

11237



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

17

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

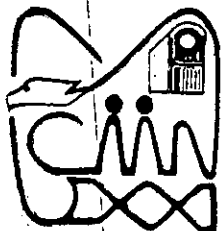
ASTROCITOMA ANAPLASICO Y GLIOBLASTOMA MULTIFORME: TRATAMIENTO POSTOPERATORIO CON IFOSFAMIDA-CARBOPLATINO-ETOPOSIDO / RADIOTERAPIA / IFOSFAMIDA-CARBOPLATINO-ETOPOSIDO. ESTUDIO FASE II.

H.M.S.S. G.M.A.
HOSPITAL DE PEDIATRIA
ENE. 18 2001
DET. G.B. BENEZUELA
E INYECCION

TESIS DE POSTGRADO
OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MEDICA
P R E S E N T A :
DRA. CARMEN ALICIA AVILES RAMOS

TUTOR: DR. ENRIQUE LOPEZ AGUILAR

MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA-
HOSPITAL DE PEDIATRIA CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI.



TESIS CON FALLA DE ORIGEN

MEXICO D.F. de Servicios Escolares
Unidad de Postgrado

FACULTAD DE MEDICINA
FEB. 7 2001

SEPTIEMBRE 2001



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:

**ASTROCITOMA ANAPLASICO Y GLIOBLASTOMA MULTIFORME:
TRATAMIENTO POSTOPERATORIO CON IFOSFAMIDA-
CARBOPLATINO-ETOPOSIDO /RADIOTERAPIA/ IFOSFAMIDA-
CARBOPLATINO-ETOPOSIDO. ESTUDIO FASE II.**

Tesis que para obtener el titulo de especialista en Pediatría Médica
Presenta:

TESISTA: DRA. CARMEN ALICIA AVILES RAMOS.

TUTOR: DR. ENRIQUE LOPEZ AGUILAR.
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA.
HOSPITAL DE PEDIATRIA. CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI.

MEXICO D.F. 2000

DEDICATORIA:

- *A DIOS PORQUE CADA DIA ME CUBRE CON SU AMOR Y POR HABERME DADO EL GRAN REGALO DE LA VIDA.**
- *A MI PAPA, PARTE ESCENCIAL DE MI VIDA, QUIEN ME AYUDO A CRECER CON TODO EL AMOR, FIRMEZA Y COMPRENSION, SIEMPRE SERAS MI GRAN EJEMPLO.**
- *A MI MAMA, EL SER MAS MARAVILLOSO DE ESTE UNIVERSO, GRACIAS POR TODO, POR SER, POR EXISTIR Y POR LLENARME DE AMOR TODOS LOS DIAS.**
- *A LUIS, MI HERMANO, AUNQUE DIFERENTES COMO EL AGUA Y EL ACEITE, ERES GENIAL Y MI ORGULLO POR TODO LO QUE HAS LOGRADO. GRACIAS POR TU APOYO INCONDICIONAL Y NUNCA CAMBIES.**
- *AL AMOR DE MI VIDA, A OCTAVIO, POR SU INMENSO AMOR Y TERNURA QUE ME DA CADA SEGUNDO Y POR HACER REALIDAD TODOS Y CADA UNO DE MIS SUEÑOS. TE AMO PsPs.**
- *A MIS ABUELITOS, PILARES DE UNA FAMILIA EXTRAORDINARIA Y POR SIEMPRE MI ADORACION.**
- *A ZHAREMA, JULIETA Y ADRIANA, PORQUE AUNQUE NO ESTEMOS JUNTAS FISICAMENTE, SE QUE SIEMPRE CONTARE CON SU AMISTAD Y APOYO.**
- *AL DR. ENRIQUE LOPEZ POR TODAS SUS ENSEÑANZAS Y PACIENCIA PARA LA TERMINACION DE ESTE SUEÑO.**
- *Y DE MANERA MUY ESPECIAL..... A TODOS LOS NIÑOS.**

INDICE:

DEDICATORIA.....	1
RESUMEN.....	2
ANTECEDENTES.....	3
JUSTIFICACION.....	7
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	7
OBJETIVOS.....	8
HIPOTESIS.....	9
MATERIAL Y METODOS.....	10
DEFINICION DE VARIABLES.....	12
DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO.....	15
ANALISIS ESTADISTICO.....	16
FACTIBILIDAD.....	16
ASPECTOS ETICOS.....	16
RESULTADOS.....	17
DISCUSION.....	20
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	22
TABLAS.....	23
FIGURAS.....	28
BIBLIOGRAFIA.....	34

ASTROCITOMA ANAPLASICO Y GLIOBLASTOMA MULTIFORME: TRATAMIENTO POSTOPERATORIO CON IFOSFAMIDA-CARBOPLATINO-ETOPOSIDO / RADIOTERAPIA / IFOSFAMIDA-CARBOPLATINO-ETOPOSIDO. ESTUDIO FASE II.

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

OBJETIVO: Evaluar la eficacia, seguridad y sobrevida con el tratamiento postoperatorio con ICE/Rt/ICE en pacientes pediátricos con diagnóstico de astrocitoma anaplásico (AA) o glioblastoma multiforme (GM).

MATERIAL Y METODO: Estudio Fase II. Se evaluaron 25 pacientes con diagnóstico confirmado por Patología de AA o GM, vírgenes al tratamiento. Se realizó tomografía axial computarizada (TAC) para evaluar tumor residual así como exámenes de laboratorio (BHC y QS). Se administró ICE cada 3 semanas por 4 cursos. Posteriormente todos los pacientes recibieron Radioterapia hiperfraccionada y finalmente ICE cada 3 semanas por 4 cursos más. Se tomó TAC de control posterior al 2do y 4to. curso de quimioterapia preradioterapia, posterior a radioterapia y al 2do y 4to. curso de Qt. postradioterapia. Se repitieron los exámenes de laboratorio previo a cada curso de Qt. para evaluar toxicidad hematológica y renal.

ANALISIS ESTADISTICO: Se evaluó la reducción tumoral y cambios en la cifras de hemoglobina (Hg), neutrófilos absolutos (NA), plaquetas y creatinina (Cr) mediante la Prueba de Wilcoxon, además de evaluar toxicidad según los criterios de Miller y col. Se calculó sobrevida a 24 meses.

RESULTADOS: Se incluyeron 25 pacientes, 20 con diagnóstico de AA (80%) y 5 con GM (20%). 13 se encontraron supratentorial, 2 infratentoriales y 10 en tallo cerebral. Existió una disminución significativa en el volumen tumoral posterior a 2 (55%) y 4 (57.6%) cursos de Qt. Después de Rt. la reducción fue del 64.3%. Finalmente después de 4 cursos de Qt postradioterapia existió una disminución del 68% del volumen inicial. Los tumores infratentoriales y supratentoriales tuvieron una buena respuesta al final del tratamiento (100%). Los tumores de tallo tuvieron una disminución inicial a 2 cursos de Qt y posteriormente presenta progresión tumoral después de la radioterapia llegando al final del 4to. curso de Qt postradioterapia de solo el 32%. De acuerdo a la histología, los pacientes con AA tuvieron una reducción final del 78% y los pacientes con GM fue del 100%. La sobrevida global a 24 meses fue de 72% (IC 95%) y la sobrevida libre de progresión de la enfermedad fue del 60%. De acuerdo a la histología, la sobrevida de pacientes con GM fue del 80% y del 70% para los AA. De acuerdo a la localización se encontró una sobrevida del 100% a 24 meses para los pacientes con tumores infratentoriales, 92% para supratentoriales y 40% para pacientes con tumores de tallo. Se encontró mínima toxicidad durante los 180 cursos de Qt con respecto a la Hg encontrándose en cifras normales en el 91.2% y con toxicidad grado III-IV en el 8.8%; se encontró neutropenia grado III en el 3.8% del total. No se encontró toxicidad en las cifras de plaquetas y creatinina. Al final del estudio 15 pacientes (60%) se encontraban en remisión completa, 3 con progresión de la enfermedad y 7 habían fallecido (5 con tumores de tallo cerebral).

CONCLUSIONES: El tratamiento postoperatorio con ICE/Rt/ICE disminuye la masa tumoral y mejora la sobrevida de los pacientes con AA y GM hasta en un 72% con mínima toxicidad. A pesar de que la sobrevida de los pacientes con tumores de tallo cerebral es muy pobre se encontró que la calidad de vida es buena durante el tratamiento. Los resultados en el presente estudio son muy alentadores por lo que el manejo propuesto ha continuado siendo utilizado en esta Unidad. El objetivo es poder extender este esquema de tratamiento a otras unidades hospitalarias para incrementar el número de pacientes tratados y poder hacer conclusiones más sólidas. Se pretende continuar con esta línea de investigación para mejorar aún más la respuesta tumoral al tratamiento así como la sobrevida y calidad de vida de estos pacientes.

ANTECEDENTES

Los tumores del Sistema Nervioso Central (SNC) ocupan el 2do. lugar de frecuencia después de las leucemias, como padecimiento hemato-oncológico en el paciente pediátrico.(1)En los niños latinoamericanos ocupan el 3er. lugar de frecuencia después de las leucemias y linfomas, correspondiendo el 8-15% del total de las neoplasias.(2). En Estados Unidos se calcula que cada año ocurren 1500 a 2000 casos nuevos y esta incidencia parece haber incrementado en los últimos años (1,2).En el DF se ha calculado la incidencia anual en 8.5 por millón.(3). La mortalidad de estas neoplasias es elevada a pesar de grandes avances en el diagnóstico y tratamiento.

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

Se ha encontrado una asociación entre tumores del SNC y tumores renales, así como factores externos (radiaciones y exposición a compuestos orgánicos) (4). Así mismo se ha encontrado alteraciones cromosómicas en número y estructura, además de asociación con algunos oncogenes (5).

Dentro de los tumores del SNC en la edad pediátrica se dividen en: Astrocitomas (50%),Meduloblastoma (20%),Ependimoma (10%), tallo (10%) y otros (10%).

Existen diversas clasificaciones para tumores del SNC, siendo la más comunmente utilizada las de Kernohan (basada en el concepto de que los tumores son progresivamente más anaplásicos) y la de la Clínica St. Anne Mayo que distingue 3 categorías : astrocitoma, astrocitoma anaplásico y glioblastoma multiforme (6). (Tabla 1).

Los astrocitomas de bajo grado de malignidad o bien diferenciados,con frecuencia del 75% de los casos, tiene un curso clínico benigno y tienden a permanecer infiltrantes en forma local sin diseminación por el neuroeje. Generalmente se encuentran en la región diencefálica y ventricular e incluye tumores de tipo pilocítico. Los astrocitomas anaplásicos y glioblastoma multiforme (grado III y IV o de alto grado de malignidad) ocurren en un 25% de los casos de las 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 pulmón, ganglios linfáticos, hígado y hueso.

Las manifestaciones clínicas de los tumores intracraneanos son vagas e incluyen crisis convulsivas y datos de hipertensión endocraneana, particularmente en casos de tumores

de la fosa posterior y supracelar ya que existe obstrucción a la circulación del líquido cefaloraquídeo (LCR) con hidrocefalia secundaria. En tumores de la fosa posterior se puede encontrar también ataxia y nistagmus, mientras que los de tallo cerebral manifiestan alteraciones del equilibrio y alteraciones de pares craneales (1,4).

La evaluación diagnóstica incluye exploración neurológica completa, tomografía computarizada (TAC) y/o resonancia magnética (IRM) con o sin medio de contraste. La IRM se considera el estándar de oro para la medición de estos tumores dada su alta resolución que proporciona una relación estructural adecuada y frecuentemente se realiza en la primera semana postoperatoriamente para evaluar en forma objetiva el tumor residual, así como para determinar la progresión o disminución tumoral durante el tratamiento (7,8). Una vez que se diagnostica un tumor maligno deben realizarse estudios de imagen cada 3 meses por 1 año, cada 6 meses por 5 años y en forma periódica posteriormente.

En general el tratamiento inicial es la cirugía para hacer el diagnóstico histológico y disminuir el volumen tumoral, intentando resear el mayor volumen tumoral posible, lo cual tiene un valor pronóstico (9). Actualmente es posible realizar biopsia estereotáxica por TAC o IRM para tumores cerebrales de difícil acceso quirúrgico con el fin de realizar estudio histopatológico para decidir su tratamiento. Tradicionalmente se continúa con radioterapia y por último quimioterapia a base de BCNU (120mg/m²/d), Vincristina (2mg/m²/d) y Procarbazona (100mg/m²/d por 14 días), cada 6 semanas (10,11,12), aunque diversos estudios han demostrado la alta quimio y radioresistencia de los astrocitomas anaplásicos y especialmente de los glioblastomas multiformes (13). Otros esquemas de tratamiento incluye Radioterapia e hidroxiureas seguidas de 6-tioguanina y BCNU lograndose para GM una mediana de sobrevida de 56 semanas y para AA fue de 284 semanas (14). Se han instaurado esquemas de tratamiento con radioterapia a 100cGy 2 veces al día por 5 días a la semana por 7 semana junto con Carboplatino durante el mismo tiempo, sin embargo solo se logro una sobrevida del 15% a 79 meses y 52% desarrollaron carcinomatosis leptomeningea.(15). Otro esquema de tratamiento que se instauró recientemente en este tipo de pacientes fue el aplicar Ciclofosfamida a dosis altas seguidas de rescate con células tallo sin embargo los resultados a 29 meses de seguimiento fue solo una sobrevida del 21%.(16). La radioterapia es útil en casos en que el tumor puede diseminarse en el neuroaxis o para tumores que invaden localmente como el glioblastoma. Se administra un total de 5000 a 6000 cGy en dosis fraccionadas en forma diaria de 180-200 cGy. El uso de la radioterapia hiperfraccionada (100-120 cGy dos veces al día) se basa en la teoría de que las células normales son más capaces de repararse ante daño subletal que las tumorales entre cada dosis y que la administración diaria de radiación aumenta la probabilidad de irradiar las células tumorales en una porción radiosensible del ciclo celular. Sin embargo en la actualidad se han determinado las consecuencias neuropsicológicas en aquellos niños que recibieron radioterapia antes de los 5 años y como primera línea de tratamiento; observandose una disfunción cognocitiva en el 66% de los pacientes y con un estado de salud global disminuido y proporcional al volumen radiado.(17) En la actualidad es frecuente dar radioterapia después de quimioterapia en forma postoperatoria (10) (Tabla 2 y 3).

Sin embargo el pronóstico de estos pacientes continua siendo muy pobre reportandose una sobrevida a 3 años no mayor del 10% (13) por lo que se han realizado múltiples intentos de tratamiento para estos tumores que incluyen la braquiterapia (implantes radioactivos intracraneanos) e hipertermia, así como inmunoterapia, con resultados poco alentadores (12). Además la mayoría de los niños fallecen por recurrencia local debido al alto riesgo de desarrollar metastasis leptomenigeas (13) y la calidad de vida de los sobrevivientes solo se ha reportado como normal en el 45% de ellos reportandose hasta en el 38% alteraciones neurologicas mayores, 35% con alteraciones visuales, 11% alteraciones auditivas y solo 46% acudieron a una escuela normal.(18,19).

Para los pacientes con GM se han realizado protocolos de tratamientos utilizando BCNU/Tiotepa/VP16 seguido de radioterapia y trasplante autologo de celulas tallo, con lo que se logro una sobrevida a 2 años del 46%, sin embargo la toxicidad por quimioterapia fue muy importante (20).

En la actualidad se han propuesto esquemas de tratamiento que contemplan quimioterapia posterior a la cirugía para disminuir la carga tumoral, las micrometástasis, disminuir los isocampos para radioterapia, radiosensibilizar al tumor y poder diferir la radioterapia al SNC hasta una mayor duración cerebral en niños menores de 3 años. La quimioterapia preradioterapia, conocida como quimioterapia neoadyuvante, ha aumentado la sobrevida de los pacientes con Meduloblastoma de alto grado de malignidad (21-23) ya que se facilita el paso de los medicamentos al tumor antes de que ocurran cambios vasculares postradioterapia (24), tolerando tratamientos más intensivos. El uso de factores hematopoyéticos ha permitido la intensificación al reducir la mielosupresión.

La quimioterapia ha tenido un impacto limitado en la sobrevida de los pacientes con este tipo de tumores, aunque se han logrado avances con esquemas de nitrosureas. En un estudio realizado por el Grupo de Estudio de Cancer en Niños, los pacientes que recibieron quimioterapia con lomustina, vincristina y prednisona además de radioterapia tuvieron una sobrevida de 46% a 5 años comparada con 18% para los pacientes tratados únicamente con radioterapia ($p=0.026$) (9). Otros agentes que han demostrado más recientemente actividad antitumoral en estudios de fase I y II para estos tumores son el Cisplatino, el Carboplatino, el Tenipósido, la Hidroxiurea y la Procarbazina (9,22).

Recientemente se han reportado estudios fase II que han evaluado la respuesta de otros tumores cerebrales al manejo con cisplatino y etopósido con una respuesta completa hasta en 60% de los pacientes con meduloblastoma de alto riesgo (25-28) sin encontrarse efectos tóxicos importantes. Otros estudios de fase II evalúan el uso del esquema de Ifosfamida-Carboplatino-Etopósido para tumores sólidos en Pediatría, encontrandose una respuesta favorable en 60% de los pacientes reportandose únicamente mielotoxicidad leve (29). La combinación de estos tres medicamentos ha demostrado un efecto sinergista dada su alta difusión a través de la barrera hematoencefálica, su afinidad por el tejido cerebral y su liposolubilidad, además del ya descrito efecto radiosensibilizador de los complejos de coordinación del platino in vitro. Estos estudios han demostrado resultados alentadores en cuanto a sobrevida libre de enfermedad y tiempo de progresión de la

enfermedad (18,30-32), sin embargo incluye a muy pocos pacientes con astrocitomas anaplásicos o glioblastoma multiforme.

El pronóstico de los niños con astrocitomas anaplásicos o glioblastomas multiformes es muy pobre debido a las múltiples secuelas del tumor y su tratamiento (13,33). La supervivencia promedio es de 40-52 semanas para el astrocitoma anaplásico y de 10 semanas para el glioblastoma multiforme (32,34). En el Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI la supervivencia encontrada para estos pacientes es de 26% a 1 año (35), probablemente debido a que el diagnóstico se realiza en forma más tardía que en los países industrializados (36-38).

JUSTIFICACION

Los tumores del sistema nervioso central ocupan el 2do. lugar en frecuencia después de las leucemias, como padecimiento hemato-oncológico en la edad pediátrica.

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

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿El tratamiento postoperatorio con Ifosfamida-Carboplatino-Etopósido/ Radioterapia / Ifosfamida-Carboplatino-Etopósido puede disminuir la carga tumoral con poca toxicidad así como mejorar la sobrevida a 2 años de los pacientes pediátricos con Astrocitoma anaplásico y Glioblastoma multiforme ?.

JUSTIFICACION

Los tumores del sistema nervioso central ocupan el 2do. lugar en frecuencia después de las leucemias, como padecimiento hemato-oncológico en la edad pediátrica.

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

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿El tratamiento postoperatorio con Ifosfamida-Carboplatino-Etopósido/ Radioterapia / Ifosfamida-Carboplatino-Etopósido puede disminuir la carga tumoral con poca toxicidad así como mejorar la sobrevida a 2 años de los pacientes pediátricos con Astrocitoma anaplásico y Glioblastoma multiforme ?.

OBJETIVOS

GENERAL:

Evaluar la eficacia, seguridad y sobrevida con el tratamiento postoperatorio con ICE / Rt / ICE en pacientes pediátricos con diagnóstico de astrocitoma anaplásico o glioblastoma multiforme.

ESPECIFICOS:

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

HIPOTESIS.

- El 60% de los pacientes pediátricos con astrocitoma anaplásico tratados en forma postoperatoria con ICE / Rt / ICE tendrán una disminución del 50% a más de la masa tumoral.
- La sobrevida de los pacientes pediátricos con astrocitoma anaplásico o glioblastoma multiforme tratados con ICE / Rt / ICE será del 76% a 24 meses.
- El tratamiento postoperatorio con ICE producirá efectos adversos hematológicos graves en menos del 20% de los casos y renales graves en menos del 5% de los pacientes.

MATERIAL Y METODOS

El presente estudio se realizó en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, México D.F. durante el periodo comprendido entre Diciembre de 1994 y Mayo del 2000.

TIPO DE ESTUDIO:

Estudio Fase II. Evaluación de respuesta a tratamiento.

Los estudios de fase I en Oncología consisten en determinar la farmacocinética de los medicamentos. Encontrando las dosis más efectivas y con menor toxicidad posibles. Están basados en estudios de toxicología en animales.

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. La actividad generalmente se evalúa por respuesta tumoral e incluyen a un número pequeño de pacientes. Consiste en 2 etapas, en donde el número total de la muestra depende de la diferencia estimada de respuesta. El propósito de estos estudios es la terminación temprana de las actividades si los resultados no resultan de la forma esperada.

Los estudios Fase III comparan la eficacia de un tratamiento experimental con el de un estándar o control y requieren aleatorización de los pacientes para uno u otro tratamiento (39-40).

DISEÑO DE LA MUESTRA.

- A) UNIVERSO: El Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI es un centro hospitalario de tercer nivel que atiende pacientes derechohabientes de la zona sur del D.F. así como de los estados de Chiapas, Guerrero, Morelos y Querétaro.
- B) MUESTRA: Se incluyeron a todos los pacientes consecutivos que ingresaron al Hospital de pediatría al servicio de Oncología con el diagnóstico de astrocitoma anaplásico o glioblastoma multiforme, de Diciembre de 1994 a Mayo del 98.

CRITERIOS DE INCLUSION:

1. Pacientes de cualquier sexo.
2. Pacientes con edad entre los 3 y 16 años.
3. Paciente con diagnóstico histopatológico de astrocitoma anaplásico o glioblastoma multiforme establecido por el servicio de Patología del Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI.
4. Pacientes con resección quirúrgica parcial del tumor.

CRITERIOS DE NO INCLUSION:

1. Pacientes que hubieran recibido otros tipos de quimioterapia previa.
2. Pacientes que hubieran recibido tratamiento con radioterapia previo.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

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

DEFINICION DE VARIABLES.

VARIABLES INDEPENDIENTES

1.-QUIMIOTERAPIA CON ICE:

DEFINICION CONCEPTUAL: Los medicamentos que serán utilizados en el presente estudio incluye agentes alquilantes, derivados del platino y derivados de alcaloides de las plantas.

AGENTES ALQUILANTES: Estos medicamentos ejercen su acción mediante unión covalente del grupo alquil a macromoléculas celulares, provocando daño por rompimiento en el templete de DNA, con inhibición de la síntesis de proteínas. Los agentes bifuncionales tiene 2 grupos alquilantes, provocando daño por rompimiento a nivel del DNA-DNA y DNA-proteínas. Su aclaramiento es a base de hidrólisis e inactivación enzimática. Se dividen en hidrosolubles (melfalan, cisplatino) y liposolubles (nitrosureas, procarbazona). Se han descrito varios mecanismos de resistencia a estos fármacos, entre las que se encuentran disminución de la captación del medicamento o transporte celular, aumento en los compuestos tiol intracelulares que detoxifican a los agentes activos, aumento del catabolismo enzimático y aumento en la capacidad para reparar el DNA por alquilación.

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

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

EPIDODOFILINAS

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

DEFINICION OPERACIONAL: Se incluyen 4 cursos de quimioterapia pre y post radioterapia a base de Ifosfamida (2gr/m²) y Etopósido (100mg/m²) durante los primeros 3 días, además de Carboplatino (400mg/m²) el primer día de tratamiento, con espacio de 4 semanas entre ellos.

TIPO: Nominal.

CATEGORIA: Si / No.

2.-RADIOTERAPIA.

DEFINICION CONCEPTUAL: Tratamiento de las enfermedades por medio de radiaciones ionizantes que producen cambios en las partículas de los tejidos por ruptura del DNA.

DEFINICION OPERACIONAL: Al completarse 4 cursos de quimioterapia con ICE todos los pacientes serán tratados con radioterapia administrando un total de 5400 cGy en dosis fraccionadas en forma diaria de 180-200 cGy.

TIPO: Nominal.

CATEGORIA: Si / No.

VARIABLES DEPENDIENTES

1.-RESPUESTA AL TRATAMIENTO:

DEFINICION CONCEPTUAL(EFICACIA): Capacidad para producir un efecto hacia el cual se tiende.

DEFINICION OPERACIONAL: Fue evaluada de acuerdo a la variación de la masa tumoral residual postoperatoria durante los 4 cursos de tratamiento pre radioterapia, postradioterapia y los 4 ultimos postradioterapia, medida por TAC o IRM. Se evaluó también la respuesta global al tratamiento de cirugía-Qt-Rt-Qt al final del tratamiento.

TIPO: Cuantitativa continua.

CATEGORIA: Centímetros cuadrados.

2.-SEGURIDAD:

DEFINICION CONCEPTUAL: Efectos secundarios adversos en el individuo por el uso de medicamentos citotóxicos.

DEFINICION OPERACIONAL:

A)Toxicidad hematológica:

Se evaluó mediante la comparación de las determinaciones basal y final de cada paciente de biometría hemática y plaquetas . Se determino el número de episodios en forma global en que existió anemia severa (Hg. menor de 7gr/dl), neutropenia severa (menos de 500 neutrófilos absolutos) y/o trombocitopenia menor de 100,000. Se considero toxicidad aceptable cuando estos eventos se presentaban hasta en 20% de los pacientes.

B)Toxicidad renal:

Se evaluo mediante la determinación de creatinina basal comparando la cifra inicial con la final o cuando existió un incremento de la cifra de creatinina mayor del 50% con respecto al valor inicial. Se consideraba toxicidad aceptable cuando se presenta hasta en 5% de los pacientes.

DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO.

Posterior a la obtención del consentimiento informado por los padres, a todos los pacientes se les realizara historia clínica completa, exploración física y exámenes de laboratorio para evaluar la función medular y renal, así como estudios de imagen (IRM o TAC) para determinar el volúmen tumoral basal residual posterior a la cirugía. Todos recibirán esquema de quimioterapia en los primeros 15 días posterior a la cirugía , a base de Ifosfamida (2gr/m²/d) y Etopósido (100mg/m²/d) durante los primeros 3 días de cada curso de quimioterapia, además de carboplatino (400mg/m²/d) el primer día de tratamiento. Este esquema se repetira cada 4 semanas hasta completar 4 ciclos de quimioterapia. Todos los pacientes se hospitalizaban y recibieron hiperhidratación para mejorar la función renal, antieméticos (Ondansetron) y protectores vesicales (Mesna) durante cada curso.

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

Al completar los 4 cursos de quimioterapia todos los pacientes recibieron radioterapia hiperfraccionada a las dosis establecidas (dosis total de 5400 cGy), posterior a la cual se tomo nueva IRM o TAC para evaluar volumen tumoral residual.

Posteriormente se aplicara nuevamente quimioterapia con ICE cada 4 semanas hasta completar 4 cursos más. Previo a cada cursos se realizaran estudios de laboratorio e imagen.

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

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

En aquellos pacientes que existia progresión tumoral después del 2do. curso de quimioterapia se inició radioterapia y se considero falla al tratamiento, sin ser excluidos del análisis de los resultados.

ANALISIS ESTADISTICO.

Para el análisis de toxicidad y reducción tumoral se realizó análisis de frecuencia y comparación de 2 promedios apareados a través de la suma de rangos de Wilcoxon y de acuerdo a los criterios de toxicidad hematológica de Miller (41). Se calcularon curvas de tendencia de reducción tumoral global, por histología y por localización, así como curvas de sobrevida global, por localización e histología de acuerdo al método actuarial (42-43).

FACTIBILIDAD.

El Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI proporciona tratamiento a pacientes con enfermedad hemato-oncológica con frecuencia al ser un hospital de referencia que recibe pacientes procedentes de los estados de Chiapas, Guerrero, Morelos y la sección sureste del D.F. . Se tiene una incidencia de 12 casos al año por lo que se calcula completar la muestra en el tiempo planeado.

Todos los estudios contemplados durante la elaboración del protocolo son parte del seguimiento de los pacientes con este tipo de neoplasia y se realizan de forma rutinaria en el Hospital.

ASPECTOS ETICOS.

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

ANALISIS ESTADISTICO.

Para el análisis de toxicidad y reducción tumoral se realizó análisis de frecuencia y comparación de 2 promedios apareados a través de la suma de rangos de Wilcoxon y de acuerdo a los criterios de toxicidad hematológica de Miller (41). Se calcularon curvas de tendencia de reducción tumoral global, por histología y por localización, así como curvas de sobrevida global, por localización e histología de acuerdo al método actuarial (42-43).

FACTIBILIDAD.

El Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI proporciona tratamiento a pacientes con enfermedad hemato-oncológica con frecuencia al ser un hospital de referencia que recibe pacientes procedentes de los estados de Chiapas, Guerrero, Morelos y la sección sureste del D.F. . Se tiene una incidencia de 12 casos al año por lo que se calcula completar la muestra en el tiempo planeado.

Todos los estudios contemplados durante la elaboración del protocolo son parte del seguimiento de los pacientes con este tipo de neoplasia y se realizan de forma rutinaria en el Hospital.

ASPECTOS ETICOS.

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

ANALISIS ESTADISTICO.

Para el análisis de toxicidad y reducción tumoral se realizó análisis de frecuencia y comparación de 2 promedios apareados a través de la suma de rangos de Wilcoxon y de acuerdo a los criterios de toxicidad hematológica de Miller (41). Se calcularon curvas de tendencia de reducción tumoral global, por histología y por localización, así como curvas de sobrevida global, por localización e histología de acuerdo al método actuarial (42-43).

FACTIBILIDAD.

El Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI proporciona tratamiento a pacientes con enfermedad hemato-oncológica con frecuencia al ser un hospital de referencia que recibe pacientes procedentes de los estados de Chiapas, Guerrero, Morelos y la sección sureste del D.F. . Se tiene una incidencia de 12 casos al año por lo que se calcula completar la muestra en el tiempo planeado.

Todos los estudios contemplados durante la elaboración del protocolo son parte del seguimiento de los pacientes con este tipo de neoplasia y se realizan de forma rutinaria en el Hospital.

ASPECTOS ETICOS.

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

RESULTADOS

DESCRIPCION GENERAL DE LOS PACIENTES (TABLA 4).

Se incluyeron 25 pacientes con edades entre los 4 y 14 años con promedio de 9.7 años al momento del diagnóstico. Se encontro una relación masculino-femenino de 2.3:1

En cuanto a su localización se encontraron 13 tumores a nivel supratentorial (52%), dos infratentoriales (8%) y 10 en tallo cerebral (40%). 20 pacientes tuvieron diagnostico de astrocitoma anaplásico (80%) y 5 de glioblastoma multiforme (20%). El tiempo promedio de evolución al momento del diagnóstico fue de 8 semanas (rango de 3 a 12 semanas).

Durante el estudio todos los pacientes completaron su tratamiento, no reportandose ningun abandono.

RESPUESTA TUMORAL AL TRATAMIENTO (TABLA 5).

El promedio del volúmen tumoral inicial de todos los pacientes fué de 12.5cm^2 con una disminución significativa posterior a 2 cursos de quimioterapia , promedio de volúmen tumoral a 5.7cm^2 lo que corresponde a una reducción del 55% de la carga tumoral inicial. Después de 4 cursos de quimioterapia el promedio del volumen tumoral fue de 5.3cm^2 con una disminución del 57.6% del volúmen inicial. Al completar radioterapia el volúmen tumoral fue de 4.46cm^2 con una disminución del 64.3% del volúmen inicial. Al completar el 2do. curso de quimioterapia postradioterapia en el 60% (15. pacientes) desapareció el tumor y al completar el 4to curso de Qt postradioterapia el volúmen tumoral fue de 4cm^2 con una disminución del 68% del volúmen inicial. (Figura 1).

De acuerdo al sitio de localización, la reducción de la carga tumoral para los tumores supratentoriales fué de 73% a los 2 cursos, 84% a los 4 cursos, 93% posterior a radioterapia y del 100% posterior al 2do. curso de quimioterapia postradioterapia. Para los tumores infratentoriales fue del 67% a los 2 cursos y del 100% a partir del 4 curso de quimioterapia preradioterapia.

Los pacientes con tumores del tallo tuvieron una respuesta inicial del 35% después de 2 cursos y 23% posterior al 4to presentando progresión tumoral después de radioterapia (35%). Al final del 4to curso de quimioterapia postradioterapia fue del 32%.(Figura 2).

De acuerdo a la histología, los pacientes con astrocitomas anaplásicos tuvieron una reducción en la carga tumoral del 58% a los 2 cursos, 55% a los 4 cursos, 59.13% al terminar radioterapia, 65% al 2do. curso postradioterapia y del 78% al 4to. postradioterapia. Los pacientes con glioblastoma multiforme tuvieron una reducción de 58%,79%,79% y 100% respectivamente. (Figura 3).

SOBREVIDA

La sobrevida global a 24 meses es de 72% (IC 95%) y sobrevida libre de progresión de enfermedad del 60%. (Figura 4).

De acuerdo a la histología, la sobrevida de pacientes con glioblastoma multiforme fue del 80% y del 70% para los pacientes con astrocitoma anaplásico. (Figura 5).

De acuerdo al sitio de localización, se encontro una sobrevida del 100% a 24 meses para pacientes con tumores infratentoriales, del 92% para supratentoriales y del 40% para pacientes con tumores del tallo. (Figura 6).

TOXICIDAD (TABLA 6):

Se evaluaron 180 cursos de quimioterapia encontrandose mínima toxicidad. Los valores de hemoglobina se encontraron en cifras normales en el 91.2% de los cursos y solo se reportó toxicidad hematológica grado III-IV en 16 de 180 cursos (8.8%) y requiriendose solo de apoyo con hemotransfusión en 3 casos, no encontrandose diferencia significativa entre la mediana basal y final de la hemoglobina ($p=0.06$). Se encontró neutropenia grado III en 7 cursos y requiriendo solo de hospitalización por neutropenia y fiebre en 4 ocasiones sin lograrse aislar germen, aunque con una reducción significativa en los valores iniciales y finales de neutrófilos absolutos. No se encontro toxicidad en las cifras de plaquetas y creatinina durante los 180 cursos sin encontrarse diferencias significativas entre las medianas basales y finales.

EVOLUCION:

Del total de pacientes, 7 fallecieron: Un paciente con tumor supratentorial que tuvo Respuesta parcial (RP) a los 4 cursos de quimioterapia con una reducción del volumen tumoral del 80% falleció a los 8 meses del diagnóstico por progresión tumoral durante la radioterapia. Otro paciente con tumor en tallo cerebral quien tuvo falta de respuesta (FR) a los 4 cursos de quimioterapia (reducción del 46% del volumen tumoral) falleció a los 11 meses del diagnóstico con una mejoría en la calidad de vida (a referir de los padres). Otro paciente con glioblastoma multiforme no tuvo respuesta a la quimioterapia (enfermedad estable) y falleció a los 5 meses del diagnóstico con progresión tumoral después de radioterapia. Otro paciente con tumor de tallo cerebral presento enfermedad estable los primeros 4 cursos de quimioterapia , posterior a radioterapia presenta progresión tumoral y fallece posterior al 2do. curso de quimioterapia postradioterapia. El 5to. paciente presentaba tumor de tallo cerebral quien presento respuesta parcial despues de la radioterapia y RC después de 4 cursos de quimioterapia postradioterapia. Fallecio 1 mes después por progresión tumoral. Otro paciente con tumor de tallo cerebral con enfermedad estable los primeros 4 cursos de quimioterapia y presentando progresión de la enfermedad al 2do. curso postradioterapia y falleciendo 7 meses posterior al diagnóstico. Finalmente el ultimo paciente con tumor de tallo cerebral presenta respuesta parcial los primeros 4 cursos preradioterapia y progresión del tumor posterior al 2do. curso de quimioterapia postradioterapia falleciendo a los 7 meses del diagnostico.

CLASIFICACION DE LA RESPUESTA:

Posterior a 2 cursos de quimioterapia 4 pacientes presentaron remisión completa (RC), 14 respuesta parcial (RP), 6 enfermedad estable (EE) y 1 progresión de la enfermedad (PE); posterior a 4 cursos de quimioterapia, 11 pacientes se encontraban en RC, 7 en RP, 2 con EE y 5 con PE; posterior a radioterapia, 13 se encontraron en RC, 3 con RP, 8 tuvieron PE y 1 había fallecido. Al terminar el 2do. curso de quimioterapia postradioterapia, 14 se encontraban en RC, 1 con RP, 1 con EE, 2 con progresión de la enfermedad y se habían presentado 6 defunciones. Finalmente después del 4 curso de quimioterapia postradioterapia 15 (60%) se encontraban en RC y 3 con progresión de la enfermedad.

DISCUSION

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

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

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

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

En el presente estudio se administro un esquema de quimioterapia con 2 medicamentos que han demostrado tener un efecto citotóxico in vitro sobre este tipo de neoplasias : la Ifosfamida y el Carboplatino, y el Etopósido (ICE) que potencializa el efecto de este último (13-16). Se invirtió la secuencia de tratamiento de Rt-Qt a Qt-Rt-Qt con el objeto de disminuir primeramente el volumen residual tumoral quirúrgico al administra dicho esquema de quimioterapia, a fin de que las isodosis que el tumor recibiera con el subsecuente manejo de radioterapia fueron mayores y con esto lograr un mejor efecto sobre el tumor al administra posteriormente quimioterapia .

Al administra el esquema de quimioterapia con ICE se consiguió una reducción tumoral en los pacientes estudiados, con una curva de tendencia de reducción tumoral global del 55% posterior a los primeros 2 cursos, del 57.6% a los 4, del 64.3% posterior a radioterapia y del 68% al terminar 4 cursos de quimioterapia postradioterapia. 7 pacientes

fallecieron(5 con tumores de tallo cerebral) durante el estudio, 3 posteriores a la radioterapia, 1 después del 2do. curso de quimioterapia postradioterapia y 3 posteriores al 4to. curso postradioterapia. En la mayoría de los pacientes se logro dar un efecto citoreductor en estos tumores comprobandose que la radioterapia logra consolidar el manejo previo de quimioterapia.

El llama la atención que la localización del tumor así como la histología del mismo influyen en la respuesta citoreductora al tratamiento, siendo esta mejor para los tumores infratentoriales y para el glioblastoma multiforme. Los tumores de tallo no tuvieron una respuesta adecuada al tratamiento y presentaron progresión tumoral con defunción en 5 de ellos. Esto primeramente por no tener la posibilidad de una citoreducción quirúrgica y además por tener un menor flujo sanguíneo y por lo tanto menor concentración de los fármacos intratumorales. No se encontro ninguna otra influencia de otros factores como edad, sexo o volumen tumoral, como determinantes de la respuesta tumoral.

El número reportado en el presente estudio es pequeño sobretodo al estratificarlo por histología o localización por lo que la diferencia del volumen tumoral con el tratamiento pudiera ampliarse al aumentar la muestra.

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

En el presente estudio se encontró una sobrevida global y libre de enfermedad del 72% para todos los tumores y de 60% para sobrevida libre de progresión a 24 meses, lo cual es mayor a lo reportado en la literatura mundial (4). Los pacientes con tumores infratentoriales tuvieron una sobrevida del 100%, sin embargo el tamaño de la muestra es muy pequeña para hacer conclusiones finales. A pesar de que la sobrevida de los pacientes con tumores de tallo cerebral es muy pobre se encontró que la calidad de vida de estos pacientes es buena durante el tratamiento.

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

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

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.

HOSPITAL DE PEDIATRIA CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACION EN INVESTIGACION.

Declaro que el (la) Dr.(Dra.) _____ me ha informado ampliamente sobre el proyecto de investigación titulado : **"ASTROCITOMAS ANAPLASICOS Y GLIOBLASTOMA MULTIFORME: TRATAMIENTO POSTOPERATORIO CON ICE / RT / ICE. ESTUDIO FASE II"** registrado con el numero AB-06-95 en la Jefatura de Enseñanza e Investigación del Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI. Se me ha comentado que se dará tratamiento con quimioterapia agresiva en el tratamiento de estos tumores para tratar de reducir la alta mortalidad causada por ellos. En caso de no observar beneficios al segundo ciclo de quimioterapia se enviará para tratamiento con radioterapia.

Los posibles efectos tóxicos de este tratamiento son caída de cabello, nauseas, vómito, disminución de las células rojas, de defensa y coagulación de la sangre.

En pleno uso de mis facultades he entendido lo que se me explico y otorgo mi consentimiento para que se someta a mi hijo (a) a los procedimientos necesarios para el proyecto, que se realizan en forma rutinaria en todos los pacientes con este diagnóstico, consistentes en:

- Realización de Resonancia Magnética o Tomografía computarizada posterior a cirugía, del 2do y 4to curso de quimioterapia preradioterapia, postradioterapia y 2do y 4to. ciclo de quimioterapia postradioterapia.
- Toma de muestras de sangre previo a cada curso de quimioterapia (aproximadamente 5ml).

Teniendo siempre en cuenta que conservo el derecho de que mi hijo (a) no participe o se excluya del estudio en cualquier momento en que yo decida, sin que por ello cambie la calidad de la atención médica que reciba.

Nombre y firma del padre, madre o tutor.

Nombre y firma del testigo.

México DF a _____ de _____ de 199__.

TABLA 1: SISTEMA DE CLASIFICACION DE TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.(2).

OMS MODIFICADA PARA PEDIATRIA.	RUSSEL Y RUBINSTEIN	KERNOHAN Y COL.	BAILEY CUSHING.
<u>TUMORES GLIALES</u>	<u>TUMORES GLIALES</u>		
1. Astrocitomas astrocíticos Astrocitoma anaplásico Tumor subependimal	1. Astrocitoma astrocítico Astroblastoma Espongioblastoma polar.	1. Astrocitoma I-IV	1. Astrocitoma 2. Astroblastoma
2. Tumores oligodendrogiales Oligodendroglioma Oligodendroglioma anaplásico.	2. Tumores oligodendrogiales Oligodendroglioma	2. Oligodendrogliomas grado I-IV	3. Oligodendroglioma
3. Tumores ependimales Ependimoma Ependimoma anaplásico. Ependimoma mixopapilar	3. Tumores del ependima y sus homólogos Ependimoma	3. Ependimoma I-IV	4. Ependimoma 5. Ependimoblastoma
4. Tumores del plexo corooides Papiloma del plexo corooides Tumor del PC anaplásico.	Quiste coloidal Papiloma del plexo corooides		6. Papilomas del plexo corooides.
5. Gliomas mixtos	4. Glioblastoma multiforme		7. Glioblastoma multiforme.
6. Glioblastoma multiforme.			
<u>TUMORES NEURONALES</u>	<u>TUMORES DE SERIE NEURAL</u>		
1. Gangliocitoma 2. Ganglioglioma 3. Ganglioma anaplásico	1. Ganglioneuroma 2. Ganglioglioma 3. Neuroblastoma	4. Neuroastrocitoma grado I-IV	8. Ganglioglioma. 9. Neuroblastoma
<u>TUMOR NEUROECTODERMICO PRIMITIVO</u>			
1. TNEP no especificado 2. TNEP con diferenciación 3. Meduloepitelioma	4. Meduloblastoma 5. Meduloepitelioma	5. Meduloblastoma	10. Meduloblastoma 11. Meduloepitelioma
<u>TUMORES CELULAS PINEALES</u>	<u>TUMORES PARENQUIMA PINEAL.</u>		
1. Pineocitoma 2. Pinealoblastoma	1. Pineocitoma 2. Pineoblastoma.		12. Pinealoma.

TABLA 2. PORCENTAJE DE SOBREVIDA (%) EN ASTROCITOMAS DE ALTO GRADO DE MALIGNIDAD DE ACUERDO A TRATAMIENTO. (2).

TRATAMIENTO	A 1 AÑO	A 2 AÑOS	A 3 AÑOS	A 5 AÑOS.
Cirugía	8 29		0 0	
Cirugía + Rt	33-67 30	15-26		5-26 0-14
Cirugía+Rt+Qt	29			46

TABLA 3. RESULTADOS RECIENTES DE TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA EN ASTROCITOMAS DE ALTO GRADO DE MALIGNIDAD. (2).

QUIMIOTERAPIA

RESPUESTA

ESTUDIOS FASE II CON QT. CONVENCIONAL.

Ciclofosfamida	5/7
CFA/VCR	8/16
MOPP	0/17
CBDCA	5/37
CDDP	3/11

ESTUDIOS FASE II CON QT. A DOSIS ALTAS.

Thiotepa/VP16/BCNU	6/10
Thiotepa	9/16

ESTUDIOS FASE III

CCNU+VCR+PDN	18% a 5 años.
Rt+CCNU+VCR+PDN	34% a 3 años.

TABLA 4. DESCRPCION GENERAL DE LOS PACIENTES.

SEXO	EDAD(AÑOS)	HISTOLOGIA	LOCALIZACION	EVOLUCION.
Masculino	13	AA	Supratentorial	Falleció 4m
Masculino	11	AA	Supratentorial	Curado 60m.
Femenino	14	AA	Infratentorial	Curada 60m.
Masculino	8	AA	Tallo cerebral	Falleció 11m
Femenina	12	GM	Supratentorial	Curada 53m
Masculino	11	AA	Supratentorial	Curado 51m
Masculino	4	AA	Supratentorial	Curado 24m.
Masculino	12	GM	Tallo cerebral	Falleció 5m
Masculino	14	AA	Infratentorial	Curada 45m.
Femenina	5	GM	Supratentorial	Curada 46m
Masculino	4	AA	Supratentorial	Curada 24m.
Masculino	6	AA	Tallo cerebral	Progresión 8m.
Femenina	8	AA	Supratentorial	Curada 24m
Femenina	16	GM	Supratentorial	Curada 24m.
Masculino	13	AA	Tallo cerebral	Progresión 2m.
Femenina	4	AA	Supratentorial	Curada 24m
Femenina	8	AA	Tallo cerebral	Falleció 11m.
Femenina	9	AA	Supratentorial	Curada 26m.
Masculino	9	AA	Tallo cerebral	Falleció 14m
Masculino	13	GM	Supratentorial	Curado 24m
Femenina	4	AA	Tallo cerebral	Curada 24m
Masculino	14	AA	Tallo cerebral	Progresion 14
Masculino	7	AA	Tallo cerebral	Falleció 11m.
Femenina	13	AA	Supratentorial	Curada 24m
Masculino	6	AA	Tallo cerebral	Falleció 9m.

TABLA 5. REDUCCION TUMORAL EN PACIENTES PEDIATRICOS TRATADOS CON PROTOCOLO ICE/R/ICE. VOLUMEN EN CM3.

PACIENTE	BASAL	POST 2	POST 4	POST R1	POST 2	POST 4
1	37.9	15.6	7.5	Falleció		
2	14.6	6.4	0	0	0	0
3	8	4	0	0	0	0
4	20	5.6	10.8	15.4	Falleció	
5	3	0.8	0	0	0	0
6	38.5	9.6	12.3	0	0	0
7	3.6	0	0	0	0	0
8	18.5	18.5	18.5	18.5	Falleció.	
9	4.4	0	0	0	0	0
10	1.6	0	0	0	0	0
11	25.9	4.8	2.4	0	0	0
12	12	6	18.2	13.5	13.5	13.5
13	2	1	0	0	0	0
14	20	6	0	0	0	0
15	23.9	6	2.5	16.8	16	16
16	1	1	0	0	0	0
17	14.5	12.6	28.7	27	Falleció	
18	20	6	6	4	0	0
19	21	18	6	4	Falleció	
20	2	1	0	0	0	0
21	14.8	8.2	7.5	3.6	0	0
22	35	25	6	15	15	15
23	8.2	7.8	9.8	12.8	Falleció	
24	1	0	0	0	0	0
25	14.6	8.2	8.8	9.2	Falleció	

TABLA 6: TOXICIDAD HEMATOLOGICA Y RENAL EN PACIENTES PEDIATRICOS TRATADOS CON PROTOCOLO ICE/R/ICE.

<i>Paciente</i>	<i>HgBasal</i>	<i>HgFinal</i>	<i>NA basal</i>	<i>NA final</i>	<i>Plq basal</i>	<i>Plq final</i>	<i>Cr.basal</i>	<i>Cr.final</i>
1*	12	11.8	2800	5200	270 000	160 000	1.1	0.7
2	12	13.4	2400	100	360 000	350 000	0.6	0.5
3	12.7	12.5	1400	1350	240 000	245 000	0.7	0.9
4*	14.6	12.9	5200	4600	367 000	490 000	0.6	0.7
5	13.1	12.8	2500	3100	250 000	367 000	0.6	0.6
6	14.3	12.5	10750	800	170 000	330 000	0.5	0.6
7	16.3	10.5	10700	800	470 000	310 000	0.6	0.6
8*	15.7	12.9	16200	2600	468 000	250 000	0.7	0.4
9	15.6	13.9	8450	1800	154 000	295 000	1.0	0.8
10	9.9	10.5	3100	1900	244 000	470 000	0.4	0.3
11	13	10	7800	200	223 000	290 000	0.5	0.3
12	11.5	10	4500	2700	180 000	205 000	0.4	0.3
13	10.3	11	3200	3800	250 000	300 000	0.2	0.4
14	12	10	6000	5800	200 000	180 000	0.5	0.5
15	9	9.5	5700	6700	350 000	300 000	0.4	0.5
16	10	10	3400	4000	240 000	200 000	0.4	0.2
17*	11	12	1500	500	150 000	100 000	0.2	0.2
18	12	10	2400	1000	230 000	180 000	0.4	0.3
19*	9	10	2300	800	250 000	200 000	0.5	0.6
20	11	13	3400	1200	260 000	310 000	0.5	0.4
21	12	12	2500	1630	320 000	280 000	0.7	0.8
22	14.4	13.8	16300	3200	480 000	370 000	0.8	0.3
23*	12.4	13.2	2600	2400	246 000	180 000	0.4	0.3
24	11.2	11.7	1200	2200	173 000	310 000	0.3	0.5
25*	13.3	10	7800	600	223 000	390 000	0.5	0.3

Hg : Hemoglobina.

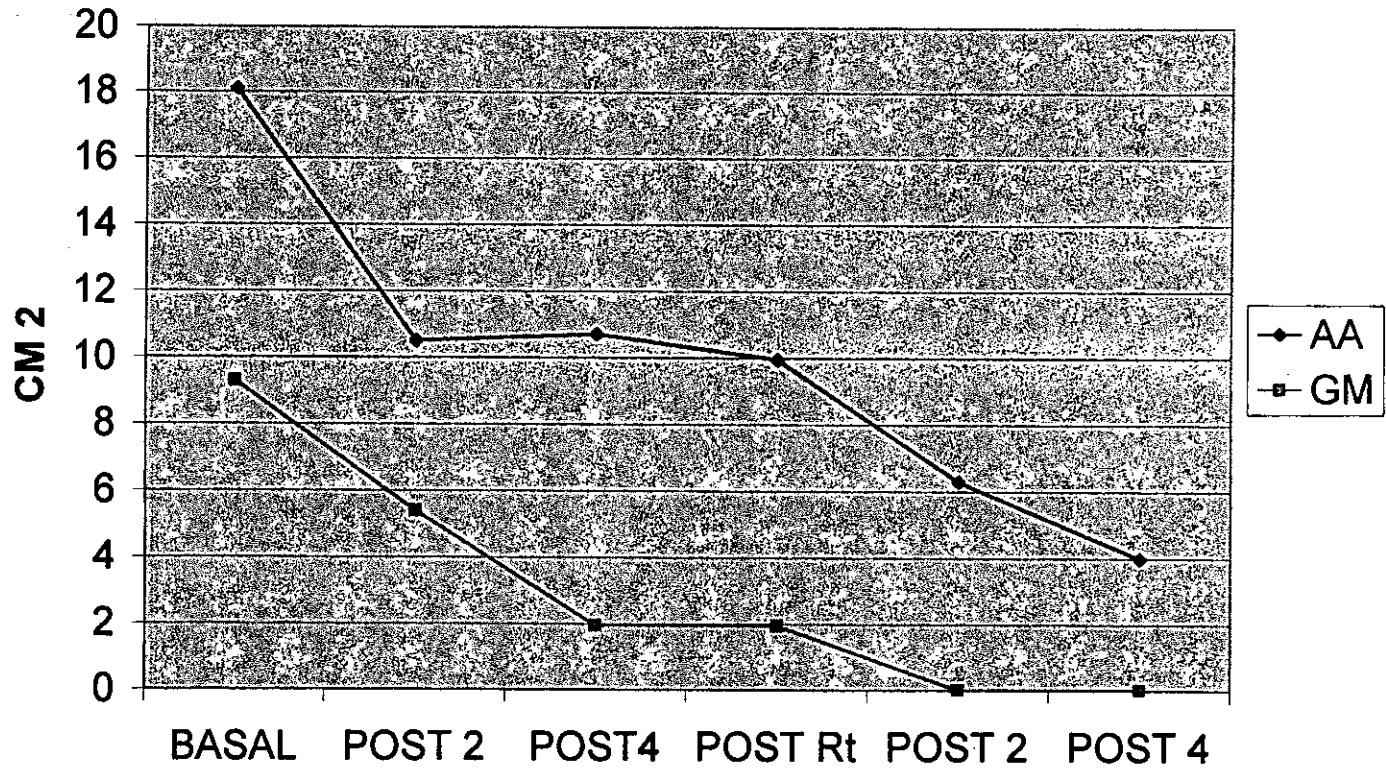
NA : Neutrófilos absolutos.

Plq : Plaquetas.

Cr : Creatinina.

* : Defunción.

FIGURA 3:
REDUCCION DEL VOLUMEN TUMORAL POR HISTOLOGIA DE PACIENTES PEDIATRICOS
TRATADOS CON ICE/R/ICE.



**FIGURA 4: SOBREVIDA GLOBAL A 24 MESES DE
PACIENTES PEDIÁTRICOS TRATADOS CON ICE/Rt/ICE.
Con intervalo de confianza del 95%**

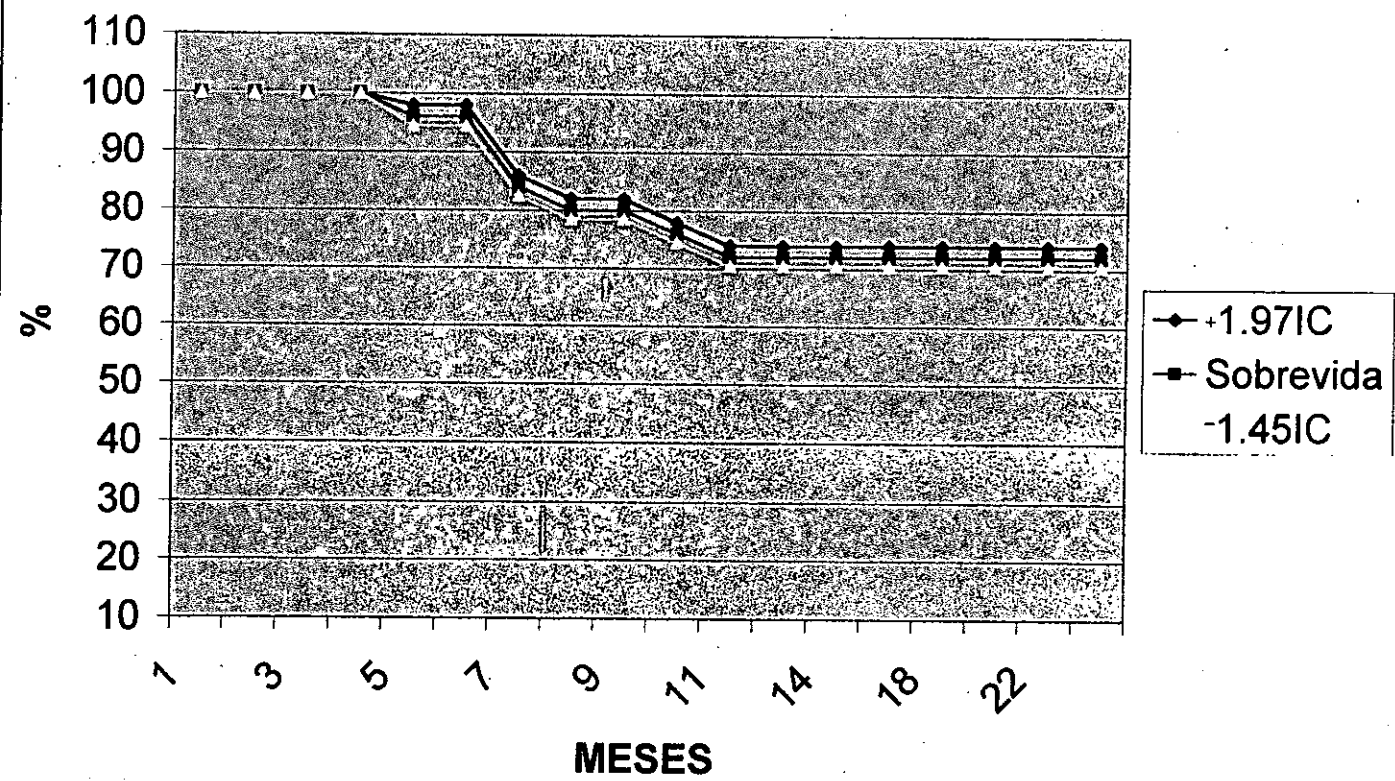


FIGURA 5:
SOBREVIDA A 24 MESES DE PACIENTES PEDIÁTRICOS TRATADOS CON ICE/RUICÉ DE
ACUERDO A HISTOLOGÍA

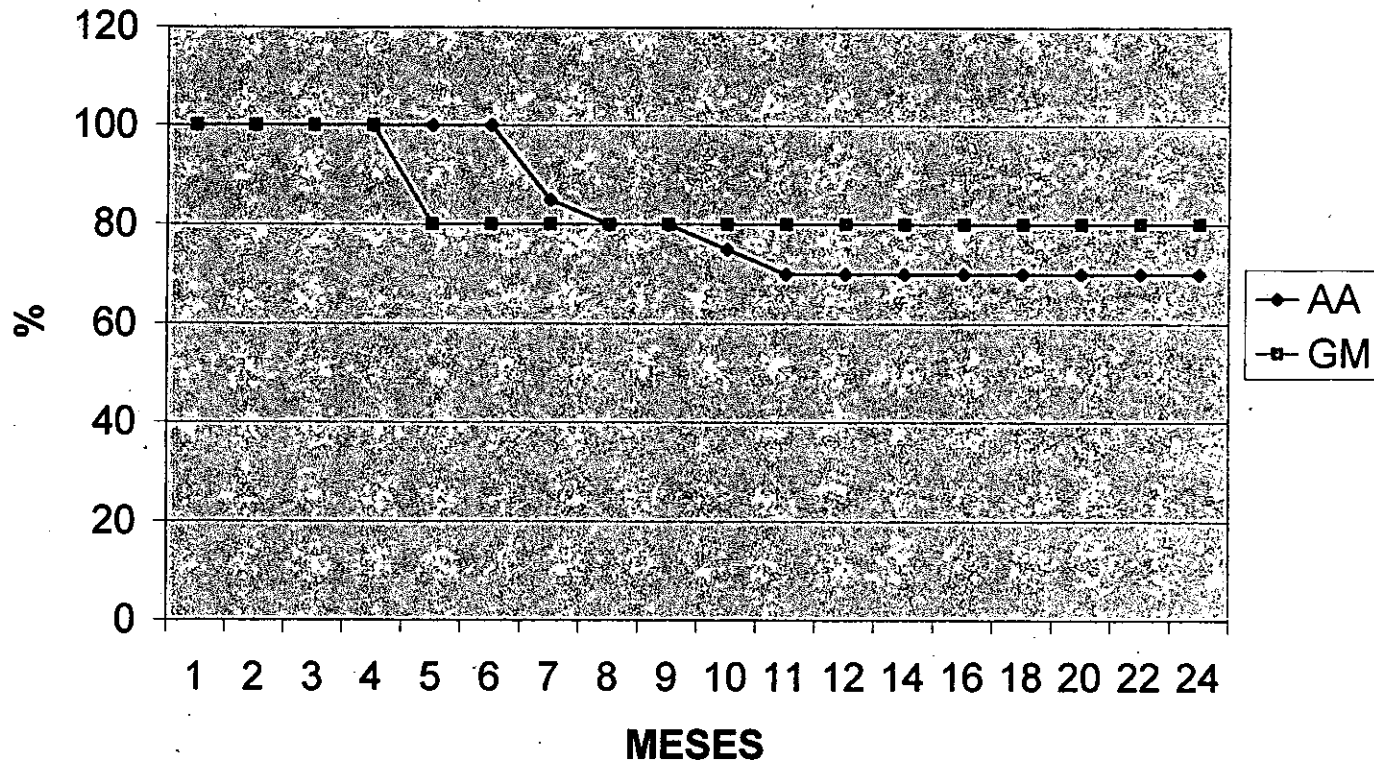
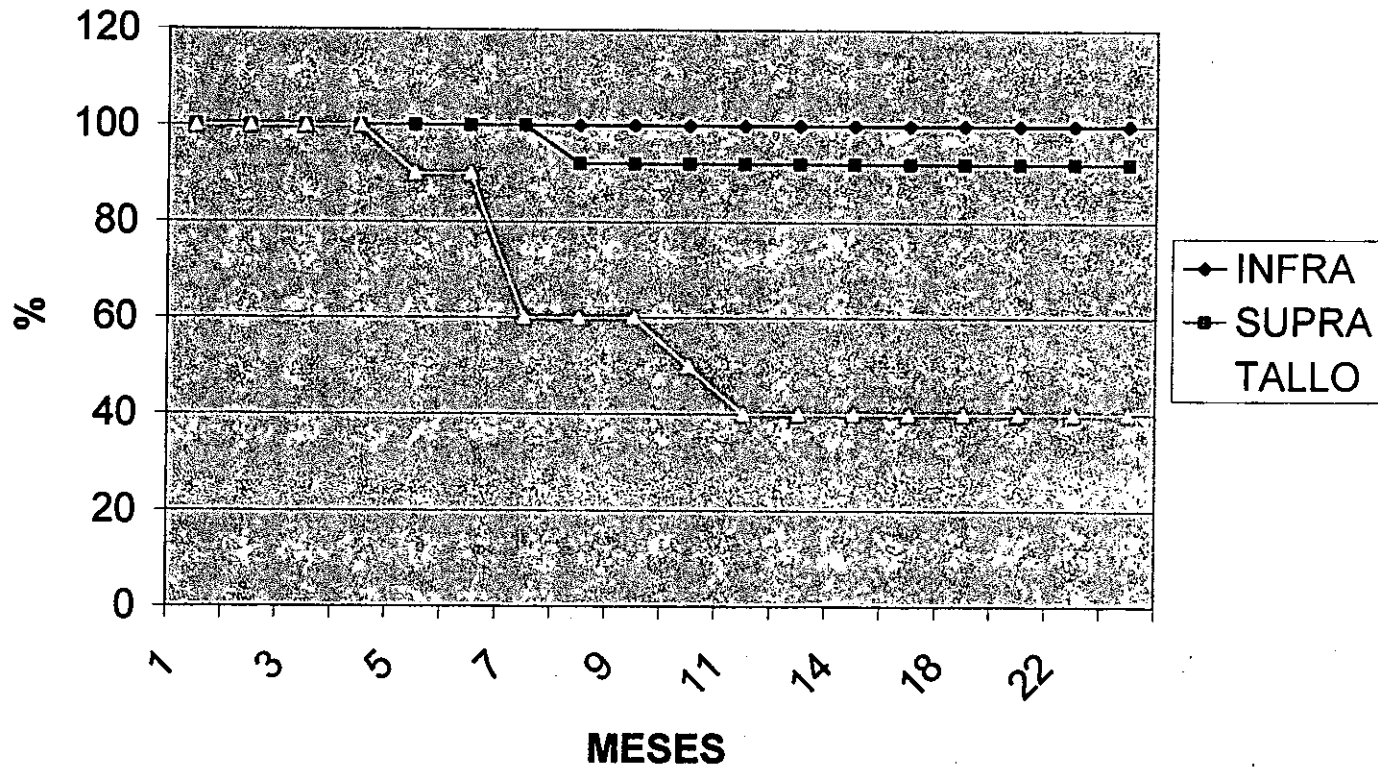


FIGURA 6:
SOBREVIDA A 24 MESES DE PACIENTES PEDIÁTRICOS TRATADOS CON ICE/R/ICE DE ACUERDO A LOCALIZACIÓN.



BIBLIOGRAFIA

1. Pollack I, "Brain tumors in children" *N Engl J Med* 1994; 331: 1500-7.
2. Fajardo-Gutierrez, Mendoza-Sánchez, Valdez-Martínez, Mejía-Aranguré, y cols, "Frecuencia de neoplasias malignas en niños atendidos en hospitales del Distrito Federal Estudio multicéntrico", *Bol.Med.Hosp.Inf.Mex.* 1996, 53(2):57-65.
3. López-Aguilar, Cerecedo-Díaz, Sepulveda-Villedosola, Rivera-Marquez y cols, "Astrocitomas en pediatría. Factores pronósticos y supervida", *Gac.Med.Mex.* 133(3):231-5.
4. Velázquez L, et all, "Epidemiología de los tumores del sistema nervioso central en niños residentes del Distrito Federal", *Bol Hosp Inf Mex.* 1996, 53(3):128-33.
5. Heideman R., Packer R., Albright L., y col "Tumors of the central nervous system" En:Pizzo P, Pollack D.: Principles and practice of pediatric oncology, 2a. edición, pp:633-81, Philadelphia, Lippincot Co, 1993.
6. Kadota R, Allen J, Hartman G, Spruce W, "Brain tumors in children" *J Pediatr* 1989; 114: 511-7.
7. Packer R, Vezina G: "Pediatric glial neoplasms including brain stem gliomas " *Semin Oncol* 1994, 21:260-72.
8. Zulch K. "Histologic typing of tumors of the central nervous system " International Histological Classification of Tumors. No. 21. Geneva:WHO, 1979,pp:17-57.
9. Byrne T. "Imaging of gliomas" *Semin Oncol* 1994, 21:162-71.
10. Bigler E, "Magnetic Resonance Imaging of the brain :Relation between structure and function", *Med Pediatr Oncol*, 1998, 1:17-24.
11. Berger M, "Malignant Astrocytomas: surgical aspects", *Semin Oncol* 1994, 21:172-85.
12. Leibel S, Scott C, Loeffler J, "Contemporary Approaches to the treatment of malignant gliomas with radiation therapy " *Semin Oncol* 1994, 21:198-219.
13. Prados M, Scott Ch, Curran W, Nelson D, Leibel S, Kramer S, "Procabazine, Lomustine and Vincristine (PCV) chemotherapy for Anaplastic Astrocytoma: A retrospective review of Radiation therapy Oncology Group Protocols comparing survival with carmustine or PVC adjuvant Chemotherapy", *J Clin Oncol*, 1999, 17(11): 3389-95.
14. Chamberlain MC, Kormanik PA, "Practical guidelines for the treatment of malignant gliomas" *West J Med*, 1998, 168(2): 114-20.
15. Lesser G, Grossman S, "The chemotherapy of high-grade astrocytomas" *Semin Oncol* 1994, 21:220-35.
16. Prados MD, Larson DA, Lamborn K, McDermott MW, y col, "Radiation therapy and hydroxyurea followed by the combination of 6-thioguanine and BCNU for the treatment of primary malignant brain tumors", *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998, 40(1):57-63
17. Allen J, Siffert J, Donahue B, Nirenberg A, Jakacki R, et all, " A phase III study of Carboplatin combined with hyperfractionated radiotherapy for brainstem Gliomas", *Cancer*, 1999, 86: 1064-9.

18. Yule SM, Foreman NK, Mitchell C, Goulton N, May P, McDowell HP, "High dose Cyclophosphamide for poor prognosis and recurrent Pediatric Brain Tumors: A dose-Escalation Study", *J Clin Oncol*, 1997, 15:3258-65.
19. Barr RD, Simpson T, Whitton A, Rush B, Furlong W, "Health-related quality of life in survivors of tumours of the Central Nervous System in childhood-a preference-based Approach to measurement in a cross-sectional Study", *Eur J Cancer*, 1999, 35(2):248-55.
20. Jenkin D, Danjoux C, Greenberg M, "Subsequent Quality of life for children Irradiated for brain tumor before age four years", *Med Pediatr Oncol*, 1998, 31:506-11.
21. Glase AW, Furlong W, Walker DA, Fielding K, Davies K, Feeny DH, "Applicability of the Health utilities Index to a population of childhood survivors of central nervous system tumours in the UK", *Eur J Cancer*, 1999, 35(2):256-61.
22. Jaeckle K. "Immunotherapy of malignant gliomas" *Semin Oncol*. 1994, 21:249-59.
23. Grovas AC, Boyett JM, Lindsley K, Rosenblum M, Yates AJ, "Regimen-related toxicity of myeloablative chemotherapy with BCNU, thiotepa and etoposide followed by autologous stem cell rescue for children with newly diagnosed glioblastoma multiforme: Report from the Children's Cancer Group", *Med Pediatr Oncol*, 1999, 33(2):83-7.
24. Sneed P, Larson D, Guin P. "Brachytherapy and hyperthermia for malignant astrocytoma" *Semin Oncol*. 1994, 21:186-97.
25. Kounar E, Kellie S, Horowitz M, "Preirradiation cisplatin in the treatment of high risk medulloblastoma: A phase II study" *J Clin Oncol* 1990, 8:330-6.
26. López-Aguilar E, Rivera-Marguez H, Cercedo-Díaz F, y col., "Quimioterapia postoperatoria con carboplatina y etoposido en niños con meduloblastoma de alto riesgo" *Bol Med Hosp Inf Mex.*, 1994; 51:93-9.
27. Boiardi A, Silvani A, Pozzi A, Fainotti M, Fariselli L, "Advantage of treating anaplastic gliomas with aggressive protocol combining chemotherapy and radiotherapy", *J Neurocol*, 1997, 34(2):179-85.
28. Genet J, Doz F, Bouffet E, Plantaz D, Roche H, "Carboplatin and VP-16 in medulloblastoma : A phase II study of the French Society of Pediatric Oncology (SFOP)" *Med Pediatr Oncol* 1994; 23: 422-7.
29. Marina N, Rodman J, Murry D, y col "Phase II study of escalating targeted doses of carboplatin combined with Ifosfamide and etoposide in treatment of newly diagnosed pediatric solid tumor" *J Natl Cancer Inst.* 1994, 86:544-8.
30. Struss 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.
31. Miller AB, Hoogstroom B, Staquet M, "Reporting results of cancer treatment ", *Cancer* 1981, 47:207.
32. Pratt C, Douglas E, Kovnar E, heideman R, Kun L, Avery L, "A phase II study of Ifosfamide given on alternate days to treat children with brain tumors" *Cancer* 1993; 71:3666-9.
33. Chastagner P, Sommelet-Oliver D, Kalifa C, Brunat-Metigny M, Zucker J, y col, "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.

34. Allen J, Walker R, Luks E, Jennings M, Tan C, "Carboplatin and recurrent childhood brain tumors", *J Clin Oncol*, 1987; 5:459-63.
35. 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; 7:233-40.
36. Aitken R, "Quality of life issues in patients with malignant gliomas", *Semin Oncol*, 1994, 21: 273-5
37. Ganju V, Jenkins R, O'Fallon J, "Prognostic factors of gliomas", *Cancer*, 1994, 74:920-7.
38. Janny P, Xure H, Mohr M, "Low grade supratentorial astrocytoma: Management and prognostic factors ", *Cancer*, 1994, 73:1937-45.
39. Ungerleider R, Ellenberg S, "Cancer clinical trials: Design, conduct, analysis and reporting". En: Pizzo, Poplack: Principles and practice of pediatric oncology, Philadelphia, Lippincott Co, 2a. edición, 1993.
40. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, "Reporting results of cancer treatment ", *Cancer*, 1981, 47: 207.
41. Dawson-Saunders B, Trapp R, "Methods for analysing survival data ", En : Basic and clinical Biostatistics , Connecticut, Appleton and Lange, 1994.
42. Stolley P, Strom B, "Sample size calculations for clinical pharmacology studies" *Ann Int Med*, 1983; 99:248.
43. Browner W, Black D, Newman T, Hulley S, "Estimating sample size and power", En: Hulley S, Cummings S; Designing clinical research, Baltimore, Williams and Wilkins, 1988.