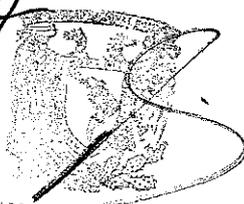


11237  96

SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.

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

**UTILIDAD DE CARBOPLATINO, IFOSFAMIDA Y ETOPOSIDO EN
COMBINACIÓN CON CICLOFOSFAMIDA, EPIRRUBICINA Y
CISPLATINO EN EL TRATAMIENTO DEL PACIENTE CON
NEUROBLASTOMA EN ESTADIO AVANZADO
ESTUDIO FASE II.**

TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MEDICA
PRESENTA:
DRA. SANDRA VERÓNICA DELGADO HUERTA


I. M. S. S. C. M. A.
HOSPITAL DE PEDIATRIA
AGO. 21 2002
D. T. O. DE ENSEÑANZA
E IN ESTI BACION

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

2002



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:

**UTILIDAD DE CARBOPLATINO, IFOSFAMIDA Y ETOPOSIDO EN
COMBINACIÓN CON CICLOFOSFAMIDA, EPIRRUBICINA Y
CISPLATINO EN EL TRATAMIENTO DEL PACIENTE CON
NEUROBLASTOMA EN ESTADIO AVANZADO.**

Tesis que para obtener el título de especialista en Pediatría Médica Presenta:
Tesisista: Dra. Sandra Verónica Delgado Huerta

Tutor: Dr. Enrique Lopez Aguilar
Médico adscrito al servicio de Oncología Pediátrica
Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional siglo XXI.

la Dirección General de Bibliotecas de la
entidad en formato electrónico e impreso el
de de mi trabajo redaccional
NOMBRE: Sandra Verónica
Delgado Huerta
04/Sept/02

INDICE

Índice.....	3
Dedicatoria	4
Resumen.....	5
Antecedentes.....	6
Justificación	11
Objetivos.....	12
Hipótesis	13
Material y métodos	14
Definición de variables	19
Tamaño de la muestra	21
Análisis estadístico	22
Resultados	23
Discusión	28
Conclusiones	31
Bibliografía	32

DEDICATORIA

A mis papás:

Nunca me dijeron lo que tenía que hacer, me enseñaron a ser lo que yo quisiera y a defenderlo y estuvieron conmigo siempre. No hay hijos mas consentidos que nosotros.

El esfuerzo y la dedicación de todos los días para llegar hasta aquí es por ustedes porque lo único que espero es que puedan sentirse orgullosos de mí. Gracias por ser mis papás.

A mis hermanos:

Son lo máximo, siempre estaremos juntos, creo que viene de familia "itos".

RESUMEN

INTRODUCCIÓN. El neuroblastoma (NB) es el tumor sólido extracraneal mas frecuente en pediatría. Es de causa desconocida. El cuadro clínico depende del sitio primario. El diagnostico se realiza en biopsia o aspirado de médula ósea. Se estadifican según la clasificación de Evans. La quimioterapia (QT) es la piedra angular del tratamiento. Estadios iniciales tienen una sobrevida del 80% a 5 años, estadios avanzados (III y IV) es del 40%.

JUSTIFICACIÓN. La sobrevida en estadios avanzados es 27% a 5 años en este hospital, por eso es necesario evaluar nuevas estrategias para mejorar la respuesta tumoral y la sobrevida.

OBJETIVOS. 1. Determinar la respuesta tumoral en pacientes con NB en estadio avanzado manejados con 6 drogas. 2. Comparar la sobrevida global y libre de enfermedad en NB III y IV con 3 vs. 6 drogas. 3. Comparar la toxicidad con 3 vs. 6 drogas en pacientes con NB.

HIPÓTESIS. 1. Los pacientes con 6 drogas tendrán una respuesta tumoral superior. 2. La sobrevida global y libre de enfermedad será superior en un 40% como mínimo en pacientes con 6 drogas. 3. La toxicidad secundaria con 6 drogas no será mayor.

MATERIAL Y METODOS. Ensayo clínico controlado. Estudio fase II de oncología. Criterios de inclusión: pacientes menores de 16 años, con diagnostico histopatológico, clasificados según Evans como III y IV, sin tratamiento previo con quimio-radioterapia, con autorización escrita por tutor. Criterios de no-inclusión: pacientes con tratamientos previos, con resección tumoral completa inicial. Criterios de eliminación: Pacientes que no reciban tratamientos de forma adecuada, que fallezcan por causas distintas a la neoplasia o cuya toxicidad ponga en riesgo su vida. Previa hidratación, se inició tratamiento con ciclofosfamida, epirubicina y cisplatino alternando cada 3 semanas con ifosfamida, etopósido y carboplatino. Se acompañó de mesna y ondansetrón. Se realizaron estudios basales con tomografías, gamagramas, BH, PRF, PFH, así como valoración por cardiología. Las tomografías se repitieron cada 3 cursos de QT.

RESULTADOS. 7 pacientes con edades de 1 mes hasta 8 años, 6 masculinos y 1 femenino. Todos estadio IV según Evans. La respuesta tumoral inicial fue 55.62 cm² de masa tumoral, a 12 cursos fue de 8 cm² promedio. La sobrevida global fue 86% a 22 meses. La sobrevida libre de enfermedad a 22 meses fue 42%. La toxicidad incluyó 5 episodios de mielosupresión y fiebre en un total de 74 ciclos aplicados.

DISCUSIÓN. El mayor efecto en la respuesta tumoral se obtiene en los primeros 3 cursos, en los siguientes persiste pero menor. Aún considerando un seguimiento menor, la sobrevida libre de enfermedad es mayor con repercusión en la sobrevida global.

CONCLUSIONES. El esquema propuesto con ciclofosfamida, epirubicina y cisplatino alterno con ifosfamida, etopósido y carboplatino es efectivo con una respuesta tumoral adecuada y una sobrevida global y libre de enfermedad mucho mayor. Se considera una respuesta suficientemente buena para seguirse de un estudio fase III de oncología.

ANTECEDENTES:

El neuroblastoma es el tumor sólido extracraneal mas frecuente en pediatría, ocupando del 8 a 10% de todos los cánceres en esta edad (1). La prevalencia es de un caso por cada 7,000 nacidos vivos, con una incidencia anual en Estado Unidos de 8.3 por millón (2-3). En México ocupa el 2° lugar en frecuencia dentro de los tumores sólidos y su incidencia anual calculada es de 3.88 por millón en menores de un año y de 2.2 por millón en el total de los menores de 15 años de edad (4).

El neuroblastoma se presenta en el 80% de los casos en menores de cuatro años de edad y el 36% en menores de un año. Tiene dos picos de frecuencia en su presentación, el primero es antes del primer año de vida y el segundo entre los dos y cuatro años con una edad media al diagnóstico de 22 meses. Es el único tumor maligno del cual se reportan casos aislados de maduración espontánea aunque en México no se ha visto este fenómeno en estadios avanzados (5).

La causa del neuroblastoma es desconocida en la mayoría de los casos. Se asocian algunas entidades clínicas como el síndrome de hidantoína fetal, de fenobarbital y el alcoholofetal (6-7). También se asocia a trabajos paternos en campos electromagnéticos. Lo más documentado es el aspecto genético encontrando mutaciones germinales hasta en un 22% donde un subgrupo de pacientes con NB exhiben una predisposición siguiendo un patrón autosómico dominante (8). La delección del brazo corto del cromosoma 1 también ha sido detectada y reportada en estos pacientes, las translocaciones involucrando este cromosoma con el cromosoma 10 y 17 son frecuentes. Los pacientes con alteraciones genéticas tienen una presentación mas temprana con una edad media entre 9 y 22 meses. Se asocia a neurofibromatosis I y con enfermedad de Hirshsprung

Las manifestaciones clínicas dependen del sitio del tumor primario el cual puede ser cualquier sitio donde exista tejido del Sistema Nervioso Simpático. El sitio más común es el abdomen en donde las glándulas suprarrenales abarcan el 40% de todos los casos y los ganglios paraespinales el 25%. Otros sitios son el tórax en el 15%, cuello y pelvis. En 1% de los casos no se encuentra el sitio de tumor primario (9-10). Los tumores torácicos son mas frecuentes en los lactantes y los abdominales en preescolares.

La presencia de una masa abdominal es el signo mas frecuente. También se puede encontrar una masa en mediastino posterior. Existen múltiples síndromes clínicos asociados. En ocasiones, por compresión del ganglio estrellado en las masas mediastinales se origina el síndrome de Horner (manifestado por enoftalmos, ptosis, miosis y anhidrosis). Un tumor paraespinal puede ocasionar compresión radicular condicionando desde dolor hasta parálisis. Los nódulos subcutáneos son exclusivos de los lactantes caracterizados por su coloración violácea. La afección de hueso y médula ósea provocará dolor óseo como manifestación llamado síndrome de Hutchinson. También se puede observar síndrome de Peepel dado por enfermedad metastásica masiva a hígado con dificultad respiratoria secundaria. El síndrome de opsoclonus-mioclonus se encuentra hasta en 4%. Por último el síndrome Kerner-Morrison con diarrea acuosa secundario a niveles plasmáticos elevados del péptido vasoactivo intestinal (11-12).

Los criterios diagnósticos mínimos son: Un diagnóstico inequívoco realizado por microscopia de luz por un patólogo con o sin microscopia electrónica, también por un incremento de catecolaminas urinarias con aspirado de médula ósea conteniendo células inequívocas de neuroblastoma (13). Los estudios de extensión que deben de realizarse posterior al diagnóstico histopatológico son la tomografía computada, gamagrafía con metaiodobenzilguanidina así como catecolaminas urinarias (ácido homovanílico y ácido vanililmandélico).

Los pacientes diagnosticados con neuroblastoma son estadificados de acuerdo a los criterios propuestos en el "Children's Cancer Study Group" por la Dra. Evans (14):

- Estadio I. Tumor confinado al órgano o estructura de origen
- Estadio II. Tumor confinado al órgano o estructura de origen con afección de tejidos adyacentes pero sin rebasar la línea media.
- Estadio III. Tumor que se extiende mas allá de la línea media.
- Estadio IV. Enfermedad con metástasis que involucran hueso, médula ósea y grupos de nódulos linfáticos distantes.
- Estadio IV s. Pacientes definidos en Estadio I ó II, en etapa de lactantes, con enfermedad en hígado, piel o médula ósea.

El pronóstico varía dependiendo de variables clínicas, marcadores genéticos, clasificación patológica y marcadores séricos. Dentro de las variables clínicas importan el estadio, la edad al diagnóstico (menores de un año tienen mejor pronóstico) y el sitio primario (los primarios adrenales tiene peor pronóstico). De los marcadores genéticos, el índice de DNA elevado se asocia a buen pronóstico al igual que la hiperdiploidia, las copias de N-myc se asocian a enfermedad avanzada (mas de 10 copias). En cuanto a los marcadores séricos se toman en cuenta los niveles de ferritina (niveles elevados sugieren mal pronóstico), la deshidrogenasa láctica (se relaciona con una replicación tumoral elevada y por lo tanto a estadios avanzados) y anticuerpos monoclonales como el G-D2.

El manejo de estos pacientes es multidisciplinario siendo las modalidades terapéuticas tradicionalmente empleadas la cirugía, la quimioterapia y la radioterapia de acuerdo al estadio, a la localización del tumor y a su extensión. Los pacientes con estadios iniciales de la enfermedad son sometidos en la mayoría de los casos a esquemas de quimioterapia leves consistiendo en regímenes de ciclofosfamida y adriamicina con buenos resultados y sobrevividas superiores al 80% a 5 años y con muy pocos efectos tóxicos (15-16).

Los pacientes con estadios avanzados de la enfermedad (III y IV), no obstante los esfuerzos realizados, continúan con sobrevidas pobres, inferiores en la mayoría de las series al 40% (17-18). En un estudio previo realizado en esta institución, la sobrevida obtenida para mismos estadios fue del 27%. Dado lo anterior se han iniciado tratamientos coordinados utilizando regímenes de quimioterapia con multiagentes y a dosis intensificadas auxiliándose de transplante de médula ósea como rescate. También se utiliza la radioterapia y entre sus modalidades las dosis terapéuticas de metayodobencilguanidina entre los ciclos de quimioterapia con el fin no solo de disminuir la masa tumoral, sino también de provocar maduración de las células neoplásicas.

La ciclofosfamida, el cisplatino y la doxorrubicina ya han probado su utilidad en pacientes con enfermedad avanzada obteniendo respuestas superiores al 50% en cuanto a reducción tumoral (17-19), sin embargo, no se ha conseguido un impacto positivo en mejoría de la sobrevida reportada. Su efecto como agentes únicos también ha sido comprobada para cada uno de ellos.

El concepto de una “Ventana” inicial de estudios Fase II para tratar a *pacientes con cáncer avanzado no tratados previamente* ha sido aplicado a niños con neuroblastoma avanzado por la baja respuesta (20-21). Empleando estos diseños de estudio, los investigadores han determinado el rango de respuesta así como la toxicidad aguda del carboplatino y la ifosfamida en pacientes con cáncer que no están crónicamente enfermos con efectos de quimioterapia previas.

Alvarado y Kretschmer reportaron en 1997 los resultados en series de *pacientes con NB refractarios utilizando combinaciones de pares de drogas* encontrando respuesta en 45% de los pacientes que recibieron carboplatino y etopósido, y de 39% en pacientes en los cuales utilizó ifosfamida y carboplatino (22).

Cheung, Kushner y colaboradores han reportado 7 series de trabajos con diferentes esquemas de tratamiento utilizando ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, cisplatino y etoposido. A lo largo de estos estudios no han logrado mejorar la sobrevida de los estadios avanzados aún incorporando tratamientos novedosos como 3F8 (anticuerpo monoclonal IgG selectivo para el gangliosido GD2 abundante en las células de NB). (23).

Frappaz, Bouffet, Perel y colaboradores considerando que los agentes platinados son comprobadamente activos, combinaron carboplatino con cisplatino pues esta combinación se mostraba efectiva en otros carcinomas. Ellos propusieron este esquema como segunda línea terapéutica. 42% de sus pacientes obtuvieron una respuesta parcial durante 3-12 meses, ninguno logró una respuesta completa y la toxicidad no ameritó la limitación del tratamiento.

Más recientemente se propone el uso de ácido retinoico con la finalidad de condicionar maduración en las células neoplásicas, el uso de este medicamento se proponía *in vitro* desde 1995 (24), pero su uso clínico está tomando importancia actualmente.

JUSTIFICACIÓN.

El neuroblastoma es el tumor sólido extracraneal más frecuente en pediatría, siendo del 8 al 10% de todos los cánceres en esta edad.

La sobrevida de pacientes con neuroblastoma en estadio avanzado es mala en la mayoría de las series. La experiencia en el servicio de oncología pediátrica del Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional siglo XXI es de 27% a 5 años en estadio avanzado. Es por ésto que se hace necesario evaluar nuevas estrategias terapéuticas a fin de mejorar la sobrevida de estos pacientes.

OBJETIVOS

1. Determinar la respuesta tumoral en pacientes con neuroblastoma en estadio avanzado manejados con seis drogas
2. Comparar la sobrevida global y libre de enfermedad en pacientes con neuroblastoma en estadio avanzado manejados con tres vs. seis drogas.
3. Comparar la toxicidad secundaria al tratamiento por mielosupresión y fiebre en los pacientes recibiendo tres vs. seis drogas en pacientes con neuroblastoma en estadio avanzado

HIPÓTESIS

1. Los pacientes con neuroblastoma en estadio avanzado que reciban seis drogas tendrán una respuesta tumoral superior comparado con aquellos con esquema de tres drogas.
2. La sobrevida global y libre de enfermedad será superior en un 40% como mínimo en aquellos pacientes con esquema de seis drogas comparado con aquellos que reciban tratamiento convencional con tres drogas cuya sobrevida actual es de 27% a 5 años en nuestra institución.
3. La toxicidad secundaria con mielosupresión y fiebre observada en aquellos pacientes con seis drogas no será mayor que la observada en pacientes que reciban tratamiento convencional con tres drogas.

MATERIAL Y METODOS

El presente estudio se realizará en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional siglo XXI que es un hospital de concentración.

TIPO DE ESTUDIO.

Ensayo clínico controlado.

Estudio Fase II de oncología.

Evaluación de respuesta a tratamiento.

El objetivo de los estudios Fase II propuestos por Gehan en 1961 es estudiar el efecto de un esquema de quimioterapia sobre un tumor específico para determinar si esa estrategia de tratamiento es lo suficientemente atractiva para merecer mayor estudio.

Se utilizan generalmente pacientes con un mal pronóstico inicial ya sea por el tipo de tumor, su presentación o por falla inicial al tratamiento de primer línea. Una sobrevivida del 40% en otras instituciones y de 27% en nuestra unidad para pacientes con neuroblastoma en estadio avanzado se considera muy bajo y cumple este criterio.

La actividad generalmente se evalúa por respuesta tumoral por lo que se requiere que el tumor sea medible de forma objetiva y se incluyen a un número pequeño de pacientes aunque los laboratorios incluyendo parámetros inmunológicos y estudios citogenéticos cada vez se vuelven de mayor interés.

Las mediciones del neuroblastoma por tomografía son suficientemente objetivas para cumplir este criterio y el número de pacientes se establece de acuerdo a la sobrevida mínima esperada vs la reportada siguiendo la tabla escrita por Gohen. Con un porcentaje de sobrevida esperada de 40% por arriba de lo antes reportado el número mínimo de pacientes es de 6.

El propósito de tener un número mínimo necesario de pacientes es la terminación temprana de las actividades si los resultados no resultan de la forma esperada

Lo ideal es que de conseguirse la sobrevida esperada, posteriormente se realice un estudio fase III, doble ciego y con un número de pacientes estadísticamente mas significativo con lo cual se determinará si lo propuesto puede ser utilizado de forma general.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

1. Pacientes menores de 16 años aceptados en el Hospital de Pediatría CMN siglo XXI.
2. Con diagnóstico establecido por un médico patólogo del hospital con estudio histopatológico en biopsia de la tumoración o aspirado de médula ósea.
3. De acuerdo a los criterios de Evans por estudios de extensión se clasifiquen como estadios III y IV.
4. Que no hayan recibido tratamiento previo con quimioterapia o radioterapia.
5. Se solicitará autorización escrita por el padre-madre o tutor para incluir a los pacientes en el estudio.

CRITERIOS DE NO-INCLUSIÓN:

1. Pacientes que hayan recibido esquemas de quimioterapia o radioterapia previos.
2. Pacientes cuyos tumores hayan sido resecados por completo en la cirugía inicial.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

1. Pacientes que no reciban el esquema de tratamiento correspondiente de forma completa.
2. Pacientes que fallezcan por otras causas distintas a la neoplasia.
3. Pacientes que presenten toxicidad a quimioterapia que ponga en riesgo su vida.

ESQUEMA DE QUIMIOTERAPIA:

Todos los pacientes recibirán las siguientes medidas:

1. Hiperhidratación: Aporte de soluciones intravenosas calculadas a 3000ml-m² con soluciones glucosada al 5% y salina al 0.9% en relación 2:1 y KCl 40mEq-m²

Iniciará 24 horas previas al inicio, durante y 24 horas posteriores a la administración de la quimioterapia.

2. Ondasetrón: 8mg-m²-dosis cada 8 horas durante la aplicación de quimioterapia como antiemético.

El esquema de quimioterapia incluye:

- 1.- Ciclofosfamida. 150mg-m²-día por siete días intravenoso directo.
- 2.- Epirubicina. 45mg-m²-día el día siete intravenoso directo en dosis única por ciclo.
- 3.-Cisplatino. 90mg-m²-día el día ocho del ciclo, intravenoso diluido en solución salina a 300ml-m² y manitol al 20% calculado a 150ml-m² a pasar en tres horas, dosis única por ciclo.

Los pacientes recibirán el esquema referido alternando cada tres semanas con:

- 4.-Ifosfamida. 2gr-m²-día por tres días intravenoso diluidos en 200ml de solución salina a pasar en una hora.
- 5.-Etopósido. 100mg-m²-día por tres días intravenoso diluidos en solución salina en relación 1:1 5 a pasar en una hora.
- 6.-Carboplatino 400mg-m² el primer día intravenoso diluido en solución salina 200ml para una hora.

Este esquema se acompañará de MESNA como uroprotector a una dosis de 100% de la utilizada de ifosfamida.

A los pacientes de ambos grupos se les realizarán estudios basales consistentes en:

- 1.Tomografía computarizada de tórax y abdomen.
- 2.Gamagrafia con metayodobencilguanidina
- 3.Biometría hemática completa.
- 4.Química sanguínea.
- 5 Pruebas de funcionamiento hepático y renal.
- 6 Valoración por cardiología para establecer fracción de eyección.

Los estudios de imagen se repetirán cada tres cursos de quimioterapia para evaluar respuesta tumoral. Los estudios séricos serán repetidos previos a cada curso de quimioterapia. Se registrará a todos los pacientes que ingresen entre dos esquemas de quimioterapia por neutropenia y fiebre como dato de toxicidad.

Posterior a seis meses de tratamiento con quimioterapia todos los pacientes serán evaluados para resección quirúrgica del residual tumoral y posteriormente continuarán con el esquema correspondiente.

En caso de que existiera progresión tumoral en los pacientes, éstos serán excluidos del protocolo propuesto para recibir esquema de quimioterapia y/o radioterapia de rescate. Estos pacientes no serán excluidos del análisis.

Para determinar el grado de respuesta al tratamiento se utilizan los criterios internacionales inicialmente propuestos por Brodeur GM et al., quienes proponen:

1. Respuesta completa. Sin tumor ni metástasis.
2. Respuesta parcial muy buena. Reducción mayor a 90%, menor a 100% con metástasis solo a hueso.
3. Respuesta parcial. Reducción entre 50 y 90%, las lesiones metastásicas sin lesiones nuevas y reducción de las lesiones previas.
4. Respuesta mixta. Sin nuevas lesiones, mas del 50% de reducción en cualquier lesión medible (primaria o metastásica) con menos del 50% de reducción en otra lesión.
5. Sin respuesta. Sin lesiones nuevas, menos del 50% de reducción pero menos de 25% de crecimiento en cualquier lesión previa.
6. Enfermedad progresiva. Cualquier lesión nueva.

DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES:

1.VARIABLES INDEPENDIENTES

A) Esquema de quimioterapia.

Consiste en la administración de:

- 1.Ciclofosfamida (150mg-m² día por siete días IV directo),
- 2 Epirrubicina (45mg-m² el día siete IV directo),
- 3 Cisplatino (90mg-m² el día ocho IV diluido en solución de 150ml-m² de manitol al 20% mas 300ml-m² de solución salina a pasar en tres horas).

Este esquema se alternará con:

- 4.Ifosfamida (2gr-m²-día por tres días IV diluidos en 200ml de solución salina a pasar en una hr.),
- 5 Etopósido (100mg-m²-día por tres días IV diluidos en solución salina en relación 1:1.5 a pasar en una hora),
- 6.Carboplatino (400mg-m² el primer día IV, diluidos en solución salina 200ml para pasar en una hora).

Variable cualitativa nominal: si-no.

2.VARIABLES DEPENDIENTES:

A) Respuesta tumoral.

Se refiere a la medición objetiva del tamaño tumoral en dos diámetros antes, durante y después de recibir la quimioterapia en el estudio de tomografía computarizada y la presencia o no de metástasis por los demás estudios de extensión.

Variable cualitativa considerando los siguientes subgrupos:

- 1.- Respuesta completa (RC). Desaparición del 100% de la enfermedad conocida sin metástasis
- 2.- Respuesta parcial muy buena. Reducción de 90 al 100%
- 3.- Respuesta parcial (RP). Reducción del 50-90% del total de la tumoración primaria sin nuevas manifestaciones del tumor en otros sitios.
- 4.- Enfermedad estable (EE). Reducción del 25-50% de la tumoración inicial sin nuevas manifestaciones del tumor en otros sitios.
- 5.- Respuesta mixta (RM). Reducción de mas del 50% de una lesión con incremento menor al 25% de otra.
- 6 - Enfermedad progresiva (EP). Menos del 25% de respuesta tumoral del sitio primario y-o manifestaciones de actividad tumoral en otros sitios (médula ósea, hueso, hígado)

B) Sobrevida.

Se refiere al porcentaje de pacientes vivos (sobrevida global) y pacientes sin evidencia de enfermedad (sobrevida libre de enfermedad) en un periodo de 22 meses a partir de la fecha del diagnóstico que será calculada de acuerdo al cálculo de las curvas de sobrevida actuarial (24).

Variable cuantitativa discreta: número de meses.

C) Toxicidad.

Se refiere a eventos de mielotoxicidad asociados a fiebre presentados entre dos ciclos de quimioterapia de acuerdo a los criterios descritos por Miller (25).

Será medida como variable cuantitativa discreta: número de episodios totales, así como neutrófilos y plaquetas antes y después del tratamiento con quimioterapia.

TAMAÑO DE LA MUESTRA.

Considerando que esperamos una respuesta en la sobrevida global mayor al 40% de la reportada en estudio previo realizado en el mismo Hospital de Pediatría CMN siglo XXI del 27%, el tamaño de la muestra fue determinada en 6 pacientes como mínimo según los criterios de Gohan para un estudio de oncología fase II.

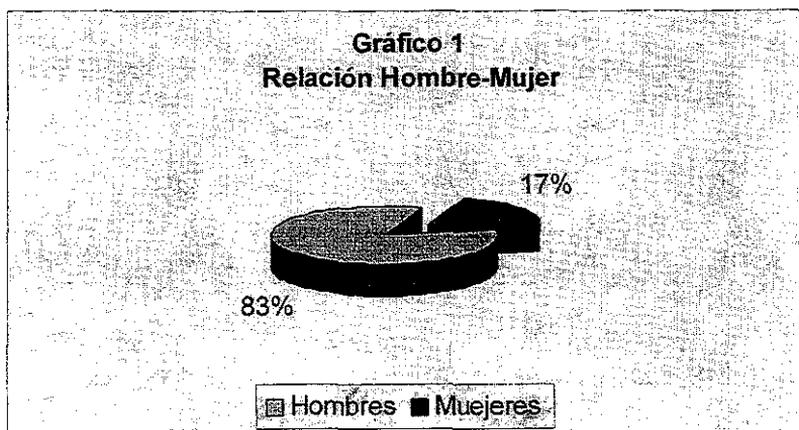
ANÁLISIS ESTADÍSTICO

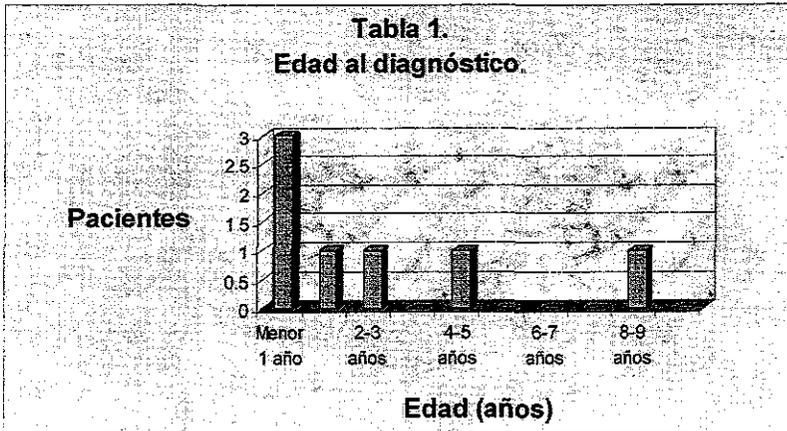
1. Se realizaron porcentajes, promedios y desviación estándar, así como curvas de tendencia de reducción tumoral.
2. Se calcularon curvas de sobrevida actuarial global y libre de enfermedad y se compararon con el control histórico.
3. Se analizaron los episodios de toxicidad hematológica y renal de acuerdo a los criterios de Miller.

RESULTADOS

El presente estudio incluyó a todos los pacientes diagnosticados con neuroblastoma en estadios avanzados (estadios III y IV de Evans) diagnosticados en el Hospital de Pediatría de CMN siglo XXI de marzo de 1999 a marzo del 2001.

Se incluyeron 7 pacientes en el grupo de estudio cuyas edades variaron desde un mes de vida hasta ocho años cuatro meses, con una media de 3.1 años. De éstos, tres pacientes tenían menos de un año al momento del diagnóstico. Seis pacientes son masculinos (83%) y un paciente femenino (17%) con una relación hombre-mujer 6:1. Todos los pacientes se estadificaron como estadio IV por el involucro ya sea en médula ósea o hueso o ambas por lo que aún los pacientes menores de un año se estadificaron como IV y no IV”s” (Gráfico 1 y Tabla 1).



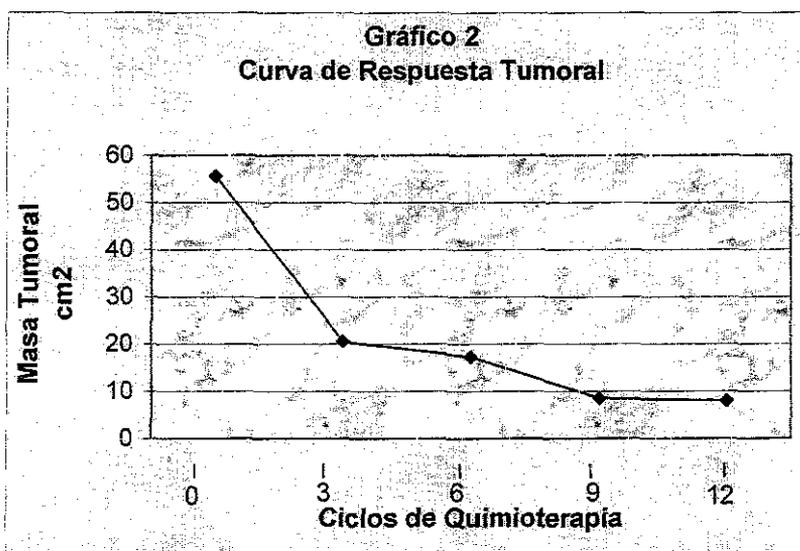


De los pacientes incluidos, ninguno fue estadio III, todos fueron IV, cuatro por hueso positivo, dos por hueso y médula positivos y uno por médula positiva. Tres tenían tumor primario en mediastino y cuatro en suprarrenales y uno se presentó con síndrome de Horner asociado.

Los pacientes según el protocolo recibieron esquemas alternos con ciclofosfamida (150 mg-m²-día por siete días), epirrubicina (45 mg-m²-día el día siete) y cisplatino (90 mg-m²-día el día ocho) alternando con ifosfamida (2 gr-m²-día por tres días), etopósido (100mg-m²-día por tres días) y carboplatino (400mg-m²-día por tres días). Estos medicamentos se aplicaron en las formas diluidas y con los protectores de efectos secundarios tal y como se refiere en material y método.

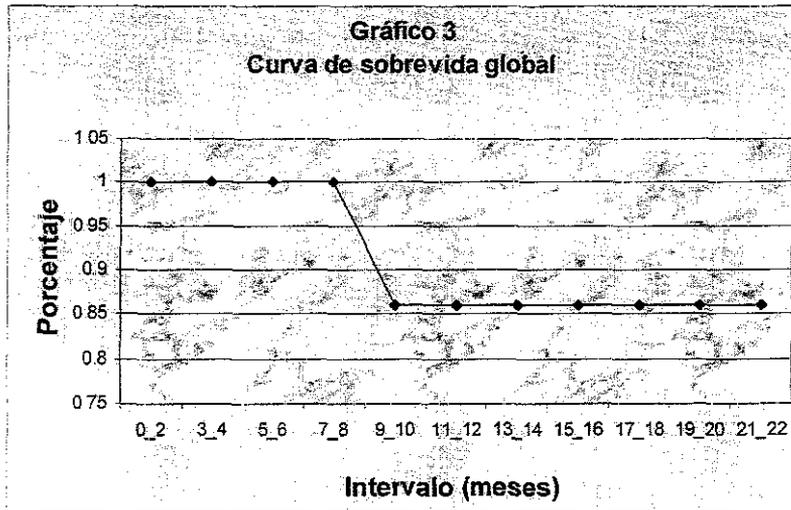
Una vez completado el tiempo el tiempo de seguimiento se realizaron las curvas de respuesta tumoral, de sobrevida global y de sobrevida libre de enfermedad como se planteó inicialmente en los objetivos. Se establecieron las curvas de respuesta tumoral de acuerdo a las mediciones en tomografía del volumen tumoral después de tres, seis, nueve y doce cursos de quimioterapia.

El paciente con mayor seguimiento completó un año ocho meses de seguimiento y el mas reciente completó un año de seguimiento, todos con estudios de control cada tres meses. La respuesta tumoral reportó una medición inicial de 55.65 cm² de masa tumoral en promedio de los siete pacientes y a 12 meses de tratamiento fue de 8 cm² obteniendo la mejor respuesta en los primeros tres ciclos de tratamiento y con respuesta en los siguientes cursos menor pero estable (Gráfico 2).

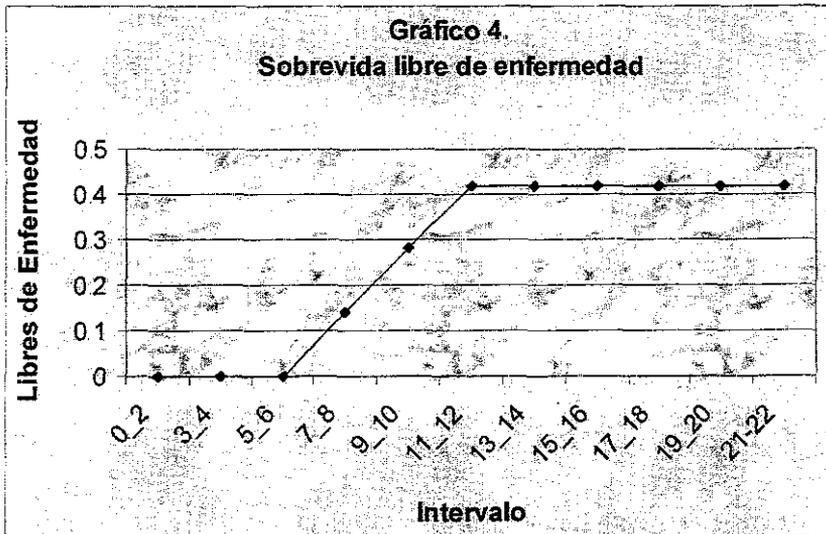


En cuanto a la sobrevida global se reporta una sola defunción a los 12 meses de iniciado el tratamiento de causa desconocida, con enfermedad activa con una masa tumoral al momento de la defunción de 5 cm² y sin que la defunción sea relacionada con el tratamiento por el tiempo ocurrido posterior al último ciclo recibido. La sobrevida global se estableció según las curvas de sobrevida global actuariales un resultado de 86% a 22 meses (Gráfico 3).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



En la sobrevivida libre de enfermedad, calculada también con las tablas de sobrevivida libre de enfermedad actuariales, tres de los siete pacientes en estudio lograron estar libres de enfermedad con un total a los 22 meses de 42% (Gráfico 4).



La toxicidad reportada en el grupo estudiado incluyó 5 internamientos por mielosupresión y fiebre secundario al esquema de quimioterapia que ameritaron manejo con aislamiento, doble esquema antimicrobiano, factor estimulador de colonias y medidas generales, todos con buena respuesta y sin ameritar reducción a las dosis de quimioterapia ni otras complicaciones. Estos internamientos se reportaron en un total de ocho episodios de un total de 74 ciclos de quimioterapia en los siete pacientes registrados.

No se reportaron alteraciones en las pruebas de función renal o hepática que ameritaran cambios en las dosis de quimioterapia, que pusieran en riesgo la vida del paciente o la función del órgano. Tampoco hubo alteraciones en la función miocárdica a lo largo del estudio secundarias al uso de epirrubicina aunque al momento de terminar el estudio ningún paciente había alcanzado las dosis máximas permitidas del medicamento.

Además de los reportes de neutropenia y fiebre se reportó un episodio de bronconeumonía en un paciente no asociado a neutropenia que respondió adecuadamente al manejo con beta-lactámico y un paciente ameritó retiro de catéter permanente por colonización del mismo que no respondió al manejo con antimicrobianos.

DISCUSION

Considerando la curva de respuesta al tratamiento graficada en el Gráfico 2 podemos valorar que el mayor efecto obtenido con este nuevo esquema *experimental se obtiene en los primeros tres cursos de quimioterapia* presentando en la curva de respuesta tumoral un decline importante en este periodo. La respuesta antitumoral a los seis, nueve y doce cursos es menor pero todavía se presenta. Esto puede deberse entre otras causas a mecanismos de resistencia tumoral a quimioterapia

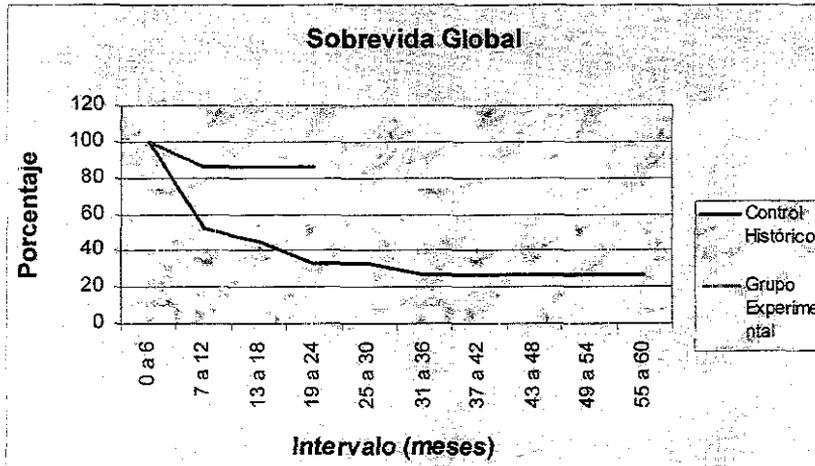
De acuerdo a las definiciones de Respuesta completa (desaparición del 100% de la enfermedad), Respuesta parcial (reducción del 50-99%), Enfermedad estable (reducción del 25-50%) y Enfermedad progresiva (reducción menor a 25%); se obtuvo una Respuesta completa en 42%, una Respuesta parcial en 42%, Enfermedad estable en 14% y Enfermedad progresiva en 0% a 12 cursos de quimioterapia.

Esto implica mejoría con respecto a resultados obtenidos previamente, sin embargo, una enfermedad estable a un año de tratamiento implica una mala respuesta con resistencia a todos los medicamentos empleados y con seguramente una recaída a plazo no determinado.

En comparación con el control histórico reportado en el mismo Hospital de Pediatría CMN siglo XXI en un estudio previo realizado un año previo a éste, con pacientes diagnosticados con neuroblastoma en estadios avanzados los cuales tuvieron un seguimiento de 5 años podemos hacer las siguientes comparaciones como se establece en los objetivos previamente planteados.

Comparando la sobrevida global tenemos que en el estudio histórico la sobrevida global a cinco años fue de 27% en los pacientes con estadio

avanzado (III y IV) comparado con una sobrevida del 86% con el esquema de quimioterapia experimental establecido en este estudio.



Aunque es conveniente no comparar la sobrevida global de 27% del control histórico con la global de este estudio reportada en 86% debido a un seguimiento mucho menor (22 meses vs. 60 meses) considerando que los pacientes que no han logrado remisión completa en este periodo de 22 meses muy probablemente fallecerán en tiempo no definido debido a progresión tumoral, también es importante hacer notar que en los pacientes control (grupo histórico), la curva de sobrevida muestra la mortalidad mas importante en los primero 24 meses.

Posterior a los 24 meses se observa una meseta donde de los 24 a los 60 meses solo ocurrió una defunción más como se muestra en la siguiente gráfica donde podemos apreciar que a 22 meses en el control tenemos una

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

sobrevida global de 33% contra la sobrevida comentada de 86% en el mismo periodo en nuestro grupo de estudio.

Aún considerando que los pacientes que no lograron una remisión completa de la enfermedad pudieran fallecer en el plazo de cinco años, la sobrevida libre de enfermedad reportada en 42% en nuestro estudio supera la sobrevida global de 27% del estudio previo y al no tener enfermedad activa se espera continúen vivos en el lapso de cinco años.

Finalmente se puede decir que la toxicidad presentada con el esquema de quimioterapia propuesto no es mayor que con los otros, ningún efecto adversos ameritó la suspensión de tratamiento, puso en riesgo la vida del paciente o provocó daño crónico o irreversible en algún órgano o sistema, los episodios de neutropenia y fiebre fueron similares a los presentados en el control histórico.

CONCLUSIONES

El esquema propuesto con ciclos alternos de quimioterapia con ciclofosfamida, epirrubicina y cisplatino más ifosfamida, etopósido y carboplatino es efectivo mostrando una respuesta tumoral adecuada, una sobrevida global mucho mayor y una sobrevida libre de enfermedad mejor que en el estudio control sin incrementar la toxicidad esperada, con una sola defunción reportada en 22 meses de seguimiento no asociada a complicación de la quimioterapia.

Se requiere de un mayor seguimiento de estos pacientes para establecer una comparación final entre los dos grupos de estudio, sin embargo, en base a las comparaciones antes descritas podemos esperar una respuesta en la sobrevida global y libre de enfermedad mejor por lo que recomendamos este esquema como tratamiento de primer línea para los pacientes con neuroblastoma en estadios avanzados.

Aún considerando que los pacientes no lograron una respuesta del 100% y esta situación finalmente puede llevarlos a recaídas y una defunción se logró una sobrevida mayor con una calidad de vida adecuada al no incrementar la toxicidad. Consideramos que el presente estudio justifica continuar un estudio fase III de oncología cuyo valor estadístico es mejor

REFERENCIAS

1. Young JL, Ries LG, Silverberg E. Cancer incidence, survival and mortality for children under 15 years of age. *Cancer* 1986;58:598-602.
2. Miller RW, Young JL, Novakavik B. Childhood cancer. *Cancer* 1995;75:395.
3. Gurney JG, Severson RK, Davis S. Incidence of cancer in children in the United States. *Cancer* 1995;75:2186.
4. Fajardo GA, Mejia AM, Juárez SO, Rendón EM, Martínez MCG. El cáncer, un problema de salud que incrementa en el niño. Un reto para conocer su epidemiología en niños mexicanos. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2001;58:721-742.
5. Voute PA, In Sutow WW, Fernbach DJ, Vierr DJ. Neuroblastoma. *Clinical Pediatric Oncology* 1984;2:559.
6. Allen RW, Ogden B. Fetal hydantoin syndrome and neuroblastoma. *JAMA* 1980;244:1464.
7. Kinney H, Faix R. The fetal-alcohol syndrome and neuroblastoma. *Pediatrics* 1980;66:130.
8. Kushner BH, Gilbert F, Helson L. Familial neuroblastoma. *Cancer* 1986;57:1887.
9. Hayes FA, Green A, Rao BN. Clinical manifestations of neuroblastoma. *Cancer* 1989;63:1211.

10. Sawada T, Kidowaki T. Neuroblastoma mass screen for early detection and prognosis. *Cancer* 1988;62:2451.
11. Qwin J, Altman AJ. The multiple manifestations of neuroblastoma. *Am J Pediatr Hematol Oncol.* 1979;1:201.
12. Kaplan S, Halbrook C, Crist W. Vasoactive intestinal peptide secreting tumors of childhood. *Am J Dis Child* 1980;134:21.
13. Brodeur GM, Seeger RC, Barret A. International criteria for diagnosis, staging and response to treatment in patients with neuroblastoma. *J Clin Oncol* 1988;6:1874.
14. Evans AE, Dangio DJ, Randolph JA. A proposed staging for children with neuroblastoma. *Cancer* 1971;27:374.
15. Matthay K, Harland N, Sather R. Excellent outcome of stage II neuroblastoma. *J Clin Oncol* 1989;7:236-44.
16. Rubie H, Hartman O, Giron A. Nonmetastatic thoracic neuroblastoma: A review of 40 cases. *Med Ped Oncol* 1991;19:253-7.
17. Thurman WG, Fernbach DJ. Ciclofosfamide therapy in childhood neuroblastoma. *N Engl J Med* 1964;270:1336.
18. Nitschke R, Starling K, Kamp D. Cisplatinum in childhood malignancies. *Am Soc Clin Oncol* 1976;17:310.
19. Ragab AH. Adryamicin in the treatment of childhood solid tumors. *Cancer* 1975;36:1567.
20. Kellie SJ, De Kraker J, Cilleyman JS, Bowman A. Ifosfamide in previously untreated disseminated neuroblastoma: Results of study of the European Neuroblastoma Study. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988;24:903.

21. Casteberry RP, Cantor AB, Green AA. A phase II investigational window using carboplatin, ifosfamide and epirubicin in children with untreated disseminated neuroblastoma. *J Clin Oncol* 1994;12:1616.
22. Alvarado CS, Kretschmer MD, Joshi VV, Toledano S. Chemotherapy for patient with recurrent or refractory neuroblastoma: A POG phase II study. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997;19:62-70.
23. Dawson-Saunders B, Trapp R. Methods for analyzing survival data. Basic and Clinical biostatistics. Connecticut, Appleton and Lange 1994.
24. Miller AB, Hoogstranem B, Staquet M. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981;47:207.