

11260



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

CMN 20 DE NOVIEMBRE

I.S.S.S.T.E.

TENDENCIAS ACTUALES EN EL TRATAMIENTO
DE LOS TUMORES DEL SNC

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
MEDICO ESPECIALISTA EN
ONCOLOGIA PEDIATRICA
P R E S E N T A :
DRA. LILIA RAMOS LUNA

ASESOR DE TESIS: DRA. GUADALUPE FRIAS VAZQUEZ



MEXICO, D. F.

2755 41

1998-2000



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).

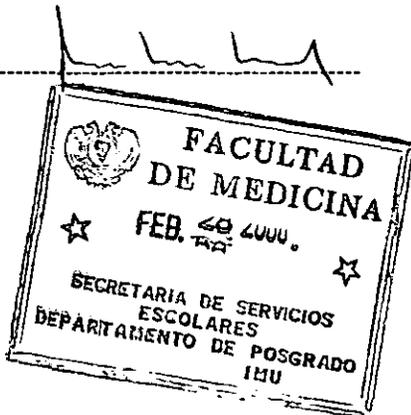
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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



DR. MAURICIO DI SILVIO LOPEZ
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA
E INVESTIGACIÓN-----

DRA. GUADALUPE FRIAS VAZQUEZ
TITULAR DEL CURSO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA
Y ASESORA-----

DRA. LILIA RAMOS LUNA
RESIDENTE DE ONCOLOGIA PEDIATRICA
AUTORA-----



I N D I C E

1.-RESUMEN.....	01
2.-INTRODUCCION	02
3.-MATERIAL Y METODOS	03
4.-RESULTADOS	04
5.-TUMORES QUIMIOSENSIBLES DEL S..N.C.	05
6.-BIBLIOGRAFIA	11

R E S U M E N

El presente trabajo es la información de los resultados obtenidos en el estudio de aplicación de quimioterapia preoperatoria en tumores del Sistema Nervioso Central (SNC) quimiosensibles, diagnosticados histopatológicamente mediante toma de biopsia por estereotaxia y la información que al respecto existe en los últimos años.

El estudio se llevó a cabo en el CMN "20 DE NOVIEMBRE" en los servicios de oncología pediátrica y neurocirugía (estereotaxia), en pacientes menores de 15 años y mayores de 2 años. Es una investigación observacional, longitudinal, prospectiva, comparativa y abierta.

Se incluyeron en el lapso de 1 año 2 pacientes de (7 y 2 años de edad), ambos con Diagnóstico de Tumor Neuroectodérmico Primitivo (TNEP) por reporte histopatológico de la toma de biopsia por estereotaxia, ambos recibieron mismo esquema de quimioterapia con carboplatino, etopósido (VP16) y en el primer caso se presentó reducción tumoral de menos del 50% y en el segundo caso sólo se observó una pobre reducción en sentido horizontal, en ambos casos se decidió por el servicio de neurocirugía pasar a radioterapia dada la localización tumoral, y posteriormente completar esquema de quimioterapia.

Debido a que nuestra muestra es muy pequeña y no podemos realizar un adecuado análisis estadístico, se presenta una revisión bibliográfica sobre el tratamiento de los tumores del SNC con la tendencia actual de anteponer la quimioterapia a la radioterapia e incluso a la cirugía en este tipo de tumores.

S U M M A R Y

The present work contains the results obtained in a study about the application of preoperative chemotherapy in chemosensitive Central Nervious System (CNS) tumors; The tumors were diagnosed histologically trough a stereotactic guided biopsy, it also contains the existing information on the last few years.

The study was practiced in the "20 De NOVIEMBRE" National Health Center (Mèxico) at the Neurosurgery and Pediatric Oncology departments, in patients that were older than 2 years of age and under 15 years of age. The present is on open, comparative, prospective, longitudinal and observational study.

Two patients (of 7 and 2 years of age) were included in the course of one year, bath of them with the diagnosis of (PNET); established trough the stereotactic biopsy, both recived the same chemotherapy regimen with carboplatin and etoposide (VP16), the first case presented a tumoral reduction of less than 50%,were as the second case showed a poor reduction in a horizontal way. The Neurosurgery departament decided to submit both patients to radiotherapy due to the localization of the tumor and the after to complete the chemotherapy scheme.

Due to the small number of our sample and the fact that an adequate statistical analysis was not possible,we present a bibliographical review about the treatment of CNS tumors, with the actual tendency of giving chemotherapy prior to type as well as prior to surgery on this type of tumors.

I N T R O D U C I O N

Los tumores del Sistema Nervioso Central (SNC) ocupan el primer lugar de los tumores sólidos en nuestro centro de trabajo "CMN 20 de Noviembre", similar a lo que ocurre a nivel nacional y mundial. Los tumores más frecuentes en el Sistema Nervioso Central son los localizados infratentorialmente, el (SEER) grupo de vigilancia epidemiológica y de resultados finales, mencionan 40% de presentación en cerebelo, 15% en tronco del encéfalo. El resto son supratentoriales, de los cuales 30% son de hemisferios cerebrales y un 15% de la región de la base del cráneo, en cuanto a su stirpe histológica se distribuyen un 25% meduloblastomas, 23% astrocitomas de bajo grado, 14% astrocitoma cerebeloso, 11% astrocitoma de alto grado, 9% ependimomas, 5% craneofaringiomas y 2% otras histologías.¹

El tratamiento curativo en neoplasias cerebrales eran una utopía a principios del siglo, en la actualidad la sobrevida libre de enfermedad a 5 años con el manejo multimodal se ha incrementado hasta en 95% en algunos reportes (2), de acuerdo a la localización y/o a la histología.

En general los avances tecnológicos en el diagnóstico y tratamiento han sido muchos y muy variados, donde la terapia multimodal adquiere cada día mayor trascendencia, el advenimiento de los estudios de gabinete, tales como TAC, REM, PET, SPECT, entre otros ha sido fundamental en el diagnóstico oportuno, y de gran ayuda al neurocirujano, radioterapeuta y oncólogo en el tratamiento (3) y en los últimos 5 años ha tomado una importancia especial efectuar diagnóstico mediante la toma de biopsia por estereotaxia e incluso la aplicación de radioterapia por estereotaxia, de tal suerte que se tiene ahora la posibilidad de evitar el riesgo mayor de las biopsias a cielo abierto, así como al tener un reporte histopatológico se puede determinar si el tumor es radiosensible, quimiosensible, antes de intentar una intervención quirúrgica cruenta con los consabidos riesgos y secuelas neurológicas, neurohormonales, psicológicas etc.(4).

Por otra parte la aplicación de la quimioterapia en los tumores del Sistema Nervioso Central ha incrementado su importancia a pesar de los buenos resultados con la neurocirugía y/o radioterapia, en la década pasada todavía era sólo empleada en los tumores recidivantes y en algunos post resección y post radiación, ante la aparición de nuevos agentes antineoplásicos y el empleo de éstos en forma múltiple, se tienen reportes muy favorables, utilizándose antes de la radioterapia y últimamente incluso antes de la cirugía, intentando citoreducción así como ha funcionado en otros tipos de tumores el empleo de neoadyuvancia, con gran éxito.

I N T R O D U C I O N

Los tumores del Sistema Nervioso Central (SNC) ocupan el primer lugar de los tumores sólidos en nuestro centro de trabajo "CMN 20 de Noviembre", similar a lo que ocurre a nivel nacional y mundial. Los tumores más frecuentes en el Sistema Nervioso Central son los localizados infratentorialmente, el (SEER) grupo de vigilancia epidemiológica y de resultados finales, mencionan 40% de presentación en cerebelo, 15% en tronco del encéfalo. El resto son supratentoriales, de los cuales 30% son de hemisferios cerebrales y un 15% de la región de la base del cráneo, en cuanto a su estirpe histológica se distribuyen un 25% meduloblastomas, 23% astrocitomas de bajo grado, 14% astrocitoma cerebeloso, 11% astrocitoma de alto grado, 9% ependimomas, 5% craneofaringiomas y 2% otras histologías.¹

El tratamiento curativo en neoplasias cerebrales eran una utopía a principios del siglo, en la actualidad la sobrevida libre de enfermedad a 5 años con el manejo multimodal se ha incrementado hasta en 95% en algunos reportes (2), de acuerdo a la localización y/o a la histología.

En general los avances tecnológicos en el diagnóstico y tratamiento han sido muchos y muy variados, donde la terapia multimodal adquiere cada día mayor trascendencia, el advenimiento de los estudios de gabinete, tales como TAC, REM, PET, SPECT, entre otros ha sido fundamental en el diagnóstico oportuno, y de gran ayuda al neurocirujano, radioterapeuta y oncólogo en el tratamiento (3) y en los últimos 5 años ha tomado una importancia especial efectuar diagnóstico mediante la toma de biopsia por estereotaxia e incluso la aplicación de radioterapia por estereotaxia, de tal suerte que se tiene ahora la posibilidad de evitar el riesgo mayor de las biopsias a cielo abierto, así como al tener un reporte histopatológico se puede determinar si el tumor es radiosensible, quimiosensible, antes de intentar una intervención quirúrgica cruenta con los consabidos riesgos y secuelas neurológicas, neurohormonales, psicológicas etc.(4).

Por otra parte la aplicación de la quimioterapia en los tumores del Sistema Nervioso Central ha incrementado su importancia a pesar de los buenos resultados con la neurocirugía y/o radioterapia, en la década pasada todavía era sólo empleada en los tumores recidivantes y en algunos post resección y post radiación, ante la aparición de nuevos agentes antineoplásicos y el empleo de éstos en forma múltiple, se tienen reportes muy favorables, utilizándose antes de la radioterapia y últimamente incluso antes de la cirugía, intentando citoreducción así como ha funcionado en otros tipos de tumores el empleo de neoadyuvancia, con gran éxito.

MATERIAL Y METODOS

El estudio se llevó a cabo en el "CMN 20 de Noviembre" de la ciudad de México en el área de neurocirugía (estereotaxia) y oncología pediátrica en los pacientes portadores de neoplasias en el Sistema Nervioso Central, en edades comprendidas entre 2 y 15 años sin distinción de sexos, participaron además los residentes de oncopediatria, así como personal de radiología para apoyo a la planeación de estereotaxia para la toma de biopsia del tumor. En un tiempo comprendido entre Agosto de 1998 a Agosto de 1999.

La investigación es observacional, longitudinal, prospectivo, comparativo y abierto, (comparándose con el grupo histórico del Hospital.) realizando la revisión del manejo en los últimos años.

Los pacientes ingresados al estudio cumplieron los criterios de inclusión solicitados en el protocolo y se sometieron a la biopsia por estereotaxia con lo que se obtuvo la histopatología del tumor, se les dio posteriormente quimioterapia de acuerdo a protocolo diseñado por 3 ciclos y se considero al término de los 3 ciclos mediante Tomografía Axial Computarizada (TAC) la respuesta al manejo, considerándose remisión completa al 100% de desaparición del tumor, respuesta parcial si desaparece más del 50% pero menos del 100%, respuesta objetiva con más del 25% de reducción y menos del 50%, sin respuesta si se reduce menos del 25% y enfermedad progresiva si hay metástasis que no existían al diagnóstico y/o si se incrementa el tamaño tumoral.

R E S U L T A D O S

La pregunta específica que dio lugar a este estudio fue: El aplicar quimioterapia preoperatoria en tumores del Sistema Nervioso Central reducirá el volumen tumoral, permitiendo extirpar un mayor volumen tumoral que lo logrado en forma habitual sin previa quimioterapia.?

En el transcurso de un año sólo fue posible reclutar dos pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión al protocolo; El primer paciente masculino de 7 años de edad, con Diagnóstico de Tumor Neuroectodérmico Primitivo (TNEP) posterior a la biopsia por estereotaxia, y con tumoración en área pineal de 6x4 cm de tamaño medido por Topografía Axial Computarizada (TAC) inicial. Recibió Carboplatino a razón de 560 mg/M²x día y etopósido (VP 16) (100 mg/M²x2 días c/4 semanas x4 ciclos). Se realizaron los estudios de extensión Líquido cefaloraquídeo (LCR negativo), TAC que muestra tumoración de 4x3 cm que aparenta estar calcificada y que se decide por ambos servicios (neurocirugía/oncopediatria), continuar con 2 ciclos más de quimioterapia y posteriormente radioterapia por la dificultad técnica de la cirugía y las posibles secuelas neuroendócrinas. y continuar quimioterapia a completar esquema de la misma por 12 ciclos totales.

El segundo paciente femenino de 2 años de edad, con TNEP y un quiste gigante en región interventricular, se toma biopsia a cielo abierto para aprovechar la colocación de reservorio de omaya de la región quística, la TAC inicial con imagen de la tumoración mide 2x2 cm. y su LCR negativo al Diagnóstico. Se dio el mismo esquema de quimioterapia a base de carboplatino-Etopósido por 3 ciclos en los cuales la evolución fue de enfermedad progresiva, por crecimiento de la región quística, la tumoración solo disminuye en su diámetro horizontal quedando por TAC de 2x1.5 cm., no pudo pasarse a radioterapia por la edad y por las posibles secuelas posteriores de la misma.

Tomando en cuenta que son los primeros intentos de una verdadera neoadyuvancia en este campo vale la pena continuar el trabajo. En la literatura mundial es aun muy poco lo reportado en este terreno a nivel nacional no hay publicaciones al respecto. Existe un trabajo con 4 pacientes quienes recibieron quimioterapia preoperatoria con muy alentadores resultados en los 4 pacientes, lo que nos motiva aún más a continuar con la investigación.

TUMORES QUIMIOSENSIBLES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (S.N.C.)

(Revisión bibliográfica)

Los tumores primarios del cerebro, son un grupo diverso de enfermedades que juntas constituyen el tipo más común de tumores sólidos de la niñez. Los tumores del cerebro se clasifican según su histología en alto grado de malignidad ó bajo grado y junto con la localización del tumor y la extensión del mismo son los principales factores que determinan el tratamiento y el pronóstico.

Recientemente se han estado usando análisis inmunohistoquímicos, hallazgos citogenéticos y de genética molecular, así como medidas de la actividad mitótica en el diagnóstico y la clasificación de los tumores (5).

Aproximadamente el 50% de los tumores cerebrales en niños son infratentoriales y tres cuartos de éstos están situados en el cerebelo ó cuarto ventrículo; Dentro de los tumores infratentoriales encontramos los siguientes:

- 1.- Astrocitomas cerebelosos (por lo general pilocíticos, pero ocasionalmente invasores ó de alto grado).
- 2.- Meduloblastomas (TNEP).
- 3.- Ependimomas.
- 4.- Gliomas del tronco del encéfalo (frecuentemente diagnosticado neuroradiográficamente sin biopsia, pueden ser de alto ó bajo grado).

Los tumores supratentoriales incluyen los que ocurren en la región sellar, supraselar, en el cerebro en el diencéfalo ó ambos. Los tumores selares y supraselares comprenden aproximadamente el 20% de los tumores del cerebro infantil e incluyen los siguientes:

- 1.- Craneofaringiomas.
- 2.- Gliomas diencefálicos.
- 3.- Germinomas.

Otros tumores supratentoriales incluyen:

- 1.- Astrocitomas ó gliomas de bajo grado (grado I o grado II).
- 2.- Astrocitomas de alto grado malignos (astrocitoma anaplásico, glioblastoma multiforme grado III ó IV).
- 3.- Gliomas mixtos.
- 4.- Oligodendrogliomas.
- 5.- Tumores neuroectodérmicos primitivos.
- 6.- Ependimomas.
- 7.- Meningiomas.
- 8.- Tumores del plexo coroides (papiloma y carcinoma).
- 9.- tumores pineales parenquimales (pineoblastomas, pineocitomas, ó tumores mixtos pineales parenquimales).
- 10.- Tumores gliales neuronales y mixtos neuronales (gangliogliomas desmoplásicos infantiles) (6-7).

A pesar de su elevada incidencia (2.5 pacientes por 100,000 menores de 18 años), los estudios epidemiológicos son escasos en comparación con los de otros tumores pediátricos, probablemente debido a la gran dispersión de los pacientes a la hora de ser tratados.

A este respecto llama mucho la atención el bajo número de pacientes que aparecen en la mayor parte de los estudios conjuntos, tanto como intergrupos. Y son todavía más reducidos los grupos de los pacientes tratados con nuevas modalidades (8).

En México no contamos aún con estudios intergrupo, sin embargo en los últimos 4-5 años se tiene la inquietud de investigación en nuevas alternativas de tratamiento que resulten de mejor beneficio a los portadores de éstos tumores del Sistema Nervioso Central.

En forma tradicional el enfoque terapéutico se realiza mediante imagen (TAC y/o RMN) resección quirúrgica-Radioterapia-Quimioterapia, en un gran número de pacientes las secuelas neurológicas resultantes de ésta secuencia de manejo son severas. En los últimos años se ha aceptado poder anteponer la quimioterapia a la radioterapia en muchos de los casos, y es a partir de ésta situación que se ha podido dar un valor mayor a la quimioterapia para citoreducción tumoral dejando a la radioterapia menor volumen tumoral y/o mayor efecto de la radioterapia sobre de la tumoración (9). La clasificación de los tumores cerebrales se basa tanto en las características histopatológicas como en la ubicación del tumor en el cerebro. La clasificación patológica en pediatría se considera una área especializada que está experimentando evolución; Se recomienda firmemente que la revisión del tejido del diagnóstico se efectúe por un neuropatólogo con experiencia específica en ésta área. Ya que es el punto de partida para poder evaluar el tratamiento a seguir, no se tiene un régimen de tratamiento óptimo para la mayoría de los tumores cerebrales infantiles, por lo tanto para obtener resultados terapéuticos óptimos, se requiere de los esfuerzos coordinados de especialistas pediátricos en campos tales como neurocirugía, neuropediatría, rehabilitación, neuropatología, oncología médica, neuroradiología, endocrinología y psicología (10).

MEDULOBLASTOMA:

Es un tumor embrionario de alta malignidad, tiende a situarse en el vermix cerebeloso en los pacientes mas jóvenes, desplazándose a regiones más laterales en los pacientes de mayor edad. El manejo del meduloblastoma es complicado, por su tendencia a presentarse en edades jóvenes alrededor de los 3 a 5 años de edad y por su capacidad de diseminación, aproximadamente una tercera parte de los meduloblastomas se encuentran con diseminación al diagnóstico. A mediados de los 80s, está aceptado que el meduloblastoma puede ser separado en 2 grupos de riesgo; 1).-FAVORABLE donde entrarían los tumores localizados al tiempo del diagnóstico y 2).-DESFAVORABLE, los tumores que se encuentran diseminados al tiempo del diagnóstico, lo que les confiere mal pronóstico.

El tratamiento del meduloblastoma ha incluido inicialmente resección quirúrgica, teniendo mejores resultados una resección extensa que los que dejan mayor porcentaje tumoral, posteriormente se aplica radioterapia con dosis de 35G y a región craneoespinal con sobredosis al sitio del tumor para un total de 54G y, mejorando los resultados con ambas modalidades a un 60% de sobrevida libre de enfermedad a 5 años (11).

Estudios prospectivos han demostrado que la adición de quimioterapia a mejorado la sobrevida libre de enfermedad a 5 años y se han sugerido varios protocolos de manejo, entre los que se encuentran los siguientes: En 1970 en el Royal Marsden Hospital la

inclusión de Vincristina (VCR) + Lomustina (CCNU) sirvió de base para el primer estudio multicéntrico de la Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica (SIOP). Un total de 287 pacientes fueron tratados con un protocolo que incluía cirugía-radioterapia sola vs. cirugía-radioterapia y quimioterapia, recibiendo Vincristina (VCR) semanal durante la radiación y posteriormente 8 ciclos de Vincristina (VCR) + Lomustina (CCNU). El resultado en los subgrupos considerados de alto riesgo (edad menor de 2 años, enfermedad microscópica residual tras cirugía, infiltración del tronco del encéfalo) mostró diferencias significativas a favor de los tratados con quimioterapia (12).

En 1990 se publican resultados de un estudio fase II que incluyen 50 pacientes tratados en un periodo de 1980 a 1989 a quienes se les realizó resección quirúrgica y posteriormente quimioterapia antes de radioterapia con Cisplatino y etopósido (VP16) por 6 ciclos obteniéndose una sobrevida libre de enfermedad a 3 años del 76% en promedio, a diferencia de los que recibieron la radioterapia posterior a la cirugía con una sobrevida del 65% (13).

Packer reporta en 1994 una serie de 26 pacientes tratados con Vincristina (VCR), Lomustina (CCNU) y Cisplatino en un periodo comprendido entre 1985 y 1992 con una sobrevida libre de enfermedad del 85% a 5 años que hasta el momento es la mejor sobrevida reportada en varias series (14).

En 1995 se tiene un reporte de 15 pacientes tratados con carboplatino+ etopósido (VP 16) obteniendo una sobrevida libre de enfermedad del 70% a 3 años. Este protocolo es el que actualmente aplicamos a los pacientes en el "CMN 20 de Noviembre" con una adecuada tolerancia y respuesta favorable, posterior a resección quirúrgica y radioterapia (14).

Para mejorar la sobrevida en pacientes de alto riesgo igual se han diseñado varios protocolos que incorporan altas dosis de Metotrexate y procarbazona a la pauta de Vincristina (VCR)- Lomustina (CCNU) ó bien pautas que incluyen nuevas drogas de actividad conocida en todas, como la denominada 8 drogas en 1 día, que combina Vincristina (VCR)-Hidroxiureas-Procarbazona-cisplatino (CDDP)-Corticoides-Arabinósido de citocina (ARAC)-lomustina (CCNU) y Ciclofosfamida, que en realidad han mostrado resultados alentadores en pacientes con tumores de alto riesgo (15).

E P E N D I M O M A S

Constituyen del 5 al 10% de todos los tumores del SNC y comúnmente surgen dentro ó adyacentes a la línea ependimal del sistema ventricular ó del canal central de la médula espinal. Pueden clasificarse en benignos ó de bajo grado, malignos ó de alto grado ó anaplásico con grado de diseminación neuroaxial y diseminación sistémica, éstos factores y sus características primitivas le confieren categoría de TNEP. Son tumores invasivos localizados que invaden por contigüidad el tejido cerebral adyacente La localización en tallo le confiere mal pronóstico así como el presentarse en pacientes menores de 3 años de edad (6).

En cuanto al tratamiento, igual que el meduloblastoma inicialmente sólo se consideraba la resección quirúrgica seguida de radioterapia teniéndose resultados con la cirugía sola del 26% de sobrevida a 5 años si la resección era parcial, y de 60% si la resección era completa.

Al agregarse radioterapia se mejoró la sobrevida en un 15 a 20% más y al agregar quimioterapia se tienen sobrevidas hasta del 75% a 7 años.(10).

Para 1989 se tiene un reporte con 62 pacientes comparando la terapia del ependimoma craneoespinal con radioterapia con ó sin Vincristina (VCR)-lomustina (CCNU) y prednisona, con una discreta mejor sobrevida en los pacientes que se aplicó la quimioterapia (16).

En 1990 otro estudio de ependimomas infratentoriales 12 casos tratados con lomustina (CCNU)-Vincristina (VCR)-Procarbazina, mejoró la sobrevida libre de enfermedad en pacientes con factores de mal pronóstico, comparado con lo reportado en casos similares sin uso de quimioterapia (17).

En 1993 Rosseaw hace una revisión de 15 años de experiencia en el tratamiento de los ependimomas con sobrevidas libre de enfermedad que con solo cirugía y radioterapia era del 35 al 44% en tanto en los últimos 5 años al agregarse lomustina (CCNU)/vincristina (VCR) ó vincristina (VCR)/lomustina (CCNU)/Procarbazina y/ó prednisona alcanzaban mejores sobrevidas (18). Mientras que en 1997 en Philadelphia reportan resultados de 19 niños tratados entre Marzo de 1990 y Diciembre de 1992 con una edad media de 7.5 años tratados con radioterapia y quimioterapia postoperatoria, la quimioterapia fue a base de Carboplatino 560mg/M², vincristina (VCR) 1.5mg/M² semanalmente x 3 semanas alternando c/4 semanas con Ifosfamida 1.8gr/M² y etopósido (VP 16) 100mg/M²x5 días consecutivos x 4 ciclos. La sobrevida libre de enfermedad fue de 74% a 5 años, los ependimomas localizados en la fosa posterior estuvieron asociados a una mayor sobrevida libre de enfermedad (P=0.036), concluyendo que se tiene una sobrevida mejor que lo publicado hasta ese tiempo con solo radioterapia (19).

Resultados similares se presentaron en el estudio de Evans reportado un año antes en 1996 con ependimomas de fosa posterior con radiación craneoespinal con ó sin quimioterapia adyuvante (vincristina (VCR)/ lomustina (CCNU)/Prednisona) (20).

ASTROCITOMAS:

De acuerdo a la clasificación de Kernohan este grupo heterogéneo de tumores del Sistema nervioso central se diferencian de acuerdo a su grado de anaplasia y diferenciación en bajo grado y/ó benignos ó GI-II y en alto grado malignos ó GIII-IV. Por su localización pueden ser supra e infratentoriales. Los Astrocitomas de bajo grado supratentoriales son de lenta evolución y por su diferenciación histológica no se les confiere grado de malignidad, sin embargo por la localización pueden comportarse como malignos, se engloban en este grupo los oligodendrogliomas, tumores mixtos y los de células gliales. Ocupan alrededor del 35% de los tumores del Sistema Nervioso Central en niños, 1/3 de éstos se localizan en hemisferios y el resto en línea media, diencefalo (tálamo, hipotálamo y 3er ventrículo) y ganglios basales (21). En general pueden researse quirúrgicamente en un 40 a 80% dependiendo de la localización del tumor y con la utilización de técnicas microquirúrgicas se puede alcanzar una reseabilidad del 90% ó mayor, con lo que se alcanza hasta un 100% de sobrevida a 5 años, en tanto que con resección incompleta está debatido el empleo de radioterapia, y la sobrevida baja en 5 años al 87% los pacientes que reciben radioterapia con agentes alquilantes, platinos, vincristina, ciclofosfamida, etopósido han demostrado discreta mayoría de la sobrevida en las resecciones incompletas (22).

Los Astrocitomas de alto grado están formados por el Astrocitoma anaplásico y por el glioblastoma multiforme, ambos son de crecimiento rápido, caracterizado por su pleomorfismo celular, el tratamiento debe ser multidisciplinario y a la brevedad posible, siempre que sea posible debe intentarse la resección completa de la lesión tumoral, con márgenes libres del tumor. En la actualidad los estudios clínicos se centran en la investigación de pautas de quimioterapia que asociada a la cirugía y radioterapia, mejoren los resultados terapéuticos (23).

Múltiples agentes citostáticos han mostrado actividad antitumoral en estudios de fase I/II. Entre los agentes que han mostrado mayor actividad se encuentran las nitrosoureas, el metotrexate, en altas dosis, la procarbazona, la vincristina y los derivados del platino. Existen algunos datos de la literatura que respaldan la utilización de pautas de poli-quimioterapia complementaria que combine a agentes con actividad conocida sobre el Sistema Nervioso Central. en el tratamiento complementario de los gliomas de alto grado (24).

TUMORES NEUROECTODERMICOS PRIMITIVOS:

Los tumores de células redondas pequeñas precariamente diferenciados han sido denominados neuroblastomas cerebrales ó tumores neuroectodérmicos primitivos. Estos tumores localizados en área pineal se llaman pinealoblastomas, histológicamente estos tumores pueden ser similares a los meduloblastmas cerebelosos con proporciones variables de características que sugieren una diferenciación astrocítica ó ependimal. Se pueden diseminar a través del espacio subaracnideo por lo que al diagnóstico también deben ser evaluados con imágenes de diagnóstico de la médula espinal y del cerebro completo, así como examinar la citología del LCR (25). Muchas de las mejoras en cuanto a la supervivencia se han logrado como resultado de las pruebas clínicas que han intentado perfeccionar las mejores terapias disponibles. Ha habido entusiasmo en lo que respecta a la exploración que la quimioterapia adyuvante administrada durante y después de la radioterapia puede mejorar la sobrevida. particularmente en los menores de 3 años en los que las lesiones secundarias dadas por la radioterapia son aún mayores que las presentadas en los mayores de ésta edad, por su inmadurez en la mielinización, observándose efectos debilitadores en el crecimiento y desarrollo neurológico y psicológico. Por lo que se deja a la quimioterapia el papel preponderante en retardar el uso de radioterapia en éstas edades. Los estudios continúan y son de especial interés dada la malignidad de éste grupo con una tasa de sobrevida a 2 años del 30 al 50% (26).

TUMORES GERMINALES:

Los tumores de células germinales incluyen un espectro de neoplasias embrionarias y teratomas derivados de células germinales totipotenciales que migraron aberrantemente a la línea media durante la embriogénesis. La histología de éstos tumores son similares a los tumores germinales que se presentan fuera del Sistema Nervioso Central. Junto con los

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

astrocitomas de bajo grado presentan buena sobrevida y adecuada respuesta al manejo. Dada la localización de éstos tumores la cirugía generalmente se aplica para toma de biopsia y un buen método es la toma de biopsia por estereotaxia disminuyendo la morbimortalidad (27). Convencionalmente la radioterapia tiene aplicación de primer orden sobre todo en los tumores del área pineal, sin embargo la quimioterapia ha demostrado tener remisiones completas en pacientes con diagnóstico de primera vez. Altas dosis de ciclofosfamida; El carboplatino Con vinblastina ó etopósido ó Cisplatino/etopósido tienen un papel importante en éstos tumores (28). Con las evidencias antes mencionadas podemos inferir que la adyuvancia de la quimioterapia es cada día mas palpable en los tumores del SNC y por ende debemos continuar la investigación en ésta línea, con la finalidad de poder conocer la sensibilidad real de los citostáticos ante los diferentes tumores cerebrales, poder reducir con ello las dosis de radioterapia y por ende sus efectos adversos y posiblemente hasta poder evitar intervenciones quirúrgicas extensas, también con lo que se mejorará la calidad de vida para los pequeños portadores de neoplasias del Sistema Nervioso Central.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Friedman, Horowitz, Oakes. Neoplasias del Sistema Nervioso Central mejor resultado final con un método multimodal. *Clínicas Pediátricas de Norte América* 1991; 38: 389-397.
- 2.- Needle, Goldwein. Adjuvant chemotherapy regimen for the treatment of intracranial ependymoma of childhood *Cancer* 1997; 80:341-347.
- 3.- Pizzo, Poplack. Principles and practice of pediatric oncology 1997; 663-87.
- 4.- PDQ Cancer Net (1-800-4-CANCER).
- 5.- Lashford, Campbell, Gattamaneni, Robinson. An intensive multiagent chemotherapy regimen for brain tumours occurring in very young children. *Archives of disease in Childhood* 1996; 74:219-23.
- 6.- Di Rocco, Iannelli, La Marca, Tormesello. Preoperative chemotherapy with carboplatin alone in high risk medulloblastoma. 1994; 11:574-578.
- 7.- Pollack. Brain tumors in children. *New England Journal of Medicine* 1994; 22:150-1507.
- 8.- Sanders, Glader, Cairo. Guidelines for the pediatric cancer center and role of such centers in diagnosis and treatment. *Hematology Oncology Pediatrics* 1997; 99:139-141.
- 9.- Whitton, Syndikus, Bloom. Radiotherapy and adjuvant chemotherapy for childhood medulloblastoma. The Royal Marsden Hospital experience. *Strahlentherapie and Onkologie (abstract)* 1995.
- 10.-Kovnar, Kellie, Horowitz. Preirradiation Cisplatin and etoposide in the treatment of high risk medulloblastoma and other malignant embryonal tumors of the Central Nervous System; A phase II study. *J. Clinical Oncology* 1990; 8:330-36.

- 11.-Packer, Sutton, Elterman. Outcome for children with medulloblastoma treated with radiation and Cisplatin, CCNU, VCR chemotherapy J. Neurosurg 1994;81:690-98.
- 12.-Heidelman, Kovnar, Kellie. Pre-irradiation chemotherapy with Carboplatin and VP 16 in Newly diagnosed embryonal pediatric Central Nervous System tumors.J.Clininc oncology 1995; 13:2247-52.
- 13.-Sierrasesumaga. Oncología Pediátrica Interamericana. McGraw-Kill 1992;406-45.
- 14.-Lefkowitz, Evans, Sposto. Adyuvant chemotherapy of childhood posterior fosa (PF) ependymoma: Cranioespinal radiation with or without CCNU, VCR and prednisone (P).Pediatrics Neurosurg 1989; 14:149-57.
- 15.-Nazar, Hoffman, Becker. Infratentorial ependymomas in childhood:prognostic factors and treatment. J. Neurosurg 1990; 72:408-15.
- 16.-Rosseaw, Habrand, Serrazin. Treatment.of intracranial ependymoma of children review of a 15 years experience. Int J. Radiat Oncology Biol Phys 1993; 28:381-88.
- 17.-Needle, Goldwein, Grass, Cnahan. Adyuvant chemotherapy for the treatment of intracranial ependymoma of childhood. Cancer 1997; 80:341-7.
- 18.-Evans Anderson. Adyuvant chemoterapy of childhood posterior fossa ependymoma: cranioespinal irradiation with or without adjuvant CCNU, VCR, and prednsone: A Childrens Cancer Group Stud Med Pedatr Oncol 1996; 27:8-14.
- 19.-Greenberg, Russo. Epidemiology of cancer in children Epidemol Rev.1995; 7:22-48.

- 20.-Leslie, Sutton, Goldwein. Long-term outcome of hipotalamic chiasmatic astrocytomas in children treated with conservative surgery. *J. Neurosurg* 1995; 83:583-89.
- 21.-Oaks. Recent experience with resection of pilocytic astrocytomas. *Cancer* 1993; 71: 3165-3172.
- 22.-Brawn, Friedman, Oakes. Chemotherapy for pilocytic astrocytomas. *Cancer* 1993; 71: 3165-3172.
- 23.-Smith, Freidlin. Trends in reported incidence of primary malignat brain tumors in children in the United States. *J. Natl Cancer Inst.* 1998;90:1269-7.
- 24.-Scherulen, Schwabe, Joos. Molecular analysis of childhood primitive neuroectodermal tumors defines markers associated with por outcome.*J.Clinic Oncology* 1998;16:2478-2485.
- 25.-Lunsford, Somoza, Kondziolka Survival after stereotactic biopsy and irradiation of cerebral nonanaplastic, nonpilocytic astrocytoma. *Journal of Neurosurg* 1995;82:523-9.
- 26.-Allen, Kim, Packer. Neoadjuvant chemithery for newly diagnosed germ-cell tumors of the central nervus system. *J. Neurosurg* 1987; 67:65-71.
- 27.-Allen, DaRosso, Donahue, Niemberg. A Phase II trial of preirradiation carboplatin in newly diagnosed germinoma of the central Nervous System. *Cancer* 1994; 74:940-48.
- 28.-Schuler, Koos, Kalmanchey, The treatment of malignat scala posterior tumors in children. II preliminary result of the pre-and-postoperative adjuvant chemotherapy of scala posterior tumors. *Med Pediatr Oncol* 1993; 69:274-279.