



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE
MÉXICO**

HOSPITAL DE PEDIATRÍA CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

**RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON EL ESQUEMA DE QUIMIOTERAPIA
NEOADYUVANTE CON IFOSFAMIDA CARBOPLATINO Y ETOPÒSIDO EN
PACIENTES PEDIÀTRICOS CON TUMORES DE ALTO RIESGO DEL
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN EL HOSPITAL DE PEDIATRÍA DEL
CMNSXXI**

T E S I S

PARA OBTENER EL DIPLOMA COMO ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA
MÉDICA

**PRESENTA
DRA. MERCEDES ROLDÁN FIERRO
RESIDENTE DE 4TO AÑO**

**DR. ENRIQUE LÓPEZ AGUILAR
TUTOR DE TESIS**

**DRA. ANA CAROLINA SEPÚLVEDA VILDÓSOLA
ASESOR METODOLÓGICO**

MÉXICO, D. F.

2006

**HOSPITAL DE PEDIATRÍA CENTRO MEDICO NACIONAL
SIGLO XXI**



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.

JURADO

Dr. Héctor Jaime González Cabello

Dra. Irina E. Juárez Muñoz

Dra. Rocío Cárdenas Navarrete

Dr. Volkmar Wanzke del Angel

- 1. ANTECEDENTES**
- 2. JUSTIFICACIÓN**
- 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**
- 4. HIPÓTESIS**
- 5. OBJETIVO**
- 6. PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS**
- 7. RESULTADOS**
- 8. CONCLUSIONES**
- 9. BIBLIOGRAFIA**
- 10. ANEXO**

RESUMEN

RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON EL ESQUEMA DE QUIMIOTERAPIA NEOADYVANTE CON IFOSFAMIDA CARBOPLATINO Y ETOPÓSIDO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON TUMORES DE ALTO RIESGO DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN EL HOSPITAL DE PEDIATRÍA DEL CMNSXXI

Antecedentes. Los tumores de SNC son la neoplasia sólida más frecuente en la edad pediátrica, con aproximadamente 65 casos por millón en niños menores de 15 años, ocupando el 20% de todas las neoplasias de la niñez. Los astrocitomas de alto grado y los meduloblastomas de alto riesgo son tumores de mal pronóstico en pediatría, con una necesidad de investigación de mejores esquemas de tratamiento.

Objetivo. Conocer la respuesta obtenida con el esquema de quimioterapia neoadyuvante con ICE utilizado en el HPCMNSXXI en los tumores malignos más frecuentes del SNC.

Diseño. Cohorte descriptiva, retrolectiva

Material y Métodos. Se revisaron todos los expedientes de los pacientes atendidos en el servicio de Oncología del Hospital de Pediatría CMNSXXI del IMSS del 1ero de enero de 1995 al 1ero de enero de 2000, con diagnóstico establecido dentro de la misma unidad, incluyendo a los astrocitomas de alto grado, meduloblastomas de alto riesgo y tumores irresecables al diagnóstico, obteniéndose los datos: Edad al momento del diagnóstico, sexo, fecha de diagnóstico, fecha de recaída, seguimiento en meses, toxicidad hematológica, tamaño tumoral, fecha de defunción, fecha de última cita.

Análisis estadístico. Frecuencias simples, porcentajes. Curvas de sobrevida.

Resultados. En el grupo de astrocitoma se incluyeron a 15 hombres y 10 mujeres, con una media de edad de 9.5 años, de los cuales, 5 tenían diagnóstico histopatológico de glioblastoma multiforme y 20 de astrocitoma anaplásico, la localización fue supratentorial en 13, e infratentorial en 12. El porcentaje de reducción global tumoral posterior al tratamiento fue de 61%. La sobrevida global a 5 años fue del 68% y la sobrevida libre de enfermedad fue de 56%.

En el grupo de los meduloblastomas de alto riesgo se incluyeron a 32 pacientes, 21 hombres y 11 mujeres, una media de edad de 4.6 años, 13 pacientes con estirpe clásica, 14 con tumor desmoplásico y 5 con anaplásico. La localización en los 32 pacientes fue infratentorial en fosa posterior. Se encontró una reducción global del 91% posterior al tratamiento. Se halló una sobrevida global a 5 años del 75% y una sobrevida libre de enfermedad del 65%.

En el grupo de tumores irresecables se incluyeron 5 pacientes, 1 mujer y 4 hombres, con un rango de edad de 1 a 13 años. Un paciente con diagnóstico de ependimoma y 4 con meduloblastoma de alto riesgo. Se encontró una reducción global tumoral del 67%, una sobrevida global del 66.6% y una sobrevida libre de enfermedad del 60%.

Se presentó toxicidad hematológica en el 40% de los ciclos de quimioterapia aplicados, sin muertes asociadas.

Conclusiones. La respuesta observada en los pacientes tratados con el esquema de ICE más radioterapia con 54-56Gy la apoya como una nueva y buena opción terapéutica en los tumores de alto riesgo de SNC, ya que se mantiene una sobrevida global mejor a la reportada con otros tratamientos, así como en la sobrevida libre de enfermedad, con menor toxicidad y mayor porcentaje de pacientes con reducción tumoral.

Palabras clave. Quimioterapia neoadyuvante, meduloblastoma alto riesgo, astrocitoma de alto grado, tumor irresecable, sobrevida.

ANTECEDENTES

Los tumores de SNC constituyen un grupo de tumores de histología heterogénea y de comportamiento biológico variable, pero con mal pronóstico en muchos de los casos, siendo el tipo de neoplasia sólida más frecuente en la edad pediátrica, con aproximadamente 65 casos por millón en niños menores de 15 años, ocupando el 20% de todas las neoplasias de la niñez (1).

Los tipos principales de cáncer tratados en la ciudad de México en los hospitales del IMSS de 1996 al 2001 fueron las leucemias en un 46.1%, tumores del sistema nervioso central (SNC) en 11.6%, y los linfomas en 11.4%, los cuales estuvieron en relación con las frecuencias reportadas internacionalmente en países en desarrollo, demostrándose en el estudio de Juárez y cols (2). En Estados Unidos la incidencia es de 23 casos por millón de habitantes por año.

En México, en el estudio realizado por López y col se analizaron todos los casos nuevos de tumores del SNC durante el periodo comprendido de enero del 2000 al 31 de diciembre del 2004, en donde se incluyeron los principales hospitales de concentración del país, incluyendo Sinaloa, Chiapas, Yucatán, Oaxaca, Nuevo León, D.F y Guadalajara.

El total de casos reportados durante el periodo de estudio fue de 955, de los cuales 515 fueron del sexo masculino y 440 del sexo femenino con una relación masculino: femenino de 1.1:1. El rango de edad varió desde un mes hasta 17 años con una media de 7.6 años. Por grupo de edad el mayor número de casos se reportó en las edades de 4 a 8 años. La localización más frecuente fue la infratentorial, seguidos por los supratentoriales y en tercer lugar los de localización en tallo cerebral.

En cuanto al tipo histológico, el principal fue el de los astrocitomas con un total de 487 casos (48.7%), seguido por los meduloblastomas con 266 casos (26.7%) y en tercer lugar el ependimoma con 74 casos (7.5%). Se observó la mayor incidencia en el área metropolitana dado que es en donde se encuentran los mayores centros de referencia.

En cuanto a los casos nuevos registrados por año, en el año 2000 se ingresaron 129 casos, 201 casos en el año 2001, en el 2002 fueron 209 casos, en el 2003 se registraron 184 casos y en el 2004 fueron 272 casos los registrados. Como se puede apreciar, los casos nuevos registrados por año oscilan en alrededor de 200.

En cuanto al tipo de tratamiento 874 casos (87%) recibieron los tres tipos de tratamiento (Cirugía, Quimioterapia y Radioterapia) (3).

El reconocimiento de algunos factores pronósticos, fundamentalmente histológicos y clínicos, ha permitido que algunos tumores del SNC sean considerados de alto riesgo como:

1. Astrocitomas supratentoriales de alto grado (astrocitoma anaplásico y glioblastoma multiforme).
2. Tumores neuroectodérmicos primitivos (TNEP) y meduloblastomas con restos tumorales >1,5cm² recidivados o con diseminación metastásica por el neuroeje o extraneural (estadio de Chang T3b-T4 y M1-4).
3. Ependimomas anaplásicos.
4. Recidivas de tumor de origen germinal.
5. Gliomas difusos de tallo.
6. Niños de menor edad (<3-4 años).

El otro grupo de alto riesgo lo constituyen los niños menores de 3 años, en los que concurren las siguientes circunstancias:

- 1) El retraso en el diagnóstico, que conlleva un diagnóstico en fases más avanzadas de la enfermedad.
- 2) Las limitaciones terapéuticas en este grupo de edad, fundamentalmente derivadas por las secuelas neurocognitivas irreversibles secundarias a la radioterapia. Este hecho limita el empleo de un recurso terapéutico fundamental en la prevención de las recaídas y en la consolidación de resecciones parciales en algunos tumores.
- 3) El desarrollo y mejor conocimiento de la biología molecular, han llevado a la conclusión de la presencia en estos pacientes de un número mayor de aberraciones cromosómicas que le confieren un comportamiento tumoral más agresivo. (4)

La incorporación de la quimioterapia y la radioterapia adyuvante en los grupos de alto riesgo no ha determinado una mejoría importante, a diferencia de lo que ocurre en otras neoplasias infantiles, siendo la cirugía la piedra angular en el tratamiento, ya que, una mayor resección quirúrgica del tumor, conlleva a una mejor expectativa de vida.

La radioterapia (RT) anteriormente era el único tratamiento utilizado posterior a la resección quirúrgica. Dentro de sus complicaciones, una de las más temidas, aunque rara, es la necrosis cerebral postirradiación, ocurriendo ésta entre 6 a 24 meses posterior al tratamiento.(6)

La quimioterapia está jugando un mayor papel en el tratamiento tanto de la enfermedad recurrente como en la de reciente diagnóstico.

Con respecto a la quimioterapia preirradiación o neoadyuvante, es aquella utilizada para conseguir que un tumor por su tamaño o su extensión, no es quirúrgico al diagnóstico; y es también la que se utiliza en pacientes que aunque son candidatos a cirugía inicialmente pueden beneficiarse de un tratamiento previo con objetivo de aumentar la supervivencia, aumentar el número de pacientes con tratamiento conservador, así como para conocer la sensibilidad del tumor a la quimioterapia, siendo que la quimioterapia preirradiación resulta en menor mielosupresión, permitiendo mayor intensidad en el tratamiento.(7) La quimioterapia adyuvante es aquella que se utiliza después de que un tumor primario fue controlado localmente ya sea por cirugía o radioterapia sin evidencia de enfermedad residual.

Los medicamentos quimioterapéuticos, tienen distintos sitios de acción en el ciclo celular, y se resumen en:

- 1) Modificación de la biosíntesis de ácidos nucleicos
- 2) Modificación de la función del DNA
- 3) Inhibición de la síntesis de proteínas
- 4) Inhibición de la mitosis
- 5) Manipulación del equilibrio hormonal

La revisión actual atañe al uso combinado de la quimioterapia con ifosfamida, carboplatino y etopósido, los cuales se clasifican:

Agentes alquilantes: Ligan una sustancia alquilo al DNA, inhibiendo su síntesis, el constituyente guanina del DNA. Ejemplos: busulfán, clorambucil, ciclofosfamida, melfalán, mecloroetamina, tiotepa.

En este grupo se incluyen las nitrosureas, las cuales también alquilan las regiones de DNA y RNA donde se encuentran las bases citosina: producen una prolongación desacostumbrada del ciclo celular que se frena en G². Los agentes incluidos son: la carmustina (BCNU, B'CNU), lomustina (CCNU, CEENU), cisplatino (CDDP). (1)

Carboplatino: Presenta propiedades antitumorales y bioquímicas similares al cisplatino, pero con mejor tolerancia y efectividad terapéutica. Su vía principal de eliminación es la renal. Sus reacciones adversas incluyen náusea, vómito, ototoxicidad, neuropatías periféricas, alteraciones del gusto, alopecia, fiebre, mielosupresión. . Es teratogénico.

Ifosfamida: Las principales diferencias farmacocinéticas con la ciclofosfamida incluyen mayor actividad antitumoral del principal metabolito de la ifosfamida, la 4-hidroxi-

ifosfamida, la cual tiene una tasa de activación lenta dando una persistencia activa mayor en plasma. Su efecto citotóxico, la alquilación de los centros nucleofílicos celulares reside en su anillo oxazafosforínico activado. Se debe acompañar siempre de un uroprotector (mesna). Dentro de las reacciones secundarias hay, náusea, vómito, alopecia, mielosupresión, alteraciones temporales en la función renal, la cual si no es detectada a tiempo puede desarrollar manifestaciones de síndrome de Fanconi en niños. Es teratogénico.(6)

Alcaloides vegetales: Conocidos como inhibidores mitóticos, ya que se unen a la proteína tubulina e interfieren con la polimerización y ensamblado de los microtúbulos. Se dividen en: Alcaloides de la vinca (vincristina, vinblastina, vindesina); y podofilotoxinas (etopósido, tenipósido). (6)

Etopósido: Su acción predominante es la inhibición en la síntesis de DNA, tiene su mayor efecto sobre la fase G del ciclo celular; a alta concentración se observa lisis de las células en mitosis; y a baja concentración inhibe a las células para que pasen a la profase. Mantiene concentraciones del 10% en SNC. Dentro de su toxicidad se reporta náusea, vómito, anorexia y diarrea, alopecia irreversible en el 50% de los pacientes. Tiene un sinergismo potencial al usarse concomitantemente con carboplatino e ifosfamida (6).

La proteína relacionada a multirresistencia (MRP) y las metalotioneinas son mecanismos relacionados con la resistencia del carboplatino, ifosfamida y etopósido en el manejo de los astrocitomas anaplásicos y meduloblastomas.(7)

Con respecto a los ensayos de fase II en tumores de SNC en niños se ha concluido que:

1. El tipo histológico es de mayor importancia para la quimiosensibilidad y su corolario, buenas tasas de respuesta en los germinomas y meduloblastomas, y poca respuesta en los tumores de alto grado y en gliomas del tallo.
2. Mejor respuesta a la quimioterapia en pacientes de reciente diagnóstico que en los de recaída.
3. Los derivados de platinos y los agentes alquilantes ofrecen las mejores tasas de respuesta.
4. La respuesta puede observarse después de varios meses en los gliomas de bajo grado, en donde la radioterapia puede diferirse y obviarse cuando la enfermedad se estabiliza.
5. Se han obtenido resultados alentadores con terapias prolongadas a dosis bajas, lo que garantizará la cooperación de grupos mayores de estudio (7,8,9)

Otra modalidad terapéutica empleada es la de altas dosis de quimioterapia (ADQ) con trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogos, aunque actualmente los resultados de los distintos grupos de tratamiento no son completamente satisfactorios, dado que son difíciles de interpretar por la heterogeneidad de los tumores tratados y por la utilización de diferentes regímenes de acondicionamiento. (10)

Dentro de la experiencia acumulada con el tratamiento con ADQ, los gliomas de alto grado supratentoriales (AA), y el glioblastoma multiforme, tras la cirugía y con regímenes de acondicionamiento muy agresivos (CCNU, tiotepa y etopósido), asociado a radioterapia, las tasas de supervivencia oscilan entre el 29% y 46%, a costa de tasas de mortalidad tóxica muy altas. En 1995, Finlay y cols publicaron su experiencia tratando a 45 niños con gliomas de alto grado supratentoriales recidivados que fueron acondicionados con tiotepa y etopósido, constatándose una supervivencia libre de enfermedad del 28% a los 5 años. Así, se concluyó que este tratamiento podría constituir una alternativa terapéutica en niños con gliomas de alto grado supratentoriales (AA y GBM) (5).

En los estudios realizados para meduloblastoma o tumor neuroectodérmico primitivo (TNEP) de fosa posterior, la sobrevida actual en pacientes de riesgo estándar oscila en menor del 50% a los 5 años, lo cual ha impulsado el uso de quimioterapia adyuvante y neoadyuvante

Los resultados de un metaanálisis en los gliomas de alto grado justifican el uso de quimioterapia adyuvante, encontrando en un estudio comparativo de temozolamida más radioterapia (RT) contra RT sola, una mejoría del 30% en la sobrevida. En el Metaanálisis del Glioma (GMT) realizado recientemente, se realizó una revisión sistemática de >3000 pacientes en tratamiento con quimioterapia basada en nitrosureas, mostrándose un incremento considerable de la sobrevida ($p < 0.0001$) y un descenso de 15% relativo al riesgo de muerte, equivalente a un 6% de sobrevida total al año. (11)

Kovnar y cols. en 1990, administraron quimioterapia preirradiación con cisplatino y etopósido en 11 niños con meduloblastoma residual postquirúrgico, reportando una reducción tumoral mayor al 50% en 10 de los 11 niños, con un período libre de enfermedad entre 8 y 48 meses, con una proporción de progresión libre de enfermedad a 24 meses de 0.76. (12)

En el 2001, Wael, en 21 pacientes, entre 5 y 16 años aplicó quimioterapia preirradiación con cisplatino, vincristina, procarbazona y prednisona, encontrando en 5 respuesta completa, 10 con respuesta parcial, y estabilización de la enfermedad en 6,

durante un seguimiento de 32 meses el periodo libre de enfermedad a 3 años fue de 66.7% y la sobrevida total de 69%. (13).

En el estudio de Jakacki y cols. realizado de 1993 a 1997, evaluando quimioterapia preirradiación y un esquema de 1800 cGy de radioterapia (RT) se incluyeron 7 niños entre 18 y 72 meses, que recibieron 4 meses de quimioterapia con cisplatino alterno con carboplatino, ciclofosfamida y etopósido, así como vincristina semanal, empezando radioterapia 4 semanas después del último curso de quimioterapia, mostrando durante el seguimiento en 8.9 años no progresión de la enfermedad durante la quimioterapia, en 2 pacientes hubo recaída en frontal a los 32 y 36 meses, continuando vivos 7.1 y 3.6 años después. El período libre de progresión de la enfermedad a 5 años fue de $57\pm 19\%$, con una sobrevida total a 5 años de $86\pm 13\%$. 4 de los 6 sobrevivientes tuvieron déficits endocrinos, 1 con hipotiroidismo, déficit de hormona de crecimiento en 3, y todos requirieron educación especializada. (14).

En el estudio de Harstell y cols de 1997, se aplicó quimioterapia preirradiación con carboplatino o cisplatino y etopósido, más ciclofosfamida y vincristina, a 53 pacientes con meduloblastoma, de 1984 a 1993, con administración de radioterapia en 30 pacientes. Encontraron una sobrevida libre de enfermedad de 60% a 5 años y una sobrevida global del 37%, encontrándose progresión tumoral en 17 pacientes. (15)

En el reporte de quimioterapia neoadyuvante comparado con radioterapia inmediata postquirúrgica (terapia estándar) de la Sociedad Pediátrica de Hematología y Oncología de Alemania, se aplicó quimioterapia preirradiación con ifosfamida, etopósido, dosis altas de metotrexate intravenoso, cisplatino y citarabina a 72 pacientes, y se administró radioterapia y quimioterapia posterior con cisplatino, carmustina y vincristina, recibiendo todos radiación a neuroeje con 35.2 Gy. Se encontró una sobrevida libre de enfermedad a 3 años de 62%, en el grupo 1 el tratamiento se retrasó 11.5 días por mielosupresión. (16)

El reporte final del estudio de meduloblastoma metastático (M2-3) tratados por la Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica y el Grupo de Estudio del Cáncer en el Niño del Reino Unido (SIOP/UKCCSG), incluyó a 68 pacientes, tratados con vincristina, etopósido, carboplatino y ciclofosfamida, siguiendo RT en 61 de ellos. Durante el seguimiento de 7.2 años, las tasas de sobrevida a 3 y 5 años fueron del 50% y 43.9%, los períodos libres de enfermedad fueron de 39.7% y 34.7% respectivamente. (17)

En el estudio de Chamberlain en el 2001, se corroboró la toxicidad y actividad del etopósido via oral en el manejo de niños con ependimoma intracraneal recurrente no

diseminado. Se incluyeron a 12 niños, con tumor refractario a cirugía, radioterapia y quimioterapia (carboplatino o procarbazona, lomustina y vincristina), a los cuales se administró etopósido, sin muertes relacionadas al esquema. En 6 niños (50%) se demostró respuesta radiológica (2 con respuesta parcial) , con estabilización de la enfermedad en 4, con una duración media de de 7 meses, y una sobrevida de 10 meses, con rango de 6 a 16 meses, con lo que se concluyó una aparente actividad de este tratamiento.(18)

En 1978, con la introducción de radioterapia (RT), para el manejo de los gliomas de alto grado, mejorò la sobrevida de 14 a 40 semanas. Subsecuentemente, la quimioterapia se ha utilizado durante y antes la RT, existiendo aún pocos estudios sobre el manejo de estos tumores con quimioterapia preirradiación o neoadyuvante. La carmustina (BCNU) ha sido utilizada ampliamente, combinándose con cisplatino. También se ha demostrado sinergia entre cisplatino y etopósido(19).

Dentro de los estudios establecidos para el manejo de la quimioterapia postquirúrgica y la ventaja de poder retrasar la terapia con radiación en los niños menores de 3 años, en un estudio por Daffner y cols., se incluyeron a niños menores de 36 meses , tratados postquirúrgicamente con ciclos alternos cada 28 días de ciclofosfamida más vincristina, seguidos de cisplatino y etopósido, repitiéndose esta secuencia hasta la progresión de la enfermedad o por 2 años en 132 niños menores a 24. Después ,recibieron radioterapia. Se observó respuesta completa o parcial en 39% de los 102 pacientes después de los 2 primeros ciclos de ciclofosfamida y vincristina. Las tasas de respuesta más alta fueron entre pacientes con meduloblastoma, gliomas malignos o ependimomas ,los pacientes con TNEP tuvieron pobre respuesta. El período de libre de enfermedad fue del 41% al año en los niños entre los 24 a 36 meses al diagnóstico, y de 39% a los 2 años en los de 24 meses, y pudo apreciarse que la quimioterapia postquirúrgica era efectiva, permitiendo el retraso en la aplicación de radiación. (19)

En el estudio de fase I de Vincent y cols. en 1998, se administró quimioterapia preirradiación con BCNU, cisplatino, etopósido y radioterapia en 16 pacientes menores de 18 años, 5 con astrocitoma anaplásico y 11 con glioblastoma, encontrándose como efectos adversos leucopenia, trombocitopenia, anorexia, náusea, emesis, alopecia y ototoxicidad, sobreviviendo finalmente 4 pacientes de astrocitoma, mostrando una sobrevida a un año de 69%, por lo que pudo concluirse que las dosis bajas de etopósido radiosensibilizan al tumor .(20)

En el estudio de Ziegler y cols. se verificò la eficacia del régimen VETOPEC: vincristina y etopòsido, con dosis acumulativas de ciclofosfamida, en pacientes con

tumores con recurrencia, recaída o de alto riesgo. Estos pacientes requirieron rescate con injerto de células de médula ósea (ADQ). Se trataron a 71 pacientes con este protocolo. 54 tuvieron respuesta valorable, 17 con respuesta completa, y 20 con respuesta parcial, con una respuesta total del 69%, distribuidos en 83% (19/23) en meduloblastomas, 56% (5/9) en TNEP, 55% (6/11) para astrocitomas grado 3 y 4, y de 80% (6/8) para ependimomas. Durante el seguimiento a 36 meses, la sobrevida total de la cohorte fue de 32%, con período libre de enfermedad de 13%, sin muertes relacionadas a toxicidad. (21)

Respecto a estudios de fase II con estos agentes, se ha demostrado la eficacia del régimen de quimioterapia pre-irradiación con quimioterapia neoadyuvante con ifosfamida, carboplatino y etoposido en astrocitomas de alto grado. en niños en 2 estudios realizados en el Hospital de Pediatría del CMNSXXI por López y cols.

El primero de 1994 a 1999, en donde se evaluó el tratamiento en 10 pacientes entre 4 y 14 años, 6 con tumores supratentoriales, 2 infratentoriales y 2 en tallo cerebral; de acuerdo a la histología 7 tuvieron astrocitoma anaplásico y 3 glioblastoma multiforme. Resultó respuesta parcial en el 60%, 30% con respuesta total después de 2 ciclos, y 60% con respuesta completa después de 4 cursos, con buena respuesta en tumores infra y supratentoriales. La sobrevida libre de enfermedad a 53 meses fue del 70%, falleciendo 3 pacientes por progresión tumoral. No hubo recaídas en los 7 pacientes restantes, concluyéndose que la quimioterapia postquirúrgica con ICE reduce el tamaño tumoral, e incrementa la tasa de sobrevida con mínima toxicidad.(22,23)

JUSTIFICACIÓN

Dada la alta prevalencia y mortalidad en el grupo de tumores de sistema nervioso central, sobre todo en el grupo de los meduloblastomas de alto riesgo, astrocitomas de alto grado y tumores irreseccables al diagnóstico, los cuales continúan con pobres respuestas y tasas de supervivencia a los tratamientos aplicados a través de los años, se ha establecido la necesidad de mejores esquemas para tratar de mejorar la supervivencia global y libre de enfermedad, así como la calidad de vida respecto a menor toxicidad en general.

En el servicio de Oncología del Hospital de Pediatría del CMNSXXI se inició el tratamiento de los pacientes de este tipo de tumores con el esquema de quimioterapia a base de ifosfamida, carboplatino y etopósido (ICE) a principios de la década de los 90s, habiéndose utilizado cada uno de estos medicamentos por separado o en combinación con otros en varios estudios de fase II con diferentes tasas de respuesta, pero sin combinarse estos tres únicamente en un esquema, observándose a través de los años una buena respuesta al mismo, con menor toxicidad, constituyendo una nueva y buena opción de tratamiento en este tipo de pacientes al comparar la supervivencia global y libre de enfermedad con otras series reportadas de la literatura internacional, y siendo un esquema que está utilizándose en los últimos 2 años en otros países de primer mundo bajo la orientación del servicio de nuestro hospital.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la respuesta obtenida, medida a través de la supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad, y reducción tumoral, con el empleo de un esquema de manera neoadyuvante con tres drogas (Ifosfamida, carboplatino y etopósido, ICE) para el tratamiento de los tumores malignos más frecuentes de alto riesgo del SNC en el servicio de Oncología Pediátrica del HPCMNSXXI ?

HIPÓTESIS

1. La sobrevida global y libre de enfermedad encontrada en el grupo de pacientes con astrocitomas de alto grado, meduloblastomas de alto riesgo y tumores irresecables al diagnóstico manejados con el esquema de quimioterapia neoadyuvante con ICE es 20% más que la reportada en forma global en otros estudios internacionales.

OBJETIVO

Se indagó la respuesta obtenida con el esquema de quimioterapia neoadyuvante con ICE, medida a través de la determinación de la sobrevida global y libre de enfermedad, en los pacientes con meduloblastoma de alto riesgo, astrocitomas de alto grado y tumores irresecables al diagnóstico, tratados en el servicio de Oncología del HPCMNSXXI.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Se determinó la presencia y grado de toxicidad hematológica encontrada durante la aplicación de la quimioterapia con ICE en los pacientes con meduloblastoma de alto riesgo, astrocitomas de alto grado y tumores irresecables al diagnóstico.
2. Se cuantificó la reducción tumoral encontrada durante la aplicación de la quimioterapia con ICE en los pacientes con meduloblastoma de alto riesgo, astrocitomas de alto grado y tumores irresecables al diagnóstico.

PACIENTES , MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisaron todos los expedientes de pacientes atendidos en el servicio de Oncología del Hospital de Pediatría CMN SXXI del IMSS, que es un centro de atención de tercer nivel , con casos referidos de hospitales de otros estados de la república y del DF, con el diagnóstico establecido dentro de la misma unidad de tumores malignos del sistema nervioso central, incluyendo a los astrocitomas de alto grado , meduloblastoma de alto riesgo y tumores irresecables al diagnóstico, del 1ero de enero de 1995 al 1ero de enero de 2000.

Se recolectaron del expediente clinico de todos los pacientes los siguientes datos: edad al momento del diagnostico, sexo, sitio de tumoracion, volumen tumoral basal y posterior a 4 ciclos de quimioterapia y radioterapia, grado de malignidad mediante de estudio histopatologico, fecha de diagnóstico, fecha de recaída, fecha ultima consulta, fecha de defunción, causa de defunción.

LUGAR

Servicio de Oncología del Hospital de Pediatría del CMNSXXI, institución de tercer nivel de atención del IMSS, el cual atiende a la población referida para atención especializada de los estados de Guerrero, Chiapas, Morelos, Veracruz y sur del Distrito Federal.

GRUPO DE ESTUDIO

Los pacientes pediátricos menores de 17 años con tumores malignos de SNC atendidos en el servicio de Oncología del HPCMNSXXI del 1ero de enero de 1995 al 1ero de enero del 2000.

CRITERIOS DE SELECCIÓN DE MUESTRA

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Pacientes pediátricos menores de 17 años
2. Pacientes con diagnóstico establecido en el servicio de Patología del Hospital de Pediatría del CMNSXXI con astrocitoma de alto grado
3. Pacientes con diagnóstico establecido en el servicio de Patología del Hospital de Pediatría del CMNSXXI con meduloblastoma de alto riesgo.
4. Pacientes sin tratamiento de quimioterapia previo al diagnóstico
5. Pacientes sin tratamiento de radioterapia previo al diagnóstico.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes que no completaron el esquema de quimioterapia con ICE.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Pacientes que no hubieran continuado su seguimiento por la consulta externa a pesar de haber recibido completo el esquema de ICE

No encontrar la información completa en su expediente, o el expediente de acuerdo al registro de la consulta externa del 1ero de enero de 1995 al 1ero de enero del 2000.

PRUEBAS ESTADÍSTICAS A UTILIZAR

Medidas de tendencia central y de dispersión, análisis descriptivo con frecuencias simples, porcentajes, análisis de sobrevivencia con curvas obtenidas por método de sobrevivencia actuarial.

FACTIBILIDAD Y ASPECTOS ÉTICOS

Se consideró factible de realizar dado que se contó con los recursos humanos, físicos y de computación para llevarlos a cabo. Igualmente no se incurrió en aspectos éticos dado que no se manipuló de ninguna manera al paciente durante este estudio, ya que sólo se revisó el expediente. No hubo conflicto de interés dado que los medicamentos utilizados están incluidos dentro del cuadro básico para el tratamiento oncológico de los tumores de sistema nervioso central en el HPCMNSXXI.

RECURSOS HUMANOS

-Oncólogo pediatra que llevó a cabo el manejo central de la observación. Médico residente de pediatría tesista.

RECURSOS FÍSICOS , PAQUETES ESTADÍSTICOS

-Expedientes clínicos obtenidos del archivo del HPCMNSXXI. Computadora, programa estadísticos SPSS.14, programa EXCEL, papel.

RESULTADOS

Se incluyeron a 25 pacientes en el grupo de astrocitoma de alto grado, 32 en el de meduloblastoma de alto riesgo y 5 en el de tumor irreseccable al diagnóstico que cumplieron con los criterios de inclusión .

En la tabla 1 se muestran las características demográficas de los grupos. En total se incluyeron a 62 pacientes, de los cuales 40 fueron hombres y 22 mujeres, con un rango de edad de 1 a 17 años, con un promedio de 6.5 años, 16 con tumores supratentoriales y 42 con tumores infratentoriales. En el grupo de astrocitoma hubo una relación hombre: mujer de 1.6:1., con un rango de edad de 4 a 17 años, una media de edad de 9.5 años, 20% de los pacientes con diagnóstico histopatológico de glioblastoma multiforme y el 80% de astrocitoma anaplásico, y la localización fue supratentorial en el 52%, e infratentorial en el 48%, de los cuales el 40% se encontraron a nivel de tallo cerebral.

En el grupo de los meduloblastomas de alto riesgo se incluyeron a 32 pacientes con una relación hombre mujer de 1.9:1, con un rango de edad de 1 a 13 años, con una media de edad de 4.6 años, el 40.6% de los pacientes con estirpe clásica, 43.8% con tumor desmoplásico y 15.6% con anaplásico, el 100% con localización infratentorial en fosa posterior, en 11 con invasión a neuroeje.

En el grupo de tumores irreseccables se incluyeron 5 pacientes, con una relación hombre: mujer de 4:1, con un rango de edad de 1 a 13 años, el 20% con tumor supratentorial y el 80% infratentorial.

Tabla 1. Características de los pacientes con tumores de sistema nervioso central

Característica	Astrocitomas n(%)	Meduloblastomas n(%)	Tumores irreseccables al diagnóstico n(%)
Sexo			
Masculino	15 (60)	21 (65.6)	4 (80)
Femenino	10 (40)	11 (34.4)	1 (20)
Edad			
< 3 años*	1 (4)	13(40)	2 (40)
> 3 años	24 (96)	19 (60)	3 (60)
Tipo Histológico	Glioblastoma 5 (20) Astrocitoma 20 (80)	Clásico 13 (40.6) Desmo plásico 14 (43.8) Anaplásico 5 (7.6)	Ependimoma 1 (20) Meduloblas toma 4 (80)
Localización			
Supratentorial	13 (52)		1 (20)
Infratentorial	12 (48)	32 (100)	4 (80)

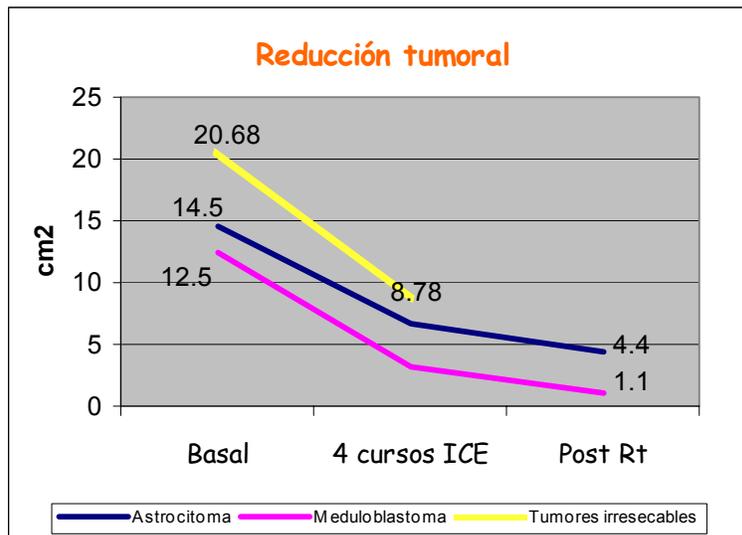
*grupo de alto riesgo por edad

Respecto a la respuesta tumoral, medida en porcentaje de reducción tumoral, por grupos: la media en el tamaño basal postquirúrgico en cm² en los astrocitomas fue de 14.5. El volumen global después de 4 ciclos con ICE fue de 6.7 cm²: 2.1cm² en los supratentoriales, de 0 en los infratentoriales, y de 13.9 en los de tallo cerebral siendo una reducción del 54%. Posterior a la radioterapia, en los supratentoriales fue de 0.8cm² y en los de tallo de 12.6cm², para dar un porcentaje global de reducción tumoral de 61%.

La media en el tamaño basal de los meduloblastomas en cm² fue de 12.5. El tamaño posterior a 4 ciclos de quimioterapia con ICE tuvo una media de 3.2 cm², dando un porcentaje de reducción tumoral del 74.4%, y posterior a la radioterapia, la cual no recibió un paciente por edad, fue de 1.1 cm², siendo una reducción final del 91.2%.

En el grupo de tumores irresecables la media basal tumoral fue de 20.68cm², posterior a 4 ciclos de quimioterapia con ICE fue de 8.78 cm², con un porcentaje de 58% de reducción tumoral, estos pacientes no recibieron radioterapia. Se encontró significancia estadística en la reducción tumoral, con una p=0.05. (Gráfica 1)

Gráfica 1. Reducción tumoral posterior al manejo con ICE más radioterapia en los astrocitomas de alto grado, meduloblastomas de alto riesgo y tumores irresecables al diagnóstico.



En el grupo de astrocitomas, en 11 (44%) pacientes se presentó una respuesta total del tumor después de 4 ciclos de quimioterapia con ICE, hubo respuesta parcial en 7 (28%), 4 (16%) tuvieron enfermedad progresiva y 2(8%), enfermedad estable. Posterior a la radioterapia, incrementó a 13(52%) el porcentaje de pacientes que presentaron respuesta completa, el 5(20%) con respuesta parcial y 7(28%) quedaron con enfermedad progresiva.

En el grupo de meduloblastomas, en 20 (62.5%) pacientes hubo una reducción total del tumor después de 4 ciclos de quimioterapia con ICE, en 11 (34.3%) una reducción parcial, y en 1 (3%) enfermedad estable. Posterior a la radioterapia, se presentó respuesta total en 23 (71.8%) de los pacientes, respuesta parcial en 6 (18.7%) y enfermedad progresiva en 3(9.3%).

En los 5 pacientes de tumores irresecables se presentó respuesta parcial en 4 (80%) enfermedad estable en 1(20%) posterior a 4 ciclos de quimioterapia.(Tabla 2)

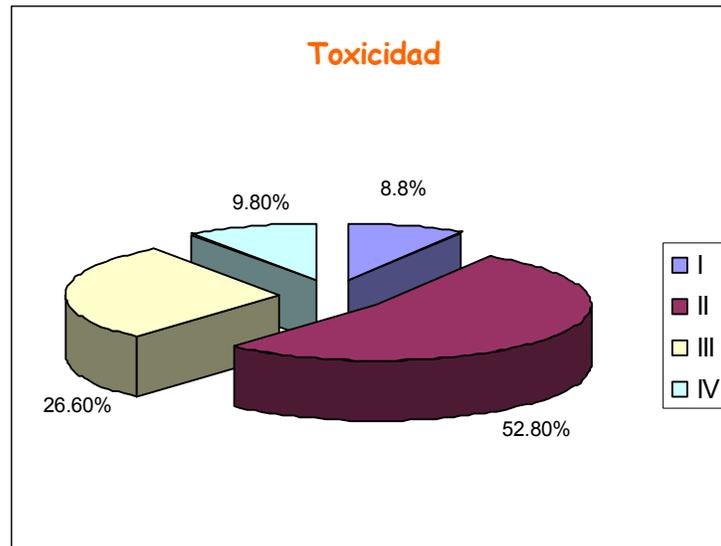
Tabla 2. Número de pacientes de acuerdo a respuesta del tumor posterior al tratamiento con ICE más radioterapia.

Tipo de tumor	No.pacientes con respuesta completa posterior a ICE+RT	No.pacientes con respuesta parcial posterior a ICE+RT	No.pacientes con enfermedad estable posterior a ICE+RT	No.pacientes con enfermedad progresiva posterior a ICE+RT	Total
Astrocitomas	13	5	0	7	25
Meduloblastomas	23	6	0	3	32
Irresecables al diagnóstico *	0	4	1	0	5

*sólo recibieron quimioterapia con ICE

Se administraron un total de 228 ciclos de quimioterapia con ICE, encontrándose toxicidad hematológica en 91 ciclos (40%): Grado I en 8, grado II en 48, grado III en 26 y grado IV en 9. Se requirió de posponer por una semana el nuevo ciclo al presentarse toxicidad grado IV 4 semanas posteriores al último ciclo recibido. (Gráfica 2)

Gráfica 2. Grado y porcentaje de toxicidad ** encontrada.



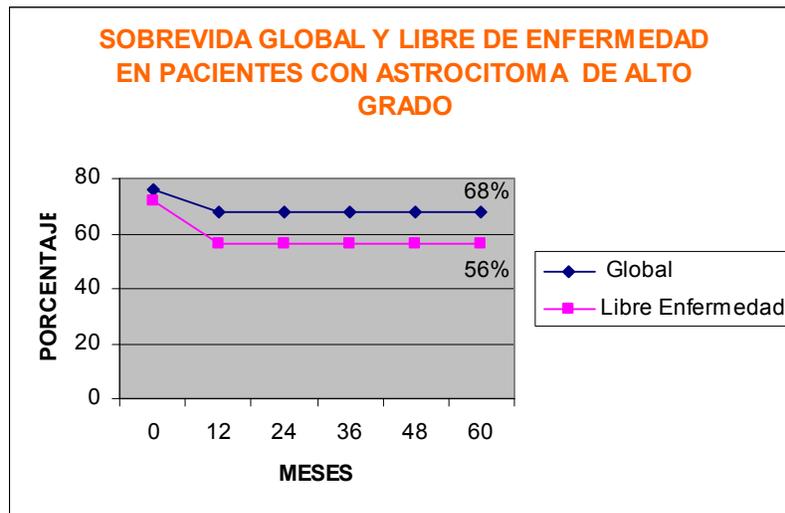
**Clasificación de toxicidad hematológica

	GI	GII	GIII	GIV
Hb (gr/dl)	Normal-10	9.9-8	7.6-6.6	<6.6
Leucocitos (1000/mm3)	3.9-3	2.9-2	1.9-1	<1
Neutrófilos (1000/mm3)	1.9-1.5	1.4-1	0.9-0.5	<0.5
Plaquetas (1000/mm3)	Normal-75	50-74	49-25	<25

La sobrevida global en los pacientes de astrocitoma fue 68% a 5 años, con un total de 8 defunciones, siendo la causa en todos los casos, la progresión tumoral a pesar de haber recibido el tratamiento completo. El tiempo de sobrevida media fue de 3.8 años.

La sobrevida libre de enfermedad de los astrocitomas fue de 56% a 5 años, presentándose 3 recaídas. Tiempo de sobrevida media de 3.3 años (Gráfica 3)

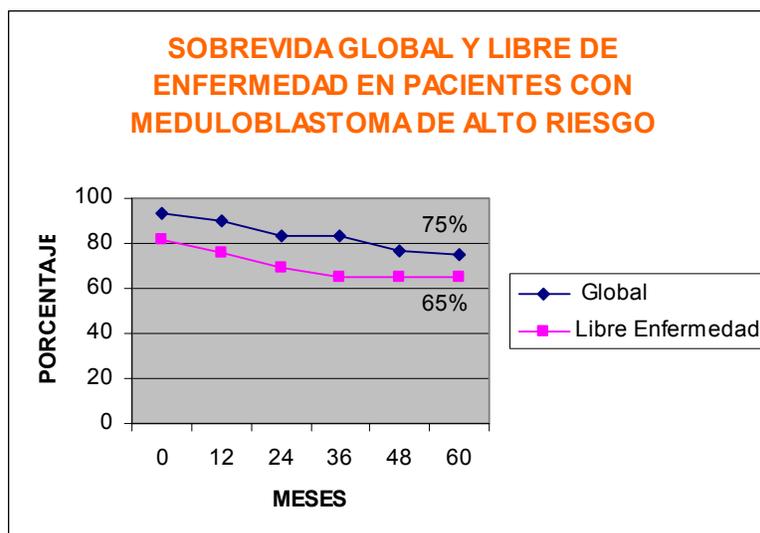
Gráfica 3. Curva de supervivencia global y libre de enfermedad en pacientes con astrocitoma.



La sobrevida global en los pacientes con meduloblastoma fue de 75% a 5 años.

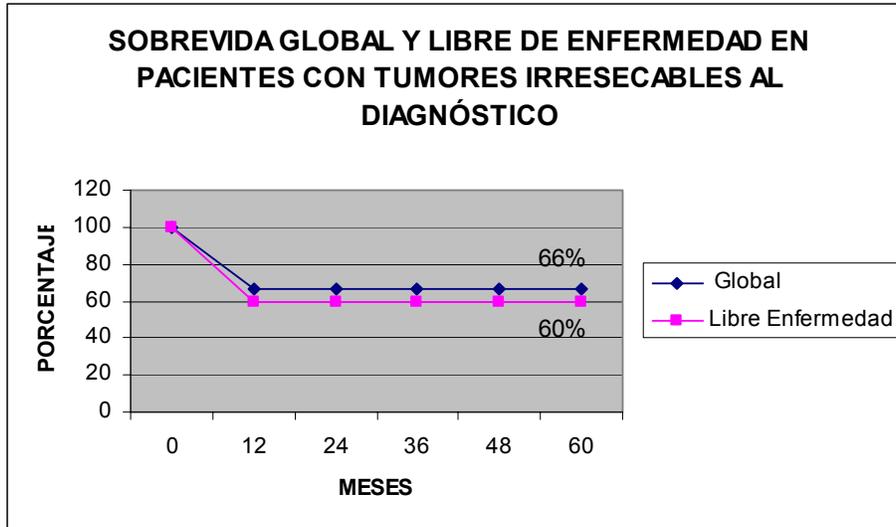
La sobrevida libre de enfermedad fue de 65%, con dos recaídas, tres progresiones y 3 tumores refractarios, falleciendo finalmente estos pacientes por progresión tumoral, uno de ellos además por desequilibrio electrolítico por síndrome cerebral perdedor de sal. (Gráfica 4)

Gráfica 4. Curva de supervivencia global y libre de enfermedad en los meduloblastomas.



La sobrevida global en los tumores irresecables fue de un 66.6%, y la sobrevida libre de enfermedad de un 60% a 5 años. (Gráfica 5)

Gráfica 5. Curva de supervivencia global y libre de enfermedad en los tumores irresecables al diagnóstico.



La comparación de la sobrevida global de los tres tumores por log rank test dio una $p=0.6428$.

La comparación de la sobrevida libre de enfermedad dio una $p=0.5686$, esto pudiendo deberse a que los tumores analizados tienen un mal pronóstico desde el diagnóstico.

Debido a que todos los tumores incluidos en el estudio fueron identificados de alto riesgo dentro de su grupo, en el grupo de astrocitomas de alto grado se intentó identificar algún factor de riesgo, encontrando sólo significancia estadística para la localización infratentorial. (Tabla 3)

Tabla 3. Factores de riesgo para sobrevida en pacientes con astrocitoma de alto grado.

	Valor de p	RR	Intervalo confianza 95%
Localización			
Infratentorial vs supratentorial	0.041	9.9	(1.1 - 90.6)
Edad			
menores de 10 años vs 10 o mas	0.591	1.5	(0.3 - 7.6)
Tipo histológico			
Glioblastoma multiforme vs astrocitoma anaplasico	0.762	1.4	(0.1 - 15.8)

Regresión de Cox, -2 Log verosimilitud 42.02, X² 7.17, 3 gl, p = 0.06.

DISCUSIÓN

Se realizó una revisión de la literatura de los esquemas de tratamiento con quimioterapia con o sin radioterapia, para los tumores malignos del sistema nervioso central en pacientes pediátricos con astrocitomas de alto grado, meduloblastomas de alto riesgo y tumores irresecables al diagnóstico, observándose las diferencias de sus resultados con la respuesta obtenida con el esquema utilizado en el servicio de Oncología del HPCMNSXXI a base de ifosfamida, carboplatino y etopósido (ICE) de manera neoadyuvante, obteniéndose la relación masculino:femenino, la sobrevida global, la sobrevida libre de enfermedad, la reducción tumoral y la presencia de toxicidad hematológica, resaltando que se incluyeron a todos los pacientes identificados como alto riesgo desde su diagnóstico y que solo recibieron este tipo de tratamiento, ya que en el servicio también se utilizaron otros esquemas con anterioridad en aproximadamente el 37% de los casos de astrocitomas de alto y bajo grado y en el 34% de los meduloblastomas de alto y bajo grado, de los cuales se recolectó la información requerida de 5 años de todos los pacientes puesto que no se reportaron pérdidas en la muestra.

Se analizaron los resultados, formando 3 grupos de pacientes: grupo 1: pacientes con astrocitoma de alto grado, grupo 2: pacientes con meduloblastoma de alto riesgo y grupo 3: pacientes con tumores irresecables al diagnóstico. En cada grupo se estimó la sobrevida global y libre de enfermedad mediante el método actuarial, eligiéndose éste, ya que las retiradas y las pérdidas se distribuyen homogéneamente en los intervalos determinados, ocurriendo sesgos en caso de abandonos o pérdidas, las cuales no se dieron en nuestra observación.

Como ya se ha mencionado, es importante la búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas para mejorar la calidad de vida y las tasas de supervivencia de los pacientes con tumores del sistema nervioso central, sobre todo en los de mal pronóstico, por lo que a través de los años se han probado diversos esquemas combinando múltiples drogas, basados principalmente en agentes alquilantes (ciclofosfamida, cisplatino, carboplatino, carmustina) y alcaloides vegetales (vincristina y etopósido) con o sin aplicación de radioterapia.

En reportes del 2001, la sobrevida en los meduloblastomas de riesgo estándar se reportaba menor al 50% a 5 años y la de los de alto riesgo de 15% a 2 años¹³. Se iniciaron estudios sobre quimioterapia neoadyuvante a inicios 1980, aplicándose esquemas con ciclofosfamida y nitrosureas, sobre todo en los niños con diagnóstico reciente de tumor en SNC, ya que la radioterapia, utilizada ampliamente con

anterioridad inmediatamente después de la cirugía, disminuye la tolerancia a la quimioterapia, encontrándose una respuesta en reducción tumoral hasta un 57%, aunque la toxicidad hematológica era grave (grado IV) en todos los pacientes 24.

En el estudio de Harstell y cols de 1997, se aplicó quimioterapia preirradiación con carboplatino o cisplatino y etopósido, más ciclofosfamida y vincristina, a 53 pacientes con meduloblastoma, de 1984 a 1993, con administración de radioterapia en 30 pacientes, encontrándose una sobrevida global de 60% a 5 años y una sobrevida libre de enfermedad del 37%, y progresión tumoral en 17 pacientes 15. En nuestra cohorte la sobrevida global fue de 15% más a 5 años también, con sólo 3 progresiones.

En el reporte de quimioterapia neoadyuvante comparado con radioterapia inmediata postquirúrgica (terapia estándar) de la Sociedad Pediátrica de Hematología y Oncología de Alemania, se aplicó quimioterapia preirradiación con ifosfamida, etopósido, dosis altas de metotrexate intravenoso, cisplatino y citarabina a 72 pacientes, y se administró radioterapia y quimioterapia posterior con cisplatino, carmustina y vincristina en 65 pacientes, recibiendo todos radiación a neuroeje con 35.2 Gy. Se encontró una sobrevida libre de enfermedad a 3 años de 62%, en el grupo 1 el tratamiento se retrasó 11.5 días por mielosupresión, con una toxicidad grado IV del 22% y ototoxicidad en 13% 16. Los pacientes tratados en nuestra cohorte con 3 drogas preirradiación y radioterapia, la sobrevida libre de enfermedad se mantuvo hasta 61% a los 3 años, en igual porcentaje, observándose ya una similitud en las drogas empleadas en el estudio alemán de 1991 a 1997, aunque con menor toxicidad grado IV en nuestra cohorte y sin ototoxicidad.

En los resultados obtenidos en el estudio de Lefkowitz realizado en 1985 para el tratamiento de meduloblastoma recurrente, se aplicó quimioterapia con lomustina, cisplatino y vincristina por 8 ciclos a 6 pacientes, encontrándose una media de sobrevida de 18.5 meses, sin estimarse la sobrevida global, reportándose muerte posterior de todos ellos, presentando toxicidad hematológica grave en todos, sin muertes asociadas, aunque en 3 hubo pérdida auditiva al 4to ciclo, y parestesias y constipación secundarios al uso de vincristina 26., a diferencia de la cohorte de nuestro hospital, la cual incluye más pacientes y tiempo de seguimiento, no hubo toxicidad hematológica en todos, y al no utilizar vincristina, con menor toxicidad en general. En el estudio de Dhodapkar de 1991 a 1999 se trataron a 9 pacientes mayores de 10 años con meduloblastoma de alto riesgo con quimioterapia preirradiación con cisplatino, vincristina, ciclofosfamida y etopósido por 3 ciclos, y todos recibieron radioterapia con 36 Gy, hallándose en el seguimiento a 2.2 años a 7 pacientes vivos (78%), dos fallecidos por progresión, con un

58% de sobrevida global. El esquema fue bien tolerado, con sólo un evento de sepsis por hongos ²⁷. En este estudio también se utilizaron ciclofosfamida y etopósido como en nuestra cohorte, con diferencia del uso de la vincristina y dosis menor de radioterapia, encontrando aún así en nuestra cohorte una sobrevida global 22% mayor, con la ventaja de un mayor tiempo de seguimiento y número de pacientes.

En un reporte de un estudio multicéntrico del 2005 con 4 drogas (ciclofosfamida, cisplatino, etoposido y vincristina) para el tratamiento de meduloblastoma para alto riesgo, con seguimiento a 7.2 años, se halló una sobrevida a 5 años de 43.9%, con un período libre de enfermedad de 34.7% a 5 años ¹⁶, aunque con presencia de ototoxicidad y desequilibrio electrolítico, por lo que se tuvo que modificar la dosis de los medicamentos, contrastando con el hallazgo de una sobrevida global de 75% a 5 años en nuestra cohorte, con una sobrevida libre de enfermedad del 65%, y sin requerir de modificación en las dosis de quimioterapia administradas por toxicidad hematológica, y recientemente se han reportado las mejores respuestas en los estudios que utilizaron 4 drogas en estudios a partir del 2001, aunque en la mayoría el seguimiento sólo fue de 2 a 3 años, con una sobrevida global de 69% a 3 años ¹³. El grupo de menores de 3 años se considera de mal pronóstico para meduloblastoma, aunque en esta revisión la edad por si sola no fue un factor de riesgo para muerte, ya que todos los pacientes incluidos fueron identificados de alto riesgo por el volumen tumoral basal postquirúrgico.

Los astrocitomas se reportan con una sobrevida de 32% a 3 años, mencionándose en un estudio de 1990 una sobrevida en glioblastoma multiforme de 4% a 5 años y de astrocitoma de alto grado de 36% a 5 años, incrementando a 9% y 60% respectivamente con radioterapia de 54-60Gy ²².

En una cohorte histórica de 54 pacientes con gliomas malignos, seguida de 1957 a 1980 , los cuales fueron tratados exclusivamente con radioterapia en 22 casos, y sólo 5 recibieron quimioterapia adyuvante con lomustina por 5 ciclos, se observó una sobrevida global en astrocitomas anaplásicos de 36%(1.7 años) a 5 años, y en los glioblastomas multiformes de 4% (1 año) a 5 años ²⁸.

En otra cohorte de 1985 del Childrens Cancer Group, 39 niños con astrocitoma anaplásico fueron tratados con un régimen de 8 drogas: vincristina, carmustina, pcarbазina, hydroxiurea, cisplatino, arabinósido, prednisona y carboxamida) posterior a la cirugía, reportándose respuesta de reducción tumoral en 9 (24%), la sobrevida global a 3 años fue de 51%, y la sobrevida libre de enfermedad de 36% ²⁹, comparada con los resultados obtenidos en nuestra cohorte de pacientes con astrocitoma de alto grado en donde la sobrevida fue de 68%, y de 56% respectivamente, además de haber

reducción tumoral en 18 pacientes (72%), el triple de pacientes respecto al estudio norteamericano, con respuesta tumoral completa en el 52% de los casos.

Otros esquemas empleados en astrocitomas han incluido; carmustina+cisplatino+etopósido+RT , mostrando progresión en 16 pacientes a los 14 meses ¹⁹. También en astrocitomas con el uso de ciclofosfamida+vincristina+cisplatino+etopósido en los menores de 2 años, se halló una remisión completa de los pacientes en el 39% y se halló una sobrevida libre de enfermedad del 41% ¹⁸. Para los tumores de alto riesgo o recaída, se ha utilizado vincristina+etopósido+ciclofosfamida encontrándose una reducción tumoral total del 69%¹⁸, habiéndose demostrado en nuestra cohorte una reducción global exclusiva con ICE del 54% en astrocitomas, del 74.4% en meduloblastomas y del 58% en los irresecables.

Es importante mencionar que, al incrementarse la sobrevida en estos pacientes con el empleo de esquemas combinados de quimioterapia con radioterapia, también podrá incrementar el daño directo a las células endoteliales del SNC generalmente asociado a la aplicación de radioterapia en altas dosis, por lo que deberá continuarse la vigilancia estrecha de los efectos tóxicos asociados a las drogas empleadas a todos los niveles de la economía, así como a la presencia de secuelas de daño neurológico a nivel inmediato, mediano y tardío por radioterapia.

En los casos reportados en el HPCMNSXXI no se reportaron muertes asociadas a toxicidad, siendo el mayor porcentaje el de toxicidad hematológica de clase II, y requiriendo únicamente retrasarse una semana la siguiente aplicación al presentarse mielosupresión por más de 4 semanas después del último ciclo en los casos de toxicidad grado IV.

En cuanto a los tumores irresecables al diagnóstico, cabe mencionar que en nuestro hospital se han realizado estudios con quimioterapia prequirúrgica con el ánimo de disminuir el volumen tumoral , y facilitar así una cirugía posterior, y que no hay otros estudios realizados ni publicados en la literatura internacional, resaltando que en la serie de nuestros cinco pacientes estudiados, en todos fue posible la realización de una cirugía para la resección tumoral, encontrándose en 2 casos, el espécimen quirúrgico resecado, negativo a estudio histopatológico para actividad tumoral, traduciendo en que el esquema de quimioterapia con ICE empleado, logró respuesta histológica completa en estos 2 pacientes, a los cuales se les clasificó como portadores de meduloblastoma.

CONCLUSIONES

1. La respuesta observada en los pacientes tratados con el esquema de quimioterapia con ICE más radioterapia con 54-56Gy nos mostró una nueva y buena opción terapéutica , ya que se mantiene una sobrevida global superior a la reportada con otros tratamientos, así como en la sobrevida libre de enfermedad en los astrocitomas de alto grado , meduloblastomas de alto riesgo y en los tumores irresecables al diagnóstico. No se encontró una sobrevida menor acompañada de menor toxicidad en ninguno de los tumores en comparación de otros esquemas.
2. El porcentaje de reducción tumoral llega a ser hasta del 74.4% comparado con reducciones de 70% de otros reportes, y con una respuesta total, esto es, sin tumor después del tratamiento, en el 52% de los pacientes con astrocitoma y en el 71.8% de los de meduloblastoma. El uso de la quimioterapia con ICE logró reducción tumoral de 58% en los tumores irresecables al diagnóstico permitiendo la realización de cirugía en los 5 casos reportados, sin encontrarse ya datos de actividad tumoral en 2 de los especímenes resecados.
3. La toxicidad observada fue temprana, de tipo hematológico, sin evidenciarse nefrotoxicidad y ototoxicidad tardías.
4. Se presentó toxicidad hematológica en el 40% de los ciclos de quimioterapia aplicados, siendo en un 52.8% grado II, y en el 9.8% grado IV, sin muertes asociadas, a diferencia de otras series en donde se reportan muertes por sepsis por mielosupresión severa, así como sangrados en sistema nervioso central.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lanzkowsky P: Manual of Pediatric Hematology and Oncology: Academic Press 1999. pp 478-490.
2. Juárez-Ocaña S, González-M G, Mejía-Aranguré J, Rendón M E, Martínez G M, Fajardo-G A. Frequency of cancer in children residing in Mexico City and treated in the hospitals of the Instituto Mexicano del Seguro Social (1996-2001). *BMC Cancer* 2004;4:50-9
3. López-Aguilar E., González M. Epidemiología de los tumores de sistema nervioso central en diversos estados de la república mexicana en el período comprendido de 2000 a 2005. Tesis sin publicar en el HPCMNSXXI.
4. Zeltzer P, Boyett J, Finlay J. Metastasis stage, adjuvant treatment, and residual tumor are prognostic factors for medulloblastoma in children: conclusions from the Children's Cancer Group 921 randomised phase III study. *J Clin Oncol* 1999;17:832-45
5. Martínez A., Calcaño V., Madera L. Altas dosis de quimioterapia con trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogos en el tratamiento de los tumores del sistema nervioso central en la edad pediátrica. *Oncología* 2004; 27: 53-59.
6. Griffiths M, Murray K, Russo P: *Oncología básica fisiopatología, evaluación y tratamiento*. México: La prensa médica mexicana 1988. pp 121-150.
7. Bredel M, Zentner J. Brain tumour drug resistance: the bare essentials. *Lancet Oncol* 2002; 3: 397-406.
8. Chastagner P., Bouffet E., Grill J., Kalifa C. What have we learnt from previous phase II trials to help in the management of childhood brain tumours? *Eur Journ of Cancer* 2001;1981-1993.
9. Van den Bent M, Hegi M, Stupp R. Recent developments in the use of chemotherapy in brain tumours. *Eur Journ of Cancer* 2006; 31:54-8
10. Kalifa C, Valteau D, Pizer B. High-dose chemotherapy in childhood brain tumours. *Child's Nerv Syst* 1999; 15: 498-505.
11. Lonardi S, Tosoni A, Brandes A. Adjuvant chemotherapy in the treatment of high grade gliomas. *Cancer Treatment Reviews* 2005; 31:79-89.
12. Kovnar E, Kellie S, Horowitz M, Sanford R, Langston J, Mulhern R y cols. Preirradiation cisplatin and etoposide in the treatment of high risk medulloblastoma and other malignant embryonal tumors of the central nervous system: a phase II study. *J Clin Oncol* 1990;8: 330-36.

13. Wael H. Outcome of children with high-risk medulloblastoma treated with pre-irradiation chemotherapy. *J Egypt Natl Canc Inst* 2001;13:3,223-28.
14. Jakacki R, Feldman H, Jamison C, Boaz J, Luerssen T, Timmerman R. A pilot study of preirradiation chemotherapy and 1800 cGy craniospinal irradiation in young children with medulloblastoma. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2005; 60:2: 531-36.
15. Harstell W, Gajjar A, Heideman R, Langston J, Sanford R, Walter A. Patterns of failure in children with medulloblastoma. Effects of preirradiation chemotherapy. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1997; 31: 15-24
16. Kortmann R, Kuhl J, Timmermann B, Mittler U, Urban C, Budach V et al. Postoperative neoadjuvant chemotherapy before radiotherapy as compared to immediate radiotherapy followed by maintenance chemotherapy in the treatment of medulloblastoma in childhood: Results of the German Prospective Randomized trial HIT '91. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2000; 46: 269-79.
17. Taylor R, Bailey C, Robinson K, Weston C, Walker D, Ellison et al. Outcome for patients with metastatic (M2-3) medulloblastoma treated with SIOP/UKCCSG PNET-3 chemotherapy. *Eur J of Cancer* 2005;41: 727-734
18. Chamberlain M. Recurrent intracranial ependymoma in children: Salvage therapy with oral etoposide. *Pediatr Neurol* 2001; 24:117-121
19. Duffner K, Horowitz M, Krischer P, Friedman H, Burger P, Cohen M y cols. Postoperative chemotherapy and delayed radiation in children less than three years of age with malignant brain tumors. *N Eng J Med* 1993;328:1725-31
20. Vincent R S, Buckner J, Schomberg P, Reid J, Bagniewski P, Matthew M et al. Phase I pharmacokinetic study of preirradiation chemotherapy with BCNU, cisplatin, etoposide, and accelerated radiation therapy in patients with high-grade glioma. *Int J. Radiation Oncology Biol Phys* 1998,42;5: 969-975
21. Ziegler D, Cohn R, McCowage G, Alvaro F, Oswald C et al. Efficacy of vincristine and etoposide with escalating cyclophosphamide in poor- prognosis pediatric brain tumors. *Neuro-Oncology* 2006,8: 53-59
22. Lòpez-Aguilar E, Sepùlveda AC, Rivera-Màrquez H, Cerecedo-Dìaz F, Valdès M, Delgado S et al. Preirradiation ifosfamide, carboplatin and etoposide (ICE) for the treatment of high-grade astrocytomas in children. *Childs Nerv Syst* 2003; 19:818-823
23. Lòpez-Aguilar E, Sepùlveda AC, Rivera-Màrquez H, Hernàndez I, Ramòn G, Diegopèrez J et al. Preirradiation ifosfamide, carboplatin, and etoposide for

- the treatment of anaplastic astrocytomas and glioblastoma multiforme: a phase II study. Archives of Medical Research 2000; 31: 186-90
24. Marchese M, Chang C. Malignant astrocytic gliomas in children. Cancer 1990; 65: 2771-78
 25. Allen J, Lawrence H, Jereb B. Preradiation Chemotherapy for Newly Diagnosed Childhood Brain Tumors. A Modified Phase II Trial. Cancer 2001;52:2001-6
 26. Lefkowitz I, Packer R, Siegel K, Sutton L, Schut L, Evans A. Results of treatment of children with recurrent medulloblastoma/ primitive neuroectodermal tumors with lomustine, cisplatin, and vincristine. Cancer 1990; 65: 412-17
 27. Dhodapkar K, Dunkel I, Gardner S, Sapp M, Thoron L, Finlay J. Preliminary results of dose intensive pre-irradiation chemotherapy in patients older than 10 years of age with high risk medulloblastoma and supratentorial primitive neuroectodermal tumors. Med Pediatr Oncol 2002; 38: 47-8.
 28. Marchese M, Chang C. Malignant astrocytic gliomas in children. Cancer 1990; 65: 2771-78.
 29. Russell G, Finlay J, Boyett J, Wisoff J, Yates A, Mao L, Packer R. Survival of Infants with Malignant Astrocytomas. Cancer 1995; 75: 1045-50.

ANEXOS

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Iniciales del paciente _____

Edad del paciente al Diagnóstico _____

Fecha de diagnóstico _____ Pieza Quirúrgica _____

Localización _____

Tipo de tumor (histología) _____

Tamaño postquirúrgico (basal) _____ cm²

Tamaño posterior a QT: 4 ciclos _____ cm²

Tamaño posterior a RT _____ cm²

Toxicidad hematológica Grado _____

Estado actual _____

Número de meses en seguimiento _____

Fecha de última consulta _____

Fecha de recaída _____

Fecha de defunción y causa _____