumoral 6.6 cm<sup>2</sup>) ( $p = 0.01$ ), lo que corresponde a una reducción del 55% de la carga tumoral inicial. Después de 4 cursos el promedio del volúmen tumoral fué de 4.9 cm<sup>2</sup> ( $p = 0.006$ ), con una disminución del 66% del volúmen inicial (Fig 1). Al completar radioterapia el tumor desapareció por completo en 70% de los pacientes ( $p = 0.01$ ).

De acuerdo al sitio de localización, la reducción de la carga tumoral para los tumores supratentoriales fué de 66% a los 2 cursos, 80% a los 4 cursos y 92% posterior a radioterapia ( $p = 0.02$ ); para los tumores infratentoriales fué de 17%, 100% y 100% ( $p = 0.17$ ) respectivamente. Los pacientes con tumores del tallo tuvieron una respuesta inicial de 36% después de 2 cursos, con progresión posterior del tumor a los 4 cursos y después de radioterapia ( $p = 0.65$ )(Fig. 2).

De acuerdo a la histología, los pacientes con astrocitomas anaplásicos tuvieron una reducción en la carga tumoral de 62% a los 2 cursos, 75% a los 4 cursos y 81.5% al terminar radioterapia ( $p = 0.02$ ). Los pacientes con glioblastoma multiforme tuvieron una reducción de 24, 24.8 y 27% ( $p = 0.28$ )respectivamente (Fig. 3).

#### **SOBREVIDA:**

La sobrevida global y libre de enfermedad a 24 meses es de 66% (IC 95% 59 a 73%) (Fig. 4). De acuerdo a la histología, la sobrevida de pacientes con astrocitoma anaplásico a 24 meses es de 68% y para glioblastoma multiforme es de 66% a 18 meses (Fig. 5).

De acuerdo al sitio de localización, se encontró una sobrevida de 100% a 24 meses para pacientes con tumores infratentoriales, 66% a 24 meses para pacientes con tumores supratentoriales y 0% a 11 meses para pacientes con tumores del tallo cerebral (Fig. 6).

#### **TOXICIDAD: (tabla 3)**

Se evaluaron 40 cursos de quimioterapia, encontrando mínima toxicidad. Los valores de hemoglobina se encontraron en cifras normales en 97% de los cursos y solamente se requirió hemotransfusión en un caso. No hubo diferencias significativas entre la mediana basal y final de hemoglobina ( $p = 0.06$ ). Se encontró neutropenia grado 3 en 4 de 40 cursos (10%), sin que se presentaran episodios de neutropenia con fiebre que requirieran hospitalización, aunque hubo una reducción significativa en los valores iniciales y finales de neutrófilos ( $p = 0.05$ ). No se encontró toxicidad en las cifras de plaquetas y creatinina durante los 40 cursos y no hubo diferencias significativas entre las medianas basales y finales ( $p = 0.57$  y  $0.26$  respectivamente).

#### **EVOLUCION:**

Hasta el momento 3 pacientes han fallecido: un paciente con tumor supratentorial que tuvo respuesta parcial (RP) a los 4 cursos de quimioterapia (reducción del volumen tumoral del 80%) falleció a los 8 meses del diagnóstico por progresión tumoral durante radioterapia. Otro paciente con tumor en tallo cerebral quien tuvo falta de respuesta (FR) a los 4 cursos (reducción del 46% del volumen inicial) falleció a los 11 meses del diagnóstico con una mejoría en la calidad de vida (a referir de los padres). El otro paciente con tumor en tallo cerebral no tuvo respuesta a la quimioterapia y falleció a los 5 meses del diagnóstico, con progresión tumoral después de radioterapia.

Seis pacientes tuvieron respuesta completa después de 4 cursos de quimioterapia. No presentan tumoración residual posterior a radioterapia y llevan una vida normal para su edad. Un paciente con tumor supratentorial tuvo respuesta parcial al tratamiento, presentando implantes meníngeos posterior al cuarto curso de quimioterapia, con respuesta completa posterior a radioterapia.

## DISCUSION

Las últimas dos décadas se han caracterizado por avances significativos en la sobrevivencia de pacientes con cáncer. No obstante lo anterior los tumores del SNC, y en especial los astrocitomas, han tenido avances menos relevantes debido a que no se han intentado distintas estrategias en el tratamiento que puedan ofrecer nuevas alternativas.

El manejo quirúrgico frecuentemente caracterizado por cirugías parciales debido a la capacidad infiltrativa sobre el tejido neuronal sano de los astrocitomas anaplásicos y glioblastomas multiformes no ha sido suficiente para tener mejores expectativas (7), y el manejo tradicionalmente empleado con radioterapia (RT) postoperatoria no ha logrado tampoco producir una mejoría estadísticamente significativa en la sobrevivencia de estos pacientes, sobre todo por que la masa tumoral a irradiar es frecuentemente de grandes dimensiones y las isodosis intratumorales que se alcanzan son subletales para las células neoplásicas de estos tumores, las cuales tienen gran capacidad de recuperación a este tipo de daño (9).

Durante muchos años se consideró que el empleo de la quimioterapia (QT) adyuvante al tratamiento de este tipo de tumores tenía un beneficio relativo, básicamente por tres motivos: la primera por considerar que pocos agentes quimioterápicos podrían atravesar la barrera hematoencefálica; la segunda porque estos agentes debían ser liposolubles para poder difundir a través del tejido neuronal, y la tercera porque el efecto citotóxico que se había encontrado en cultivo de tejidos de estas células neoplásicas era mínimo. Solo las nitrosureas habían demostrado tener las propiedades para ser utilizadas en el tratamiento de estos tumores, y por esta razón han sido empleadas en la mayoría de los esquemas de quimioterapia utilizados para el manejo de estos pacientes (8).

Recientemente se ha demostrado que la barrera hematoencefálica es disfuncional en las áreas adyacentes al tejido tumoral, y que no solo los agentes liposolubles pueden difundir al interior del tumor en este sitio, sino una gran cantidad de agentes quimioterápicos utilizados en la actualidad.

En el presente estudio se administró un esquema de QT con dos medicamentos que han demostrado tener un efecto citotóxico *in vitro* sobre este tipo de neoplasias: la ifosfamida y el carboplatino, y el elopósido (ICE) que potencializa el efecto de éste último (13-16). Se invirtió la secuencia de tratamiento RT-QT a QT-RT con el objetivo de disminuir el volumen residual

tumoral quirúrgico al administrarse dicho esquema de QT, a fin de que las isodosis que el tumor recibiera con el subsecuente manejo de RT fueran mayores y con ésto lograr un mejor efecto.

Al administrarse el esquema de QT con ICE se consiguió una reducción tumoral en los pacientes estudiados, con una curva de tendencia de reducción tumoral global del 55% posterior a los primeros dos cursos, de 66% a los cuatro y de 72% posterior a radioterapia. Un paciente con respuesta parcial y dos con falla al tratamiento con quimioterapia presentaron progresión tumoral durante o posterior a radioterapia y fallecieron poco tiempo después. En la mayoría de los pacientes se logró dar un efecto citoreductor en estos tumores, habiendose comprobado que la RT logra consolidar el manejo previo de QT.

Llama la atención que la localización del tumor así como la histología del mismo influyen en la respuesta citoreductora al tratamiento, siendo ésta mejor para tumores infratentoriales (que aunque no tuvieron una reducción estadísticamente significativa si lo fué clínica) y para el astrocitoma anaplásico. Los glioblastomas multiformes tuvieron una reducción del 25% después del 4o. curso de quimioterapia y sin una mayor reducción posterior a radioterapia. Los tumores del tallo no tuvieron una respuesta adecuada al tratamiento y presentaron progresión tumoral, ésto primeramente por no tener la posibilidad de una citorreducción quirúrgica, y además por tener un menor flujo sanguíneo y por lo tanto menor concentración de los fármacos intratumorales. No se encontró influencia de otros factores como edad, sexo o volúmen tumoral como determinantes de la respuesta al tratamiento.

El número de pacientes reportados en este estudio es pequeño, sobre todo al estratificarlo por histología o localización por lo que la diferencia del volúmen tumoral con el tratamiento pudiera ampliarse al aumentar la muestra.

La experiencia previa obtenida en el tratamiento de este tipo de pacientes era que el efecto de la RT administrada posterior a la cirugía no lograba el control de la enfermedad residual quirúrgica, y que ésta presentaba progresión aún sobre el subsecuente manejo de QT con nitrosureas y esto se reflejaba en la pobre sobrevida obtenida, la cual era de 26% a 12 meses en este hospital, semejante a los reportado en otras series.

En el presente estudio se encontró una sobrevida global y libre de enfermedad del 66% para todos los tumores, lo cual es mayor a lo reportado en la literatura mundial (4). Los pacientes con tumores infratentoriales tuvieron una sobrevida de 100%, sin embargo el tamaño de muestra es muy pequeño para hacer conclusiones finales. A pesar de que la sobrevida de

pacientes con tumores del tallo cerebral es muy pobre se encontró que la calidad de vida de estos pacientes es buena durante el tiempo de tratamiento.

Por último es de importancia recalcar que la toxicidad presentada en estos pacientes secundaria al manejo de QT con ICE es mínima, siendo incluso inferior a la observada en los pacientes que recibían nitrosureas.

Los resultados presentados en el presente trabajo son muy alentadores por lo que el manejo propuesto ha continuado siendo utilizado en esta unidad. El objetivo es poder extender este esquema de tratamiento a otras unidades hospitalarias para incrementar el número de pacientes tratados y poder hacer conclusiones más sólidas. Se pretende continuar con esta línea de investigación para mejorar aún más la respuesta tumoral al tratamiento así como la sobrevida y calidad de vida de estos pacientes.

## BIBLIOGRAFIA

1. Pollack I.: "Brain tumors in children" N Engl J Med 1994; 331: 1500-7.
2. Heideman R., Packer R., Albright L., y col "Tumors of the central nervous system" En: Pizzo P, Poplack D.: Principles and practice of pediatric oncology, 2a. edicion. pp 633-81, Philadelphia, Lippincot Co., 1993.
3. Kadota R, Allen J, Hartman G, Spruce W.: " Brain tumors in children" J Pediatr 1989; 114: 511-17
4. Packer R., Vezina G.: "Pediatric glial neoplasms including brain-stem gliomas" Semin Oncol 1994; 21: 260-72
5. Zuich K. "Histologic typing of tumours of the central nervous system" International Histological Classification of Tumours, No 21. Geneva: WHO, 1979: 17-57.
6. Byrne T.: "Imaging of gliomas" Semin Oncol 1994, 21: 162-171.
7. Berger M.: "Malignant Astrocytomas: surgical aspects" Semin Oncol 1994; 21: 172-185.
8. Lesser G., Grossman S.: "The chemotherapy of high-grade astrocytomas" Semin Oncol 1994; 21: 220-235.
9. Leibel S., Scott C., Loeffler J.: "Contemporary Approaches to the treatment of Malignant Gliomas with radiation therapy" Semin Oncol 1994; 21: 198-219.
10. Jaeckle K.: "Immunotherapy of Malignant Gliomas" Semin Oncol 1994, 21: 249-259.
11. Sneed P., Larson D, Gutin P.: "Brachytherapy and hyperthermia for malignant astrocytomas" Semin Oncol 1994; 21: 186-197.
12. Kounar E., Kellie S, Horowitz M.: "Preirradiation cisplatin in the treatment of high risk medulloblastoma: a phase II study" J Clin Oncol 1990, 8: 330-6.

13. López-Aguilar E., Rivera-Marquez H., Cerecedo-Díaz F., y col.: "Quimioterapia postoperatoria con carboplatino y etopósido en niños con meduloblastoma de alto riesgo" *Bol Med Hosp Inf Mex* 1994; 51: 93-99.
14. Gentet J., Doz F., Bouffet E., Plantaz D., Roché H., Tron P., Kalifa C., y col.: "Carboplatln and VP<sup>16</sup> in medulloblastoma: a phase II study of the french society of pediatric oncology (SFOP)" *Med Pediatr Oncol* 1994; 23: 422-27.
15. Marina N., Rodman J., Murry D., y col.: "Phase 1 study of escalating targeted doses of carboplatin combined with ifosfamide and etoposide in treatment of newly diagnosed pediatric solid tumors" *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 544-8.
16. Strauss L., Killmond T., Carson B.: "Efficacy of postoperative chemolehrapy using cisplatin plus etoposide in young children with brain tumors" *Med Pediatr Oncol* 1991; 19: 16-21.
17. Pratt C., Douglas E., Kovnar E., Heideman R., Kun L., Avery L.: "A phase I study of ifosfamide given on alternate days to treat children with brain tumors" *Cancer* 1993; 71: 3666-9.
18. Chastagner P., Sommelet-Olive D., Kalifa C., Brunat-Metigny M., Zucker J., Demeocq F., y col.: "Phase II study of ifosfamide in childhood brain tumos: A report by the french society of pediatric oncology (SFOP)" *Med Pediatr Oncol* 1993; 21: 49-53.
19. Allen J., Walker R., Luks E., Jennings M., Barfoot S., Tan C.: "Carboplatln and recurrent childhood brain tumors" *J Clin Oncol* 1987; 5: 459-63.
20. Sposto R., Ertel L., Jenkin R.: "The efectiveness of chemotherapy for treatment of high grade astrocytoma in children: results of a randomized trial: a report of the Children'scancer study group" *J Neurooncol* 1989; 7: 433-40.
21. Aiken R.: "Quality of life issues in patients with malignant gliomas" *Semin Oncol* 1994; 21: 273-275.
22. Ganju V., Jenkins R., O'Fallon J.: "Prognostic factors in gliomas" *Cancer* 1994; 74: 920-7.
23. Janny P., Xure H., Mohr M.: "Low grade supratentorial astrocytomas: management and prognostic factors" *Cancer* 1994; 73: 1937-45.

24. López AE., Sepúlveda V AC, Cerecedo DF, Rivera MH, Castellanos TA.: "Astrocitomas en pediatría. Factores pronósticos y sobrevida" Gac Med Mex 1997; 133:
25. Ungerleider R., Ellenberg S.: "Cancer clinical trials: design, conduct, analysis, and reporting." En: Pizzo.: Principles and practice of pediatric oncology, Philadelphia, Lippincot Co., 2a edición, 1993.
26. Browner W, Black D, Newman T, Hulley S.: "Estimating sample size and power". En: Hulley S, Cummings S.: Designing clinical research, Baltimore, Williams and Wilkins, 1988.
27. Miller AB, Hoogstrantem B, Staquet M.: "Reporting results of cancer treatment" Cancer 1981; 47: 207.
28. Dawson-Saunders B., Trapp R.: "Methods for analyzing survival data". En: Basic and clinical Biostatistics, Connecticut, Appleton and Lange, 1994.

**TABLA 1. DESCRIPCION GENERAL DE LOS PACIENTES**

<b>SEXO</b>	<b>EDAD (años)</b>	<b>HISTOLOGIA</b>	<b>LOCALIZACION</b>	<b>EVOLUCION</b>
masculino	13	AA	supratentorial	falleció 8 meses
masculino	11	AA	supratentorial	curado 24 meses
femenino	14	AA	infratentorial	curado 24 meses
masculino	8	AA	tallo cerebral	falleció 11 meses
masculino	7	GM	supratentorial	abandonó 2 meses
femenino	12	GM	supratentorial	curado 17 meses
masculino	11	AA	supratentorial	curado 15 meses
masculino	4	AA	supratentorial	curado 12 meses
masculino	12	GM	tallo cerebral	falleció 5 meses
masculino	14	AA	infratentorial	curado 11 meses
femenino	5	GM	supratentorial	curado 10 meses

**TABLA 2. REDUCCION TUMORAL EN PACIENTES PEDIATRICOS TRATADOS  
CON PROTOCOLO ICE PRERADIOTERAPIA.  
(volúmen en cm<sup>3</sup>)**

PACIENTE	BASAL	POST 2	POST 4	POST RT
1	37.9	15.6	7.5	Falleció (7.5 *)
2	38.5	9.6	12.3	0
3	8	8	0	0
4	20	5.6	10.8	15.4
5	3	0.8	0.6	0
6	14.6	8.4	0	0
7	3.6	0	0	0
8	18.02	18.5	18.5	18.5
9	4.4	0	0	0
10	1.69	0	0	0

\* Para el análisis se consideró este valor igual al último valor obtenido posterior a la quimioterapia

**TABLA 3. TOXICIDAD HEMATOLOGICA Y RENAL EN PACIENTES PEDIATRICOS  
TRATADOS CON PROTOCOLO ICE PRERADIOTERAPIA**

paciente	Hb basal	Hb final	NA basal	NA final	Pla basal	Pla final	Cre basal	Cre final
1	12	11.8	2,800	5,200	270,000	160,000	1.1	0.7
2	12	13.4	2,400	1,000	360,000	350,000	0.6	0.5
3	12.7	12.5	1,400	1,350	240,000	245,000	0.7	0.9
4	14.6	12.9	5,200	4,600	367,000	490,000	0.6	0.6
5	13.1	12.8	2,500	3,100	250,000	367,000	0.6	0.7
6	14.3	12.5	10,750	800	170,000	330,000	0.5	0.6
7	16.3	10.6	10,700	800	470,000	310,000	0.6	0.6
8	15.7	12.9	16,200	2,600	468,000	250,000	0.7	0.4
9	15.6	13.9	6,450	1,800	154,000	295,000	1	0.8
10	9.9	10.5	3,100	1,900	244,000	470,000	0.4	0.3

Hb = hemoglobina (gm/dl)

NA = neutrófilos absolutos (cel/ml)

Pla = plaquetas (/mm<sup>3</sup>)

Cre = creatinina (mg/dl)

Figura 1. Reducción del volúmen tumoral global de pacientes pediátricos tratados con ICE

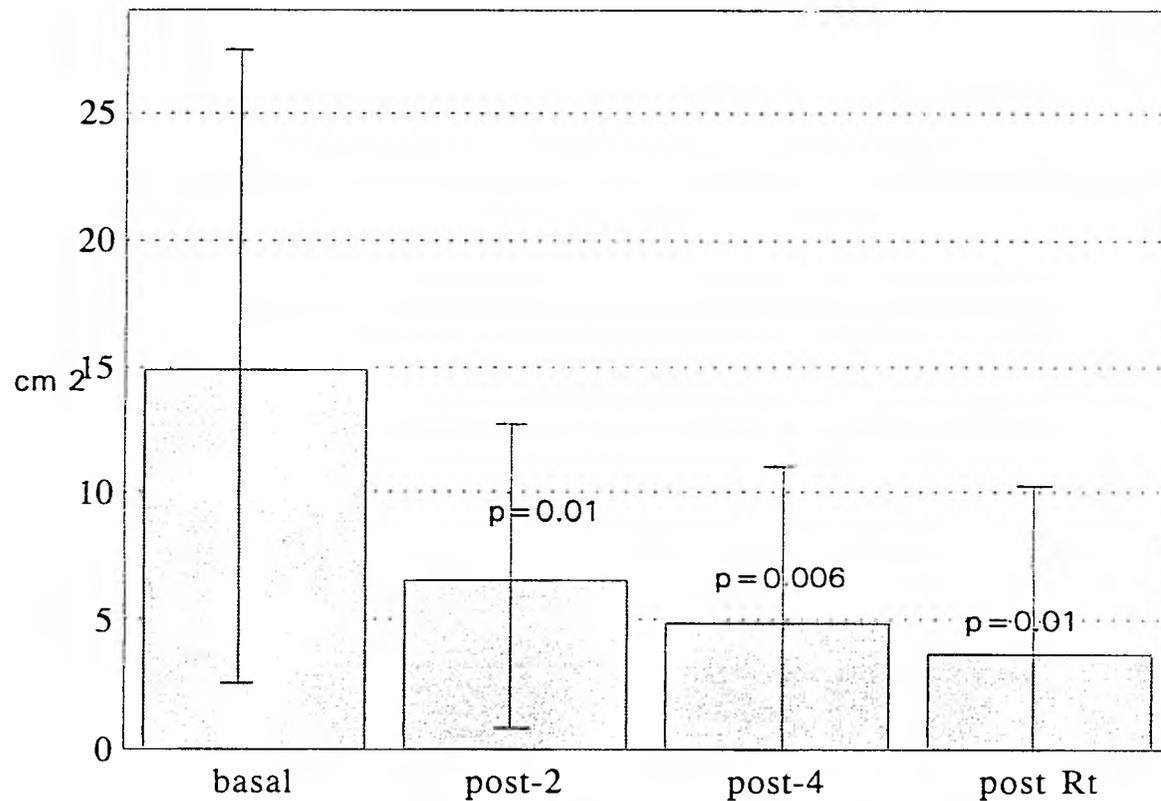


Figura 2. Reducción del volúmen tumoral de acuerdo a localización de pacientes tratados con ICE

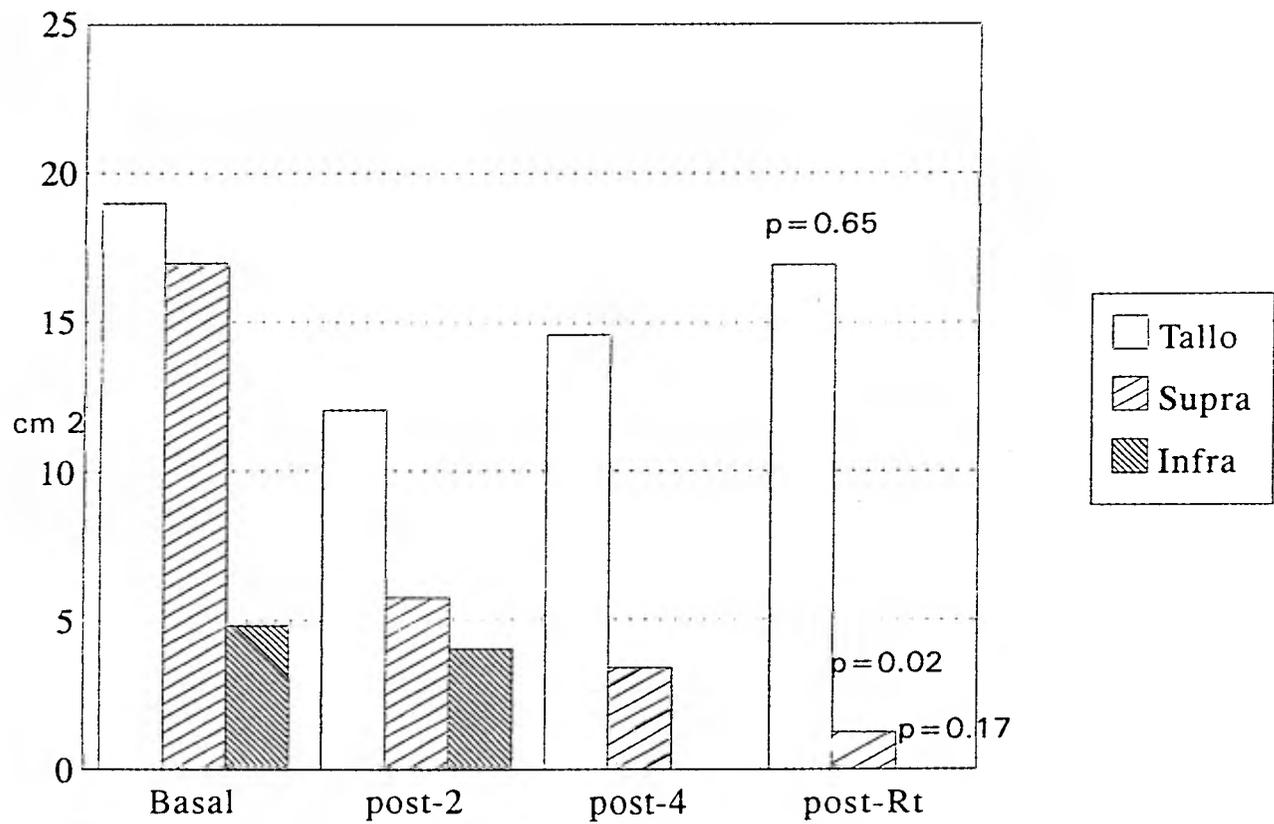


Figura 3. Reducción del volúmen tumoral por histología de pacientes pediátricos tratados con ICE

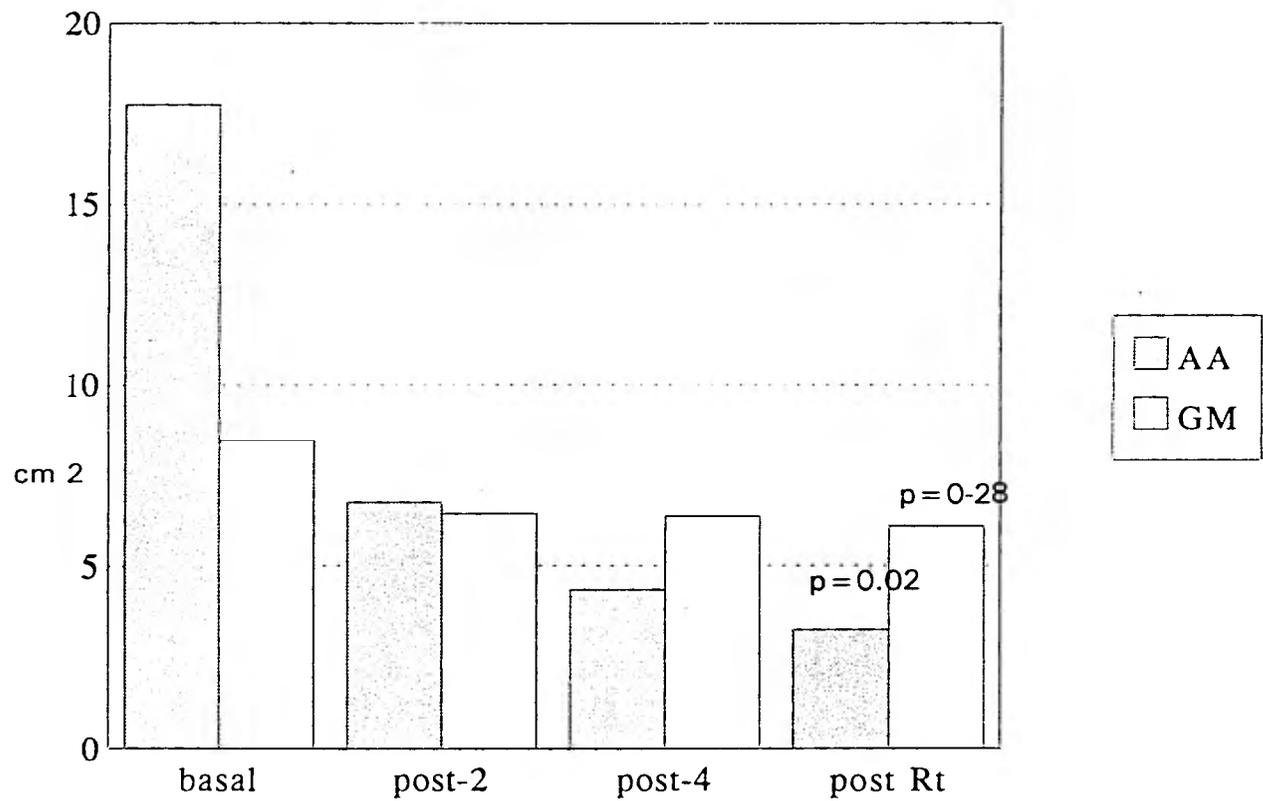


Figura 4. Sobrevida global a 24 meses de pacientes pediátricos tratados con ICE  
con intervalo de confianza 95%

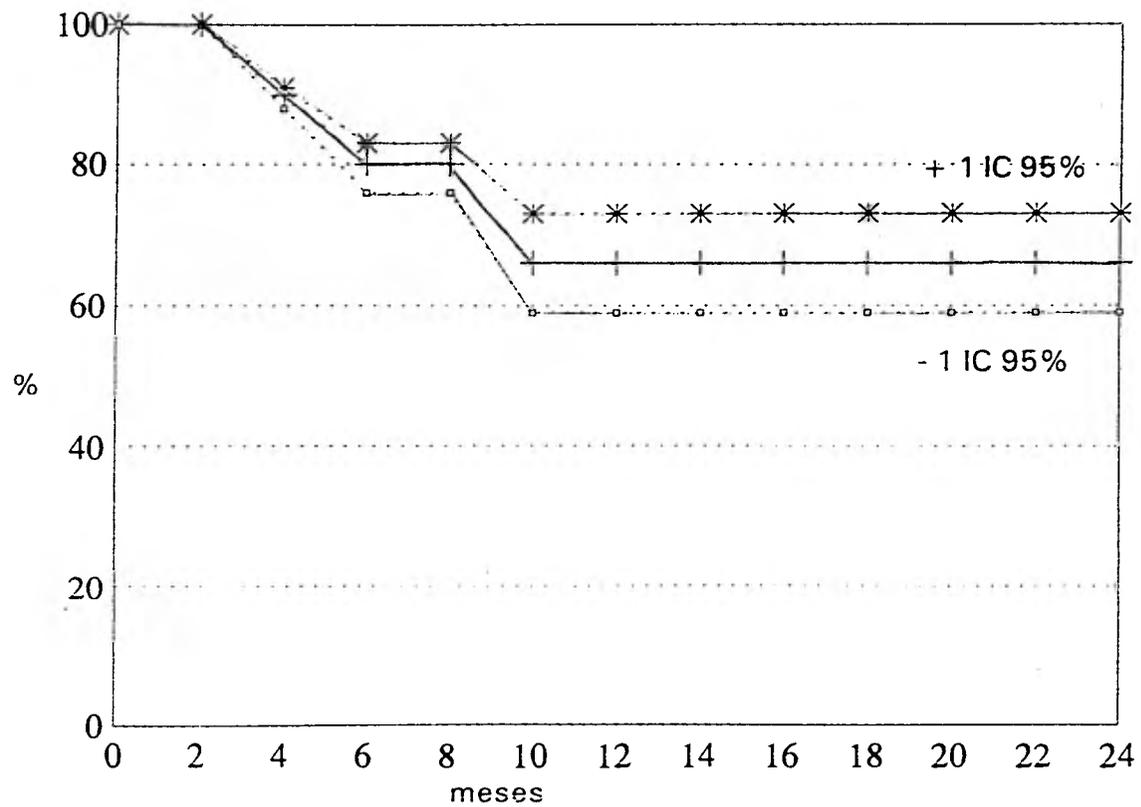


Figura 5. Sobrevida a 24 meses de pacientes pediátricos tratados con ICE de acuerdo a histología

