



**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MEXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**  
**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

---

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL. UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE PEDIATRIA. CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

**QUIMIOTERAPIA DE RESCATE CON CISPLATINO, VINCRISTINA Y TRASTUZUMAB EN EL  
TRATAMIENTO DE PACIENTES PEDIATRICOS CON TUMORES CEREBRALES EN PRIMERA RECAIDA  
O REFRACTARIOS**

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE MEDICO ESPECIALISTA EN PEDIATRIA

**P R S E N T A:**

**MARIA DE LOS ANGELES RUIZ PIÑA**

TUTORES: **DR. ENRIQUE LOPEZ AGUILAR**

**DRA. ANA CAROLINA SEPULVEDA VILDOSOLA**

COLABORADORES: **DRA. ALICIA GEORGINA SIORDIA REYES**

**DRA. ALMA GRISELDA RAMIREZ REYES**

MEXICO, D.F 2013



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

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

## SINODALES

Dra. María Guadalupe Miranda Novales

Profr. Titular de Pediatría. Presidente

Dra. Ana Paulina Rioscovian Soto

Profr. Adj de Oncología. Secretario

Dra. Julia Rocío Herrera Márquez

División de Investigación. Vocal

Dr. Mario Enrique Rendón Macías

Profr Adj de Pediatría. Vocal

Dr. Miguel Angel Paredes Cuanalo

Profr Adj de Pediatría. Vocal

## INDICE

RESUMEN.....	3
ANTECEDENTES.....	4
JUSTIFICACION.....	9
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	10
OBJETIVOS.....	11
HIPOTESIS.....	12
MATERIAL Y METODOS.....	13
DESCIPCION GENERAL DEL ESTUDIO.....	17
RESULTADOS.....	21
DISCUSION.....	27
CONCLUSIONES.....	29
BIBLIOGRAFIA.....	30
ANEXOS.....	32

## RESUMEN.

### QUIMIOTERAPIA DE RESCATE CON CISPLATINO, VINCRISTINA Y TRASTUZUMAB EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON TUMORES CEREBRALES EN PRIMERA RECAIDA O REFRACTARIOS

**Introducción.** Los tumores cerebrales representan el tipo de tumor sólido más frecuente y la primera causa de mortalidad por cáncer en la edad pediátrica. La expectativa de vida de acuerdo a la SEER (Surveillance, Epidemiology, End Result) a los 5 años es de 56%. En México la incidencia es de 17 casos por millón por año. Aproximadamente el 40% de estos pacientes presentan recurrencias tempranas o tardías llevando esto al fallecimiento en el 100% de los casos. La sobreexpresión del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) sobre las células tumorales altera la regulación del ciclo celular, incrementando la proliferación, bloqueando la apoptosis, promoviendo la angiogénesis e incrementando la motilidad, la adhesividad y la capacidad invasiva. El trastuzumab es un anticuerpo monoclonal contra el receptor 2 del EGFR (HER2).

**Objetivo.** Determinar la seguridad y eficacia del tratamiento con cisplatino, vincristina y trastuzumab en pacientes pediátricos con tumor cerebral recurrente o refractario.

**Pacientes, material y métodos.** El estudio se llevó a cabo en el Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI. Es un estudio fase II en oncología, etapa I de acuerdo a los criterios de Gehan. Se incluyeron 12 pacientes menores de 17 años de edad, con diagnóstico de tumor de sistema nervioso central en primera recaída o refractario al tratamiento convencional con Ifosfamida, Carboplatino, Etopósido, que expresaran positividad para HER2 en el estudio histopatológico inicial y que tuviesen una expectativa de vida superior a 6 meses, así como una puntuación de acuerdo a la escala de Karnofski mayor a 40. La estadística realizada fue de tipo descriptiva e inferencial, en el caso de la primera mediante la utilización de medidas de tendencia central y para la inferencial mediante la realización de curvas de supervivencia global a 6 y 12 meses así como supervivencia libre de progresión de acuerdo al método de Kaplan Meier.

**Resultados.** Se incluyeron en el estudio 11 pacientes, de los cuales 1 fue eliminado dado que no completó dos cursos de quimioterapia por fallecimiento. De estos 10 pacientes, 60% (n=6) fueron del sexo femenino y 40% (n=4) del sexo masculino, con una relación mujer:hombre 1.5:1. La mediana de edad fue de 120 meses (10 años), con un valor mínimo de 66 meses (5 años 6 meses) y un máximo de 172 (14 años 3 meses). El volumen tumoral medido por estudio de resonancia basal tuvo una media de 31.58, con valor máximo de 86 y mínimo de 6cm<sup>2</sup>, con una reducción tumoral estadísticamente significativa al primer control. La supervivencia global para todos los pacientes con tumor del SNC refractario a quimioterapia de primera línea o recurrente fue de 50% a los 6 meses y de 30% a los 12 meses. No se encontró significancia estadística en relación a la supervivencia y la histología, localización, edad o sexo del paciente. La toxicidad documentada fue hematológica en el 100% de los casos (específicamente debido a la disminución en el conteo de plaquetas), gastrointestinal en el 70% y renal en 20% de los pacientes.

**Discusión.** Se documentó reducción tumoral estadísticamente significativa al comparar el tamaño basal y el primer control imagenológico. Al realizarse el segundo control únicamente 71% de los pacientes presentaron reducción. Sin embargo y a pesar de que la progresión tumoral fue detectada en 80% de los pacientes, estos lograron una supervivencia global del 50 y 30% a 6 y 12 meses respectivamente. 20% de los pacientes se encuentran vivos y en seguimiento por consulta externa, lo que aun cuando puede no ser estadísticamente significativo, tiene gran trascendencia en el campo clínico, sobretodo considerando que de no haber recibido este tratamiento, su evolución hubiese sido invariablemente al fallecimiento.

## Conclusiones.

1. La supervivencia global para todos los pacientes con tumor del SNC refractario a quimioterapia de primera línea o recurrente fue de 50% a los 6 meses y de 30% a los 12 meses
2. La supervivencia de los pacientes fue mayor para los pacientes con tumor de localización supratentorial, sin embargo esta observación no tuvo significancia estadística
3. Se documentó disminución de tamaño tumoral menor del 30% en 57% de los pacientes y mayor del 30% en 14.2%, sin embargo esta observación no tuvo significancia estadística.

Los tumores cerebrales representan el tipo de tumor sólido más frecuente y la primera causa de mortalidad en la edad pediátrica.<sup>1,2</sup> A nivel mundial la incidencia se encuentra entre 10 y 18 casos por millón por año, con una frecuencia de presentación del 12% y una expectativa de vida de acuerdo a la SEER (Surveillance Epidemiology End Result) a los 5 años del 56%.<sup>2,3,4</sup>

En México, la incidencia es de 2.5 casos por cien mil niños por año, encontrándose la máxima frecuencia en el primer decenio de vida<sup>5</sup>. Son la sexta causa de muerte en la edad preescolar, y la novena causa en la edad escolar <sup>6</sup>.

La mortalidad es alta, dado que el 40% de los niños con tumor cerebral presenta recaída o no responden al tratamiento inicial. <sup>7,8</sup>La recidiva de los tumores cerebrales infantiles tanto de bajo grado como malignos es frecuente y se puede presentar muchos años después del tratamiento inicial como es el caso de los meduloblastomas y ependimomas<sup>9</sup>. La enfermedad puede presentarse en el sitio del tumor primario o, especialmente en el caso de tumores malignos, en sitios no contiguos del sistema nervioso central. <sup>7,8</sup>

En el momento de presentarse la recurrencia del tumor se debe realizar una evaluación completa para determinar el grado de la recidiva en todos los casos de tumores malignos y, algunas veces, en lesiones de grado bajo. En algunas ocasiones puede realizarse una segunda resección quirúrgica para mejorar la sobrevida. Sin embargo, debe individualizarse la necesidad de intervención quirúrgica con base en el tipo del tumor inicial, el tiempo transcurrido entre el tratamiento inicial y la reaparición de la lesión y el cuadro clínico.<sup>9</sup>

A pesar de que los tratamientos se han mejorado con el paso de los años, utilizando esquemas de Quimioterapia alternos, con Ifosfamida, Carboplatino, Etopósido, Vincristina y Procarbazina; aproximadamente el 40% de estos pacientes presentan recurrencias tempranas o tardías y con pocas posibilidades de sobrevida<sup>10-12</sup>.

Esto ha dado pie a la búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas, dentro de éstas, la de Judah Folkman en la universidad Harvard en 1971, quién propuso que la inhibición de la angiogénesis podría ser una estrategia terapéutica efectiva en el tratamiento del cáncer e inició una búsqueda dirigida hacia la purificación de los factores angiogénicos tumorales. <sup>13</sup>

Se han realizado múltiples ensayos clínicos, en los cuales se utilizan antiangiogénicos como parte importante en el tratamiento de los pacientes con cáncer.<sup>14</sup>

En el Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI, se realizó un estudio en tumores de tallo cerebral en niños, con quimioterapia metronómica, utilizando talidomida, carboplatino, vincristina y fluvastatina. La talidomida se usó como antiangiogénico, ya que bloquea el efecto de factores angiogénicos como BFGF (factor básico de crecimiento fibroblástico) y VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular). Así también se utilizó una estatina para disminuir el sustrato de colesterol, necesario para el crecimiento tumoral, además de estimular la activación de linfocitos T citotóxicos, contribuyendo a la inhibición de la angiogénesis; observando un incremento en la supervivencia de 71.59%, así como una disminución importante en el volumen tumoral.<sup>14</sup>

Los fármacos antiangiogénicos tienen gran importancia debido a que su uso en conjunto con otros fármacos quimioterapéuticos ha demostrado reducciones tumorales importantes<sup>15,16</sup>. La angiogénesis tumoral es la proliferación de una red de vasos sanguíneos que penetra dentro de crecimientos tumorales, proporcionando nutrientes y oxígeno, y removiendo productos de desecho. La angiogénesis tumoral empieza en realidad cuando las células neoplásicas del tumor liberan moléculas que envían señales al tejido huésped normal vecino. Este señalamiento activa a ciertos genes en el tejido huésped que, a su vez, producen proteínas para estimular el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos; entre estas moléculas de señalización se encuentra el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), que es el mediador clave de la angiogénesis de los tumores<sup>17</sup>. El nivel de expresión de VEGF en tumores de sistema nervioso central, se correlaciona con la densidad de los vasos sanguíneos, el grado de malignidad y el pronóstico.<sup>18,19</sup>

Otro de los blancos en el tratamiento de tumores, es el factor de crecimiento epidérmico (EGFR), una proteína transmembrana y un miembro de la familia de receptores ERBB que incluye el HER 2, 3 y 4. Su dominio intracelular está asociado a la actividad de la proteína tirosinasa y su sobreexpresión sobre células tumorales altera la regulación del ciclo celular, incrementando la proliferación, bloqueando la apoptosis y promoviendo la angiogénesis, así como incrementando la motilidad, la adhesividad y la capacidad invasiva<sup>20</sup>.

Los medicamentos que tienen como blanco al EGFR, han demostrado que mejoran la respuesta cuando se usan junto con tratamientos convencionales, como radioterapia y quimioterapia.<sup>19,20</sup>

El trastuzumab, es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 contra el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), aprobado por la FDA en 1998 en el tratamiento del cáncer de mama metastásico. Los estudios indican que los pacientes cuyos tumores sobreexpresan HER2 tienen una supervivencia libre de enfermedad más corta si se compara con los pacientes cuyos tumores no lo sobreexpresan.<sup>21</sup>

En cuanto a los estudios realizados con el trastuzumab, se ha demostrado en dos estudios fase III, así como en el estudio publicado por Gasparini y colaboradores, su efectividad y seguridad como tratamiento de primera línea para el tratamiento del cáncer de mama metastásico con sobreexpresión de HER2, al demostrar una mejoría significativa en la supervivencia libre de progresión y en la supervivencia global cuando este agente se utilizó en combinación con quimioterapia.<sup>22-24</sup>

Los resultados del estudio fase III HERA, realizado en pacientes con cáncer de mama, demostró que el trastuzumab administrado en monoterapia, en combinación con la quimioterapia habitual o después de ésta, mejora la supervivencia global, la tasa de respuesta y la supervivencia libre de enfermedad, manteniendo a la vez la calidad de vida de las mujeres con cáncer de mama HER2-positivo.<sup>25,26</sup>

Propiedades farmacológicas de las drogas a utilizar:

a) TRASTUZUMAB:

El trastuzumab es un anticuerpo monoclonal anti-HER2 recombinante humano que se produce mediante una línea celular de ovario de hámster chino (CHO) obtenida mediante ingeniería genética. Para insertar la secuencia codificadora del ADN de trastuzumab en células de ovario de hámster chino se utilizan técnicas recombinantes estandarizadas. Las células CHO secretan trastuzumab en el medio de cultivo y se producen a gran escala para uso comercial, en un medio nutriente que contiene el antibiótico gentamicina. El anticuerpo es sometido a un proceso de purificación extensiva del medio de cultivo de células CHO utilizando métodos cromatográficos y de filtración. El antibiótico no es detectable en el producto final. Los mecanismos de acción son los siguientes<sup>27,28</sup>:

- Antagonismo de las propiedades constitutivas de señalización del crecimiento de la red de HER2.
- Aceleración de la internalización y la degradación de los receptores de la proteína HER2.
- Reclutamiento de células inmunes para atacar y erradicar las células tumorales diana, mediante citotoxicidad mediada por células dependientes del anticuerpo.

- Regulación a la baja del factor de crecimiento endotelial vascular y otros factores angiogénicos.
- Es un anticuerpo proapoptótico, que promueve la muerte de las células dañadas, obteniendo así un efecto antiproliferativo.

Las reacciones adversas más comunes son síntomas relacionados con la infusión del medicamento, como fiebre y escalofríos, generalmente tras la primera infusión de trastuzumab. Reacciones adversas observadas en aproximadamente el 10% de los pacientes son: dolor abdominal, astenia, dolor torácico, escalofríos, cefalea, diarrea, náuseas, vómito, artralgias, mialgias y exantema<sup>29,30</sup>.

#### b) CISPLATINO:

El cisplatino, es una droga que ha demostrado su utilidad en tumores cerebrales tanto meduloblastomas como astrocitomas. Consta de un átomo de platino unido por enlace covalente a dos átomos de cloro y a dos grupos amino, para su activación necesita penetrar a nivel intracelular donde los iones cloro son sustituidos por grupos hidroxilo. La forma activa es la cis, el cisplatino se comporta como un agente alquilante formando puentes con el DNA tanto intra como intercatenarios, es un citostático ciclo independiente aunque es más activo en la fase G1, deteniendo a las células en la fase S del ciclo celular. Los efectos secundarios son renales, digestivos; la mielosupresión puede ser moderada, ototoxicidad, hiperuricemia, alopecia, mialgias y algunas ocasiones hasta secreción inapropiada de hormona antidiurética. La nefrotoxicidad se manifiesta con alteración de urea, creatinina y electrolitos como hipomagnesemia.<sup>31</sup>

#### c) VINCRISTINA:

La Vincristina es un medicamento utilizado en varias neoplasias, incluidas las del sistema nervioso central. Su mecanismo de acción es inhibiendo la síntesis de microtúbulos indispensable para la formación del uso cromático para completar la mitosis, deteniendo así a las células en fase M del ciclo celular. A dosis altas puede inhibir la síntesis proteica y de los ácidos nucleicos, el efecto adverso es que puede inducir una neuropatía periférica sensorial y motora, pueden afectarse también pares craneales motores y el sistema nervioso autónomo, puede presentar convulsiones e hipotensión, la mielosupresión es muy leve. Se ha utilizado con éxito como parte de diversos esquemas de tratamiento de astrocitomas entre otros tumores.<sup>32</sup>

Existe evidencia por tanto de que el tratamiento con trastuzumab puede ser beneficioso en el tratamiento de pacientes con tumores del sistema nervioso central, lo que nos lleva a considerar que la sinergia terapéutica al combinar drogas como la vincristina y el cisplatino (fármacos ya estudiados ampliamente en el tratamiento de tumores del sistema nervioso central) aunado a un anticuerpo monoclonal que actúa bloqueando el receptor 2 del EGFR logrará un efecto benéfico en el tratamiento de pacientes con tumores cerebrales refractarios al tratamiento ó en recaída.

## JUSTIFICACION

Los tumores cerebrales en pediatría son la segunda causa más frecuente de presentación y la primera causa de mortalidad en el paciente pediátrico con cáncer. Se considera que en nuestro hospital la mortalidad de un paciente con tumor cerebral alcanza 40%, esto quiere decir, que de 10 niños diagnosticados, 4 presentarán recurrencia por lo cual es imprescindible tener un esquema eficaz de segunda línea para tratar de recuperar más de estos pacientes. Actualmente el 100% de los niños con tumor cerebral en recaída fallecen. El cisplatino un metal pesado, ha sido demostrado en la literatura como eficaz en el tratamiento de tumores cerebrales y en combinación con vincristina se ha utilizado como tratamiento de primera línea en muchos tipos de tumor cerebral (Packer). El Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal antiHERB2 recombinante humano que produce una marcada inhibición del crecimiento de los tumores que sobreexpresan el receptor HER2. Dentro de sus mecanismos principales se encuentran: antagonismo de las propiedades constitutivas de señalización del crecimiento de la red HER2, aceleración de la internalización y la degradación de los receptores de la proteína HER2, reclutamiento de células inmunes para atacar y erradicar las células tumorales diana mediante citotoxicidad mediada por células dependientes del anticuerpo, y regulación a la baja del factor de crecimiento endotelial vascular. Otros posibles mecanismos pueden estar relacionados con una actividad antiangiogénica, sabiendo que, la angiogénesis es una función de supervivencia crítica para los tumores sólidos y el factor de crecimiento endotelial vascular es un mediador importante de la misma.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La sobrevida de los pacientes con tumores del sistema nervioso central es de 56% a 5 años. Al momento actual, a pesar de las nuevas estrategias de tratamiento para los pacientes con tumor cerebral, más del 40% de ellos presentarán una recurrencia en los 48 meses posteriores al diagnóstico, por lo que consideramos muy importante implementar nuevos tratamientos para estos pacientes en recurrencia o con tumores refractarios, en los cuales la sobrevida disminuye.

Se han realizado múltiples estudios que incluyen el EGFR en el tratamiento de estos pacientes. El trastuzumab, anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 contra el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), ha demostrado en dos estudios fase III, así como en el estudio publicado por Gasparini y colaboradores, su efectividad y seguridad como tratamiento de primera línea para el tratamiento del cáncer de mama metastásico con sobreexpresión de HER2, al demostrar una mejoría significativa en la supervivencia libre de progresión y en la supervivencia global cuando este agente se utilizó en combinación con quimioterapia.

Es con base a estos estudios y con la finalidad de ofrecer alternativas terapéuticas a pacientes que presentan tumores cerebrales con sobreexpresión de HER2 recurrentes o con refractariedad a tratamiento de primera línea que surge este estudio y la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la efectividad de la combinación de Cisplatino, Vincristina y Trastuzumab como esquema de segunda línea para el manejo de pacientes con tumores del sistema nervioso central en primera recaída o refractarios?

## **OBJETIVO GENERAL**

Determinar la seguridad y eficacia del tratamiento con cisplatino, vincristina y trastuzumab en pacientes pediátricos con tumor cerebral recurrente o refractario.

## **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

1. Determinar el porcentaje de reducción tumoral posterior a cuatro cursos de quimioterapia con Cisplatino, Vincristina y Trastuzumab.
2. Determinar la sobrevida global a 6 y 12 meses de pacientes con tumor cerebral recurrente o refractario con el tratamiento de Cisplatino, Vincristina y Trastuzumab.

## HIPOTESIS

1. La quimioterapia de segunda línea con cisplatino, vincristina y trastuzumab proporcionará una sobrevida de al menos 30% en los pacientes con tumores cerebrales recurrentes o refractarios a 12 meses de seguimiento.
2. Se obtendrá una respuesta tumoral mayor al 30% en pacientes pediátricos con tumor cerebral recurrente o refractario que reciba el tratamiento sugerido, después del cuarto curso de quimioterapia.
3. La toxicidad encontrada con este esquema no será superior a la encontrada con esquemas de quimioterapia utilizados previamente que fue menor del 10%.

## PACIENTES, MATERIALES Y METODOS

### LUGAR

Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI

### TIPO DE ESTUDIO

Estudio fase II en oncología, etapa I de acuerdo a los criterios de Gehan.

### TAMAÑO DE MUESTRA

De acuerdo a los criterios de Gehan para un estudio fase II etapa I de Oncología y para un mínimo de respuesta esperada de 30% se requieren 9 pacientes.

Gehan propuso un diseño de dos etapas, donde el tamaño de muestra en la primera de ellas depende de la tasa de respuesta mínima estimada y el tamaño total de la muestra depende de la variabilidad esperada de la tasa estimada de respuesta. Una muestra de 25 pacientes arroja una tasa de respuesta estimada con un error estándar no mayor al 10%. El propósito del diseño de segunda fase es permitir una terminación anticipada si el nivel de actividad observado es claramente inconsistente con el mínimo nivel de interés. ( $p < 0.05$ ). Por ejemplo en una enfermedad para la que muchos agentes son razonablemente activos, un nuevo agente será de interés solo si se asocia con una tasa de respuesta del 25% o más. Si este agente se administra a 11 pacientes de forma consecutiva sin respuesta, probablemente se quiera discontinuar su uso porque una droga con una respuesta verdadera del 25% produciría como resultado negativo menos del 5%. En una situación clínica en la cual pocos agentes activos han sido identificados, la tasa de respuesta de umbral de interés puede ser tan bajo como de 15% o 10%.

## CRITERIOS DE SELECCIÓN

### CRITERIOS DE INCLUSION

1. Pacientes menores de 17 años de edad con diagnóstico de tumor de sistema nervioso central, el cual se encuentre en primera recaída o refractario al tratamiento convencional con Ifosfamida, Carboplatino y Etopósido
2. Que presenten sobreexpresión de receptor HER2 realizado en el estudio histopatológico inicial.
3. Pacientes de cualquier sexo.
3. Pacientes con pruebas de funcionamiento renal, hepático, electrolitos séricos y química sanguínea normales.
4. Pacientes con expectativa de vida superior a 6 meses.
5. Pacientes con tumor medible
6. Pacientes diagnosticados y tratados en este hospital y que cuenten con bloque de parafina obtenido de la resección tumoral inicial diagnóstica.
7. Pacientes con escala de Karnofsky mayor de 40 (anexo2), la cual se requiere para determinar las condiciones del paciente al ingreso del estudio.

### CRITERIOS DE EXCLUSION

- pacientes que no acepten entrar al protocolo
- pacientes con expediente clínico incompleto.

### CRITERIOS DE ELIMINACION

- Pacientes que no hayan completado 2 cursos de tratamiento.

## VARIABLES

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICION	UNIDAD DE MEDICION
<b>Tamaño tumoral</b>	Dependiente	Medición de las dimensiones del tumor	Medición de las dimensiones del tumor por IRM (resonancia magnética) en sus ejes mayores.	Cuantitativa continua	Centímetros cuadrados.
<b>Sobrevida global</b>	Dependiente	Tiempo transcurrido en número de meses que viven los pacientes después de iniciar la quimioterapia con cisplatino/vincristin a/ trastuzumab	Tiempo transcurrido en número de meses que viven los pacientes después de iniciar la quimioterapia con cisplatino/vincristin a/ trastuzumab	Cuantitativa continua	Meses
<b>Toxicidad</b>	Dependiente	Respuesta inducida por toxicidad secundaria a la quimioterapia de acuerdo a los criterios del NCI. Y a la toxicidad por trastuzumab	Respuesta inducida por toxicidad secundaria a la quimioterapia de acuerdo a los criterios del NCI. Y a la toxicidad por trastuzumab	Cuantitativa continua	Renal Hepática Hematológica Dermatológica
<b>Edad</b>	Independiente	Tiempo de vida en años	Edad cumplida en años	Cuantitativa continua	Meses

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICION	UNIDAD DE MEDICION
<b>Sexo</b>	Independiente	Características fenotípicas que califican al sujeto en género femenino o masculino	Género fenotípico	Cualitativa nominal	Masculino Femenino
<b>Localización del tumor</b>	Independiente	Sitio donde se encuentra el tumor dentro del cráneo.	Sitio donde se encuentra el tumor determinado por clínica y resonancia magnética.	Cualitativa nominal	Supratentorial Infratentorial Tallo cerebral
<b>Histología</b>	Independiente	Categorización de la tumoración de acuerdo a la clasificación de la organización mundial de la salud. (anexo3)	Categorización del espécimen del tumor reportado por el servicio de patología, de acuerdo a la clasificación de la organización mundial de la salud. (anexo3)	Cualitativa nominal	Glioma Neuronales Embrionarios Mixtos
<b>Esquema de quimioterapia previo</b>	Confusión	Esquema de quimioterapia de primera línea administrado.	Esquema de quimioterapia de primera línea administrado.	Cualitativa nominal	ICE CARBO-VCR ICE-MTX

## DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO

El presente estudio se realizará en el HP CMN Siglo XXI en el servicio de oncología, en el periodo comprendido de octubre 2010 al mes de octubre del 2012, en el cual se incluirán a los pacientes con diagnóstico de tumor del sistema nervioso central en primera recaída tumoral o refractarios a tratamiento convencional, que expresen positividad para el HER2 quienes formarán parte del protocolo el cual consistirá en administración de cisplatino 75mg/m<sup>2</sup>sc, diluido en manitol al 20% y solución salina al 0.9%, se pasará intravenoso en 3hrs el día 1, vincristina 2mg/m<sup>2</sup>sc dosis intravenosa pasará en 10 minutos en solución salina 0.9% día 1, cursos repetidos cada 4 semanas por 4 cursos y el Trastuzumab se aplicará a la dosis de 4mg/kg, dosis inicial en infusión intravenosa de 90 minutos y 2mg/Kg como dosis de mantenimiento en infusión intravenosa de 30 minutos cada semana comenzando una semana después de la dosis de inicio. Este esquema también requiere de medicamentos como el omeprazol a 1mg/kg dosis cada 12hrs y ondansetrón a 0.5mg/m<sup>2</sup>sc dosis. En caso de que el paciente presente progresión tumoral, saldrá del protocolo, no así del análisis y se considerará como paciente fuera de tratamiento oncológico.

Se realizarán estudios de biometría hemática, química sanguínea, pruebas de funcionamiento hepático y renal previo a cada curso, así como estudios de imagen de resonancia magnética de cráneo y neuroeje al momento de entrar al estudio, posteriormente al 2° y 4° curso de quimioterapia.

Se realizará determinación de HER2 en el espécimen histopatológico obtenido de la cirugía inicial, disponible en el servicio de patología del hospital de pediatría siglo XXI.

## **ANALISIS ESTADISTICO**

Los resultados fueron analizados mediante estadística descriptiva; para las variables cuantitativas continuas, utilizando promedios como medidas de tendencia central y valor máximo y mínimo como medidas de dispersión. Para las variables cuantitativas discretas la mediana fué la medida de tendencia central y valor mínimo y máximo como medidas de dispersión. Para las variables cualitativas se utilizaron moda y frecuencias simples. En cuanto a la estadística inferencial, se realizaron curvas de sobrevida global a 6 y 12 meses de acuerdo al método de Kaplan Meier para determinar porcentaje de sobrevida en cada grupo, y posteriormente se determinó mediante Log Rank Test si existió significancia estadística. Las diferencias entre los volúmenes tumorales al inicio y durante el tratamiento se midieron con la prueba Chi-cuadrada.

## **FACTIBILIDAD**

RECURSOS HUMANOS: Tutor, tesista, asesor metodológico, médico patólogo y neurocirujano

RECURSOS MATERIALES: Hojas blancas, lápices, computadora, impresora, inmunohistoquímica para determinar HER2, trastuzumab, cisplatino, vincristina, omeprazol, ondansetrón.

## **ASPECTOS ETICOS**

Este estudio de acuerdo a la Ley General de Salud es un estudio con riesgo mayor al mínimo por lo que requiere de hoja de consentimiento informado la cual se anexa. Cumple con los principios éticos de investigación de justicia, beneficencia y autonomía.

## **INMUNOHISTOQUIMICA**

### DESPARAFINAR

Uso del tren:

Reposar en xileno 5 minutos para retirar de parafina

Xileno (recipientes 1 y 2) 10 lavados y escurrir

Alcohol absoluto 10 lavados y escurrir

Alcohol al 70% 10 lavados y escurrir

Alcohol al 50% 10 lavados y escurrir

Agua bidestilada (agua inyectable) 1 minuto, mantener húmedo TSB (puede permanecer hasta un día)

### RECUPERACION

Aplicar pronasa por 5 minutos a 37°C

Pasar a TBS (termina la recuperación)

### INMUNOHISTOQUIMICA

Del TSB se pasan a la IQ Kinetic (estufa) secando una por una y deben estar en el primer cubo para mantener las laminillas húmedas

Se retira el exceso de agua con una gasa y se usa pap pen, se coloca una a una en el IQ Kinetic "humectar" con TBS

### ESCURRIR

1. Aplicar backgroundsniperdropperbottle (azul) 1 a 3 gotas 25°C por 10 minutos ; lavar y enjuagar
2. Aplicar primaryantibody (EGFR) 1 a 3 gotas por 30 a 60 minutos; lavar y enjuagar.
3. Aplicar Match 1Mouse ProbeDropperBottle (amarillo) 1 a 3 gotas 25° por 15 minutos; lavar y enjuagar
4. Aplicar Match 1 Universal HRP-PolymerDropperBottle (naranja) 1 a 3 gotas 25°C por 15 minutos; lavar y enjuagar

5. Retirar de la IQ Kinetic (estufa) y sobre el lavado aplicar DAB (revelador) 100 microlitos por laminilla (3 a 5 minutos) enjuagar con agua bidestilada y dejar caer en cloro (en un recipiente)
6. Cargar la rejilla con las laminillas y sumergirlas en hematoxilina por 5 minutos, enjuagar en agua corriente (como complemento de enjuague con agua amoniaca)
7. Regresamos a tren con 10 lavados en:
 

Agua bidestilada	10 lavados y escurrir
Alcohol al 50%	10 lavados y escurrir
Alcohol al 70%	10 lavados y escurrir
Xileno (recipiente 1)	10 lavados y escurrir
Xileno (recipiente 2)	10 lavados y escurrir

#### MONTAJE

En cada laminilla se aplicara a la orilla una gota de Eco Mount para pegar el cubre objeto y dejar secar a la interperie.

## RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 11 pacientes, de los cuales 1 fué eliminado dado que no completó dos cursos de quimioterapia por fallecimiento. El deceso de este paciente de años fue debido a progresión tumoral, presentaba tumor germinal, específicamente teratoma inmaduro en la glándula pineal.

De 10 pacientes que se incluyeron en el estudio, 60% (n=6) fueron del sexo femenino y 40% (n=4) del sexo masculino, con una relación mujer:hombre 1.5:1. La mediana de edad fue de 120 meses(10 años), con un valor mínimo de 66 meses (5 años 6 meses) y un máximo de 172 (14 años 3 meses). (Tabla 1)

En lo concerniente a la localización de la tumoración el 20% (n=2) fue supratentorial y 80% (n=8) infratentorial (40% en cerebelo y el otro 40% localizado en tallo). Respecto a la histología se identificaron: tumores astrocíticos en 50% (n=5), 40% tumores embrionarios y 10% tumor ependimario, todos ellos tumores derivados del tejido neuroepitelial de acuerdo a la clasificación de la OMS.

Respecto al tratamiento utilizado previo a la administración de quimioterapia de rescate (cisplatino-vincristina, trastuzumab) se empleo esquema de quimioterapia ICE (ifosfamida-carboplatino-etoposido) y tratamiento con radioterapia a neuroeje en el 100% de los casos. La resección tumoral se llevo a cabo únicamente de forma parcial en el 70% de los casos (n=7), siendo esta del 50, 70, 80 y 90% en el caso de los meduloblastomas, 70% en el caso del glioblastoma parietal y de 90% de la lesión en el caso de un astrocitoma fibrilar y un ependimomaanaplásico. En tres casos correspondientes a glioma difuso de tallo únicamente se realizo biopsia

En lo concerniente al estado actual,8 pacientes han fallecido (80%) y 2 pacientes se encuentra en seguimiento por consulta externa (20%); respecto a la histología de estos dos últimos casos corresponden a meduloblastoma ambos.

En cuanto a la reducción del tamaño tumoral se realizaron mediciones por imagen de resonancia magnética al inicio del tratamiento (basal) y a los 2 y 4 meses de haberse iniciado la quimioterapia de rescate. El volumen tumoral basal tuvo una media de 31.58cm<sup>2</sup> con una desviación de 23.51, con valor máximo de 86 y mínimo de 6cm<sup>2</sup>.En el control radiológico a los 2 meses los valores máximos y mínimos fueron de 58 y 6cm<sup>2</sup> respectivamente, con una media de 20.68 y desviación estándar de 14.78 El control al finalizar el cuarto curso, se realizó en 7 pacientes, ya que 3 fallecieron antes, mostrando una media de 18.65cm<sup>2</sup>, con valor mínimo de 5.71 y máximo de 33.8cm.<sup>2</sup> (Figura 1)

La toxicidad reportada fue de tipo hematológica en el 100% de los casos, específicamente por depleción en el conteo de plaquetas, variando desde grado 1 a 4 (10% Grado 1, 40% Grado 2, 20% Grado 3, 30% Grado 4); gastrointestinal en 70% de los casos (40% Grado 1, 20% Grado 2, 10% Grado 3) y renal en 20% de los pacientes (Grado 1 en ambos casos)

La sobrevida global para todos los pacientes con tumor del SNC refractario a quimioterapia de primera línea o recurrente fue de 50% a los 6 meses, y de 30% a los 12 meses (Figura 2).La sobrevida libre de progresión fue de 20% a los 35 meses (Figura 3).

TABLA 1. CARACTERISTICAS DE PACIENTES

Pctes	Sexo	Edad (años)	Localización	Histología	Resección (%)	HER2	Basal (mm <sup>2</sup> )	Post 2 (mm <sup>2</sup> )	Post 4 (mm <sup>2</sup> )	SG (meses)	Toxicidad	Karnofsky 1 (%)	Karnofsky 2 (%)
1	Fem	11	Tálamo	Astrocitoma	90	+++	48.68	14.4	Falleció	3	Hematológica y GI	60	--
2	Fem	12	Cerebelo	Meduloblasto	70	+++	44.53	25.92	33.8	6	Hematológica y GI	60	60
3	Fem	11	Tallo	Glioma Difuso	Biopsia	+++	27.79	26.4	29.12	4	Hematológica	60	60
4	Masc	5	Perietal	Glioblastoma	70	+++	86.2	57.57	Falleció	3	Hematológica y GI	50	--
5	Masc	14	Cerebelo	Meduloblasto	90	+++	21.2	16.03	9.56	19	Hematológica, GI y Renal	60	70
6	Fem	7	Tallo	Ependimoma	90	+++	14.67	14.70	22.85	9	Hematológica	60	70
7	Masc	8	Cerebelo	Meduloblasto	50	+++	6.37	6.12	5.71	35	Hematológica y Renal	60	80
8	Fem	6	Tallo	Glioma Difuso	Biopsia	+++	28.67	11.5	Falleció	2	Hematológica y GI	50	--
9	Masc	9	Tallo	Glioma Difuso	Biopsia	+++	27.7	25.1	21.5	10	Hematológica y GI	50	70
10	Fem	13	Cerebelo	Meduloblasto	80	+++	10.02	9.1	8.04	22	Hematol y GY	60	80

Respecto a la supervivencia global de acuerdo a edad se observó que 20% de los pacientes de 5-10 años se encontraban vivos a los 35 meses, mientras que los pacientes mayores a 10 años mostraron supervivencia de 0% a los 22 meses (OR=0.952), no siendo esto significativo estadísticamente. (Figura 4).

En cuanto al sexo, el 50% de los pacientes masculinos se encontraban vivos a los 12 meses, mientras que solo el 18% de pacientes femeninos se encontraban vivos al mismo tiempo de seguimiento (OR=0.128) (Figura 5)

De igual forma, tampoco se encontró significancia estadística en relación a la histología y la supervivencia siendo esta última de 0% a los 3 meses en el caso de glioblastoma multiforme y astrocitoma fibrilar, a los 9 meses en el caso de ependimoma anaplásico, 10 meses en glioma difuso y a los 35 meses en meduloblastoma. (OR=0.117) (Figura 6).

Con base a la resección tumoral la supervivencia fue de 0% a 10 meses en los casos de biopsia, 33% a los 35 meses cuando la resección fue de 55-75%, así como de 0% a los 22 meses al realizarse resección de 76-100%. (OR=0.467) (Figura 7).

En lo concerniente a localización la supervivencia global fue de 37.5% a 35 meses en caso de cerebelo, 0% a los 3 meses cuando la localización fue en tálamo y parietal y de 0% a 10 meses en caso de tallo. (OR= 0.067 ).

FIGURA 1. TAMAÑO TUMORAL BASAL, POST 2 y POST 4

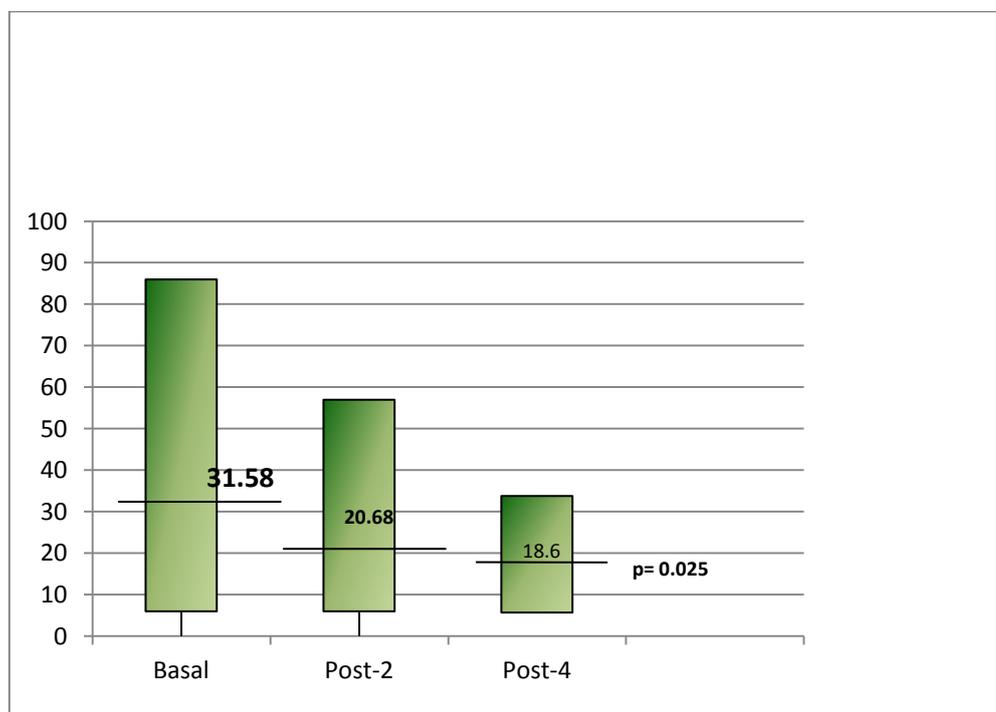


FIGURA 2. SOBREVIDA GLOBAL

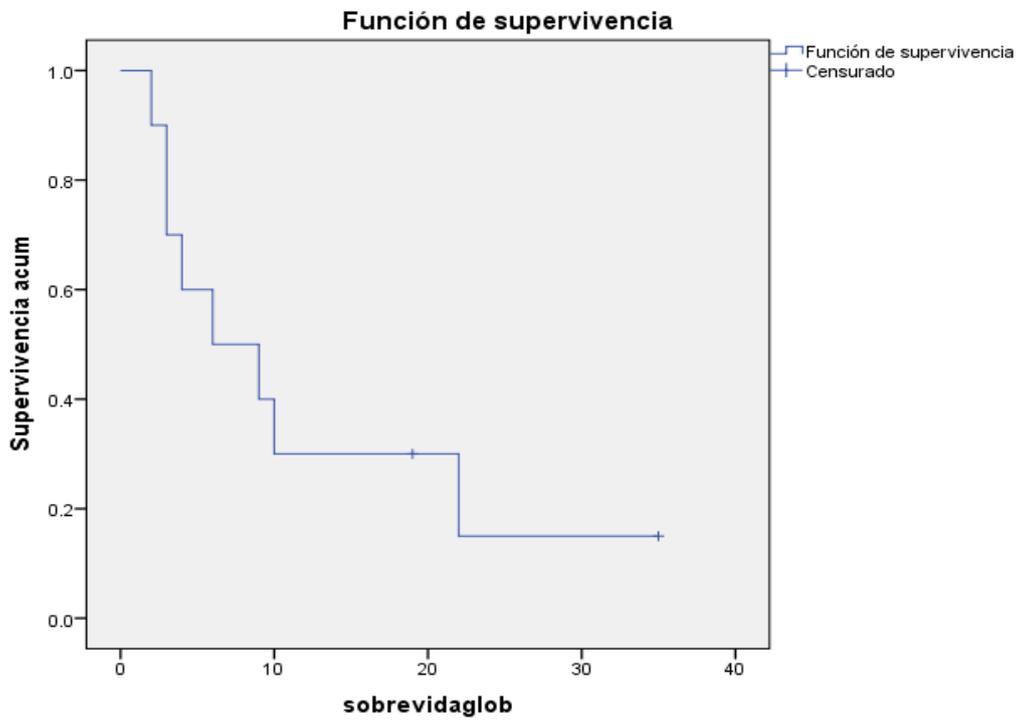


FIGURA 4. SOBREVIDA GLOBAL DE ACUERDO A LA EDAD

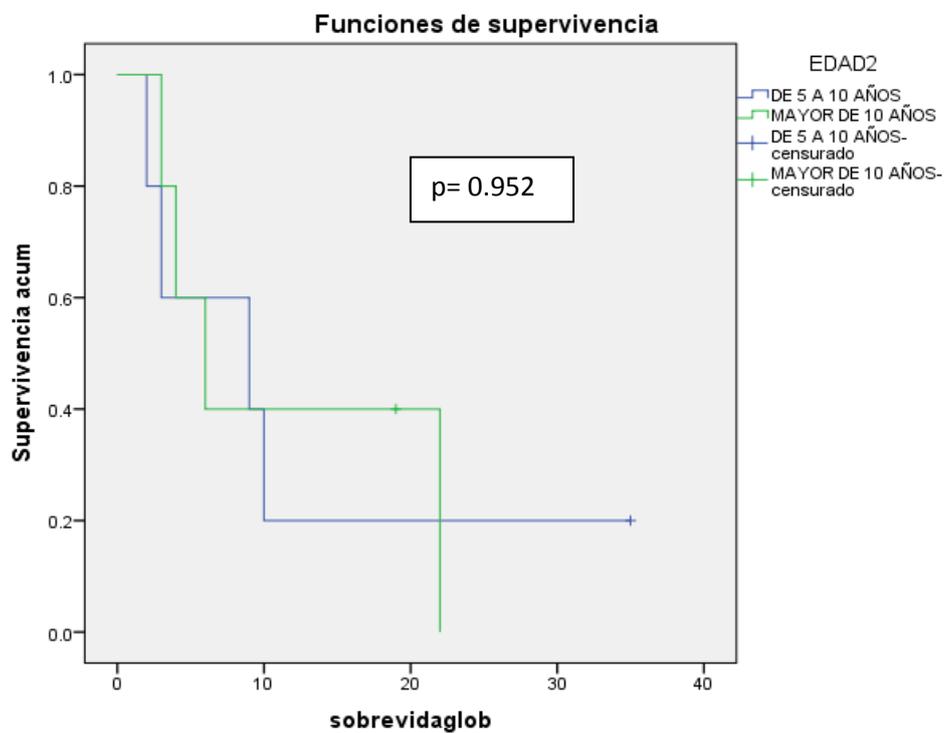


FIGURA 5. CURVA DE SOBREVIDA DE ACUERDO A SEXO

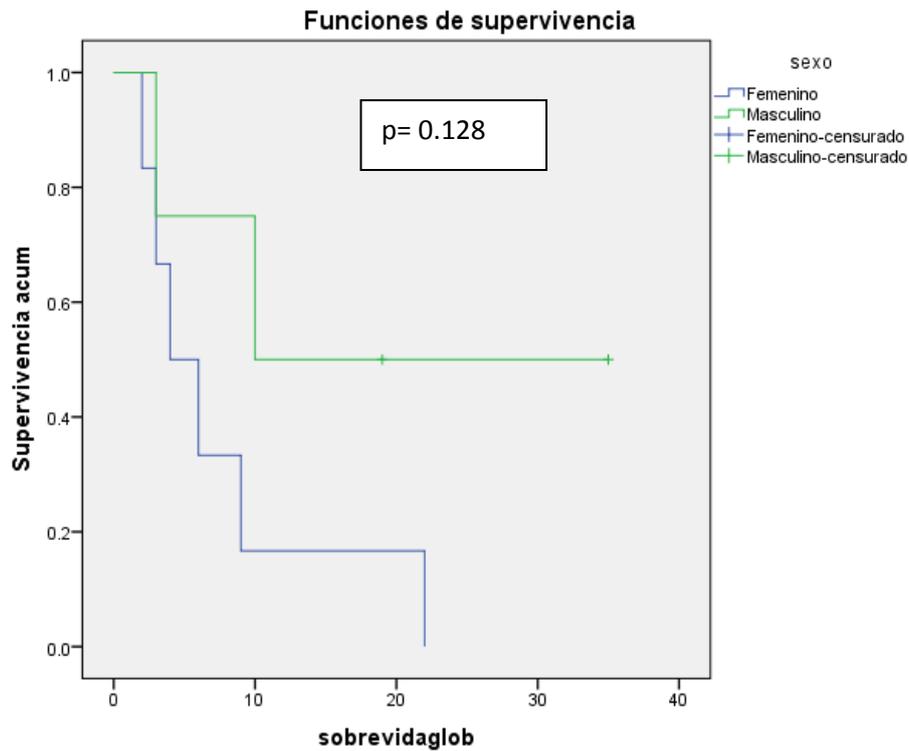


FIGURA 6. CURVA DE SOBREVIDA GLOBAL DE ACUERDO A LA HISTOLOGIA

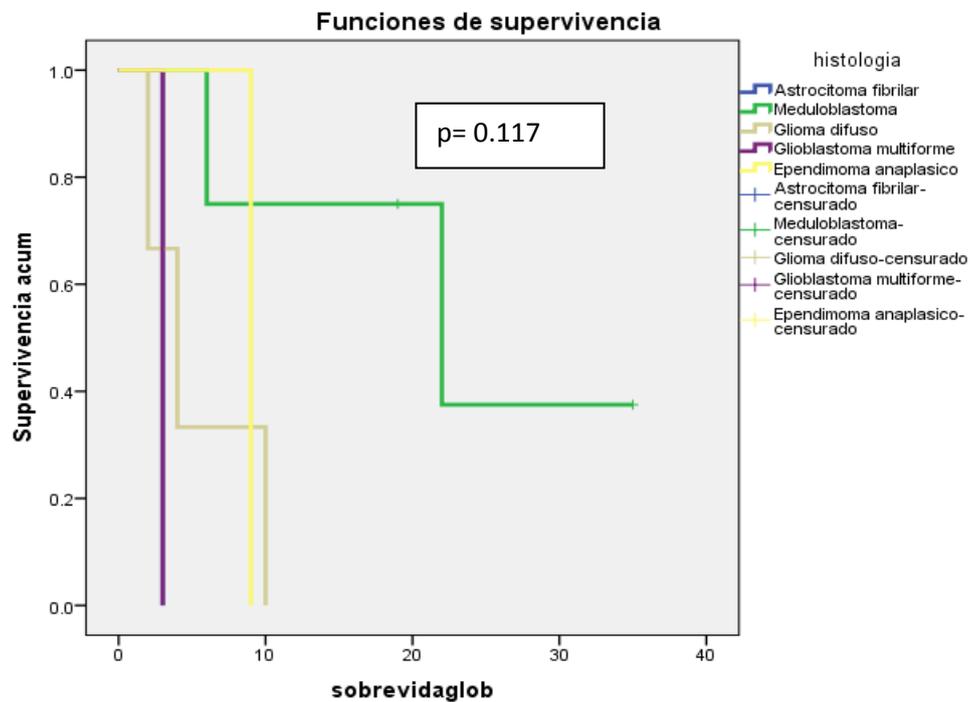


FIGURA 7. CURVA DE SOBREVIDA GLOBAL DE ACUERDO A PORCENTAJE DE RESECCION

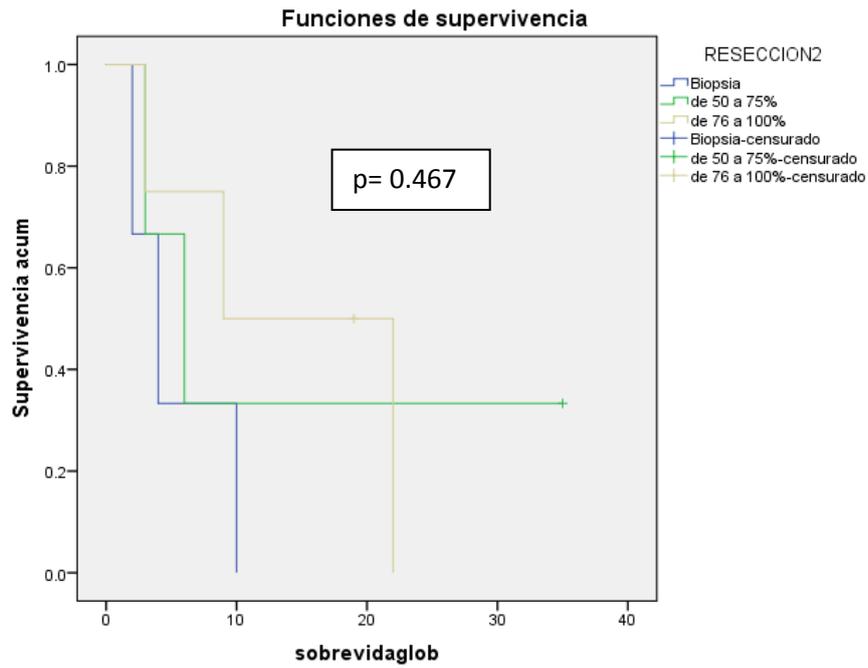
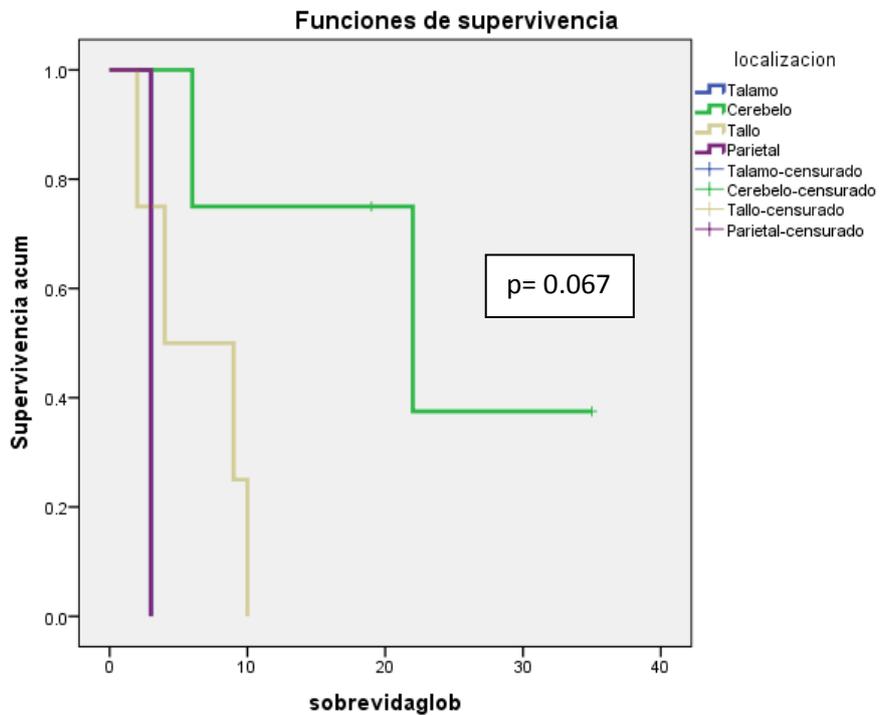


FIGURA 8. CURVA DE SOBREVIDA GLOBAL DRE ACUERDO A LOCALIZACION



## DISCUSION

Los tumores cerebrales representan el tipo de tumor sólido más frecuente y la primera causa de mortalidad por cáncer en la edad pediátrica<sup>1,2</sup>. Aproximadamente el 40% presentan recurrencias tempranas o tardías; culminando en el 100% de estos casos en el fallecimiento del paciente<sup>7,8</sup> por lo cual es imprescindible tener un esquema eficaz de segunda línea para tratar de recuperar más de estos pacientes. Con este propósito se han desarrollado diversos fármacos cuyo principal mecanismo de acción está encaminado al cese de la proliferación celular y capacidad invasiva de las células cancerígenas, la apoptosis y la disminución de la adhesividad de las mismas así como promoción de la antiangiogénesis.<sup>20</sup>

Ya en 1971 Folkman postula el potencial rol de una terapia antiangiogénica en el tratamiento del cáncer. Varias décadas después, y gracias a investigación básica en angiogénesis, contamos con una serie de moléculas que antagonizan dicho mecanismo a varios niveles. Dentro de estas se encuentran el imatinib, bevacizumab, nimotuzumab, sorafenib y trastuzumab, entre otras. Una serie de estudios fase II con estas moléculas en monoterapia en glioblastoma recurrente han mostrado resultados modestos con grados de respuesta entre 0-15% en controles imagenológicos y sin prolongación de supervivencia libre de progresión a 6 meses, ni en la supervivencia global en comparación con estudios históricos. Sin embargo, al comparar con estudios que combinan el uso de moléculas antiangiogénicas con citotóxicas, como es el caso de la asociación bevacizumab e irinotecan en pacientes adultos con recidiva de glioblastoma (Vredenburh), se observan grados de respuesta radiológica entre 57-63%, sin aumento significativo de complicaciones hemorrágicas, así como supervivencia libre de enfermedad a 6 meses de 46-50%, comparado con 21% del control histórico<sup>34,35</sup>, porcentaje que es mayor comparado tanto con la respuesta de reducción tumoral observada en nuestro estudio, que fue de 10-54%, así como con la supervivencia libre de progresión que fue de 20% a los 6 y 35 meses de seguimiento, siendo representado este porcentaje por los dos pacientes vivos que continúan en vigilancia y libres de progresión tumoral una vez que se inició la quimioterapia de rescate.

Uno de los estudios realizado en Hong Kong por Pu JK, Chan RT en relación al uso del bevacizumab más irinotecan en pacientes adultos con glioma recurrente encontró resolución radiológica tumoral en 86% de los pacientes, siendo esta completa en 29% de ellos (mayor a la observada en nuestro estudio)<sup>36</sup>. En cuanto a la supervivencia libre de progresión esta fue de 71% a los 6 meses; también más alta a la observada en nuestro caso. Sin embargo las características de los pacientes de ambos estudios son bastante heterogéneas en cuanto a la edad, número de resecciones tumorales realizadas y respecto a la histología.

Un tercer estudio realizado en este hospital en el año 2008 en el que se utilizó quimioterapia metronómica para tratamiento de tumores del tallo cerebral, administrando talidomida como antiangiogénico, mostró una reducción significativa del tamaño tumoral, así como una supervivencia global de 71.6% a 24 meses<sup>14</sup> (mayor a lo observado en nuestro estudio que fue de 50% a los 6 meses, de 30% a los 12 meses y de 20% a los 24 meses), alcanzando sin embargo el porcentaje establecido como mínimo en una de las hipótesis de este trabajo de investigación.

A pesar de no haber encontrado significancia estadística, dado que la muestra de pacientes fue pequeña, se observó que la supervivencia fue mayor en los pacientes con tumor

de localización cerebelar, sin embargo desconocemos en que proporción esto fué debido a la mayor facilidad de resección tumoral o a la localización per se.

La toxicidad documentada fue hematológica en el 100% de los casos, gastrointestinal en el 70% y renal en 20% de los pacientes, no mayor a la reportada con la quimioterapia de primera línea en cuanto a las dos últimas, pero si con un incremento evidente respecto a la toxicidad hematológica, específicamente por afección en el conteo plaquetario. Por otro lado no se documentaron efectos adversos durante la infusión de trastuzumab.

Respecto al porcentaje de reducción tumoral, no fue posible realizar el último control imagenológico en todos los pacientes dado que tres de ellos fallecieron antes; sin embargo del 70% que sobrevivieron y a quienes se les realizó la resonancia de control, 57% (n=4) presentaron reducción tumoral menor del 30% y en un solo caso esta fue mayor al 30%. (con una disminución estadísticamente significativa entre el tamaño tumoral basal y a los dos meses de tratamiento)

Consideramos conveniente realizar nuevos estudios que incluyan un grupo mayor y más homogéneo de pacientes para poder generalizar los resultados y generalizar nuevos esquemas de tratamiento.

Sin embargo y a pesar de que la progresión tumoral se documento en el 80% de los pacientes (n=8), es de destacar que dos pacientes continúan en seguimiento por consulta externa y que respondieron a la quimioterapia de segunda línea; considerando que de no haber recibido este tratamiento, su evolución hubiese sido invariablemente al fallecimiento.

## CONCLUSIONES

1. La sobrevida global para todos los pacientes con tumor del SNC refractario a quimioterapia de primera línea o recurrente fue de 50% a los 6 meses y 30% a los 12 meses.
2. La sobrevida de los pacientes fue mayor para los pacientes con tumor de localización infratentorial, sin embargo esta observación no tuvo significancia estadística.
3. Se documentó disminución estadísticamente significativa entre el tamaño tumoral basal y al primer control de seguimiento. Al segundo control la reducción fue menor del 30% en 57% de los pacientes y mayor del 30% únicamente en 14.2%

## BIBLIOGRAFIA

- <sup>1</sup>Mueller B, Gurney JG. Epidemiology of pediatric brain tumors. *Neurosurg Clin N Am* 1992; 3:715-21
- <sup>2</sup>Compendio de Registro Histopatológico de Neoplasias en México. Morbilidad, regionalización 1193-1996 y mortalidad. Tendencias 1985-1995. México. Secretaría de Salud. Dirección General de Epidemiología, 1998
- <sup>3</sup>Grovas A, Fregmen A, Rausk A. The National Cancer Data Base report on patterns of childhood cancers in the United States. *Cancer* 1997;80:2321-2332
- <sup>4</sup>Kleihues P, Cavenee WK. Pathology and Genetics of Tumors of the Nervous System. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2000
- <sup>5</sup>Resumen de Evidencias y Recomendaciones. Diagnóstico, Tratamiento inicial y Prevención de los Tumores Cerebrales Infantiles en Primer y Segundo Nivel de Atención. Guía de Práctica Clínica. Secretaría de Salud 2008:1-50
- <sup>6</sup>Cuevas-Ureostegui ML, Villasis-Keever MA, Fajardo-Gutierrez A. Epidemiología del cáncer en adolescentes *Salud Publica Mex.* 2003;45:115-123
- <sup>7</sup>Fisher PG, Needle MN, Cnaan A, et al. Salvage therapy after postoperative chemotherapy for primary brain tumors in infants and very young children. *Cancer* 1998; 83 (3): 566-74,
- <sup>8</sup>Pollack F, Ian F. Brain tumors in children. *N England J Med* 1994;22:1500-07.
- <sup>9</sup>Goldwein JW, Glauser TA, Packer RJ, et al.: Recurrent intracranial ependymomas in children. Survival, patterns of failure, and prognostic factors. *Cancer* 1990;66 (3): 557-63,
- <sup>10</sup>Walter AW, Mulhern RK, Gajjar A, et al.: Survival and neurodevelopmental outcome of young children with medulloblastoma at St Jude Children's Research Hospital. *J Clin Oncol* 1999;17 (12): 3720-8.
- <sup>11</sup>Jenkin D, Greenberg M, Hoffman H, et al.: Brain tumors in children: long-term survival after radiation treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31 (3): 445-51.
- <sup>12</sup>Packer RJ, Lange B, Ater J, et al.: Carboplatin and vincristine for recurrent and newly diagnosed low-grade gliomas of childhood. *J Clin Oncol* 1993;11 (5): 850-6.
- <sup>13</sup>Mauriz JL, Linares P, González P, Culebras JM. Tratamiento antiangiogénico del Cáncer. *CirEsp*, 2005;78(1):3-11
- <sup>14</sup>López Aguilar E, Sepúlveda Vildósola AC, Betanzos Carera Y, et al. Phase II study of metronomic chemotherapy with thalidomide, carboplatin-vincristine-fluvastatin in the treatment of brain stem tumors in children. *Arch Med Res.* 2008;39(7):655-62
- <sup>15</sup>López Aguilar E, Ochoa Carrillo FJ. Pediatric oncology at the Hospital of Pediatrics, Centro Medico Nacional Siglo XXI, 30 years of existence. *Arch Med Res.* 2011;10(2):1,2
- <sup>16</sup>Kim KJ, Li B, Winer J, Armanini M, Gillett N, Phillips HS, Ferrara N. Inhibition of vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis suppresses tumor growth in vivo. *Nature* 1993; 362:841-844.
- <sup>17</sup>Kieran MW, Supko JG, Wallace D, Fruscio R. Phase I study of SU5416, a small molecule inhibitor of the vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) in refractory pediatric central nervous system tumors. *Pediatr Blood Cancer.* 2009;52(2):169-76
- <sup>18</sup>López Aguilar E. Translational medicine in pediatric brain tumors. *Arch Med Res.* 2011;10(2):3-5
- <sup>19</sup>López Aguilar E, Sepúlveda Vildósola AC, De la Cruz Yañez H, Castañón Lastiri G. Molecular markers in the therapeutic strategies in children with astrocytoma. *Arch Med Res,* 2011;10(2):46-49
- <sup>20</sup>Viloria Petit A, Crombet T, Jothy S. Acquired Resistance to the Antitumor Effect of Epidermal Growth Factor Receptor-blocking Antibodies *in Vivo*: A Role for Altered Tumor Angiogenesis. *CANCER RESEARCH* 2001(7), 5090-5101.
- <sup>21</sup>Nahta R, Esteva FJ. HER2 therapy: Molecular mechanisms of trastuzumab resistance. *Breast cancer research*;2006,8(11):1-8
- <sup>22</sup>Marty M, Cognetti F, Maraninchi D et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4265-4274.
- <sup>23</sup>Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med.* 2001;344(11):783-92.

- <sup>24</sup>Gasparini G, Morabito A, De Sio L, Carillio G, Gion M, Zancan M, et al. Preliminary clinical results of a randomized phase IIb study of weekly paclitaxel, trastuzumab as first-line therapy of patients with HER-2/neu positive metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2003;82Suppl 1:51
- <sup>25</sup>Bendell JC, Domchek SM, Burstein JH, Harris L, Younger J, Kuter I, Bunnell C, Rue M, Gelman R, Winer E. Central nervous system metastases in women who receive trastuzumab-based therapy for metastatic breast carcinoma. 2003;97(6):2972-77.
- <sup>26</sup>Keng-Hsueh L, ChienHsing L, Hua Yu D. Mechanisms of Trastuzumab Resistance and Their Clinical Implications. *Annals of the new York Academy of Sciences*, 2005; 1559(11):70-75
- <sup>27</sup>Valabrega G, Montemurro F, Aglietta M. Trastuzumab: mechanism of action, resistance and future perspectives in HER2-overexpressing breast cancer. *Annals of oncology*; 2007 (1):1-8
- <sup>28</sup>Nahta R, Esteva FJ. HER2 therapy: Molecular mechanisms of trastuzumab resistance. *Breast cancer research*;2006,8(11):1-8
- <sup>29</sup>Vicente C, Serrano N, Agustín MJ, Alonso V, Palomo P, Huarte R. Cardiotoxicity associated with trastuzumab in normal clinical practice. *FarmaciaHospitalaria*, 2009;33(4):2002-2007
- <sup>30</sup>Aguillón JC, Contreras JL, Dotte AG, Cruzat AC, Catalán DM, Salazar LA, Molina MC, Guerrero JP, López MN, Soto LS, F Salazar OF, Cuchacovich M. Biological therapy based on the use of last generation monoclonal antibodies. *Rev Med. Chile*, 2003;131(10):1445-53
- <sup>31</sup>Florez J. Quimioterapia antineoplásica básica I. Bases fundamentales:1019-38
- <sup>32</sup>Cordellat AV, Caballero C, Camps C. Toxicidad de los tratamientos antineoplásicos. *Hospital General Universitario de Valencia*,2012;51-67
- <sup>53</sup> Richard S., Ungerleider, Susan S. Ellenberg. *Cancer Clinical Trials: Design, Conduct, Analysis, and Reporting, Principles of pediatric Oncology.* Pisco.
- <sup>34</sup>Sinning M, Fodor M, Venegas P, Wiechmann E, Pugin A, Lemus A. Estado actual de terapia antiangiogénica en el manejo de gliomas de alto grado. *Rev HospClinUniv Chile*, 2008; 19: 239-244.
- <sup>35</sup>Vredenburh JJ, Desjardins A, Herndon JE, Marcello J, Raedon DA, Quinn JA, Rich JN, Sathornsumetee S, Gururangan S, Sampson J, Wagner M, Bailey L, Bigner DD, Friedman HA, Friedman HS. *Journal of Clinical Oncology*, 2007; 26 (6): 4722-29
- <sup>36</sup>Pu JK, Chan RT, Ng GK, Leung GK, Hung KN, Fung CF. Using bevacizumab in the fight against malignant glioma: first results in Asian patients. *Hong Kong Med J*, 2011; 17 (4): 274-9

## ANEXOS

### CRITERIOS DE GEHAN PARA ENSAYOS CLINICOS EN ONCOLOGIA (anexo 1)

First stage simple sizes for Gehan Phase II Trial Design	
Minimal Response Rate of interest (%)	First stage sample size
5	59
10	29
15	19
20	14
25	11
30	9
40	6
50	5

### ESCALA DE KARNOFSKY (anexo 2)

#### INDICE DE KARNOFSKY

Capaz de realizar actividades normales y trabajar. No requiere una atención especial	100	No hay quejas; no hay evidencia de enfermedad
	90	Capaz de mantener una actividad normal; mínimos síntomas o signos de enfermedad
	80	Actividad normal con algún esfuerzo; algunos signos o síntomas de enfermedad
Incapaz de trabajar; capaz de vivir en casa y atender por sí mismo sus necesidades personales. Necesita una asistencia variable	70	Cuida de sí mismo; incapaz de mantener una actividad normal o realizar tareas activas
	60	Requiere asistencia ocasional, pero es capaz de atender por sí mismo la mayor parte de sus necesidades personales
	50	Requiere una asistencia considerable y frecuentes cuidados médicos
Incapaz de valerse por sí mismo. Necesita los cuidados de instituciones u hospitales. La enfermedad puede estar progresando rápidamente	40	Discapacitado. Requiere cuidados y asistencia especiales
	30	Gravemente discapacitado. Está indicado su ingreso hospitalario aunque su muerte no es inminente
	20	Muy enfermo; es necesaria la hospitalización y tratamiento de soporte activo
	10	Moribundo. El desenlace fatal se acerca rápidamente
	0	Muerte

## Clasificación 2007 de los tumores del Sistema Nervioso Central de la Organización Mundial de la Salud (anexo 3)

### TUMOURS OF NEUROEPITHELIAL TISSUE

#### Astrocytic tumours

Pilocytic astrocytoma	9421/1 <sup>1</sup>
Pilomyxoid astrocytoma	<i>9425/3*</i>
Subependymal giant cell astrocytoma	9384/1
Pleomorphic xanthoastrocytoma	9424/3
Diffuse astrocytoma	9400/3
Fibrillary astrocytoma	9420/3
Gemistocytic astrocytoma	9411/3
Protoplasmic astrocytoma	9410/3
Anaplastic astrocytoma	9401/3
Glioblastoma	9440/3
Giant cell glioblastoma	9441/3
Gliosarcoma	9442/3
Gliomatosis cerebri	9381/3

#### Oligodendroglial tumours

Oligodendroglioma	9450/3
Anaplastic oligodendroglioma	9451/3

#### Oligoastrocytic tumours

Oligoastrocytoma	9382/3
Anaplastic oligoastrocytoma	9382/3

#### Ependymal tumours

Subependymoma	9383/1
Myxopapillary ependymoma	9394/1
Ependymoma	9391/3
Cellular	9391/3
Papillary	9393/3
Clear cell	9391/3
Tanycytic	9391/3
Anaplastic ependymoma	9392/3

#### Choroid plexus tumours

Choroid plexus papilloma	9390/0
Atypical choroid plexus papilloma	<i>9390/1*</i>
Choroid plexus carcinoma	9390/3

#### Other neuroepithelial tumours

Astroblastoma	9430/3
Chordoid glioma of the third ventricle	9444/1
Angiocentric glioma	<i>9431/1*</i>

<sup>1</sup> Morphology code of the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) (614A) and the Systematized Nomenclature of Medicine (<http://snomed.org>). Behaviour is coded /0 for benign tumours, /3 for malignant tumours and /1 for borderline or uncertain behaviour.

\* The italicised numbers are provisional codes proposed for the 4th edition of ICD-O. While they are expected to be incorporated into the next ICD-O edition, they currently remain subject to change.

### Neuronal and mixed neuronal-glia tumours

Dysplastic gangliocytoma of cerebellum (Lhermitte-Duclos)	9493/0
Desmoplastic infantile astrocytoma/ ganglioglioma	9412/1
Dysembryoplastic neuroepithelial tumour	9413/0
Gangliocytoma	9492/0
Ganglioglioma	9505/1
Anaplastic ganglioglioma	9505/3
Central neurocytoma	9506/1
Extraventricular neurocytoma	<i>9506/1*</i>
Cerebellar liponeurocytoma	<i>9506/1*</i>
Papillary glioneuronal tumour	<i>9509/1*</i>
Rosette-forming glioneuronal tumour of the fourth ventricle	<i>9509/1*</i>
Paraganglioma	8680/1

### Tumours of the pineal region

Pineocytoma	9361/1
Pineal parenchymal tumour of intermediate differentiation	9362/3
Pineoblastoma	9362/3
Papillary tumour of the pineal region	<i>9395/3*</i>

### Embryonal tumours

Medulloblastoma	9470/3
Desmoplastic/nodular medulloblastoma	9471/3
Medulloblastoma with extensive nodularity	<i>9471/3*</i>
Anaplastic medulloblastoma	<i>9474/3*</i>
Large cell medulloblastoma	9474/3
CNS primitive neuroectodermal tumour	9473/3
CNS Neuroblastoma	9500/3
CNS Ganglioneuroblastoma	9490/3
Medulloepithelioma	9501/3
Ependymblastoma	9392/3
Atypical teratoid / rhabdoid tumour	9508/3

### TUMOURS OF CRANIAL AND PARASPINAL NERVES

Schwannoma (neurilemoma, neurinoma)	9560/0
Cellular	9560/0
Plexiform	9560/0
Melanotic	9560/0

Neurofibroma	9540/0
Plexiform	9550/0

### Criterios para la evaluación de toxicidad por quimioterapia (anexo 4)

<b>Tipos de toxicidad</b>	<b>Grado 0</b>	<b>Grado 1</b>	<b>Grado 2</b>	<b>Grado 3</b>	<b>Grado 4</b>
Alérgica	Ausente	Edema	Broncoespasmo sin necesitar terapia parenteral	Broncoespasmo	anafilaxia
CARDIACA	Ausente	Taquicardia sinusal, >110 en reposo	PVC unifocal arritmia atrial	PVC multifocal	Taquicardia ventricular
Ritmo	Ausente	Asintomático pero con signos cardiacos anormales	Disfunción sintomática pasajera sin necesitar tratamiento	Disfunción sintomática con respuesta al tratamiento	Disfunción sintomática sin respuesta al tratamiento
Función	Ausente	Derrame asintomático	Sintomático, no requiere punción	Taponade requiere punción	Taponade, requiere cirugía
Pericarditis	Ausente				
Cutánea	Ausente	Eritema	Descamación seca, vesiculación prurito	Descamación humedad, ulceración	Dermatitis exofoliativa, necrosis necesitando cirugía
Cabello	Nada	Perdida mínima	Alopecia moderada en parches	Alopecia total reversible	Alopecia irreversible
Infección (especificar sitio)	Nada	Infección leve	Infección moderada	Infección grave	Infección grave con hipotensión
GASTROINTESTINAL					
Bilirrubinas	<1.25xN**	1.26-2.5 x N	2.6-5 x N	5.1-10 x N	>10 x N
Transaminasas (TGO/TGP)	<1.25xN**	1.26-2.5 x N	2.6-5 x N	5.1-10 x N	>10 x N
Fosfatasa alcalina	ausente	1.26-2.5 x N	2.6-5 x N	5.1-10 x N	>10 x N
Oral	ausente	irritación, eritema	eritema, úlcera, ingiere sólido	úlceras, requiere dieta	imposible la alimentación

Nausea/vómito	ausente	náusea	vómito transitorio	líquida vómito requiere terapia	vómito incontrolable
Diarrea	ausente	transitoria < 2 días	tolerable > 2 días	intolerable requiere terapia	hemorragia deshidratación
<b>HEMATOLÓGICA</b>					
Hemoglobina (g/100 ml)	>11.0	9.5 – 10.9	8.0-9.4	6.5-7.9	< 6.5
Leucocitos (1000/mm <sup>3</sup> )	>4.0	3.0-3.9	2.0-2.9	1.0-1.9	<1.0
Granulocitos	>2.0	1.5-1.9	1.0-1.4	0.5-0.9	<0.5
Plaquetas (1000/m <sup>3</sup> )	>100	75-99	50-74	25-49	<25
Hemorragia	ausente	petequias	perdida sanguínea leve	perdida sanguínea considerable	perdida sanguínea debilitante
<b>NEUROLÓGICA</b>					
Estado de conciencia	Alerta	Letargo transitorio	Somnolencia, >50 % del tiempo en vigilia	Somnolencia, <50 % del tiempo en vigilia	Coma
Periférica	Ausente	Parestesias y/o disminución de reflejos tendinosos	Parestesias graves y/o debilidad ligera	Parestesias intolerables y/o pérdida marcada de función motora	Parálisis
<b>RENAL, VESICAL</b>					
Urea, BUN	<1.25 x N	1.26-2.5 x N	2.6-5 x N	5.1-10 x N	>10 x N
Creatinina	<1.25 x N	1.26-2.5 x N	2.6-5 x N	5.1-10 x N	>10 x N
Proteinuria	ausente	<0.3g/100 ml	0.3-1.0 g/100 ml	>1.0g/100 ml	Síndrome nefrótico uropatía obstructiva
Hematuria	ausente	microscópica	macroscópica	macroscópica a coágulo	
<b>PULMONAR</b>	Ausente	Síntomas leves	Diseño de esfuerzo	Diseño en reposo	Requiere reposo completo en cama

Fiebre (inducida por droga)	Ausente	<38C	38 C – 40 C	>40 C	Fiebre con hipotensión
Dolor (asociado al tratamiento)	Ausente	Ligero	Moderado	Grave	Incontrolable

#### CONSENTIMIENTO INFORMADO (Anexo 4)



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE PEDIATRIA C.M.N. SIGLO XXI

#### Carta de consentimiento informado

**Médico Responsable: Dr J Enrique López Aguilar.**

México, DF a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

A través de este conducto nos permitimos informar que hemos aceptado que Mi hijo (a):  
\_\_\_\_\_ participe en el estudio  
denominado”

**“QUIMIOTERAPIA DE RESCATE CON CISPLATINO, VINCRIPTINA Y TRASTUZUMAB EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES PEDIATRICOS CON TUMORES CEREBRALES EN PRIMERA RECAIDA O REFRACTARIOS”**

**Que se realizará en el Hospital de Pediatría el Centro Médico Nacional “Siglo XXI” del Instituto Mexicano del Seguro Social.**

Se ha hecho de nuestro conocimiento que el propósito del proyecto es aumentar la sobrevida de los pacientes, con tumores cerebrales recurrentes o refractarios, como nuestro hijo, Hasta el momento la sobrevida reportada es de 0% para tumores recidivantes, este estudio intenta aumentar este porcentaje (sin embargo este tratamiento puede no ser mejor al ya utilizado, e incluso no mejorar la expectativa de vida de nuestro hijo).

El estudio consiste en la administración cisplatino 75mg/m<sup>2</sup>sc día uno, vincristina 2mg/m<sup>2</sup>sc el día uno y trastuzumab 4mg/kg, dosis inicial en infusión intravenosa de 90 minutos y 2mg/Kg como dosis de mantenimiento en infusión intravenosa de 30 minutos semanalmente por 12 semanas y posteriormente cada 28 días con el resto de la quimioterapia. La quimioterapia por la vena, se aplicara en el área de quimioterapia ambulatoria, que se encuentra en admisión continua del CMN siglo XXI.

Nuestro hijo será sometido a toma de sangre para vigilancia en cuanto a posibles efectos tóxicos de los medicamentos usados en este protocolo. Los estudios se harán previo a cada curso de quimioterapia o en caso de ser necesario antes de esto, nuestro hijo se estará vigilando estrechamente por los médicos y se tomaran estudios tomográficos y/o resonancia magnética de cráneo para vigilancia del tamaño tumoral a los 2º y 4º ciclos de quimioterapia, por otro lado estamos enterados de que de notar crecimiento del tumor se modificará la quimioterapia a la ya usada previamente para el tipo de pacientes con tumores del sistema nervioso central como nuestro hijo, Además sabemos que en cualquier momento del tratamiento, de no estar de acuerdo o decidir nosotros salir del estudio, este se hará sin ninguna represalia o alteración en el trato de nuestro hijo médicamente y emocionalmente.

#### Posibles efectos indeseables o riesgos:

Las principales reacciones adversas que pudieran presentarse tras la administración del trastuzumab consisten en fiebre y escalofríos, generalmente tras la primera infusión. Reacciones menos frecuentes son: dolor abdominal, astenia, dolor torácico, escalofríos, cefalea, diarrea, náuseas, vómito, artralgias, mialgias, exantema y plaquetopenia. Los efectos secundarios del cisplatino son renales digestivas, la mielosupresión puede ser moderada ototoxicidad, hiperuricemia, alopecia, mialgias y algunas ocasiones hasta secreción inapropiada de hormona antidiurética. La nefrotoxicidad se manifiesta con alteración de urea, creatinina, de electrolitos como hipomagnesemia. La vincristina tiene el efecto adverso de que puede inducir una neuropatía periférica sensorial y motora, pueden afectarse también pares craneales motores y el sistema nervioso autónomo, puede presentar también convulsiones e hipotensión, la mielosupresión es muy leve.

#### **Posibles beneficios:**

-Es posible que se mejore la sobrevida de los pacientes con la enfermedad y tratamiento como el de su hijo (a); en comparación con la Quimioterapia habitual. Los resultados del estudio, también permitirá conocer si este tratamiento puede ser benéfico para otros niños. Hemos sido informados de que la participación en el estudio es voluntaria y podemos decidir abandonarlo sin que esto repercuta en la atención futura de nuestro hijo. De la misma manera, se nos ha ofrecido que la información derivada del estudio tendrá un tratamiento absolutamente confidencial y se encuentra respaldado por el comité de Investigación de este hospital. También se nos aseguró que en cualquier momento que

tengamos alguna duda o inquietud nos será resuelta por el Dr. J.E López Aguilar y la Dra María de los Angeles Ruíz Piña residente de cuarto año de pediatría, localizándolos en Centro Médico Nacional Siglo XXI Hospital de Pediatría, Departamento de Oncología. Localizado en Cuauhtemocnúm 330, Col Doctores. Tel: 01 (55) 56276900 las 24 hrs 5556880063. Correo Electrónico: gelys\_@hotmail.com.mx. Tenemos de nuestro conocimiento, que a nuestro hijo se le informará y podrá también estar de acuerdo o negarse al estudio.

Los costos de este estudio no será ninguno para nosotros. Mi firma en este documento significa que ha decidido autorizar a su hijo/a a participar en el estudio.

**“QUIMIOTERAPIA DE RESCATE CON CISPLATINO, VINCRIPTINA Y TRASTUZUMAB EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES PEDIATRICOS CON TUMORES CEREBRALES EN PRIMERA RECAIDA O REFRACTARIOS”**

\_\_\_\_\_  
Padre.

\_\_\_\_\_  
Madre.

\_\_\_\_\_  
Testigo

\_\_\_\_\_  
Testigo

\_\_\_\_\_  
Dr. Enrique López Aguilar  
Jefedel servicio de Oncología

\_\_\_\_\_  
Dra. María de los Angeles Ruíz Piña  
Residente de pediatría