

11237



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

8

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE PEDIATRIA

[Handwritten signature]

QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE PARA
PACIENTES EN EDAD PEDIATRICA CON TUMORES
CEREBRALES IRRESECABLES AL DIAGNOSTICO



DIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.

TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MEDICA
P R E S E N T A :
DRA. IVONNE AGUILAR MEJIA

TUTOR: DR. ENRIQUE LOPEZ AGUILAR
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ONCOLOGIA
PEDIATRICA

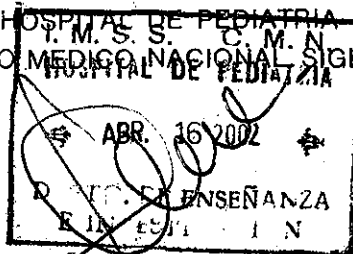
[Handwritten signature]



IMSS

MEXICO, D. F.

HOSPITAL DE PEDIATRIA
I. M. S. S. C. M. N.
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE PEDIATRIA



2002

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

INDICE

Introducción	1
Justificación	5
Planteamiento del problema	6
Objetivos	7
Hipótesis	8
Material y métodos	9
Diseño del estudio	11
Definición de variables	12
Análisis estadístico	14
Factibilidad	14
Aspectos éticos	15
Resultados	16
Discusión	19
Conclusiones	22
Tablas	23
Bibliografía	27

INTRODUCCION

Los tumores del sistema nervioso central representan el segundo tipo de neoplasia maligna más frecuente en Pediatría después de las leucemias en Estados Unidos de Norte América, Japón y países europeos, según lo reportado en la literatura mundial (1,2); en países como Cuba, Argentina y Brasil, se encuentran en tercer lugar, después de las leucemias y los linfomas, representando el 20% de los casos (3,4,5).

La incidencia anual se ha calculado aproximadamente en 24.5 por millón en los Estados Unidos de Norte América (2) y de 8.5 por millón en el Distrito Federal, con ligero predominio en el sexo masculino ubicándose la razón masculino – femenino en 1.1 : 1 (6). Por edad, la incidencia de los tumores del sistema nervioso central parece estar incrementando en los infantes de acuerdo a estudios y reportes recientes, aunque aún no se conoce la razón por la cual ocurre (7). La exposición viral temprana, proximidad a campos electromagnéticos y dieta rica en nitrosaminas son algunos factores de riesgo asociados (7).

Los tumores del sistema nervioso central se clasifican de acuerdo a la célula de origen, existiendo actualmente no menos de 116 tipos histológicos distintos (7). En niños estos tumores son más diferenciados que en los adultos, tiene una propensión a ocurrir en la línea media y la mayoría ocupa en compartimento infratentorial (2,7).

De los tumores del sistema nervioso central en la edad pediátrica, los astrocitomas representan el 50%; le siguen los meduloblastomas con 10 a 20%; ependimomas con 5 a 10%, craneofaringeoma con 6 a 9%, pinealoblastoma y otros tumores con una frecuencia de 0.4 a 2% (2, 7).

La distinción pronóstica entre los tumores benignos (bajo grado) o malignos (alto grado) no es tan clara como en los tumores extracraneales. Los tumores del sistema nervioso central malignos, como regla, no metastatizan fuera del sistema nervioso central, pero tienen el potencial de esparcirse a lo largo de las vías subaracnoideas. Los de bajo grado, a pesar de su carácter benigno, pueden tener efectos debastantes debido a su localización anatómica (8).

La presentación de los tumores de sistema nervioso central, depende de las estructuras neurológicas que estén infiltradas o comprimidas, o del incremento de la presión intracraneana como causa de obstrucción de líquido cefalorraquídeo. Así, los síntomas más comunes son: vómito 65%, cefalea 64%, cambios de la personalidad 47%, estrabismo 24%, problemas escolares 21%, falla para crecer 20%, convulsiones 16% y alteraciones del desarrollo 16% (7).

El diagnóstico se realiza en primer lugar con la sospecha clínica, la exploración neurológica completa, pero evidentemente las imágenes por tomografía y de resonancia magnética con o sin medio de contraste son de utilidad excepcional siendo esta última la de mayor importancia en pacientes con tumores de fosa posterior; finalmente, el diagnóstico definitivo se realiza a través del estudio histopatológico de la pieza quirúrgica (9).

En las décadas pasadas se han hecho grandes esfuerzos por mejorar la sobrevida dentro de este grupo de pacientes. Se ha logrado parcialmente con la ayuda de tecnología neuroquirúrgica y de neuroimagen que permite mejor comprensión del tamaño y extensión de la tumoración. La aspiración guiada por ultrasonido y la cirugía endoscópica son dos de los avances en neurocirugía. La biopsia por esterotaxia nos lleva a localizaciones tumorales previamente inaccesibles para determinar el diagnóstico histopatológico de certeza.

El tratamiento de estos tumores en la actualidad, es multidisciplinario y depende del grado de malignidad; existen tres modalidades de tratamiento: máxima resección quirúrgica de la lesión, radioterapia y quimioterapia.

En general la cirugía se realiza como parte del tratamiento inicial por varias razones: para reseca completamente la lesión, para toma de biopsia para estudio histopatológico, para reducir la tumoración y finalmente para tratar las complicaciones que resulten de la propia tumoración o del tratamiento. Sin embargo el manejo quirúrgico muchas veces se limita a la realización de cirugías parciales debido a la capacidad infiltrativa que poseen los tumores (8).

Posteriormente se continúa con radioterapia la cual preferentemente se administra a niños mayores de tres años de edad, ya que el efecto secundario de esta modalidad de tratamiento sobre el sistema nervioso central, genera desmielinización en pacientes menores de esta edad. No todos los tumores del sistema nervioso central son radiosensibles y cuando se administra debe procurarse el mínimo de secuelas (8).

La quimioterapia utilizada en el tratamiento de los tumores de sistema nervioso central en la mayoría de los casos no es curativa utilizándose únicamente como quimioterapia adyuvante (10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19).

Durante mucho tiempo se consideró que el empleo de la quimioterapia adyuvante en el tratamiento de los tumores del sistema nervioso central, tenía un beneficio relativo, debido a tres razones: aparentemente pocos agentes quimioterapicos podían difundir a través de la barrera hematoencefalica; los agentes utilizados deberían ser liposolubles para poder difundir a través del tejido neural y finalmente el efecto citotóxico que se había encontrado en cultivo de tejidos de éstas células neoplásicas era mínimo. Al respecto solo las nitrosureas habían demostrado tener las propiedades para ser utilizadas en el tratamiento de estos tumores (8).

No obstante lo anterior, la sobrevida de estos tumores continua siendo muy pobre por lo que se han realizado múltiples intentos de tratamiento con el objetivo de mejorarla. Actualmente se sabe que la barrera hematoencefalica 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 quimioterapicos utilizados en la actualidad (11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18).

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 favorable, sobretudo en pacientes con meduloblastoma de alto grado sin encontrar efectos tóxicos importantes, además se estudió el esquema de ifosfamida, carboplatino y etopósido en los gliomas de bajo y alto para pacientes en edad pediátrica, encontrando respuestas favorables con mielotoxicidad leve (21,22).

La combinación de éstos tres medicamentos ha mostrado un efecto sinergista dada su alta difusión a través de la barrera hematoencefalica, su afinidad por el tejido cerebral y su liposolubilidad, dichos estudios muestran estudios alentadores en cuanto a sobrevida libre de enfermedad y tiempo de progresión de la enfermedad (22, 23, 24, 25).

La quimioterapia puede retrasar el uso de radioterapia en los menores de tres años y de esta manera proteger al sistema nervioso central aún inmaduro (7).

A lo largo de la evolución de éste tipo de pacientes, las secuelas neurológicas pueden resultar de la misma tumoración, de la hidrocefalia asociada o complicaciones perioperatorias. Las secuelas se dividen en neuropsicológicas y neuroendocrinas; de las primeras, el déficit de atención, de la memoria, cambios de comportamiento y cierto grado de retraso mental. Las secuelas neuroendocrinas, se presentan en hasta 53% de los niños; la más importante es el déficit de hormona del crecimiento, entre 6 meses y 3 años después del tratamiento de meduloblastoma, la disfunción puberal se observa en hasta 36% de los pacientes (8).

El pronóstico de la mayoría de los tumores del sistema nervioso central depende básicamente de dos factores: la histología de la tumoración y del *porcentaje de resección*. Los tumores de bajo grado de malignidad son menos agresivos y no requieren esquemas de tratamiento muy intensos, y por el contrario, los tumores de alto grado de malignidad requieren secuencias terapéuticas muy intensas: quimioterapia y radioterapia (ambas mielosupresoras).

Por otro lado debe considerarse que la cirugía es la piedra angular de tratamiento de los tumores cerebrales y cuando por este procedimiento se logra la resección de la totalidad de la tumoración, el pronostico es mejor comparado a la resección tumoral parcial. De hecho en varias series de pacientes con meduloblastoma, se ha demostrado que aquellos que presentan recidiva tumoral fueron aquellos en quienes se estableció residuales postquirúrgicos (26,27,28).

De acuerdo a lo anterior, se plantea la posibilidad de inicio de esquemas de quimioterapia prequirúrgica, con agentes que ya han probado su utilidad en estos tumores en otra fase de tratamiento, con el objetivo de reducir el volumen tumoral y así mayor posibilidad de resección completa de la tumoración (11-24).

JUSTIFICACION

Recientemente se han iniciado protocolos de investigación para mejorar los tratamientos y la sobrevida de los pacientes con tumores cerebrales.

Se sabe de la buena respuesta tumoral a los ciclos de quimioterapia utilizados en tumores del sistema nervioso central, y como el objetivo de tratamiento es reducir al máximo el volumen tumoral, se ha propuesto la posibilidad de administrar quimioterapia prequirurgica para reducir y lograr así mayor porcentaje de resección quirúrgica.

Por razones éticas, se propone iniciar ésta conducta en pacientes cuyos tumores sean irresecables al momento del diagnóstico y cuya única opción de manejo sea radioterapia y quimioterapia.

PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA

¿Existe una adecuada respuesta tumoral hacia la quimioterapia con ifosfamida, carboplatino y etopósido, previa a la cirugía en pacientes pediátricos con tumor del sistema nervioso central irresecable al momento del diagnóstico y con esto mejorar el porcentaje de resección quirúrgica posterior?

OBJETIVOS

1. Determinar la respuesta tumoral hacia la quimioterapia con ifosfamida, carboplatino y etopósido, previa a la cirugía en pacientes pediátricos con tumor del sistema nervioso central irresecable al momento del diagnóstico.
2. Evaluar la sobrevida global y libre de enfermedad, de los pacientes pediátricos con tumor del sistema nervioso central, irresecable al momento del diagnóstico tratados con ifosfamida, carboplatino y etopósido previo a la cirugía.

HIPOTESIS

1. Al menos el 50% de los pacientes pediátricos con tumor del sistema nervioso central irresecable tratados con ifosfamida, carboplatino y etopósido previo a la cirugía tendrán respuesta completa o parcial.
2. La sobrevida global y libre de enfermedad en los pacientes pediátricos con tumor del sistema nervioso central irresecable tratados con ifosfamida, carboplatino y etopósido previo a la cirugía incrementará en 50%.

MATERIAL Y METODOS

El presente estudio se realizará en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI durante el periodo de mayo de 1998 a marzo 2002.

TIPO DE ESTUDIO:

Estudio fase II de oncología. (Evaluación de actividad de un esquema de tratamiento en un grupo específico de neoplasias. Se realiza en pacientes en quienes al diagnóstico, se consideran fuera de tratamiento o bien no mostraron respuesta favorable al tratamiento convencional).

CRITERIOS DE INCLUSION:

1. Pacientes de ambos sexos, menores de 16 años de edad, con diagnóstico de tumor del sistema nervioso central realizado por biopsia en nuestro hospital, confirmado por el servicio de Anatomía Patológica y cuya resección no haya sido posible por tamaño y/o localización del mismo.
2. Con función hepática y renal normales.
3. Sin tratamiento de quimioterapia o radioterapia previos.
4. Se solicitará autorización por escrito a los padres o tutores para incluir a los pacientes en el estudio.

CRITERIOS DE NO-INCLUSIÓN.

1. Pacientes cuyos padres o tutores no autoricen el tratamiento.
2. Pacientes que hayan recibido tratamiento de quimioterapia o radioterapia previos.

CRITERIOS DE ELIMINACION.

1. Pacientes que fallezcan por otras causas distintas a la neoplasia o su tratamiento.
2. Pacientes con estudios incompletos.

DISEÑO DE ESTUDIO

A todos los pacientes con tumor cerebral, irresecable al momento del diagnóstico, se les realizará exploración física, completa tomografía axial computada de cráneo y estudios de laboratorio de rutina (biometría hemática completa, química sanguínea, electrolitos séricos, pruebas de funcionamiento hepático y renal).

Se administrará quimioterapia con ifosfamida (2gr/m²SC/día días 1,2,3), Carboplatino (450mg/m²SC día 1) y etopósido (100mg/m²SC días 1,2,3) además de MESNA (100% de la dosis administrada de ifosfamida) como uroprotector. Este esquema de quimioterapia se administrará cada tres semanas por cuatro cursos. Se repetirán los mismos estudios de laboratorio previos a cada curso de quimioterapia y los estudios de imagen, se realizarán al diagnóstico (basal), al finalizar el segundo y cuarto curso de quimioterapia.

Posteriormente todos los pacientes serán valorados para resección de tumor residual, seguido de radioterapia, para finalmente administrar otros cuatro cursos de quimioterapia de acuerdo a lo descrito anteriormente, con controles de laboratorio previo a cada curso. Se realizará nueva TAC de cráneo posterior a completar radioterapia y después del segundo y último curso de quimioterapia post radioterapia.

Se evaluará la toxicidad de acuerdo a los criterios de Miller. Los estudios de imagen serán interpretados por Médico Radiólogo cegado al estudio.

EVALUACION DE TOXICIDAD HEMATOLOGICA

	GRADO I	GRADO II	GRADO III	GRADO III
Hemoglobina (gr./dl)	Normal - 10	9.9 - 8	7.9 - 6.6	< 6.6
Leucocitos (1000/mm ³)	3.9 - 3	2.9 - 2	1.9 - 1	< 1
Neutrofilos (1000/mm ³)	1.9 - 1.5	1.4 - 1	0.9 - 0.5	< 0.5
Plaquetas (1000/mm ³)	Normal - 75	74 - 50	49 - 25	< 25

DEFINICION OPERACIONAL DE VARIABLES

1. VARIABLES INDEPENDIENTES.

- Esquema de quimioterapia.

Consiste en la administración de Carboplatino (450mg/m²SC/día el primer día de quimioterapia diluido en solución salina para administración intravenosa en una hora), etopósido (100mg/m²SC/día, por tres días diluido en solución salina para administración intravenosa en una hora), ifosfamida 2gr/m²SC/día por tres días diluido en solución salina para administración intravenosa para una hora, Mesna al 100% de la dosis de ifosfamida.

Variable cualitativa nominal: sí-no.

2. VARIABLES DEPENDIENTES

- Respuesta tumoral.

Describirá el tamaño tumoral obtenido a través del producto de sus diámetros mayores perpendiculares previo al tratamiento con quimioterapia y posteriormente al cumplir 2 y 4 ciclos de tratamiento. Se clasificará la respuesta tumoral de acuerdo al siguiente criterio:

1. Respuesta completa (RC): resolución completa del tumor por TAC y/o desaparición de células malignas en el líquido cefalorraquídeo.
2. Respuesta parcial (RP): Disminución del 50 al 90% del tumor inicial. Pacientes con persistencia de células malignas en el líquido cefalorraquídeo.
3. Enfermedad estable (EE): menos del 50% de disminución o menos de 25% de incremento del volumen tumoral inicial.
4. Enfermedad progresiva (EP): mas de 25% de incremento de volumen tumoral.

- **Sobrevida.**

Definirá el porcentaje de pacientes vivos (global) y pacientes sin evidencia de enfermedad (libre de enfermedad) a partir de la fecha de diagnóstico que será calculada de acuerdo a las curvas de sobrevida actuarial.

Variable cuantitativa discreta: número de meses.

- **Toxicidad.**

Define los episodios de mielotoxicidad (descenso en valor de hemoglobina, neutrofilos absolutos y plaquetas) y/o al incremento de las cifras de creatinina sérica y transaminasas.

Variable cuantitativa discreta: número de episodios en total de mielosupresión después de quimioterapia.

ANALISIS ESTADISTICO

Se realizará estadística descriptiva de las características generales del grupo. Se realizará comparación de las medias y los volúmenes tumorales basales, post 2, post 4 para efectuar análisis mediante Kruskal-Wallis .

Se realizarán curvas de sobrevida global y libre de enfermedad de acuerdo al método de sobrevida actuarial.

FACTIBILIDAD

El estudio resulta factible en cuanto al numero de pacientes ya que el Hospital de Pediatría es un centro de atención de tercer nivel que recibe pacientes de múltiples regiones del Distrito Federal y de algunos estados del país

Se reciben aproximadamente 60 pacientes de primera vez con diagnóstico de tumor de sistema nervioso central al año, de los cuales aproximadamente el 10% son irsecables al momento del diagnóstico.

Se cuenta con todos los recursos para el diagnóstico y tratamiento de éstos pacientes, los cuales no representan un gasto adicional al Hospital ya que forman parte del manejo habitual de este tipo de pacientes.

ANALISIS ESTADISTICO

Se realizará estadística descriptiva de las características generales del grupo. Se realizará comparación de las medias y los volúmenes tumorales basales, post 2, post 4 para efectuar análisis mediante Kruskal-Wallis .

Se realizarán curvas de sobrevida global y libre de enfermedad de acuerdo al método de sobrevida actuarial.

FACTIBILIDAD

El estudio resulta factible en cuanto al numero de pacientes ya que el Hospital de Pediatría es un centro de atención de tercer nivel que recibe pacientes de múltiples regiones del Distrito Federal y de algunos estados del país

Se reciben aproximadamente 60 pacientes de primera vez con diagnóstico de tumor de sistema nervioso central al año, de los cuales aproximadamente el 10% son irsecables al momento del diagnóstico.

Se cuenta con todos los recursos para el diagnóstico y tratamiento de éstos pacientes, los cuales no representan un gasto adicional al Hospital ya que forman parte del manejo habitual de este tipo de pacientes.

ASPECTOS ETICOS

Los pacientes con tumores cerebrales han mejorado su sobrevida debido a que recientemente se han iniciado protocolos de nuevos tratamientos. Sin embargo, aún es necesario realizar extensas cirugías craneales para la resección inicial del tumor con el consecuente riesgo quirúrgico, quedando algunos pacientes con secuelas de la misma.

En la actualidad la tendencia es hacia la mínima invasión, por lo que es necesario evaluar la respuesta tumoral y sobrevida de los pacientes en quienes no se hace la resección quirúrgica inicial.

Al ser esto un proyecto experimental inicialmente se plantea solo en aquellos pacientes cuyos tumores son irresecables al momento del diagnóstico y cuya única opción de tratamiento tiene que estar basado en quimioterapia y radioterapia.

El esquema tratamiento sugerido ha demostrado buenos resultados en pacientes cuya resección quirúrgica del tumor ha sido parcial.

RESULTADOS

En el presente estudio se incluyeron a los pacientes con diagnóstico de tumor cerebral irreseccable a su ingreso, durante el periodo de mayo de 1998 a marzo de 2002, en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI (**tabla 1**).

Se incluyeron 5 pacientes en el grupo de estudio, con edad promedio de 7 años 8 meses (rango entre un año 11 meses y 12 años 7 meses), de ellos, solo un paciente era menor de 4 años de edad (**figura 1**). Las manifestaciones clínicas en el 100% de los casos, incluyeron cefalea y vómito; en 3 casos (60%) ataxia y en dos casos (40%) endotropía y somnolencia. El tiempo de evolución en los cinco casos, antes de realizar el diagnóstico, fue en promedio de 7.8 meses con un rango de 4 meses a 12 meses.

Tres de los pacientes son del sexo masculino (60%) y dos del sexo femenino (40%), con una relación hombre mujer de 1.5:1 (**figura 2**).

Con relación a la histología de la tumoración, en nuestro estudio, 4 casos (80%), correspondieron a meduloblastoma y 1 caso (20%) a ependimoma (**figura 3**). En todos los casos, la tumoración se identificó en fosa posterior y al realizar evaluación neuroquirúrgica se consideraron irreseccables por sus dimensiones y su cercanía con estructuras vitales.

En los cinco casos, se identificaron manifestaciones de hipertensión intracraneana secundaria a hidrocefalia, situación que llevó a la derivación mediante la realización de tercer ventriculostomía, en cuatro de los casos y en uno colocación de válvula de derivación ventrículo peritoneal, procedimientos en los cuales se realizó en forma simultánea la toma de biopsia para diagnóstico.

Tres de los pacientes, posterior a la realización de tercer ventriculostomía y toma de biopsia, evolucionaron con el desarrollo de fistula de LCR y ependimitis secundaria (60%), situación que requirió manejo intrahospitalario; en un caso se identificó en los cultivos de LCR Serratia marcescens, en el segundo caso se aisló Streptococcus epidermidis y en el tercer caso a pesar de contar con citoquímico con más de 10,000 células con 66% de PMN y observar en el frotis de LCR cocos gram positivos los cultivos se reportaron negativos. Los tres casos recibieron esquema antimicrobiano y mostraron evolución satisfactoria.

Al contar con el reporte histopatológico, se inicio el esquema de quimioterapia propuesto basado en carboplatino (450mg/m²SC), ifosfamida (2gr/m²SC) y etopósido (100mg/m²SC), administrados en forma diluida e intravenosa, mas protectores de efectos secundarios como se describió en material y métodos.

El tipo de respuesta obtenida al final del tratamiento sugerido con quimioterapia neoadyuvante en este estudio, se clasificó como parcial en 4 casos (80%) y en un caso (20%) como enfermedad estable, según los criterios establecidos en material y métodos (**tabla 2**)

El reporte basal promedio de masa tumoral fue de 20.68cm², con un rango de 9.36cm² a 30cm², valor que después de 2 ciclos de quimioterapia descendió a 10.15cm² (promedio) y al completar 4 ciclos la masa tumoral promedio fue de 8.78cm², con lo cual se **logró en el 100% de los casos** realizar intervención quirúrgica para resección tumoral residual. Con estos datos y tomando en cuenta en tamaño de la muestra, se realizó análisis estadístico mediante la prueba de Kruskal-Wallis, con lo que se obtuvo un valor $p < 0.05$, estadísticamente significativo.

Al realizar control por imagen de tomografía postquirúrgica se observó un residual promedio de 2.6cm².

En tres casos el tratamiento continuó con esquema de radioterapia y posteriormente con cuatro ciclos mas de quimioterapia, y actualmente se encuentran vivos y libres de actividad tumoral, en vigilancia. En un caso se difirió la radioterapia por edad (lactante) y continuó únicamente con 4 ciclos mas de quimioterapia y durante el seguimiento logró vivir 36 meses después del diagnóstico, tiempo tras el cual falleció con evidencia de progresión tumoral; el último caso murió 48 horas después de la cirugía, al desarrollar hipertensión intracraneana, sin embargo, tras el esquema propuesto de quimioterapia, fue posible la resección quirúrgica, procedimiento que al diagnóstico no se consideró factible.

A continuación se realizaron curvas de tendencia de reducción tumoral (**figura 4**) y sobrevida global (**figura 5**). La curva de respuesta tumoral se basa en los resultados por imagen obtenidos previo al inicio de quimioterapia y posterior a dos y cuatro ciclos de quimioterapia, observando una reducción tumoral del 51% en promedio después de dos ciclos y un total de 58% en promedio después de completar los cuatro ciclos propuestos de quimioterapia (**tabla 3**).

La sobrevida global fue de 60% a 42 meses, con registro de dos defunciones en nuestro estudio. La primera ocurrió durante el periodo postquirúrgico de resección tumoral (caso 2), secundario al desarrollo de hipertensión intracraneana; la segunda defunción, fue el caso 5 del estudio (lactante al diagnóstico), después de 32 meses de realizado el diagnóstico, con presencia de progresión tumoral (**figura 6**).

En cuanto a toxicidad, después de un total de 36 ciclos de quimioterapia únicamente se reportaron 3 episodios de neutropenia moderada con que requirió internamiento y manejo con doble esquema antimicrobiano empírico intravenoso y administración de factor estimulante de colonias granulocíticas, uno de ellos con anemia moderada simultánea que recibió transfusión de dos unidades de concentrado eritrocitario compatible sin complicaciones. Del seguimiento de pruebas de funcionamiento hepático y renal no se registraron alteraciones evolución que permitió mantener a lo largo del estudio, las dosis sugeridas de tratamiento sin modificaciones.

Discusión.

Los niños con tumor primario maligno en sistema nervioso central, aún son considerados de mal pronóstico. Este tipo de pacientes, constituye un grupo excepcionalmente complejo, situación que obliga a explorar nuevas modalidades terapéuticas, a fin de ofrecer mejores estrategias de manejo que conlleven a una mayor sobrevida y mejor calidad de vida.

Con relación a los tumores cerebrales en Pediatría, la cirugía es la estrategia fundamental para el tratamiento. Sin embargo, la localización tumoral y naturaleza infiltrante, asociada al factor de heterogeneidad y resistencia biológica, dentro de este grupo de neoplasias, continúan impidiendo la resección radical en muchos casos(29).

Actualmente en el tratamiento de este tipo de pacientes, la quimioterapia se integra con carácter de adyuvancia, situación que genera en algunos casos diferir la resección tumoral por extensión al diagnóstico, o que la resección no sea de la magnitud deseada, lo cual se ha sugerido como factor de mal pronóstico para la sobrevida y/o recurrencia en los pacientes (30).

Se ha observado que la frecuencia de morbimortalidad, es dependiente al sitio primario del tumor, las condiciones neurológicas preoperatorias, la técnica y extensión de la resección quirúrgica (31).

Recientemente se han llevado a cabo varios protocolos en el servicio de Oncología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, utilizando quimioterapia neoadyuvante, para el tratamiento de meduloblastomas y astrocitomas de alto grado, observando como resultados, disminución de la masa tumoral, con mínima toxicidad e incremento de sobrevida (14, 32).

En un intento por reducir o eliminar el tumor residual postquirúrgico, se han sugerido esquemas de quimioterapia y a dosis, que solo han mostrado incremento de toxicidad, sin lograr el objetivo.

Bleyer en 1983, propuso un esquema a base de múltiples fármacos (ocho), sin embargo la dosis de varios de ellos debió ser reducida para aminorar la toxicidad y poder continuar con el tratamiento (33).

Por otro lado, reportes de pacientes en quienes, aún con una masa tumoral extensa, se intentó la resección de la misma, las complicaciones postquirúrgicas fueron amplias, incluyendo parálisis de pares craneales, higromas y hemorragias, aparentemente relacionadas con el tiempo quirúrgico empleado y manipulación de estructuras (34).

Recientemente se propuso como base de tratamiento de estos pacientes, la máxima resección tumoral pero con mínima invasión, ante lo cual se han realizado protocolos de fase II, en los cuales se sugiere el inicio de tratamiento con quimioterapia para posteriormente evaluar la radioterapia postquirúrgica (35).

Nuestro estudio propuso la administración de esquema de quimioterapia con carboplatino, ifosfamida y etopósido en forma prequirúrgica a fin de alcanzar la máxima reducción tumoral que en promedio fue de 58%, diferente a lo reportado en otras series que sugieren quimioterapia postquirúrgica y previa radioterapia, sin lograr superar la sobrevida (36).

Tomando en cuenta la curva de respuesta al tratamiento de los pacientes incluidos en el presente estudio, podemos referir que la respuesta al tratamiento con el esquema experimental, alcanza las expectativas con un mayor efecto durante los primeros dos ciclos de tratamiento. De lo anterior se concluye que el objetivo fundamental de lograr la viabilidad quirúrgica se consiguió.

De los pacientes incluidos en el presente estudio, tres de ellos (60%) continúan vivos; el caso uno, se mantiene en vigilancia sin secuelas neurológicas y con ya 42 meses de sobrevida y 27 meses de periodo libre de enfermedad. Los casos 3 y 4 iniciaran vigilancia y ambos cuentan con una sobrevida calculada en 11 meses, resultado superior a lo referido por otros autores, quienes señalan que solo 20% de sobrevida durante el mismo lapso de tiempo (1).

En cuanto a la realización de tercer ventriculostomía practicada en 4 (80%) de los pacientes del estudio, debemos destacar que es un procedimiento por endoscopia, del cual recientemente se ha sugerido como alternativa ideal para el tratamiento de hidrocefalia en la edad pediátrica, por el menor porcentaje de complicaciones y dependencia hospitalaria a largo plazo en relación con la derivación ventrículo peritoneal, sin embargo, en nuestra experiencia, encontramos que un 60% de los pacientes presentaron desarrollo de fístula de LCR y ependimitis secundaria(37).

De acuerdo a los criterios de inclusión sugeridos por Gehan (38) para estudios fase II y los resultados obtenidos en el presente estudio, consideramos que podría evaluarse la eficacia de ifosfamida, carboplatino y etoposido neoadyuvante en los pacientes con tumores de sistema nervioso central, ya que ofrece una nueva estrategia de tratamiento la cual supera a los esquemas previos en cuanto a sobrevida, observando reducción tumoral objetiva favoreciendo la resección tumoral exitosa, y generando toxicidad leve.

CONCLUSIONES

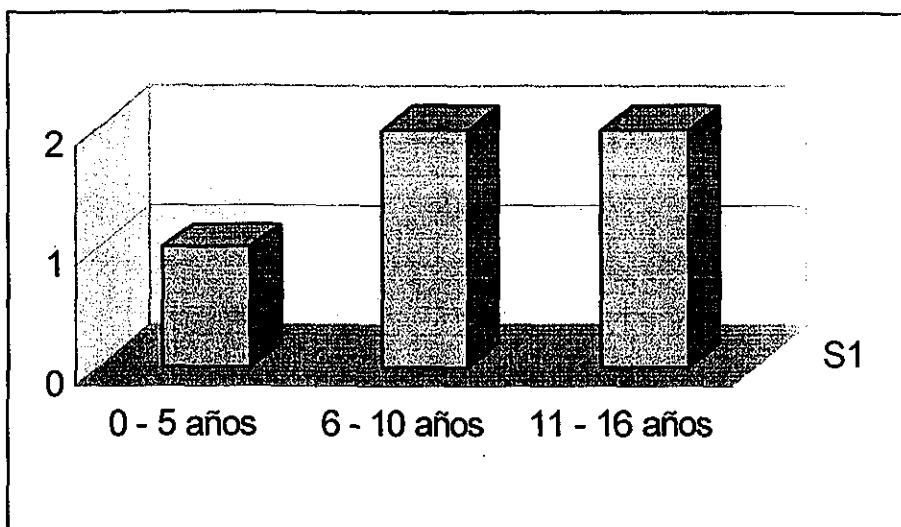
Con los resultados obtenidos en este trabajo, el cual clasifica dentro de una Etapa I de un estudio Fase II de Oncología, se considera que el esquema de quimioterapia neoadyuvante, basado en ifosfamida, carboplatino y etopósido, mostró un efecto significativo sobre la masa tumoral, lo cual permitió realizar en estos pacientes, la resección quirúrgica de la lesión, procedimiento que, durante la evaluación neuroquirúrgica inicial no se consideró factible.

Este esquema resulta en una nueva estrategia de tratamiento, que en esta muestra, superó la sobrevida global y libre de enfermedad en comparación a lo reportado en la literatura, para pacientes con tumores cerebrales irresecables. Estos resultados sugieren la posibilidad de que este esquema de quimioterapia sea de utilidad, por lo tanto es prudente evaluar un grupo mayor de pacientes, para poder realizar conclusiones con mayor soporte.

TABLA 1

CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES

PACIENTE	EDAD	SEXO	LOCALIZACION
1	12ª 7m	Masculino	Fosa posterior
2	12ª 7m	Masculino	Fosa posterior
3	6ª 6m	Femenino	Fosa posterior
4	6ª 8m	Masculino	Fosa posterior
5	1ª 11m	Femenino	Fosa posterior

FIGURA 1
PACIENTES POR EDAD

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

FIGURA 2

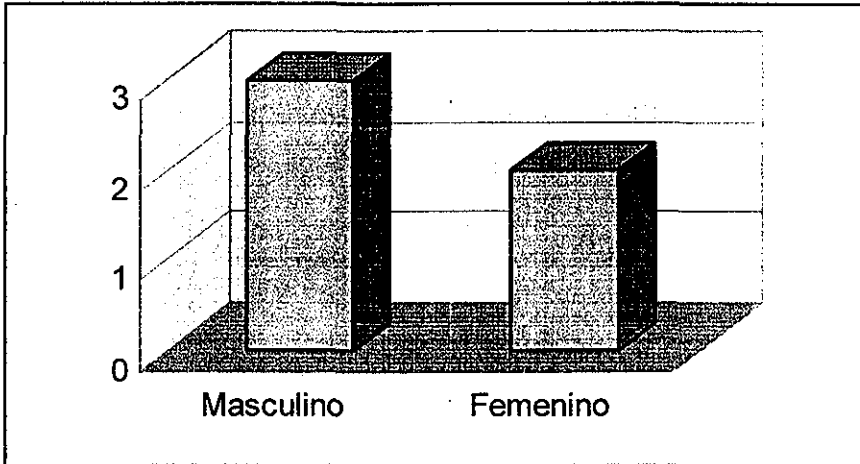


FIGURA 3
HISTOLOGÍA

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

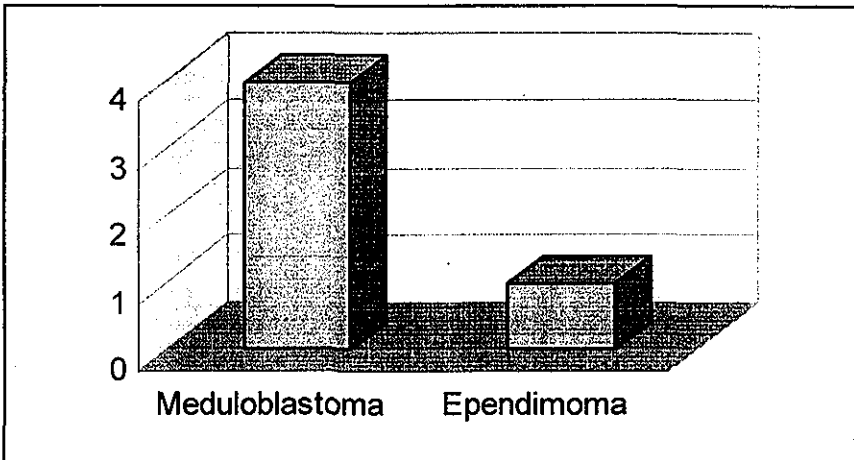


TABLA 2

RESPUESTA TUMORAL

PACIENTE	BASAL	POST - 2	POST - 4	ρ	POST-QX
1	9.36 cm ²	1.4 cm ²	1.4 cm ²		0.8cm ²
2	30 cm ²	20.5 cm ²	12 cm ²		DEFUNCION
3	18.04 cm ²	16 cm ²	9 cm ²		1cm ²
4	16 cm ²	2.7 cm ²	1.5 cm ²		0.5cm ²
5	30 cm ²	30 cm ²	20 cm ²		6cm ²
\bar{X}	20.68 cm ²	10.15 cm ²	8.78 cm ²	< 0.05	2.6cm ²

FIGURA 4
TENDENCIA DE REDUCCIÓN TUMORAL

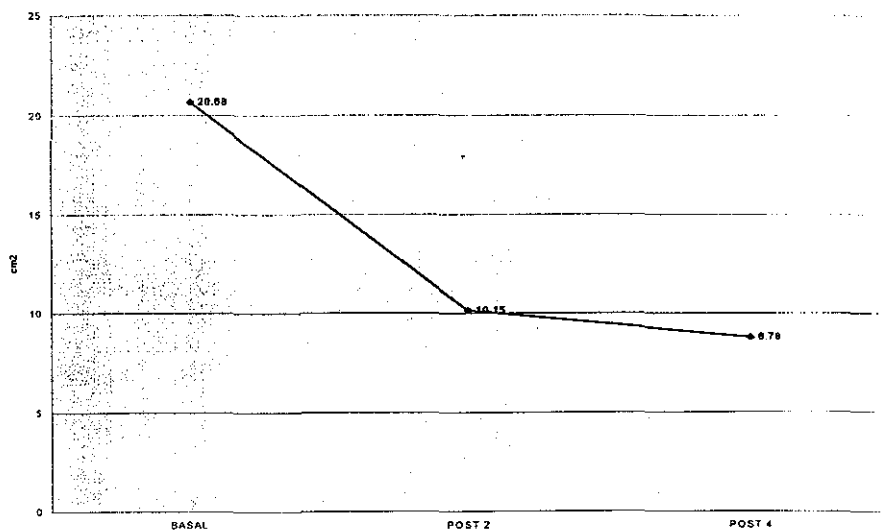


FIGURA 5
SOBREVIDA GLOBAL

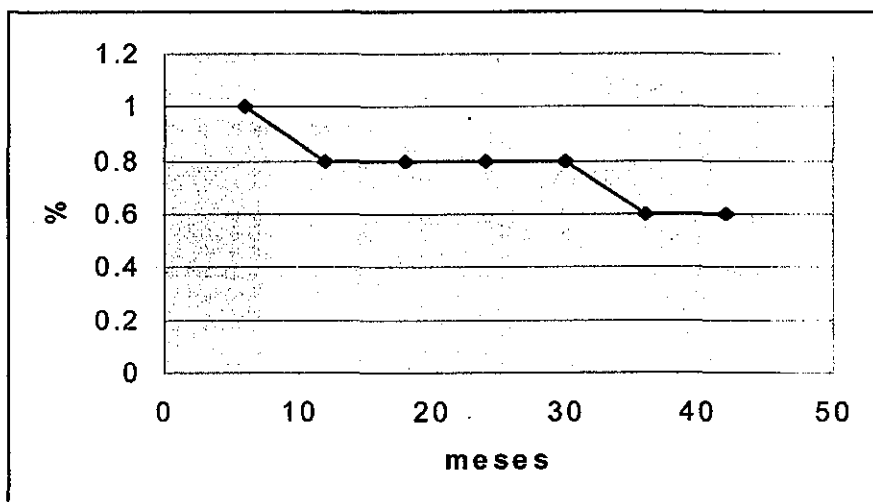


TABLA 3

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

REDUCCIÓN TUMORAL

PACIENTE	POST 2	POST 4
1	86% RP	86% RP
2	32% EE	60% RP
3	12% EE	51% RP
4	84% RP	91% RP
5	0% EE	46% EE

BIBLIOGRAFIA

1. Allen JC. Childhood Brain tumors. Current status of clinical trials in newly diagnosed and recurrent disease. *Pediatr Clin North Am* 1985;32:633-51.
2. John LY, Lynn GR. Cancer incidence, survival and mortality for children younger than age 15 years. *Cancer* 1986;58:498-502.
3. Villar VH, Herman R. The National Cancer data base report on Cancer Hispanic. *Cancer* 1994;74 2386-95.
4. Mandigers MD, Lippens PH, Hoogenhout J. Astroцитomas in Childhood: survival and performance. *Pediatr Hematol Oncol* 1990;121-8.
5. Packer R, Vezina G. Pediatric glial neoplasms including brain –stem gliomas. *Semin Oncol* 1994;1994 21: 260-272.
6. Velázquez PL, López AE, Fajardo GA. Epidemiología de los tumores del sistema nervioso central en el Distrito Federal. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1996;53:128-134.
7. Capra M, Hewitt M. Brain tumors in childhood. *Current pediat* 1998;8:88-91.
8. Heideman R, Et al. Tumors of de central nervous system. En Pizzo. Principles and practice of pediatric oncology, 3ª edición pp: 633-87, Philadelphia, Lippincot Co 1997.
9. Byrne T. Imaging of gliomas. *Semin Oncol* 1994;21:162.171
10. Berger T. Malignant astrocy: surgycal aspect *Semin oncol* 1994;21 172-5.
11. Allen J Et al. A phase I/II study of carboplatin combined with hyperfractionated radiotherapy for brainstem gliomas. *Cancer* 1999; 86:1064-9.
12. Beauchesne P Et al. Phase II study radioterapy/etoposide combination for patients with newly malignant gliomas. *Cancer Chemother Pharmacol* 1999; 44: 210-6.
13. Walter AW Et al. Carboplatin and etoposide with hyperfractionated radiotherapy in children with newly diagnosed diffuse pontine gliomas: a phase I/II study. *Med Pediat Oncol* 1998;30:28-33.
14. López Aguilar E Et al. Survival of patients with medulloblastoma treated with carboplatin and etoposide before and after radiotherapy. *Arch Med Res* 1998 29:313-7.
15. Urban C Et al Synchronous radiochemotherapy in unfavorable brain tumors of children and young adult. *J Neurooncol* 1998;39:71-81.
16. Castello MA Et al. Chemotherapy in low grade astrocytoma management. *Childs Nerv Syst* 1998;14:6-9.
17. Kuhl J. Modern Treatment strategies in medulloblastoma. *Childs Nerv Syst* 1998;14:2-5.
18. Gentet JC Et al. Carboplatin and VP16 in medulloblastoma: a phase II study of the French Society of Pediatric Oncol. 1994; 23:422-7.
19. Kovnar EH Et al. Preirradiation cisplatin an etoposide in the treatment of hih-risk medulloblastoma and other malignant embryonal tumors of the central nervous system: a phase II study. 1990; 8:230-6.

20. Castello MA Et al. High dose carboplatin in combination with etoposide (JET regimen) for childhood brain tumors. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1990;12:297-300.
21. Packer RJ Et al. Prospective evaluation of neuropsychological function in children treated for medulloblastoma. *Neurosurgery* 1966;73:1056-1068.
22. Leibel S. Contemporary approaches to the treatment of malignant gliomas with radiation therapy. *Semin Oncol* 1994; 21:198-219.
23. Lasser G The chemotherapy of high grade astrocytomas. *Semin oncol* 1994;21:220-35.
24. López AE Et al. Quimioterapia postoperatoria con carboplatino y etopósido en niños con meduloblastoma de alto riesgo. *Bol Med Hosp Mex* 1994;51:93-9.
25. Sepulveda AC Tesis: Quimioterapia postoperatoria con ifosfamida, etopósido y carboplatino en el tratamiento de pacientes pediátricos con astrocitoma anaplasico o glioblastoma multiforme. Estudio fase II 1997 pp-5-21.
26. Warnick RE Et al. A phase II study of intravenous carboplatin for treatment of recurrent gliomas of childhood. *J Clin Oncol* 1993;11:850-6.
27. Packer RJ Et al. Carboplatin and vincristina for recurrent and diagnosed low grade gliomas of childhood. *J Clin Oncol* 1993 11: 850-6.
28. Jeremic B Et al Carboplatin and etoposide chemotherapy regimen for recurrent malignant glioma: a phase II study. *J Clin Oncol* 1992 10: 1074-7.
29. Bigner, D. Biology of gliomas. Potential clinical implication of glioma celular heterogeneity. *Neurosurgery* 1981;9:320-6.
30. Allen, J. Bhom, J. Ertel, I. Brain tumors in children: Current cooperative and institutional chemotherapy trials in newly diagnosed and recurrent disease. *Semin Oncol* in press.
31. Allen, J. Epstein, F. Medulloblastoma and other primary CNS malignant neuroectodermal tumor: The effect of age and extent of disease on prognosis. *J Neurosurg* 1982;57: 446-51.
32. López, AE. Sepulveda, VA. Et al. Preirradiation ifosfamida carboplatin and etoposide for the treatment of anaplastic astrocytomas and glioblastoma multiforme. A phase II study. *Arch Med Res* 2000;31:186-90.
33. Bleyer, W. Milstein, J. Balias, F. Et al. 8 drugs in 1 day chemotherapy for brain tumor. A new approach and rationale for preirradiation chemotherapy. *Med Pediatr Oncol* 1983;11:213.
34. Finlay, JL. Uteg, R. Giese, WL. Brain tumors in children: II Advances in neurosurgery and radiation oncology. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1987;9:256.
35. Allen, J. Helson, L. Jereb, B. Pre-radiation chemotherapy for newly diagnosed childhood brain tumors. A phase II trial . *Cancer* 1982;52:2001-6.
36. Jenkin, DT. Baesel, C. Ertel, I. Evans, A. Brain-stem tumors in childhood: A prospective trial of irradiation with and without adjuvant CCNU vincristina and prednisona. A report of the Children's Cancer Study group. *J Neurosurg* 1987;66:227-33.

37. Kamikawa, S. Invi, A. Kobayashi, K. Endoscopic treatment of hidrocephalus in children: A controlled study using newly developed Yamadori type ventriculoscope. *Minim Invas Neurosurg* 2001; 44:25-30.
38. Ungerleider R. Cancer clinical trials: Design, conduct, analysis and reporting. En Pizzo. *Principles and practice of Pediatric Oncology*, 3ª edición pp: 335-51, Philadelphia, Lippincot Co 1997.

ESTA TESIS NO SALI
DE LA BIBLIOTECA