

112415
2

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

**QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE CON TEMOZOLOMIDA, IFOSFAMIDA,
CARBOPLATINO Y ETOPOSIDO EN PACIENTES PEDIATRICOS CON
ASTROCIOMAS DE ALTO GRADO DE MALIGNIDAD. ESTUDIO FASE II**

TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA PEDIATRICA
PRESENTA:
DRA. SANDRA VERÓNICA DELGADO HUERTA



TUTOR: DR. ENRIQUE LÓPEZ AGULAR
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA.
HOSPITAL DE PEDIATRÍA, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2002

I. M. S. S. C. M. S.
HOSPITAL DE PEDIATRÍA
➡ SET. 19 2002 ⬅
DEPTO. DE ENSEÑANZA
E INVESTIGACION



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.

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

TITULO:

**QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE CON TEMOZOLOMIDA, IFOSFAMIDA,
CARBOPLATINO Y ETOPOSIDO EN PACIENTES PEDIATRICOS CON
ASTROCITOMAS DE ALTO GRADO DE MALIGNIDAD. ESTUDIO FASE II**

Tesis que para obtener el titulo de especialista en Oncología Pediátrica presenta:

Tesista: Dra. Sandra Verónica Delgado Huerta

Tutor: Dr. Enrique Lopez Aguilar

Médico adscrito al servicio de Oncología Pediátrica
Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional siglo XXI.

INDICE

Indice.....	3
Dedicatoria	4
Resumen.....	5
Antecedentes.....	6
Justificación.....	13
Objetivos.....	14
Hipótesis.....	15
Material y métodos.....	16
Definición de variables.....	18
Diseño del estudio.....	20
Factibilidad.....	23
Aspectos éticos.....	24
Resultados.....	25
Discusión.....	37
Conclusiones.....	41
Bibliografía.....	42

DEDICATORIA

A la banda: Gracias por estar siempre conmigo,
por apoyarme y entenderme siempre.

A mis hermanos: Al pollo y su pollito en camino,
Manuel, Chos y Gordo, la medicina no
hubiera sido igual sin ustedes

Sobretudo a ti Quique por entender lo importante
que esto era para mí y que todo el sa-
crificio que nos costó no estar juntos fue
para tener un mejor futuro juntos. Has
dado a mi vida lo que siempre esperé.
Gracias.

RESUMEN

ANTECEDENTES: Los tumores de Sistema Nervioso Central ocupan el 2º. lugar en frecuencia como padecimiento oncológico en pediatría con sobrevida pobre. La temozolamida ha sido utilizada en adultos con éxito en astrocitomas.

OBJETIVO: 1.Determinar la respuesta tumoral con temozolamida, carboplatino, ifosfamida y etopósido (ICE-T) en pacientes pediátricos con astrocitomas de alto grado. 2.Comparar respuesta tumoral con ICE-T vs. ICE. 3.Evaluar sobrevida global con ICE-T. 4.Comparar sobrevida global de ICE-T vs. ICE. 5.Determinar efectos tóxicos ICE-T. 6.Comparar efectos tóxicos de ICE-T vs. ICE. 6.Evaluar función neurológica de los pacientes con astrocitoma de alto grado en tratamiento.

HIPÓTESIS: 1.La respuesta en volumen tumoral será sobre 30% sobre ICE. 2.La sobrevida global a 18 meses será mayor a 40% sobre ICE. 3.Menos del 10% tendrán toxicidad hematológica y 5% nefrotoxicidad. 4.La función neurológica de los pacientes se mantendrá sin deterioro.

MATERIAL Y METODOS: Estudio fase II de oncología. Hospital de Pediatría CMN siglo XXI. Enero 2001 a octubre 2003. Criterios de Inclusión: menor 16 años con astrocitoma de alto grado, función renal y hepática normal, sin tratamiento de quimio o radioterapia previos, expectativa de vida mayor a 16 semanas, autorización. Todos recibieron hiperhidratación, antieméticos y MESNA. El esquema: temozolamida 200mg/m² 5 días, carboplatino 400mg/m² día 1, ifosfamida 2g/m² 3 días, etopósido 100mg/m² 3 días. El esquema se dio cada 3 semanas 4 cursos y radioterapia 5,500 cGy. Se realizó estadística descriptiva del grupo y toxicidad. Se compararon medianas de volumen tumoral mediante ANOVA. Las curvas de sobrevida global con sobrevida actuarial. Cálculo de logaritmo de rango para significancia estadística entre 2 curvas de sobrevida global ICE vs. ICE-T.

RESULTADOS: 7 pacientes incluidos, relación hombre-mujer 2.5:1; media de edad de 10 años; 57% tuvieron localización en tallo, 43% supratentorial; por histología 86% astrocitomas anaplásicos, 14% glioblastomas multiforme. El Karnofsky en sobrevivientes fue 80. La respuesta tumoral fue: mediana basal de 13.5 y final de 9.5cm². La sobrevida global fue 52% a 18 meses con P significativa. La toxicidad hematológica se presentó en 4% grado I y II y 8% grado III y IV.

CONCLUSIONES: El esquema ICE-T cumple con los resultados necesarios para continuar con la segunda parte de los estudios fase II mejorando la sobrevida de los pacientes con astrocitomas de alto grado. Continuar su estudio es necesario para determinar su eficacia ampliando la muestra.

ANTECEDENTES

Los tumores del Sistema Nervioso Central (SNC) ocupan el segundo lugar en frecuencia después de las leucemias como padecimiento hematológico en el paciente pediátrico. En Estados Unidos de Norteamérica se calcula que cada año ocurren de 1500 a 2000 casos nuevos y esta incidencia parece haberse incrementado en los últimos años (1). En México ocupa el tercer lugar de frecuencia, después de leucemias y linfomas, siendo el 10% de todas las neoplasias con una tasa de 17.2 (2). La mortalidad por estas neoplasias es elevada a pesar de los grandes avances en el diagnóstico y tratamiento de las diversas neoplasias en pediatría.

Existen dos 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 tercera y cuarta década de la vida (3). La incidencia más alta en nuestro país se reporta entre los 10 y 14 años; y en segundo lugar, entre 1 y 4 años (2). Aproximadamente 50% de los tumores cerebrales que se desarrollan en los niños mayores de un 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 2/3 partes de ellos de alto grado de malignidad. Desde un punto de vista histopatológico, los tumores del SNC más frecuentes son los de origen glial entre los que se encuentran los astrocitomas de bajo grado, los de alto grado y los ependimomas (4, 5).

Existen diversas clasificaciones para los astrocitomas, siendo las más comúnmente utilizadas las de Kernohan (basada en el concepto de que los tumores son progresivamente más anaplásicos y que los divide en cuatro grados: I pilocítico, II fibrilar o protoplasmático, III astrocitoma anaplásico y IV oligodendroglioma o glioblastoma multiforme. Otra forma de clasificarlos es de la

clínica St-Anne Mayo, que distingue tres categorías: Astrocitomas de bajo grado, Astrocitomas anaplásicos y glioblastoma multiforme (6).

Los astrocitomas de bajo grado de malignidad o bien diferenciados, constituyen el 75% de todos los tumores del SNC, tienen un curso benigno y tienden a permanecer infiltrantes en forma local, sin diseminación al neuroeje. Generalmente se encuentran en la región diencefálica y ventricular e incluyen a aquéllos de tipo pilocítico y a los de tipo fibrilar.

Los astrocitomas de alto grado (anaplásico y glioblastoma multiforme) ocurren en el 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 diversos sitios.

Las manifestaciones clínicas de los astrocitomas son vagas, incluyen irritabilidad, falla para crecer, macrocefalia progresiva, cefalea, náusea, vómito, déficit focal, crisis convulsivas y datos de hipertensión endocraneana, particularmente en los casos donde el tumor se localiza en la fosa posterior y la región supraselar ya que existe obstrucción a la circulación del líquido cefalorraquídeo con hidrocefalia secundaria. En estos tumores de la fosa posterior también pueden encontrarse datos cerebelosos como ataxia y nistagmus, mientras que en los de localización en tallo cerebral manifiestan alteraciones del equilibrio y afección a pares craneales (1, 4).

La evaluación diagnóstica incluye exploración neurológica completa, tomografía computada y resonancia magnética la cual se considera el estándar de oro para la medición de estos tumores dada su alta resolución. Este estudio frecuentemente se realiza a los 14 días posteriores a la cirugía para evaluar en forma objetiva el volumen residual tumoral, así como para determinar la progresión o disminución tumoral durante el tratamiento (7).

En general el tratamiento inicial es la cirugía con el objeto de realizar el diagnóstico histopatológico y disminuir el volumen tumoral. Se debe intentar reseca el mayor volumen tumoral posible lo cual tiene valor pronóstico. En la actualidad, la cirugía se considera la piedra angular en el tratamiento de los pacientes con tumores en el SNC (8). También puede realizarse actualmente biopsia por esterotaxia para tumores cerebrales de difícil acceso quirúrgico con el fin de realizar estudio histopatológico y decidir adecuadamente el tratamiento para cada paciente.

Tradicionalmente, posterior a la cirugía se continuaba el manejo con Radioterapia (RT) a dosis de 5500 cGy y por último manejo de quimioterapia (QT) al cual se puso poca atención dado el reporte de diversos estudios implicando la alta quimioresistencia por una baja fracción de crecimiento. Los primeros tratamientos de quimioterapia incluyeron nitrosureas consideradas el único agente antineoplásico efectivo para estos tumores por ser liposoluble y por lo tanto de fácil penetrancia a SNC a través de la barrera hematoencefálica. Además de las nitrosureas, se agregaron al manejo vincristina y procarbazona en ciclos administrados cada seis semanas; sin embargo no se lograron sobrevidas superiores al 22% (9).

La RT es útil en casos en que el tumor pueda diseminarse en el neuroaxis o para tumores que invaden localmente como los astrocitomas de bajo grado. Se administra un total de 5500 a 6000 cGy en dosis fraccionada diariamente a 180 a 200 cGy. El uso de RT hiperfraccionada (100 a 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 RT después de QT en forma postoperatoria (10).

A pesar de todos los esfuerzos realizados, la sobrevida de estos pacientes continúa siendo muy pobre, sobretodo para los pacientes cuyo tumor se localiza en tallo cerebral, por lo que se han realizado múltiples intentos de tratamiento que incluyen la braquiterapia (implantes radioactivos intracraneanos) e hipertermia, los cuales no han mostrado un incremento significativo en la sobrevida de estos pacientes, así como el uso de inmunoterapia con resultados poco alentadores (11, 12).

En la actualidad se han propuesto esquemas de manejo que contemplan QT posterior a la cirugía a fin de disminuir la carga tumoral en pacientes con tumores del SNC y así se reducen los isocampos para RT. La quimioterapia también radiosensibiliza al tumor para el subsecuente manejo de RT y en algunos casos logra diferir la RT al SNC en niños menores de tres años de edad logrando con esto una mayor maduración cerebral disminuyendo parte de los efectos tóxicos. La QT PRE-RT, conocida como quimioterapia neoadyuvante, ha aumentado la sobrevida de los pacientes con meduloblastomas de alto grado de malignidad (13-14), pues es bien conocido que la radioterapia provoca cambios vasculares en el sitio tumoral radiado, disminuyendo el paso de medicamentos sistémicos al tumor. El uso de factores hematopoyéticos ha permitido incrementar las dosis de quimioterapia intensificando su acción al reducir la mielosupresión.

La QT ha tenido un impacto limitado en la sobrevida de los pacientes con astrocitomas de alto grado aunque se han logrado algunos avances con esquemas de nitrosureas. En un estudio realizado por Lesser, los pacientes que recibieron QT con lomustina, vincristina y prednisona además de RT tuvieron sobrevida de 46% a cinco años comparada con 18% para los pacientes tratados únicamente con RT. Otros agentes que han demostrado más recientemente actividad antitumoral en estudios de Fase I y II para estos tumores son los análogos del platino, el etopósido, la hidroxiurea y la procarbazona (9).

También se han reportado estudios fase II que evalúan la respuesta de los meduloblastomas de alto riesgo al manejo con cisplatino y etopósido con una respuesta completa hasta en 60% de los pacientes con meduloblastomas de alto riesgo (13). Inicialmente se documentaron efectos tóxicos no tolerables como la ototoxicidad en 35% de los casos y nefrotoxicidad en 36%. Posteriormente en un estudio realizado con los mismos pacientes se modificó el tratamiento a carboplatino y etopósido sin encontrar toxicidad significativa y con resultados similares en la sobrevida global y libre de progresión (14).

Otros estudios de Fase II evalúan el uso de un esquema con ifosfamida, carboplatino y etopósido para astrocitomas anaplásicos en pediatría, encontrando respuestas favorables en 60% de los pacientes, reportándose únicamente mielotoxicidad leve como efecto tóxico (16). La combinación de estos tres medicamentos ha mostrado un efecto sinergista así como alta difusión a través de la barrera hematoencefálica, tienen gran afinidad por el tejido cerebral, y son liposolubles, además del ya descrito efecto radiosensibilizador de los complejos de coordinación del platino in vitro. Estos estudios han mostrado resultados alentadores en cuanto a sobrevida libre de enfermedad y tiempo de progresión de la enfermedad (17 a 22). Sin embargo, se requiere ampliar la muestra de estos estudios y continuar su investigación con estudios fase III.

El pronóstico de los niños con astrocitomas anaplásicos ó glioblastomas multiformes es muy pobre, tanto en la sobrevida global como en la calidad de vida, debido a las múltiples secuelas del tumor y su tratamiento (23). El pronóstico disminuye aún más si el tumor está localizado en el tallo cerebral. La sobrevida promedio es de 40-52 semanas para el astrocitoma anaplásico y de diez semanas para el glioblastoma multiforme (24, 25).

En el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, se realizó una revisión reciente de la sobrevida de los pacientes con astrocitomas localizados en tallo manejados con diferentes protocolos, encontrando los siguientes resultados:

- Para astrocitomas de tallo de bajo grado manejados con fluvastatina, carboplatina y vincristina, la sobrevida a cinco años fue del 50%.
- Para astrocitomas de tallo de alto y bajo grado manejados con nitrosureas, la sobrevida a cinco años fue del 29% (70% de los pacientes fueron de bajo grado y 30% de alto grado).
- Para astrocitomas de tallo de alto grado manejados con carboplatino, ifosfamida y etópósido, la sobrevida a cinco años fue de 18%(26, 27).

En años recientes algunos estudios de Fase I,II y III, han probado la actividad de la temozolomida contra gliomas recurrentes de alto grado de malignidad con alentadores resultados en adultos. La temozolomida es un agente alquilante de administración oral, de segunda generación. Este nuevo agente exhibe un amplio espectro de actividad antitumoral. Fue sintetizado por primera vez en 1984 por Stevens y col., como miembro de una serie de imidazotetrazinonas modificadas (26). La temozolomida y las imidazotetrazinonas relacionadas se caracterizan por un sistema de anillos bicíclicos fusionados con tres átomos adyacentes de nitrógeno en uno de los anillos.

La temozolomida es una prodroga del agente alquilante MTIC. Este último adiciona residuos metílicos a una serie de nucleótidos en la molécula del ADN. Entre ellos se encuentran la n7-metilguanina, n3-metiladenina y O6-metilguanina (O6-MG). Si bien esta última sólo constituye el 5% de los acoplamientos totales formados por la temozolomida, ésta desempeña un papel fundamental en la actividad antitumoral de este agente. La incapacidad de las enzimas reparadoras del ADN para encontrar una base complementaria para la O6-MG, da lugar a numerosas rupturas de banda que no pueden ser restauradas por las proteínas de recombinación de las células. El ADN dañado resultante no puede sostener la proliferación y replicación celular induciendo la apoptosis (29, 33).

La dosis tolerada máxima (DTM) de este agente en estudios Fase I, fue de 200 mg/m²/día por cinco días para aquellos pacientes vírgenes a tratamiento, encontrándose como limitante de dosis o toxicidad más frecuente y severa la trombocitopenia que se presentó de 21 a 28 días posteriores a la administración del medicamento con una frecuencia menor al 10% de los pacientes (34, 36).

En 162 pacientes con astrocitomas anaplásicos en población adulta en primera recaída, se empleó temozolomida a la dosis de 1 gr/m²SC fraccionada en cinco días encontrándose una sobrevida libre de progresión a 14 meses de 76% con un 35% de RC + RP y de un 64% si se consideraban aquellos con estabilización de la enfermedad (37).

Otro estudio en el que se incluyeron pacientes con glioblastomas multiformes tratados con temozolomida, presentaron respuestas variables con estabilización de la enfermedad en porcentajes similares al estudio previo y con incremento en la calidad de vida (38).

En este protocolo, se pretende combinar las tres drogas mencionadas previamente que ya han mostrado su utilidad (carboplatino, ifosfamida y etopósido) con la temozolomida en el tratamiento de los pacientes con astrocitomas de alto grado vírgenes a tratamiento de quimioterapia y de radioterapia con el objeto de evaluar el efecto real de esta combinación sobre el tumor y poder definir su utilidad en un estudio fase II. Asimismo se pretende combinar la modalidad de radioterapia con el empleo concomitante de temozolomida que también se ha visto que potencializa y radiosensibiliza al tumor, y de esta manera incrementar el porcentaje de respuestas y sobrevida global y libre de progresión al incorporar este nuevo agente en estos pacientes.

JUSTIFICACION

Los tumores del SNC son la neoplasia sólida más frecuente en pediatría con incremento en su incidencia internacional.

En los últimos años se han desarrollado diversas estrategias terapéuticas con el fin de aumentar la sobrevida y mejorar la calidad de vida de pacientes con tumores del sistema nervioso central. En la actualidad la quimioterapia neoadyuvante para astrocitomas de alto grado de malignidad ha conseguido mejorar los índices de sobrevida de dichos pacientes en forma considerable, pasando de un 25% a un año en esquemas de quimioterapia tradicional postradioterapia a base de nitrosureas hasta 66% a cinco años con quimioterapia neoadyuvante con ifosfamida, carboplatino etopósido en menos de una década (32). Sin embargo, es necesario continuar con la búsqueda de mejores esquemas de tratamiento para estos pacientes, utilizando nuevas drogas más potentes y menos tóxicas pues para astrocitomas de alto grado localizados en tallo, la sobrevida continúa siendo muy mala.

OBJETIVOS

1. Determinar la respuesta tumoral con la combinación de tratamiento con temozolomida, carboplatino, ifosfamida y etopósido previa a la radioterapia en pacientes pediátricos con astrocitomas de alto grado de malignidad.
2. Comparar la respuesta obtenida en estos pacientes con la lograda con el esquema de tres drogas (carboplatino, ifosfamida y etopósido)
3. Evaluar la sobrevida global de los pacientes pediátricos con astrocitoma de alto grado de malignidad tratados con esta combinación de drogas previo a la radioterapia.
4. Comparar los resultados obtenidos en la sobrevida global y libre de enfermedad logrados en este estudio con los obtenidos en el esquema de ICE.
5. Determinar los efectos tóxicos del tratamiento con esta combinación de drogas en pacientes pediátricos con astrocitoma de alto grado de malignidad.
6. Comparar los efectos tóxicos de esta combinación con los encontrados en el estudio previo con el esquema de tres drogas (ICE)
7. Evaluar la función neurológica en los pacientes con astrocitomas de alto grado de malignidad durante el estudio.

HIPOTESIS

1. Se espera una respuesta en el volumen tumoral posterior al tratamiento propuesto con temozolamida, carboplatino, ifosfamida y etopósido junto con radioterapia del 30% sobre lo reportado en estudio previo, esto es, 85% de respuesta (previamente se había reportado 66%).
2. La sobrevida global a 18 meses en los pacientes pediátricos con astrocitoma de alto grado de malignidad tratados con temozolomida, Ifosfamida, Carboplatino y etopósido, seguido de radioterapia + temozolomida será mayor a 40% para pacientes con tumor localizado en tallo y de 100% para los supratentoriales (40% mayor que la sobrevida actual que es de 0% para tumores en tallo y 87% para supratentoriales).
3. Menos del 10% de los pacientes tratados con temozolomida , ifosfamida, carboplatino y etopósido presentarán toxicidad hematológica grado IV. Otro efectos indeseables será nefrotoxicidad en menos del 5% de los pacientes. La toxicidad no incrementará con respecto a la reportada con tres drogas (ICE).
4. La función neurológica de los pacientes manejados con este esquema de quimioterapia se mantendrá sin mayor deterioro al mejorar el volumen tumoral.

MATERIAL Y METODOS

El presente estudio se realizó en el Hospital de Pediatría del CMN SXXI durante el periodo de enero del 2001 a octubre 2003.

TIPO DE ESTUDIO: Estudio fase II en oncología.

El objetivo de los estudios fase II propuestos por Gehan en 1961 es estudiar el efecto de un esquema de quimioterapia sobre un tumor específico para determinar si esa estrategia de tratamiento es lo suficientemente atractiva para merecer mayor estudio. Se utilizan generalmente pacientes con mal pronóstico inicial ya sea por el tipo de tumor, su presentación o por falla inicial al tratamiento de primera línea.

La actividad generalmente se evalúa por respuesta tumoral por lo que se requiere que el tumor sea medible de forma objetiva. Recientemente por la importancia que están tomando los parámetros inmunológicos y estudios citogenéticos se está evaluando si pueden ser utilizados para evaluar la respuesta a un tratamiento, mientras tanto, se evalúan en dos dimensiones sobre los estudios de imagen. Las mediciones de los tumores de SNC por tomografía son suficientemente objetivos.

El número de pacientes necesarios para el estudio se establece de acuerdo a la sobrevida mínima esperada contra la reportada según la tabla escrita por Gohen. Con un porcentaje de sobrevida esperada de 40% por arriba de lo antes reportado, el número mínimo de pacientes es de seis. El propósito de tener un número mínimo de pacientes es la terminación temprana de actividades si los resultados no son como se esperaban.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

1. Pacientes de cualquier sexo menores de 16 años con diagnóstico astrocitoma de alto grado de malignidad (astrocitoma anaplásico o glioblastoma multiforme) realizado por biopsia o por resección parcial de la tumoración en nuestro hospital, confirmado por el servicio de anatomía patológica y cuya resección no haya sido completa.
2. Con función renal y hepática normales
3. Que no hayan recibido tratamiento de quimioterapia o radioterapia previos
4. Con expectativa de vida mayor de 16 semanas
5. Con autorización escrita por el padre-madre o tutor para incluir a los pacientes en el estudio.

CRITERIOS DE NO INCLUSION

1. Pacientes cuyos padres o tutores no autoricen el tratamiento
2. Pacientes con resección tumoral total.

CRITERIOS DE ELIMINACION

1. Pacientes que fallezcan por otras causas distintas a la neoplasia o su tratamiento
2. Pacientes con estudios incompletos
3. Pacientes que no completen el tratamiento.

DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES:

1.VARIABLES INDEPENDIENTES

A) Esquema de quimioterapia

Consiste en la administración del esquema ICE-Temozolamida en 4 cursos previos a la radioterapia. El esquema consiste en:

- Carboplatino a 400 mg/m^2 IV el primer día del tratamiento
- Ifosfamida a 2 g/m^2 IV cada 24 hrs. por tres dosis
- Etopósido a 100 mg/m^2 IV cada 24 hrs. por tres dosis
- Temozolamida a 200 mg/m^2 VO cada 24 hrs. por tres dosis

Variable cualitativa nominal: si-no.

2.VARIABLES DEPENDIENTES

A) Respuesta tumoral.

Se refiere a la medición objetiva del tamaño tumoral en sus dos diámetros mayores. Fue evaluada antes del inicio y durante los cuatro cursos de tratamiento y posterior a la radioterapia en resonancia magnética o tomografía de cráneo.

Se clasificará la respuesta tumoral de acuerdo a los siguientes criterios:

- 1.Respuesta completa (RC). Resolución completa del tumor por TC o RM de cráneo.
- 2.Respuesta parcial (RP). Disminución del 50 al 99% del tumor inicial.
- 3.Enfermedad estable (EE). Menos del 50% de disminución o menos del 25% de incremento del volumen tumoral inicial.
4. Enfermedad progresiva (EP). Mas del 25% de incremento en el volumen tumoral.

Variable cuantitativa nominal medida en centímetros cuadrados.

B) Sobrevida.

Se refiere al porcentaje de pacientes vivos (sobrevida global) y pacientes sin progresión de la enfermedad (sobrevida libre de progresión tumoral) en un periodo de 18 meses a partir de la fecha del diagnóstico que será calculada de acuerdo al cálculo de curvas de sobrevida actuarial.

Variable cuantitativa discreta: número de meses.

C) Seguridad

-Toxicidad hematológica: Se determinó en número de episodios en forma global en que existió anemia severa (Hb menor a 7mg-dl), neutropenia severa (menos de 500 neutrófilos absolutos) y/o trombocitopenia menor de 20,000 plaquetas. Se considera aceptable cuando estos eventos se presentan hasta en 20% de los pacientes.

Variable cuantitativa continua.

-Toxicidad renal. Se evaluó mediante la determinación de creatinina basal comparando la cifra inicial con la final o determinar si existe un incremento en la creatinina mayor del 50% con respecto al valor inicial. Se considera aceptable cuando se presenta hasta en 5% de los pacientes.

Variable cuantitativa continua.

DISEÑO DEL ESTUDIO:

A todos los pacientes que contaran con autorización de los padres y tuvieran diagnóstico de astrocitoma de alto grado de malignidad se les realizó exploración clínica completa, tomografía axial computada (TAC) o resonancia magnética (IRM) de cráneo basal, posterior al segundo y cuarto curso de quimioterapia, y posterior al manejo de radioterapia. Estudios de laboratorio de rutina (biometría hemática completa, química sanguínea, electrolitos séricos, pruebas de funcionamiento hepático y renal), previos a cada curso de quimioterapia.

Todos los pacientes recibieron las siguientes medidas:

1. Hiperhidratación.

Aporte de soluciones intravenosas calculadas a 3000ml/m² con soluciones glucosada al 5% y solución salina al 0.9% en una relación 2:1 y cloruro de potasio a 40mEq/m². Iniciarán 24 hrs. previas al inicio, durante y 24 hrs. posteriores a la administración de quimioterapia.

2. Ondansetrón.

Aporte de 8mg/m² cada 8 horas durante la quimioterapia como antiemético.

El esquema de quimioterapia incluye:

1. Temozolomida a 200 mg/m² vía oral cada 24 horas por cinco días para un total de 1 g/m²sc.

2. Carboplatino a 400 mg/m² intravenoso el día uno.

3. Ifosfamida a 2 g/m² intravenosa los días 1,2 y 3

4. Etopósido a 100 mg/m² intravenoso los días 1,2 y 3.

5. MESNA al 100% de la dosis administrada de ifosfamida como uroprotector.

Este esquema de quimioterapia se administró cada cuatro semanas por cuatro cursos. Al finalizar cuatro cursos de quimioterapia recibieron tratamiento convencional con radioterapia a una dosis de 5,500 cGy totales.

Se repitieron los mismos estudios de laboratorio previo a cada curso de quimioterapia (con temozolomida e ICE) y los estudios de imagen (TAC o IRM) posterior al segundo y cuarto cursos de temozolomida y posterior a radioterapia.

En caso de existir progresión tumoral después del segundo curso de quimioterapia con temozolomida, el paciente será excluido del estudio (pero no del análisis) y continuará con manejo con radioterapia.

Se clasificó la respuesta tumoral de acuerdo al siguiente criterio:

1. Respuesta completa (RC): resolución completa del tumor por TAC o IRM
2. Respuesta parcial (RP): disminución del 50 al 99% del tumor inicial.
3. Enfermedad estable (EE): menos del 50% de disminución o menos de 25% de incremento del volumen tumoral inicial
4. Enfermedad progresiva (EP): más de 25% de incremento en el volumen tumoral

Se evaluó la toxicidad hematológica y renal de acuerdo a los criterios de Miller (18) según los resultados de los estudios de laboratorio realizados previos a cada ciclo de quimioterapia.

Los estudios de imagen fueron interpretados por un médico radiólogo cegado al estudio con medición en dos dimensiones del volumen tumoral para establecer las curvas de volumen tumoral.

El diagnóstico anatomopatológico se realizó por un grupo de médicos patólogos cegados al estudio de acuerdo con la muestra tomada por cirugía por resección parcial o por estereotaxia.

La función neurológica se evaluó de acuerdo a la valoración clínica funcional establecida por Karnofsky de acuerdo a los siguientes criterios y puntaje:

100 Sin molestias

90 Normal para desarrollar actividades cotidianas

80 Desempeña actividades cotidianas con esfuerzo

70 Incapaz de desarrollar actividades cotidianas, pero se cuida a sí mismo

60 Requiere de asistencia ocasionalmente, pero atiende sus necesidades

50 Requiere de asistencia considerable y cuidados médicos

40 Discapacitados, requiere de cuidados especiales y asistencia

30 Discapacidad severa. Requiere hospitalización

20 Enfermedad severa. Requiere hospitalización y soporte

10 Moribundo

0 Muerto

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Se realizó estadística descriptiva de las características generales del grupo y para el porcentaje de efectos adversos según los criterios de Miller (18).

Se realizaron curvas de respuesta tumoral de acuerdo a la mediana de los volúmenes tumorales obtenidos en las mediciones basales, post 2, post 4 (ciclos de ICE-temozolomida) y post radioterapia mediante ANOVA.

Las curvas de sobrevida global y libre de enfermedad fueron de acuerdo al método de cálculo de sobrevida actuarial (40,41).

Finalmente se realizó el cálculo del logaritmo del rango (Logrank Test) para determinar significancia estadística entre las dos curvas de sobrevida global obtenidas.

TAMAÑO DE LA MUESTRA: De acuerdo a los criterios de Gehan para la primera etapa de un estudio de fase II en Oncología (39), esperando una respuesta de interés mayor al 40% de la ya obtenida, se requieren seis pacientes, y para la segunda etapa un total de 25.

FACTIBILIDAD

El estudio resulta factible en cuanto al número 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 siete pacientes de primera vez con diagnóstico de astrocitoma de alto grado de malignidad al año.

Se cuenta con todos los recursos para el tratamiento y estudio de estos pacientes, los cuales no representan un gasto adicional al hospital ya que forman parte del manejo habitual de estos pacientes.

La temozolomida no es un medicamento que se encuentre en cuadro básico de medicamentos del IMSS, por lo que se solicitó financiamiento para su adquisición.

ASPECTOS ETICOS

La temozolomida es un medicamento ya empleado en estudios de fase I y II de oncología en adultos, demostrando su utilidad en pacientes con astrocitomas de alto grado, con respuestas parciales de hasta 60%, sin registrar efectos tóxicos graves.

El resto del tratamiento que se propuso en este estudio (ifosfamida, carboplatino y etopósido) ya ha probado su utilidad en estudios realizados en esta unidad hospitalaria sin ser suficiente todavía.

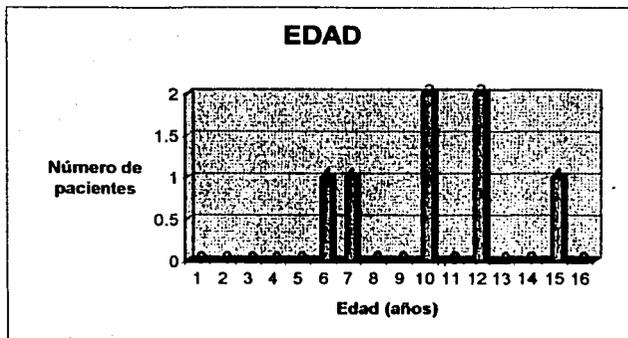
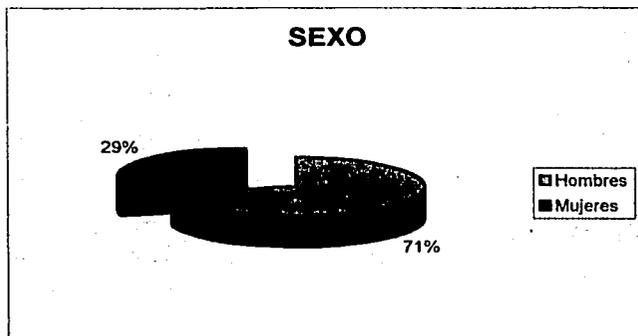
Los estudios hematológicos y de imagen se realizan en forma rutinaria en el seguimiento de estos pacientes, por lo que no representaron riesgo mayor al habitual.

Se requirió de carta de consentimiento informado firmada por los padres y/o tutores.

RESULTADOS

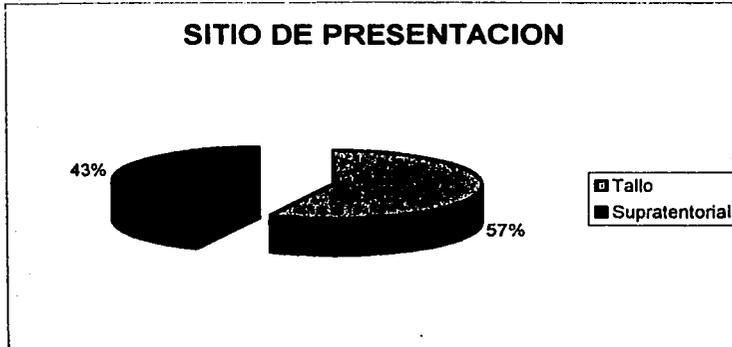
El presente estudio incluyó a todos los pacientes con diagnóstico histopatológico de astrocitoma de alto grado de malignidad establecido en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional siglo XXI que cumplieran con los criterios de inclusión.

Se incluyeron siete pacientes, cinco de los siete pacientes pertenecían al sexo masculino (71%) y dos al sexo femenino (24%). La relación hombre-mujer fue: masculino 2.5:1 femenino. En cuanto a la edad de presentación, se incluyeron pacientes en edad pediátrica menores de 17 años encontrando en la población estudiada edades que variaron entre los seis y 15 años de edad con una media de presentación de 10 años.

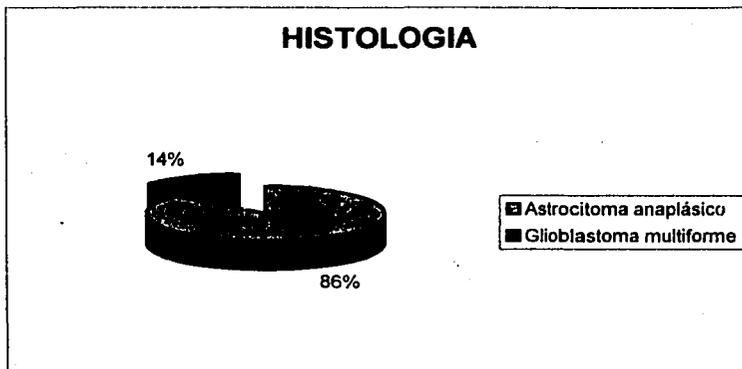


TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

De los siete pacientes, la localización de tumor que predominó fue el tallo cerebral (cuatro pacientes) siendo el 57% del total. El resto (tres pacientes) tuvo una presentación supratentorial correspondiendo al 43%. No se reportaron pacientes con localización tumoral infratentorial.



Seis pacientes (86% del total) se reportaron por patología con histología de astrocitoma anaplásico según la clasificación de Kernohan de los cuales, cuatro estaban localizados en el tallo y dos eran supratentoriales. El paciente restante se reportó como glioblastoma multiforme (14% del total) y tuvo una localización supratentorial evolucionando como enfermedad estable.



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

La descripción general de los pacientes está resumida en la siguiente tabla de acuerdo con los datos referidos en sexo, edad, histología, sitio de presentación y evolución durante el estudio realizado.

PACIENTE	SEXO	EDAD	HISTOLOGIA	SITIO	EVOLUCION
1	Masc	6	AA	Tallo	RP
2	Fem	7	AA	Tallo	EE
3	Masc	12	AA	Tallo	Defunción 3 meses
4	Masc	10	AA	Tallo	Defunción 4 meses
5	Masc	15	GM	Supratentorial	EE
6	Fem	12	AA	Supratentorial	Defunción 4 meses
7	Masc	10	AA	Supratentorial	RC

En cuanto al estado neurológico de los pacientes, los tres pacientes que evolucionaron con progresión tumoral tuvieron deterioro paulatino en su función neurológica con Karnofsky entre 60 y hasta de 10.

De los cuatro pacientes restantes, solo uno tuvo deterioro de su función neurológica por complicaciones secundarias a la colocación de válvula de derivación ventrículo-peritoneal con un volumen tumoral que se mantuvo dentro del rango de enfermedad estable. Cuenta con una valoración de Karnofsky de 50 requiriendo de asistencia considerable y cuidados médicos sin hospitalización.

Los demás pacientes cuentan con un Karnofsky mínimo de 80, es decir que pueden realizar sus actividades cotidianas con esfuerzo.

La evolución neurológica de los pacientes por ciclo de quimioterapia se resume en la siguiente tabla:

EVOLUCION DE KARNOFSKY POR CICLO DE QUIMIOTERAPIA

PACIENTE	BASAL	CICLO 1	CICLO 2	CICLO 3	CICLO 4	RADIOTERAPIA
1	80	80	80	90	90	90
2	80	60	60	60	50	50
3	60	50	50			
4	60	50	50	20	10	
5	80	80	80	80	80	80
6	90	70	60	60	60	60
7	90	90	90	90	90	90

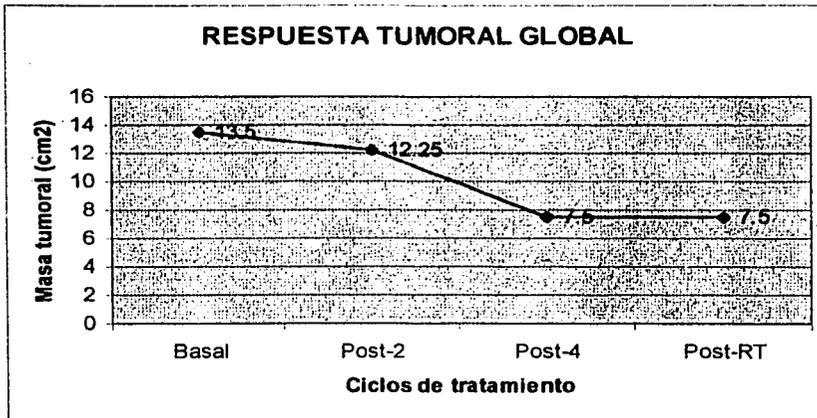
En cuanto a la reducción del volumen tumoral, la mediana basal fue de 13.5 cm², en un rango de 2 cm² en el paciente número cinco hasta un volumen máximo de 32 cm² en el paciente número siete antes de iniciar el tratamiento propuesto.

Después de dos cursos de quimioterapia con ICE-Temozolamida, el volumen tumoral redujo en 9.2% con respecto al inicial con una mediana de 12.25 cm². En este periodo tres pacientes tuvieron progresión tumoral.

Después de cuatro cursos de quimioterapia, el volumen tumoral redujo 44.4% con respecto al basal y 38.7% con respecto al encontrado en los dos cursos previos con una mediana 7.5 cm².

Finalmente, posterior a la radioterapia, la mediana del volumen tumoral se mantuvo en 7.5 cm² igual al último curso de quimioterapia.

Para fines estadísticos, el volumen tumoral de los pacientes finados se repitió según la última determinación tomada por TC y se lograron los siguientes resultados graficados en la siguiente curva de acuerdo a la mediana obtenida:



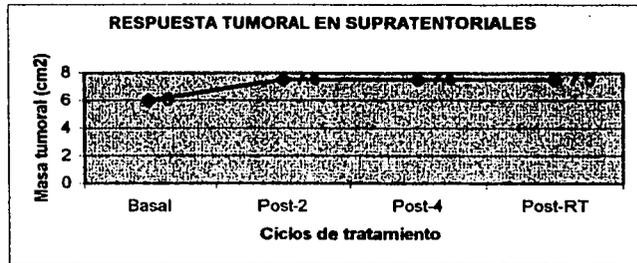
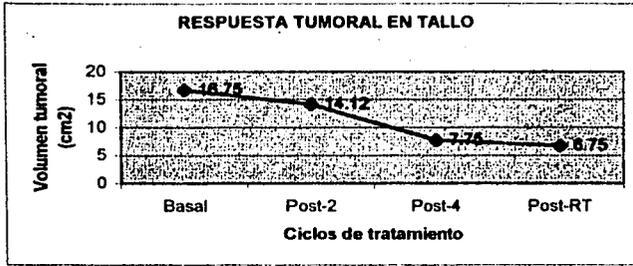
El volumen de respuesta tumoral se considera estadísticamente significativa con una p de 0.05 según la prueba de t apareada de acuerdo a las medias tomadas que se explican en la siguiente ecuación con la desviación estándar calculada donde la t apareada resultó de 6.93.

PACIENTE	BASAL	FINAL	DIFERENCIA
1	20	4	16
2	13.5	9.5	4
3	21.2	36	-14.8
4	12.25	20	-7.5
5	2	7.5	-5.5
6	6	24	-18
7	32	0	32
MEDIA	15.27	14.42	5.95
DESVIACION ESTANDAR	10.82		18.03

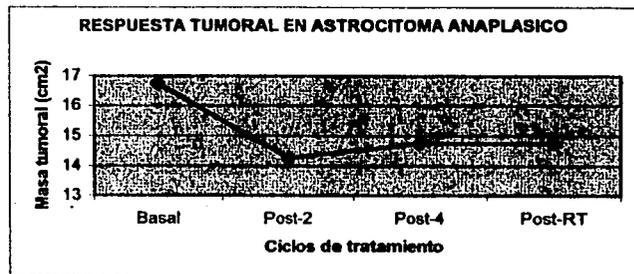
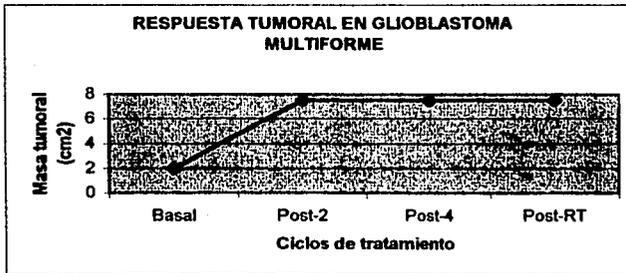
$$T \text{ apareada} = 18.03 / 7 = 18.03 / 2.6 = 6.93.$$

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La respuesta tumoral dependiendo del sitio de localización fue:



La respuesta tumoral dependiendo de la histología fue:



TESIS CON FALLA DE ORIGEN

El volumen tumoral por paciente en cada curso de quimioterapia se resume en la siguiente tabla:

PACIENTE	BASAL	2 CURSOS	4 CURSOS	POST-RT
1	20	16	6	4
2	13.5	12.25	9.5	9.5
3	21.2	36	36	36
4	12.25	20	20	20
5	2	7.5	7.5	7.5
6	6	9	24	24
7	32	0	0	0

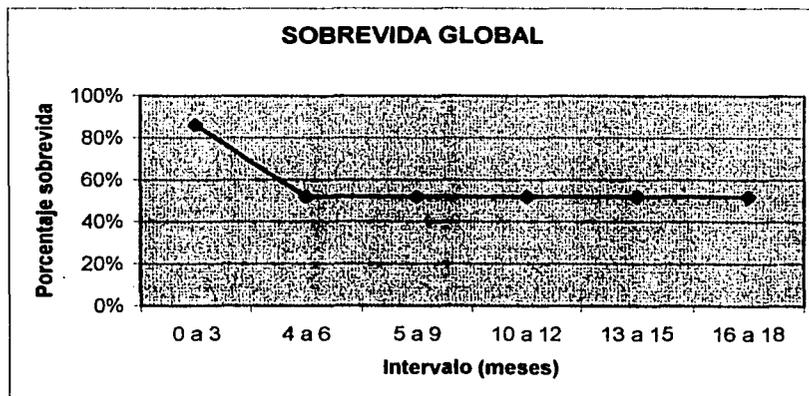
NOTA: Los pacientes anotados en rojo habían fallecido, se consideró la última medición para fines estadísticos

De los cuatro pacientes que mostraron enfermedad progresiva posterior a dos cursos, tres continuaron con progresión y finalmente fallecieron, dos antes del cuarto curso y uno antes de recibir radioterapia. El paciente restante tuvo progresión al inicio del tratamiento, pero posterior al segundo y al cuarto curso de quimioterapia se mantuvo sin cambios en el volumen tumoral y se reportó finalmente como enfermedad estable con una condición clínica adecuada (Karnofsky de 80).

Los tres pacientes que mostraron una respuesta tumoral adecuada desde el principio, solo uno ha logrado una respuesta completa y ésta se consiguió con los dos primeros cursos de quimioterapia; otro paciente se reportó con respuesta parcial y el tumor residual por estudio de imagen (RM) se muestra quístico sin datos de actividad tumoral aparente. El último paciente se reportó con enfermedad estable. Los tres últimos pacientes descritos tienen un Karnofsky actual de 80 y 90.

TIPO DE RESPUESTA	POST-2	POST-4	POST-RT
Respuesta completa	1	1	1
Respuesta parcial	1	1	1
Enfermedad estable	1	2	2
Enfermedad progresiva	4	1	
Defunción		2	1

La sobrevida global para los pacientes manejados con esquema de tratamiento ICE-Temozolamida fue de 52% a 18 meses.



El cálculo de la significancia estadística de las curvas de sobrevida global comparando ICE vs. ICE-Temozolamida reporta una P significativa según la prueba de chi cuadrada utilizada en el logaritmo del rango. La P obtenida de 5.5 se encuentra por arriba del grado 1 de libertad para un área de 0.05

FRACASO	No. PACIENTES EN RIESGO			No. PÉRDIDAS OBSERVADAS			No. PÉRDIDAS ESPERADAS		
	ICE	ICE-T	TOTAL	ICE	ICE-T	TOTAL	ICE	ICE-T	TOTAL
0 a 3	10	7	17	0	1	1	0.58	0.41	1
4 a 6	10	6	16	1	4	5	3.12	1.87	5
7 a 9	9	2	11	1	0	1	0.81	0.18	1
10 a 12	8	2	10	1	0	1	0.8	0.2	1
13 a 15	7	2	9	1	0	1	0.77	0.22	1
16 a 18	6	2	8	0	2	2	1.5	0.5	2
TOTAL				4	7	11	7.58	3.38	11

Siguiendo la fórmula
$$X = \frac{(O^1 - E^1)^2}{E^1} + \frac{(O^2 - E^2)^2}{E^2}$$

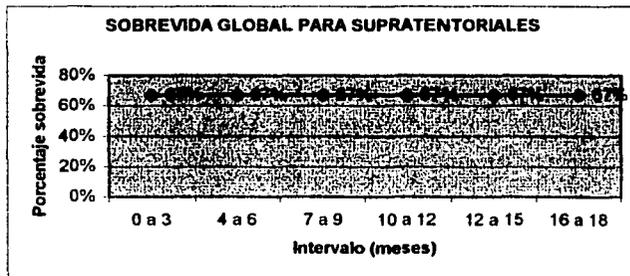
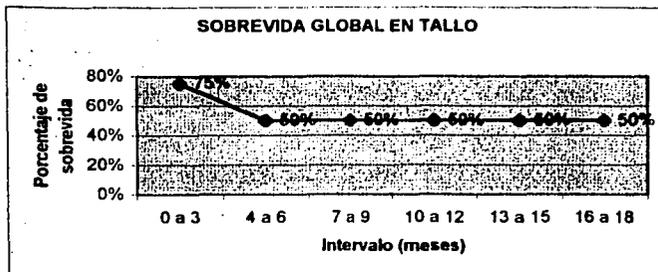
$$X = \frac{(7.58-4)^2}{7.58} + \frac{(3.38-7)^2}{3.38} = \frac{(3.58)^2}{7.58} + \frac{(-3.62)^2}{3.38} = \frac{12.82}{7.58} + \frac{13.1}{3.38} = 1.69 + 3.87 = 5.5$$

La OR obtenida sin embargo, no fue significativa según la siguiente fórmula:

$$OR = \frac{E^1/O^1}{E^2/O^2} = \frac{4/7.58}{7/3.38} = \frac{0.53}{2.07} = 0.25$$

Considerando la localización, para supratentoriales la sobrevida fue 67% y para los pacientes con tumor localizado en tallo fue de 50% en el mismo periodo.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Finalmente en el estudio se determinó la toxicidad hematológica y renal que se encontró en los pacientes de acuerdo a los resultados de los laboratorios realizados previo a cada curso de quimioterapia así como de acuerdo al número de internamientos por complicaciones como neutropenia y fiebre con los siguientes resultados:

Toxicidad hematológica grado I y II: 1 de 25 cursos (4%)

Toxicidad hematológica grado III y IV: 2 de 25 cursos (8%)

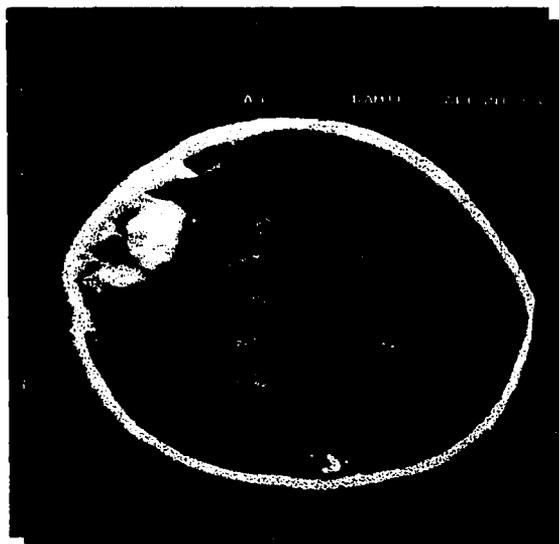
Toxicidad renal grado I, II, III y IV: 0 pacientes

De los dos cuadros de toxicidad hematológica, los dos fueron en el mismo paciente posterior a los ciclos 3 y 4 ameritando hospitalización 5 y 4 días respectivamente por cuadros de mielosupresión, fiebre y epistaxis manejados con líquidos IV, antibióticos, hemotransfusión de concentrados eritrocitarios y concentrados plaquetarios.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

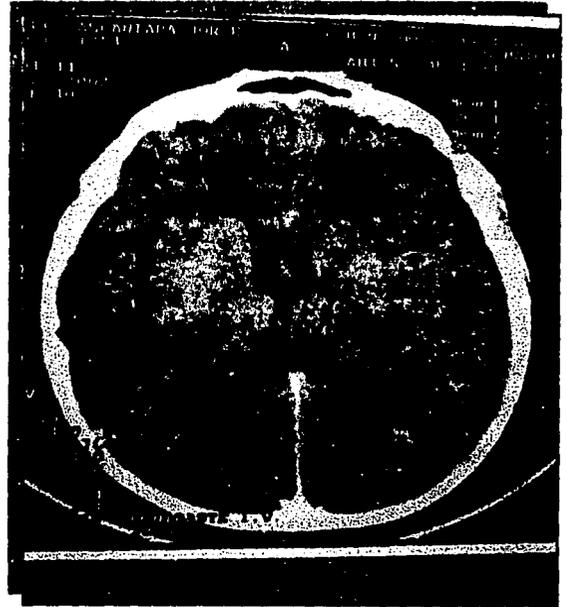
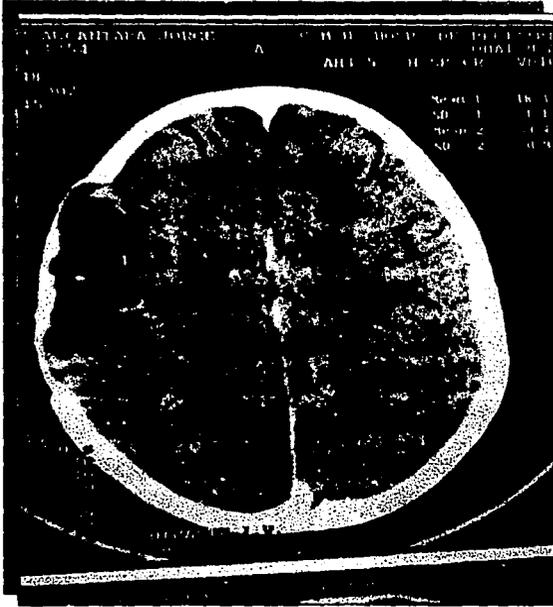
Paciente	Hb basal	Hb final	NA basal	NA final	Plaquetas basal	Plaquetas final	Crea basal	Crea final
1	14.1	13	2,200	4,000	254,000	110,000	6	7
2	12.7	14.3	9,000	5,300	250,000	205,000	8	7
3	12	10	3,192	1,200	110,000	96,000	3	8
4	13.7	10.8	4,224	1,232	316,000	107,000	7	1
5	13.2	14.4	8,660	4,680	271,000	260,000	6	5
6	10.8	11.4	14,520	12,800	187,000	261,000	5	6
7	16.3	14.4	5,290	3,390	423,000	299,000	7	5

Las tomografías de cráneo del paciente número 7 que logró una remisión completa posterior a dos cursos de quimioterapia con ICE-Temozolamida se muestran a continuación:



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Las tomografías mostradas son las tomografías basales, posteriores a la toma de biopsia y antes de iniciar tratamiento neoadyuvante. A continuación se muestran las tomografías tomadas posterior a dos cursos de tratamiento con respuesta completa.



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DISCUSIÓN

Los astrocitomas son los tumores cerebrales más frecuentes en pediatría, sin embargo, los avances en la oncología pediátrica no habían alcanzado a los pacientes portadores de este tipo de neoplasias sino hasta principios de los 90's. En la revisión hecha por Ganju y colaboradores publicada en 1994 el pronóstico para un paciente con astrocitoma de alto grado de malignidad era pobre, con una duración media de sobrevida de 40-52 semanas ⁽²⁴⁾.

En nuestra experiencia en el Hospital de Pediatría del CMN, la sobrevida obtenida para el grupo de pacientes con astrocitoma de alto grado de malignidad manejados con nitrosureas fue de 24% a 5 años ⁽²⁶⁾, experiencia igualmente reportada por Dinapoli, con sobrevidas muy semejantes a pesar del manejo con quimioterapia adyuvante (después de cirugía y radioterapia) que no superaban 30% en el mismo intervalo de tiempo ⁽³⁹⁾.

Un aspecto importante es que la cirugía frecuentemente es subtotal y no logra reducir el volumen tumoral debido a la gran capacidad infiltrativa de estos tumores sobre el tejido neuronal adyacente o por la localización en estructuras vitales (por ejemplo tallo), y el tratamiento tradicional con radioterapia postoperatoria más quimioterapia con nitrosureas no había logrado mejorar la sobrevida en este grupo de pacientes.

En 1991 se inició la política de utilizar la quimioterapia de manera neoadyuvante, utilizada por Kounor sobre la base de que la barrera hematoencefálica es disfuncional en las áreas aledañas al tumor abriéndose con esto la posibilidad de utilizar otras drogas mas potentes contra estos tumores y no solo nitrosureas las cuales se consideraba que por su liposolubilidad eran la única droga capaz de cruzar esta barrera y así tener un efecto antitumoral en SNC ⁽¹³⁾.

El primer avance se hizo evidente hasta que en este hospital se inició el manejo de un triple esquema de drogas: ifosfamida, carboplatino y etopósido, mismas que ya habían probado su utilidad in vitro en estos tumores y que administrada de manera previa a la radioterapia, nos permitiría reducir el volumen tumoral logrando con esto una potencialización con el subsecuente manejo radioterápico y conllevando con ello a una mejor sobrevida que en este grupo de pacientes fue reportada de 59% a 18 meses ⁽¹⁵⁾.

En este trabajo con ICE se demostró que con el uso de cuatro cursos de quimioterapia previo al manejo de radioterapia, se lograba una reducción del volumen tumoral de 66%, notando que la mayor reducción se lograba después de dos cursos (60%), y la hipótesis de que el empleo de quimioterapia previa al manejo de radioterapia lograría un decremento del volumen tumoral residual se comprobaba dando valor con esto al cambio en la secuencia del tratamiento utilizando cirugía-quimioterapia-radioterapia en vez de cirugía-radioterapia o cirugía-radioterapia-quimioterapia que durante años no demostró un beneficio evidente. Algo importante fue que la toxicidad secundaria al tratamiento encontrada fue muy poca.

En el presente trabajo se incorpora una cuarta dosis, la temozolamida que ha demostrado su utilidad para este grupo de pacientes en diversas series siendo un agente alquilante con el beneficio de poder ser administrado vía oral en una muy buena biodisponibilidad ⁽⁴¹⁾ logrando concentraciones efectivas en el sistema nervioso central el paso fácilmente la barrera hematoencefálica ⁽⁴⁰⁾.

La temozolamida se incorporó al esquema ICE sobre la base de que fue bien tolerado, con poca toxicidad en el grupo de pacientes utilizado. El efecto adverso más importante de la temozolamida fue mielosupresión en el paciente adulto en 25% de los casos ⁽⁴²⁾.

Los resultados obtenidos al agregar este nuevo medicamento al esquema que ha mostrado mejor efecto en los tumores de SNC de alto grado de malignidad (ICE) se encuentran de la siguiente manera:

A diferencia de la curva de reducción tumoral en el estudio con ICE donde la mayor respuesta se presentó en los primeros dos ciclos de tratamiento, con el esquema propuesto de ICE-Temozolamida la mayor respuesta se obtuvo del segundo al cuarto ciclo de tratamiento. Cabe mencionar que en estos datos debe considerarse que en los primeros dos ciclos tres pacientes presentaron progresión tumoral, sin embargo, un paciente logró respuesta completa en este mismo periodo con un volumen tumoral inicial importante de 32 cm².

Es importante resaltar que la respuesta tumoral continúa a lo largo de los 4 cursos lo cual puede implicar un menor grado de resistencia tumoral a este nuevo esquema de quimioterapia propuesto.

Para la realización de la curva de respuesta tumoral se tomaron en cuenta las medianas por cada ciclo estudiado por el número de pacientes, sin embargo, para valorar la *t* apareada y determinar valor estadístico se tomaron en cuenta las medias con un resultado significativo.

En cuanto al predominio del sexo masculino en un 71% de los pacientes y la edad media de presentación de 10 años encontrada en este estudio, corresponde a la epidemiología reportada en el mundo.

En cuanto a la histología, el predominio fue para astrocitomas anaplásicos, el único paciente con reporte histopatológico de glioblastoma multiforme tuvo una evolución con progresión tumoral inicial como era esperado según la agresividad conocida para estos pacientes, sin embargo, posteriormente se mantuvo con el mismo volumen tumoral en la clasificación de enfermedad estable y con un estado neurológico clínico adecuado (Karnofsky de 80).

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

La sobrevida global encontrada en el presente trabajo no supera a la reportada con el esquema ICE, pero debe mencionarse que en el control histórico, 20% de los casos correspondían a tumores localizados en el tallo cerebral comparado con 57% con la misma localización en la presente serie con el ya sabido mal pronóstico en este grupo de pacientes.

Sin embargo, comparando las curvas de sobrevida así como las de respuesta tumoral por separado en cada grupo de pacientes de acuerdo a la localización, los pacientes con tumor en tallo tuvieron una mejor respuesta tumoral y sobrevida global con el esquema ICE-Temozolamida que con ICE únicamente. Para los pacientes con tumor de localización supratentorial, la respuesta tumoral y la sobrevida global fue similar en ambos grupos de pacientes.

La P se reporta significativa al comparar las curvas considerando que a pesar de que a los 18 meses la sobrevida según el OR no tiene significancia estadística, incluso, es menor para ICE-Temozolamida, el tiempo de sobrevida fue mayor dentro de los 18 meses para los pacientes tratados con este nuevo esquema con las pérdidas en los pacientes encontradas solo en los primeros meses. Con esto se puede determinar una mejor respuesta con ICE-Temozolamida vs. ICE solo.

Es importante considerar la calidad de vida que se ofrece a los pacientes que tienen un tumor en SNC usualmente mala además de la sobrevida. Para los cuatro pacientes vivos al final del estudio excluyendo al paciente que presentó complicaciones ajenas al tratamiento y al tumor como tal, se considera que tienen una calidad de vida adecuada con una escala de Karnofsky mayor a 80 con lo cual pueden desempeñarse con ayuda.

Finalmente se evaluó la toxicidad en los pacientes que recibieron el tratamiento indicado encontrando que los pacientes pediátricos tuvieron una mejor tolerancia que la encontrada en adultos con solo 8% de toxicidad hematológica grado III y IV y sin toxicidad renal encontrada lo cual se considera aceptable.

CONCLUSIONES

La respuesta tumoral en los pacientes tratados con ICE-Temozolamida fue adecuada (44.4%) y se presenta durante los 4 cursos de tratamiento mostrando mayor efecto del 2º al 4º curso considerando esto secundario probablemente a poca capacidad del tumor a crear resistencia a este nuevo esquema.

La sobrevida en pacientes con tumores de SNC de alto grado de malignidad fue de 52% a 18 meses, estadísticamente mejor que la reportada en estudios previos con el tratamiento propuesto de ICE-Temozolamida.

Se logra mejorar de forma importante la sobrevida para los pacientes cuyo tumor se localiza en tallo (50% de sobrevida a 18 meses) los cuales normalmente tienen sobrevidas muy pobres (20% a 12 meses).

La toxicidad hematológica y renal fue aceptable según los criterios establecidos y menor que la reportada en adultos mostrando mejor tolerancia en el paciente pediátrico.

Con los resultados logrados en este estudio se puede establecer la base para continuar con la etapa 2 de un estudio fase II de oncología ampliando el estudio a 25 pacientes para obtener resultados mas significativos.

Debe considerarse a futuro también el uso de Temozolamida junto con radioterapia, pues se ha demostrado su eficacia in vitro cuando líneas celulares de glioblastoma multiforme fueron incubadas con Temozolamida y tratadas con una fracción única de radioterapia.

BIBLIOGRAFIA

1. Pollak I. Brain tumors in Children. N Engl J Med 1994; 331: 1500-1507.
2. Fajardo G, Mejía A, Juárez O, et al. El cáncer, un problema de salud que incrementa en el niño. Un reto para conocer su epidemiología en los niños mexicanos. Bol Med Hosp. Inf Mex 2001; 58: 721-740.
3. Heideman R, Packer R, Albright L y cols. Tumors of the Central Nervous System. En: Pizzo P, Poplack D: Principles and Practice of Pediatric Oncology, 2ª ed, pp 633-681, Philadelphia, Lippincot Co, 1993.
4. Kadota R, Allen J, Hartman G, Spruce W. Brain tumors in children. J Pediatr 1989; 114:511-517.
5. Packer R, Vezina G. Pediatric Glial Neoplasms including brain-stem gliomas. Semin Oncol 1994; 21: 260-272.
6. Zulch K. Histologic typing of tumours of the central nervous system. International Histological Classification of Tumours, No 21. Geneva: WHO, 1979: 17-57.
7. Byrne T. Imaging of Gliomas. Semin Oncol 1994; 21:162-171.
8. Berger M. Malignant Astrocytomas: Surgical aspects. Semin Oncol 1994; 21: 172-185.
9. Lesser G, Grossman S. The chemotherapy on high -grade astrocytomas. Semin Oncol 1994; 21: 220-235.
10. Leibel S, Scott C, Loeffler J. Contemporary Approaches to the treatment of Malignant Gliomas with radiation therapy. Semin Oncol 1994; 21: 198-219.
11. Jaeckle K. Immunotherapy of Malignant Gliomas. Semin Oncol 1994; 21: 249-259.
12. Sneed P, Larson D, Gutin P. Brachytherapy and hiperthermia for malignant astrocytomas. Semin Oncol 1994; 21: 186-197.
13. Kounar E, Kellie S, Horowitz M. Preirradiation cisplatin in the treatment of high risk medulloblastoma: A phase II study. J Clin Oncol 1990; 8: 330-336.

14. López-Aguilar E, Rivera-Márquez H, Cerecedo-Díaz F, y cols. Quimioterapia postoperatoria con carboplatino y etopósido en niños con meduloblastoma de alto riesgo. *Bol Med Hosp Inf Mex* 1994; 51: 93-99.
15. López-Aguilar E, Sepúlveda V AC, Rivera MH. Preirradiation ifosfamide, carboplatin, and etoposide (ICE) for the treatment of Anaplastic Astrocytomas and Glioblastoma Multiforme: A phase II Study. *Arch Med Res* 2000; Jul-Aug: 1-5.
16. Marina N, Rodman J, Murry D y cols. 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: 544-548.
17. Strauss L, Killmond T, Carson B. Efficacy of postoperative chemotherapy using cisplatin plus etoposide in young children with brain tumors. *Med Pediatr Oncol* 1991; 19: 16-21.
18. Miller AB, Hoogstrotem B, Staquet M. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981; 47: 207.
19. 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: 3666-3669.
20. Chastagner P, Sommelet- Olive D, Kalifa C, Brunat-Metigny M, Zucker J, Demeocq F, y cols. Phase II Study of ifosfamide in childhood brain tumors: A report by the french society of pediatric oncology (SFOP). *Med Pediatr Oncol* 1993; 21: 49-53.
21. Allen J, Walker R, Luks E, Jennings M, Barfoot S, Tan C. Carboplatin and recurrent childhood brain tumors. *J Clin Oncol* 1987; 5: 459-463.
22. Sposto R, Ertel L, Jenkin R. The effectiveness of chemotherapy for treatment of high grade astrocytoma in children: results of a randomized trial: a report of the Children's Cancer Study Group. *J Neurooncol* 1989; 7: 433-440.
23. Aiken R. Quality of life issues in patients with malignant gliomas. *Semin oncol* 1994; 21: 273-275.
24. Ganju V, Jenkins R, O Fallon J. Prognostic factors in gliomas. *Cancer* 1994; 74: 920-927.

25. Janny P, Xure H, Mohr M. Low grade supratentorial astrocytomas management and prognostic factors. *Cancer* 1994; 73:1937-45.
26. López AE, Sepúlveda V AC, Cerecedo DF, Rivera MH, Castellanos TA. Astrocitomas en Pediatría. Factores pronósticos y sobrevida. *Gac Med Mex* 1997; 133: 231-236.
27. Manrique M, López A. Título. Tesis, UNAM., México D.F. 2002.
28. Stevens MFG, Hickman JA, Langdon SP, y cols. Antitumor activity and pharmacokinetics in mice of 8-carbamoyl-3-methyl-imidazo (5,1-d)-1,2,3,5-tetrazin-4 (3H)-one (CCRG81045; M&B 39831), a novel drug with potential as an alterantive to dacarbazine. *Cancer Res* 1987; 47: 5846-5852.
29. Tisdale MJ. Antitumor imidazotetrazines-XVIII. Modification of the level of 5-methylcytosine in DNA by 3-substituted imidazotetrazinones. *Biochem Pharmacol* 1989; 38:1097-1101.
30. Tisale MJ. Antitumor imidazotetrazines-Xeffect of 8-carbamoyl-3mthylimidazo (5,1-d)1,2,3,5-tetrazine-4 (3H) –one (CCRG 81045; M&B 39831; NSC 362856) on DNA methylation during induction of haemoglobin synthesis in human leukemia cell line K562. *Biochem Pharmacol* 1986; 35: 311-316.
31. Tentori L, Leonetti C, Aquino A. Temozolomide reduces the metastatic potential of Lewis lung carcinoma (3LL) in mice: role of a 6- integrin phosphorylation. *Eur J Cancer* 1995; 31A: 746-754.
32. Tentori L, Graziani G, Gilberti S, y cols. Triazone compounds induce apoptosis in O6-alkylguanine-DNA alkyltransferase deficient leukemia cell lines. *Leukemia* 1995; 9: 1888-1895.
33. Baker SD, Wirth M, Statkevich P y cols. Absorption, metabolism and excretion of 14C-temozolamide in patients with advanced cancer. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 1997; 16: 214-A(abstract 749).
34. Brock CS, Matthews JC, Brown G y cols. The kinetic behavior of temozolamide in man. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 1996; 15: 475 (Abstract 1502).

35. Stratkevich P, Judson I, Cutler D, y cols. Effect of ranitidine (R) on the pharmacokinetics (PK) of temozolamide. Clin Pharmacol Ther 1997; 61: 147(Abstract PI-39)
36. Reidenberg P, Statkevich P, Judson I, y col. Effect of food on the oral bioavailability of temozolamide, a new chemotherapeutic agent.. Clin Pharmacol Ther 1996; 59:199 (Abstract PIII-44)
37. Newlands ES, O'Reilly SM, Glaser MG, y col. The Charing Cross Hospital experience with temozolamide in patients with gliomas. Eur J Cancer 1996;32A:2236-2241.
38. Lashford LS, Pearson ADJ, Thiesse P, y col, Efficacy of Temodal in diffuse, intrinsic brain stem gliomas (BSG). Proceedings of the American Society of Clinical Oncology 1998;17:544a (Abstract 2086).
39. Dinapoli RP, Brawn LD, Arusell RM. A Phase III Comparative Evaluation of BCNU Combined with Radiotherapy for High Grade Gliomas. J Clin Oncol 1993; 11: 1316-1321.
40. Patel M, McCully C, Godwin K. Plasma and Cerebrospinal fluid Pharmacokinetics of temozolomide. Proceedings of the American Society of Clinical Oncology. 1995; 14: 461.
41. Dhodapkar M, Rubin J, Reid JM. Phase I Trial of Temozolomide in Patients with Advanced Cancer. Clinical Cancer Research 1997. 3: 1093-1100.
42. Reidenberg P, Villalona M, Eckhardt G. Phase I Clinical Pharmacokinetic Study of Temozolomide in Advanced Cancer Patients Stratified by Extent of Prior Therapy. Ann Oncol 1996; 7: 99.