



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**“RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA CON BVOIT
(VINCRISTINA-IRINOTECÁN-TEMOZOLOMIDA Y BEVACIZUMAB) EN
PACIENTES PEDIÁTRICOS CON TUMORES SÓLIDOS”**

TESIS

**PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA PEDIATRICA**

PRESENTA:

DRA. SANDRA EVANGELINA HERRERA RODRÍGUEZ

TUTOR:

DR. MARCO RODRIGO AGUILAR ORTIZ



CIUDAD DE MÉXICO

2021



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.

TITULO DE LA TESIS:

**“RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA CON BVOIT (VINCRISTINA-
IRINOTECÁN-TEMOZOLOMIDA Y BEVACIZUMAB) EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON
TUMORES SÓLIDOS”**



**DR. JOSE N. REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**



**DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**



**DR. ROBERTO RIVERA LUNA
PROFESOR TITUTAL DEL CURSO DE ONCOLOGIA PEDIÁTRICA**



**Marco Rodrigo Aguilar O.
TUTOR DE TESIS
DR. MARCO RODRIGO AGUILAR ORTIZ**

ÍNDICE

ANTECEDENTES	1
JUSTIFICACIÓN	9
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN	11
OBJETIVOS	12
OBJETIVO GENERAL	12
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	12
HIPÓTESIS	13
MATERIALES Y MÉTODOS	14
DISEÑO DEL ESTUDIO	14
LUGAR O SITIO DEL ESTUDIO	14
CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA.....	14
<i> Criterios de inclusión</i>	14
<i> Criterios de exclusión</i>	14
<i> Criterios de eliminación</i>	15
DEFINICIÓN DE VARIABLES.....	15
<i>VARIABLE DEPENDIENTE</i>	15
<i>VARIABLE INDEPENDIENTE</i>	16
<i>OTRAS VARIABLES</i>	16
MUESTRA	21
TAMAÑO DE MUESTRA	21
TÉCNICA DE MUESTREO	22
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	22
ASPECTOS ÉTICOS	23
ASPECTO DE BIOSEGURIDAD	24
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO	25
RESULTADOS	26
DISCUSIÓN	33
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	38
BIBLIOGRAFÍA	39

ANTECEDENTES

En la necesidad creciente de desarrollar alternativas con agentes farmacéuticos y enfoques terapéuticos novedosos para el tratamiento del cáncer, se recurre a buscar la sinergia entre medicamentos capaces de favorecer la salud del paciente y con toxicidad tolerable. El pronóstico empeora considerablemente cuando estos tumores sólidos son refractarios al tratamiento o se presentan recaídas, sobre todo si estas son metastásicas.¹ Es por ello que se busca una alternativa para el tratamiento de segunda línea.

Por otra parte, al evaluar la eficacia de las nuevas terapias, el estándar de oro para los puntos finales del ensayo es un resultado clínico, tal como la supervivencia general. Sin embargo, estos puntos finales pueden no ser prácticos, por lo que los puntos finales basados en imágenes suelen emplearse como sustitutos, especialmente debido a que las imágenes suelen emplearse para monitorear la respuesta al tratamiento en la práctica clínica. Por tal motivo, los métodos de medición y los instrumentos requieren ser tanto precisos como exactos.² La tomografía computarizada sirve como la principal herramienta de diagnóstico para determinar el tamaño del depósito tumoral antes y después de la quimioterapia, permitiendo evaluar la respuesta al tratamiento.³

En ese sentido, los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos RECIST (versión 1.1), son un conjunto de reglas que definen la carga tumoral global al inicio y la respuesta tumoral objetiva y la progresión de la enfermedad después

del tratamiento sistémico,⁴⁵ estos criterios reemplazaron las mediciones bidimensionales con la única más larga de los diámetros de la lesión, reglas adicionales con respecto al tamaño mínimo de las lesiones que se pueden rastrear cuantitativamente, y parámetros de adquisición de imágenes especificados en CT y otros accesorios más modernos que admiten evaluaciones para lesiones esféricas simples. A pesar de sus limitaciones y excepciones, RECIST es el método radiológico más empleado ya que es sencillo, rápido y fiable.⁶

En los criterios RECIST, se considera como respuesta completa (RC) cuando desaparecen la enfermedad medible y la evaluable, sin que aparezcan nuevas lesiones, con ausencia de síntomas y normalización de marcadores, durante al menos 4 semanas; se considera una respuesta parcial (RP) cuando se reduce al menos un 30% la suma de los diámetros de las lesiones diana; como progresión de la enfermedad (PE) cuando aumenta el 20%, se produce un incremento absoluto de al menos 5 mm en la suma de los diámetros de las lesiones diana, o aparecen nuevas metástasis o progresan las lesiones no diana. Y finalmente se considera como enfermedad estable (EE) cuando no hay suficiente reducción o suficiente incremento para considerarla RP o PE, respectivamente.⁷

Respecto a alternativas con agentes farmacéuticos para el tratamiento de segunda línea del cáncer en tumores sólidos refractarios al tratamiento o en aquellos que presentan recaídas, son de interés para esta investigación vincristina, irinotecán, temozolomida y bevacizumab.

El agente irinotecan fue aprobado por la FDA en 2015, es una molécula de tipo liposoma con un diámetro que ronda de los 80 a los 140 nm,⁸ es un agente derivado de camptotecina que actúa como inhibidor de la topoisomerasa-1. Irinotecán se puede utilizar de forma monoterapéutica o en combinación con otros agentes sinérgicos como temozolomida o bevacizumab para superar la resistencia de las células tumorales, especialmente en adultos, el signo de toxicidad predominante en esta droga es la diarrea.⁹⁻¹²

Vincristina fue aprobado por la FDA en 2012, es un agente de tipo liposoma con un diámetro de aproximadamente 100 nm¹³.

La temozolomida, por su parte, es un agente alquilante-metilante, de la familia de las imidazotetracinas.¹⁴ Tiene una excelente biodisponibilidad por vía oral y penetra bien la barrera hematoencefálica. Está indicada para el tratamiento de pacientes con diagnóstico de glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplásico y en pacientes con melanoma maligno metastásico avanzado.¹⁵⁻¹⁷

En la edad pediátrica existen algunos estudios que demuestran la actividad de la temozolomida, sola o en combinación con radioterapia, en los tumores del SNC.¹⁸ La mielosupresión, sobre todo la trombocitopenia, es la toxicidad más frecuentemente descrita.¹⁹

La combinación de las drogas vincristina, irinotecán, y temozolomida, conocido como régimen VOIT es considerado seguro y con efectos secundarios

tolerables incluso para pacientes pediátricos, siendo útil para tratar diversos cánceres.

Pacientes con sarcoma de Ewing con tratamiento previo intenso con tumores sólidos refractarios/recidivantes, al recibir el régimen de vincristina, irinotecán y temozolomida (VIT) en segunda línea, mostraron un efecto favorecedor y bien tolerado,²⁰ se puede observar la disminución en el tamaño del tumor valorado por tomografía axial, tras el régimen VIT, en las Figuras 1 y 2.

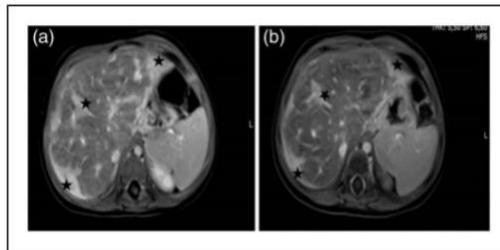


Figura 1. Tomografía axial computarizada de abdomen que muestra metástasis hepática en un niño de un año con NBL recidivante ; (a) antes de la quimioterapia VIT y (b) después de dos ciclos de tratamiento VIT. ²⁰

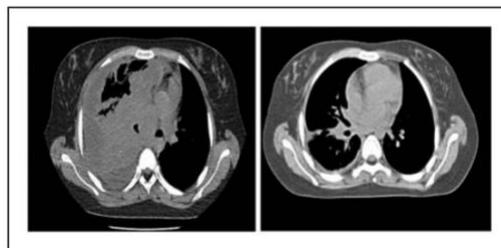


Figura 2. Tomografía computarizada axial de tórax de una niña de 17 años con sarcoma de Ewing recidivante; antes y después de dos ciclos de tratamiento con VIT con masa en regresión en el hemitórax derecho. ²⁰

Los efectos beneficiosos de irinotecan pueden mejorar en combinación con la administración de bevacizumab. El bevacizumab es un anticuerpo neutralizante monoclonal humanizado que se une a las cinco isoformas del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y tiene un efecto antiangiogénico.²¹ La inhibición de la angiogénesis reduce el crecimiento tumoral en muchos modelos *ex vivo* de neoplasias malignas en adultos y niños, incluido el rhabdomioma (RMS).²²⁻²⁴ Se ha aprobado el uso de bevacizumab como agente único o en combinación con quimioterapia para varias neoplasias malignas en adultos, incluido el cáncer colorrectal, el cáncer de pulmón no microcítico no escamoso, el glioblastoma, el carcinoma de células renales, el cáncer de cuello uterino y el cáncer de ovario epitelial.²⁵⁻²⁷ También se han completado varios ensayos clínicos pediátricos con bevacizumab como agente único o bevacizumab en combinación con quimioterapia.^{9,28,29}

La sinergia de vincristina-irinotecán-temozolomida y bevacizumab es una opción de especial interés, ya que ha producido resultados alentadores en pacientes infantiles y jóvenes con diversos tumores sólidos recidivantes/refractarios, con un perfil de toxicidad aceptable.³⁰

Los efectos en la reducción del tamaño de diversos tumores al hacer uso de estos agentes terapéuticos han sido reportados. Ejemplo de ellos es el glioblastoma multiforme, enfermedad maligna del sistema nervioso central (SNC) de mal pronóstico. Las modalidades de tratamiento actuales solo ofrecen una actividad modesta y generalmente de corta duración, por lo que existe una necesidad urgente

de realizar ensayos clínicos que exploren nuevas opciones y modalidades de tratamiento. La combinación de vincristina-irinotecán-temozolomida y bevacizumab concluyó en un resultado favorable en el tratamiento de segunda línea de glioblastoma multiforme.³⁰

El carcinoma hepatocelular (CHC) es muy raro en niños y tradicionalmente se asocia con un mal pronóstico porque muchos pacientes no son susceptibles de resección convencional, incluso en ausencia de enfermedad metastásica. Para los pacientes con tumores localmente avanzados o metastásicos, la quimioterapia convencional parece ofrecer beneficios de supervivencia limitados. Bevacizumab combinado con quimioterapia resultó una opción eficaz y segura para el tratamiento de niños afectados por carcinoma hepatocelular (CHC).³¹

Adicionalmente, Wagner *et al.*, (2013)⁹ evaluaron la seguridad y viabilidad de agregar bevacizumab a VOIT para niños y adultos jóvenes con tumores recurrentes. Las dosis empleadas fueron: vincristina (1.5 mg / m² el día 1), irinotecán oral (90 mg / m² los días 1-5), temozolomida (100-150 mg / m² los días 1-5) y bevacizumab (15 mg / kg el día 1) en ciclos de 3 semanas, que se repitieron hasta por seis ciclos, para reducir la diarrea asociada a irinotecán se utilizó profilaxis con cefixima. En este estudio fue necesario reducir la dosis de la temozolomida de 150 a 100 mg / m² / día, lo que mejoró la tolerabilidad. Se concluye que el tratamiento con esta dosis más baja de temozolomida fue factible y conveniente como terapia ambulatoria. Los investigadores mencionan que si bien, se observaron respuestas tumorales en el sarcoma de Ewing, el beneficio de agregar bevacizumab sigue sin estar claro.

Venkatramani *et al.*, (2013)³² realizaron un estudio cuyo objetivo fue determinar la dosis máxima tolerada (MTD) y la toxicidad limitante de la dosis (DLT) de irinotecán administrado en combinación con vincristina, temozolomida y bevacizumab en niños con tumores sólidos refractarios. El diseño del estudio incluyó dos niveles de dosis (DL) de irinotecán administrados por vía intravenosa una vez al día durante 5 días consecutivos (DL1: 30 mg / m² y DL2: 50 mg / m²), combinados con vincristina 1.5 mg / m² los días 1 y 8, temozolomida 100 mg / m² los días 1-5 y bevacizumab 15 mg / kg el día 1, administrados cada 21 días durante un máximo de 12 ciclos. En esta investigación, se emplearon los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST) para evaluar la respuesta tumoral al final de los ciclos 2, 5, 8 y 12. Los resultados de este trabajo revelaron que el Irinotecán 50 mg / m² / día durante 5 días fue la dosis máxima tolerada cuando se combinó con vincristina, temozolomida y bevacizumab y se observó una actividad antitumoral alentadora, ya que un 42% de los pacientes pediátricos tuvieron respuestas objetivas, un 16.5% de los pacientes tuvieron enfermedad estable durante los 12 ciclos. Cabe mencionar, que esta combinación mostró una actividad significativa en los 3 pacientes inscritos con tumor de Wilms recidivante en el estudio, los tres pacientes recibieron un tratamiento previo intensivo y tenían antecedentes de trasplante autólogo de médula ósea e irradiación pulmonar.

Los resultados obtenidos por Venkatramani *et al.*, (2013)³² para pacientes con tumor de Wilms son alentadores ya que estudios previos donde se administra irinotecán como agente único o irinotecán y temozolomida en este tipo de pacientes no mostraron una respuesta.^{33,34} Además, los autores mencionan que La adición

de bevacizumab a la columna vertebral de la quimioterapia puede explicar la actividad observada en el tumor de Wilms en este trabajo, ya que en estudios preclínicos se ha demostrado que el bloqueo del factor de crecimiento endotelial vascular causa la regresión del tumor de Wilms.²⁴

JUSTIFICACIÓN

En la necesidad creciente de desarrollar alternativas con agentes farmacéuticos y enfoques terapéuticos novedosos para el tratamiento del cáncer, se recurre a buscar la sinergia entre medicamentos capaces de favorecer la salud del paciente y con toxicidad tolerable. El pronóstico empeora considerablemente cuando estos tumores sólidos son refractarios al tratamiento o se presentan recaídas, sobre todo si estas son metastásicas.¹ Es por ello que se busca una alternativa para el tratamiento de segunda línea.

La combinación de las drogas vincristina, irinotecán, y temozolomida, conocido como régimen VOIT es considerado seguro y con efectos secundarios tolerables incluso para pacientes pediátricos, siendo útil para tratar diversos cánceres. Se ha propuesto que este tratamiento podría mejorarse añadiendo otro agente sinérgico que no tuviera efectos tóxicos superpuestos, el bevacizumab, el cual está dirigido al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Sin embargo, se requieren más estudios al respecto.

Por otro lado, en el Instituto Nacional de Pediatría se atiende una gran cantidad de pacientes pediátricos que necesitan una segunda línea de tratamiento, por lo que el evaluar la respuesta, mediante los criterios RECIST al tratamiento de segunda línea con BVoit en distintos tipos de tumores y la influencia de distintos factores sociodemográficos y clínicos sobre la respuesta, así como la toxicidad del tratamiento en distintos grupos de pacientes. Lo cual podría ayudar a brindar una atención personalizada, y por ende, disminuir la morbi mortalidad y los gastos asociados a diversos tratamientos y cuidados paliativos.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El pronóstico de los pacientes pediátricos empeora considerablemente cuando los tumores sólidos son refractarios al tratamiento o se presentan recaídas, sobre todo si estas son metastásicas. Por lo que se es necesario buscar alternativas para el tratamiento de segunda línea.

La combinación de las drogas vincristina, irinotecán, y temozolomida, conocido como régimen VOIT es considerado seguro y con efectos secundarios tolerables incluso para pacientes pediátricos, el régimen ha resultado atractivo debido a la administración ambulatoria y el potencial de un amplio espectro de actividad. Se ha planteado la hipótesis de que esta estrategia podría mejorarse añadiendo otro agente sinérgico que no tuviera efectos tóxicos superpuestos, el bevacizumab, el cual está dirigido al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), que es el factor proangiogénico mejor caracterizado.

Es imperativo desarrollar alternativas con agentes farmacéuticos y enfoques terapéuticos novedosos para el tratamiento del cáncer, al respecto, la sinergia de vincristina-irinotecán-temozolomida y bevacizumab (BVoit) es una opción de especial interés, ya que ha producido resultados alentadores en pacientes infantiles y jóvenes con diversos tumores sólidos recidivantes/refractarios, con un perfil de toxicidad aceptable, sin embargo, se requieren más estudios al respecto. Por lo que la presente investigación tiene por objetivo evaluar la respuesta (RECIST) al tratamiento de segunda línea con BVoit (vincristina-irinotecán-temozolomida y bevacizumab) en pacientes pediátricos con tumores sólidos ingresados al departamento de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría.

PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la respuesta (RECIST) al tratamiento de segunda línea con BVoit (vincristina-irinotecán-temozolomida y bevacizumab) en pacientes pediátricos con tumores sólidos ingresados al departamento de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría?

OBJETIVOS

Objetivo general

Evaluar la respuesta (RECIST) al tratamiento de segunda línea con BVoit (vincristina-irinotecán-temozolomida y bevacizumab) en pacientes pediátricos con tumores sólidos ingresados al departamento de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría.

Objetivos específicos

1. Describir las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes
2. Clasificar a los pacientes con base en la respuesta al tratamiento evaluada mediante los criterios RECIST 1.1. (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors).
3. Describir el nivel de respuesta al tratamiento de segunda línea con BVoit de acuerdo con el tipo de tumor.
4. Reportar los tipos de toxicidad hematológicas y no hematológicas asociadas al tratamiento.

HIPÓTESIS

No se formuló hipótesis por tratarse de un estudio cuyo principal objetivo es descriptivo.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Retrospectivo, transversal y analítico.

Lugar o sitio del estudio

Departamento de oncología del Instituto Nacional de Pediatría.

Criterios de selección de la muestra

Criterios de inclusión

- Pacientes pediátricos con tumores sólidos recidivantes de cualquier sexo.
- Pacientes pediátricos con recidiva de tumores sólidos, sometidos a segunda línea de tratamiento con vincristina, irinotecán, temozolomida y bevacizumab (BVoit).
- Pacientes pediátricos con historia clínica y resultados diagnósticos accesibles en los que se pueda evaluar la respuesta al tratamiento mediante los criterios RECIST.

Criterios de exclusión

- Pacientes pediátricos a los que no se les dio seguimiento.

Criterios de eliminación

- Pacientes pediátricos con expedientes incompletos, considerándose incompleto el no contar con estudios de tomografía computarizada antes y después de la quimioterapia, en la cual se observe el tamaño de los tumores sólidos y sea posible obtener una respuesta con base en los Criterios de evaluación de respuesta estandarizados en tumores sólidos (RECIST) versión 1.1, para determinar si la enfermedad es progresiva, estable, si se tiene una respuesta parcial, o respuesta completa.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

VARIABLE DEPENDIENTE

- ✓ **Variable: Respuesta a tratamiento de segunda línea evaluada mediante los criterios RECIST 1.1.**
 - Tipo de variable: Cualitativa, politómica
 - Definición conceptual: Empleo del método de Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos para medir el modo en que un paciente de cáncer responde al tratamiento de segunda línea, en caso de que así se requiriera, el cual determina si existe una respuesta estable (sin modificaciones), completa (desaparición), parcial (reducción de la misma) o progresión (sin respuesta al tratamiento)
 - Definición operacional: Se revisó el expediente de los pacientes y se clasificó la respuesta al tratamiento de los pacientes con base en los criterios RECIST 1.1. En: 1. Enfermedad progresiva (EP): aumento de al menos un 20% en la suma de los diámetros de las lesiones objetivo. 2. Enfermedad estable (DE): califica entre PR y PD; 3. Respuesta

parcial (PR): al menos un 30% de disminución en la suma de los diámetros de las lesiones objetivo; 4.Respuesta completa (RC): desaparición de todas las lesiones objetivo, los ganglios linfáticos deben tener una reducción en el eje corto a <10 mm.

- Unidad de medida: 1. Progresiva 2.Estable. 3.Pacial 4.Completa
- Escala de medición: Ordinal.

VARIABLE INDEPENDIENTE

✓ Variable: Tipo de tumor

- Tipo de variable: Cualitativa, politómica.
- Definición conceptual: Formación anormal en alguna parte del cuerpo de un tejido nuevo de carácter tumoral maligno.
- Definición operacional: Se revisó el expediente de los pacientes, se buscará en el reporte de histopatología.
- Unidad de medida: 1. Sarcoma sinovial 2. Osteosarcoma. 3. Carcinoma hepatocelular. 4. Liposarcoma. 5. Meduloblastoma 6. Tumor de Wilms. 7. Angiosarcoma. 8.Sarcoma de Ewing. 9. Rabdomiosarcoma.
- Escala de medición: Nominal

OTRAS VARIABLES

✓ Variable: Toxicidades hematológicas

- Tipo de variable: Cualitativa, politómica.
- Definición conceptual: toxicidad sobre las células hematopoyéticas debida al tratamiento quimioterápico.
- Definición operacional: Se revisó el expediente de los pacientes, se buscará la presencia de anemia, leucopenia, neutropenia o trombocitopenia.

- Unidad de medida: 1. Anemia. 2.Leucopenia 3. Neutropenia 4. Trombocitopenia
- Escala de medición: Nominal

✓ **Variable: Toxicidades no hematológicas**

- Tipo de variable: Cualitativa, politómica.
- Definición conceptual: La capacidad o la propiedad de una sustancia de causar efectos adversos sobre la salud. En este caso, debida al tratamiento quimioterápico.
- Definición operacional: Se revisó el expediente de los pacientes.
- Unidad de medida: 1. Colitis. 2.Diarrea. 3.Fiebre Neutropenia. 4.Hiperbilirrubinemia. 5.Hipoalbuminemia. 6.Hipocalcemia. 7.Hipopotasemia. 8.Hiponatremia. 9.Neuropatía.
- Escala de medición: Nominal

✓ **Variable: Edad.**

- Tipo de variable: Cuantitativa
- Definición conceptual: Tiempo que ha vivido una persona, ciertos animales o vegetales.
- Definición operacional: Se revisó el expediente para determinar la edad.
- Unidad de medida: Edad en años.
- Escala de medición: Razón.

✓ **Variable: Sexo.**

- Tipo de variable: Cualitativa, dicotómica.
- Definición conceptual: Conjunto de los individuos que comparten esta misma condición orgánica.
- Definición operacional: Se revisó el expediente para determinar esta variable.
- Unidad de medida: 1. Femenino, 2. Masculino.

- Escala de medición: Nominal.

✓ **Variable: Terapia de primera línea**

- Tipo de variable: Cualitativa, politómica
- Definición conceptual: Primer tratamiento que se administra para una enfermedad.
- Definición operacional: Se revisó el expediente del paciente y se registrará el tratamiento que se administró de primera línea.
- Unidad de medida: Tratamiento de primera línea.
- Escala de medición: Nominal

✓ **Variable: Meses de seguimiento**

- Tipo de variable: Cuantitativa
- Definición conceptual: Control de la salud de una persona durante el tiempo después del tratamiento.
- Definición operacional: Se revisó el expediente de los pacientes y se registró el tiempo en meses que se le dio seguimiento.
- Unidad de medida: números enteros. Meses.
- Escala de medición: Razón.

✓ **Variable: Régimen empleado BVoit de segunda línea.**

- Tipo de variable: Cualitativa
- Definición conceptual: Segundo tratamiento que se administra para una enfermedad, en este caso con BVoit.
- Definición operacional: Se revisó el expediente de los pacientes para determinar esta variable.
- Unidad de medida: Dosis empleada.
- Escala de medición: Nominal.

Variable	Definición operacional	Unidad de medida	Escala de medición
----------	------------------------	------------------	--------------------

Respuesta a tratamiento de segunda línea evaluada mediante los criterios RECIST 1.1.	Se revisó el expediente de los pacientes y se clasificó la respuesta al tratamiento de los pacientes con base en los criterios RECIST 1.1. 1. Enfermedad progresiva (EP): aumento de al menos un 20% en la suma de los diámetros de las lesiones objetivo. 2. Enfermedad estable (DE): califica entre PR y PD; 3. Respuesta parcial (PR): al menos un 30% de disminución en la suma de los diámetros de las lesiones objetivo; 4. Respuesta completa (RC): desaparición de todas las lesiones objetivo, los ganglios linfáticos deben tener una reducción en el eje corto a <10 mm.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Enfermedad progresiva 2. Enfermedad estable 3. Respuesta parcial 4. Respuesta completa 	Nominal
Tipo de tumor	Se revisó el expediente de los pacientes, se registró el tipo de neoplasia.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sarcoma sinovial 2. Osteosarcoma. 3. Carcinoma hepatocelular. 4. Liposarcoma. 5. Meduloblastoma 6. Tumor de Wilms. 7. Angiosarcoma. 8. Sarcoma de Ewing. 9. Rabdomyosarcoma. 	Nominal
Toxicidades hematológicas	Se revisó el expediente de los pacientes, se buscó la presencia de anemia, leucopenia, neutropenia o trombocitopenia	<ol style="list-style-type: none"> 1. Anemia. 2. Leucopenia 3. Neutropenia 4. Trombocitopenia 	Nominal
Toxicidades no hematológicas	Se revisó el expediente de los pacientes para determinar si se presentaron toxicidades de tipo no hematológicas	<ol style="list-style-type: none"> 1. Colitis. 2. Diarrea. 3. Fiebre 4. Neutropenia. 5. Hiperbilirrubinemia. 6. Hipoalbuminemia. 7. Hipocalcemia. 8. Hipopotasemia. 9. Hiponatremia. 9. Neuropatía. 	

Edad	Se revisó el expediente para determinar la edad.	Edad en años	Razón
Sexo	Se revisó el expediente para determinar esta variable.	1.Femenino 2.Masculino	Nominal
Terapia de primera línea	Se revisó el expediente del paciente y se registrará el tratamiento que se administró de primera línea.	Tratamiento administrado	Nominal
Meses de seguimiento	Se revisó el expediente de los pacientes y se registró el tiempo en meses que se le dio seguimiento.	meses	Razón
Régimen empleado BVoit de segunda línea.	Se revisó el expediente de los pacientes para determinar esta variable, se registró el régimen de tratamiento empleado.	Dosis empleada	Nominal

Muestra

Pacientes pediátricos con tumores sólidos recidivantes ingresados al departamento de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría sometidos a tratamiento de segunda línea con BVoit (vincristina-irinotecán-temozolomida y bevacizumab).

Tamaño de muestra

Considerándose un total de 12 pacientes.

Para el cálculo de la muestra se hará uso de la siguiente formula:

$$n = \frac{N Z^2 pq}{d^2 (N - 1) + Z^2 pq}$$

N = Total de la población (12)

Z = 1.96 al cuadrado (si la seguridad es del 95%)

p = proporción esperada de eventos con respuesta parcial/completa (0.5)

q = 1 - p (0.5)

d = precisión (un 5%=0.05)

Obteniéndose un total de: 12 pacientes.

Fueron incluidos todos los pacientes pediátricos con tumores sólidos recidivantes ingresados al departamento de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría sometidos a tratamiento de segunda línea con BVoit (vincristina-irinotecán-temozolomida y bevacizumab) durante enero 2015-mayo 2021.

Técnica de muestreo

No probabilística. Sistema de muestreo no probabilístico de casos consecutivos por censo.

Análisis estadístico

Se realizó estadística descriptiva de las variables. Las variables cualitativas se analizaron con frecuencias y porcentajes; mientras que las variables cuantitativas con medidas de tendencia central y dispersión (media y desviación estándar cuando la distribución de los datos sea paramétrica, o con mediana y rangos cuando la distribución sea no paramétrica). La información se agrupó ordenó y clasificó con el propósito de construir gráficos y Tablas. Se utilizó el software SPSS v.20.

ASPECTOS ÉTICOS

Los procedimientos propuestos en esta investigación se apegan a las normas éticas y reglamentos institucionales, al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, a la Declaración de Helsinki y enmiendas posteriores.

Basado en **Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud**, Título Segundo, De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, Capítulo I, **Artículo 17** esta investigación se cataloga como categoría I; investigación sin riesgo, debido a tratarse a un estudio retrospectivo. Siguiendo los siguientes artículos en especial.

En este estudio no se requirió de la obtención de consentimiento informado, verbal o escrito ya que solo se revisarán de forma retrospectiva expedientes clínicos sin contacto con pacientes.

Art. 13.- En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberán prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar.

Art. 14.- La Investigación que se realice en seres humanos deberá desarrollarse conforme a las siguientes bases:

- ✓ I. Se ajustará a los principios científicos y éticos que la justifiquen;
- ✓ III.- Se deberá realizar sólo cuando el conocimiento que se pretenda producir no pueda obtenerse por otro medio idóneo;
- ✓ VI.- Deberá ser realizada por profesionales de la salud a que se refiere el artículo 114 de este Reglamento, con conocimiento y experiencia para cuidar la integridad del ser humano, bajo la responsabilidad de una institución de atención a la salud que actúe bajo la supervisión de las autoridades sanitarias competentes y que cuente con los recursos humanos y materiales necesarios, que garanticen el bienestar del sujeto de investigación;

- ✓ VII. Contará con el dictamen favorable de las Comisiones de Investigación, Ética y la de Bioseguridad, en su caso, y
- ✓ VIII. Se llevará a cabo cuando se tenga la autorización del titular de la institución de atención a la salud y, en su caso, de la Secretaría, de conformidad con los artículos 31, 62, 69, 71, 73, y 88 de este Reglamento.

Art 16.- En las investigaciones en seres humanos se protegerá la privacidad del individuo sujeto de investigación, identificándolo sólo cuando los resultados lo requieran y éste lo autorice

Art 23.- En caso de investigaciones con riesgo mínimo, la Comisión de Ética, por razones justificadas, podrá autorizar que el consentimiento informado se obtenga sin formularse escrito, y tratándose de investigaciones sin riesgo, podrá dispensar al investigador la obtención del consentimiento informado.

Entre los expedientes de los que se basara este estudio se encuentran los de pacientes menores de edad.

Este estudio se inició hasta que se contó con autorización del comité de ética e investigación.

Confidencialidad, se guardará la confidencialidad de toda la información obtenida, en la base de datos no se identificaron a los pacientes por su nombre, si no mediante un número de folio asignado a este protocolo, en la presentación de los resultados de este estudio en congresos o foros médicos de investigación, no se identificará a los pacientes ni se revelará su identidad, el mismo criterio se aplicará para las publicaciones que resulten de este proyecto.

ASPECTO DE BIOSEGURIDAD

No aplica

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

No se requiere debido a que este estudio es retrospectivo, no se entró en contacto con pacientes, se realizó por medio del expediente clínico y el electrónico.

Las pautas internacionales permiten la omisión del consentimiento informado sólo en caso de que se trate de un estudio de riesgo mínimo y que los datos serán conocidos por los investigadores únicamente y codificados para salvaguardar confidencialidad. Además de que sea impráctico obtener el consentimiento informado de todos los participantes en el estudio y se requieran estos datos para darle validez científica al estudio.

RESULTADOS

Se incluyeron 12 pacientes con tumores sólidos recidivantes ingresados al departamento de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría sometidos a tratamiento de segunda línea con BVoit (vincristina-irinotecán-temozolomida y bevacizumab) durante el periodo enero 2015-mayo 2021.

En las Tablas 1 y 2 se presentan las características clínicas de los pacientes pediátricos, así como los tratamientos de primera y segunda línea, la respuesta RECIST 1.1. a segunda línea, toxicidades hematológicas y no hematológicas y meses de seguimiento.

Se tuvo predominio del sexo masculino con un 83.3% (n=10) respecto al femenino (n=2, 16.7%) (Figura 1). La mediana de la edad de los pacientes fue de 10.5 años, siendo la edad mínima de 8 meses y la edad máxima de 15 años; en los pacientes masculinos la mediana de la edad fue de 11.5 años (8 meses-15 años) y en los femeninos 8.16 años (3.3 años - 13 años) (Tabla 1 y Figura 2).

Respecto al tipo de tumor, cuatro individuos presentaron rabdiosarcoma; particularmente rabdiosarcoma alveolar dorsal metastásico a pulmón (n=1, 8.3%); rabdiosarcoma alveolar nasal (n=1, 8.3%); alveolar primario de masticador izquierdo (n=1, 8.3%) y paratesticular GC IV (n=1, 8.3%). Un paciente femenino presentó Sarcoma de Ewing extraesquelético primario de muslo derecho metastásico a pulmón y otro extra axial (radio izquierdo) metastásico a pulmón y ganglios linfáticos

(n=1, 8.3%). El sarcoma pleomórfico inferenciado de humero izquierdo metastásico a pulmón se reportó en un paciente (Tabla 1).

Cinco pacientes padecieron sarcoma sinovial monofásico, los cuales fueron de tobillo derecho (n=1, 8.3%), de antebrazo derecho (n=1, 8.3%), de muslo derecho (n=1, 8.3%), de tobillo izquierdo (n=1, 8.3%) y isquifemoral derecho (n=1, 8.3%). No se encontró asociación respecto al sexo con el tipo de tumor ($p=0.364$) (Tabla 1).

El tratamiento de primera línea que predominó en la población de estudio fue Ifosfamida $3g/m^2$ con doxorubicina $35 mg/m^2$, administrado a siete pacientes (58.3%), siendo todos masculinos y representando el 70% en este género. Un paciente masculino fue sometido a ciclofosfamida $2.2g/m^2$, actinomicina $15mg/Kg$, VINCR; el 16.7% de los pacientes (n=2) fueron sometidos a Ifosfamida $3g/m^2$, doxorubicina $35 mg/m^2$, Actino, ambos del género femenino.

Finalmente, la vincristina $1.5 mg/m^2$, IFM $3 g/m^2$, doxorubicina $30 mg/m^2$ se administró a un paciente del género masculino y Vincristina $1.5 mg/m^2$, IFM $3 g/m^2$, etopósido $150 mg/m^2$ a otro paciente masculino (Tabla 1).

Todos los individuos fueron sometidos a tratamiento de segunda línea con BVOIT, presentándose la respuesta RECIST 1.1. de progresión de la enfermedad en 11 pacientes. El 66.7% de los pacientes (n=8) falleció, 2 (16.7%) individuos se encuentran actualmente en tratamiento de 3era línea y uno en tratamiento de cuarta línea (8.3%). Un paciente se encuentra en vigilancia (Tabla 2 y Figura 3).

Se presentó neutropenia en el 83.3% de los pacientes (n=10), siendo ocho masculinos (80%) y dos femeninos (100%). La toxicidad no hematológica, se observó en once individuos. La colitis neutropénica se presentó en el 25% (n=3), siendo todos del género masculino. La diarrea secretora se reportó por el 25% (n=3), siendo dos pacientes masculinos (20%) y uno femenino (50%). El 16.7% padecieron tanto diarrea secretora como colitis neutropénica, siendo ambos del sexo masculino. Por último, en el 8.3% se detectó sepsis y en el 16.7% sepsis acompañada de colitis neutropénica (Tabla 2).

La mediana de seguimiento fue de 25 meses, con un valor mínimo de seguimiento de 5 meses y máximo de 60 meses (Tabla 2).

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes pediátricos con tumores sólidos recidivantes sometidos a tratamiento de segunda línea con BVoit en el INP

	Total N= 12 (100.0%)	Sexo		p
		Masculino n=10 (83.3%)	Femenino n=2 (16.7%)	
Edad	10.5 (0.67-15)	11.5 (0.67-15)	8.16 (3.3-13)	0.909
Tipo de tumor				0.364
Rabdiosarcoma				
Alveolar dorsal metastásico a pulmón	1 (8.3%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)	
Alveolar nasal GC II	1 (8.3%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)	
Alveolar primario de masticador izquierdo	1 (8.3%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)	
Paratesticular GC IV	1 (8.3%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)	
Sarcoma de Ewing				
Extraesquelético primario de muslo derecho metastásico a pulmón	1 (8.3%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)	
Extra axial (radio izquierdo) metastásico a pulmón, ganglios linfáticos y hueso	1 (8.3%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)	
Sarcoma pleomórfico inferenciado de humero izquierdo metastásico a pulmón	1 (8.3%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)	
Sarcoma sinovial monofásico				
de tobillo derecho	1 (8.3%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)	
de antebrazo derecho	1 (8.3%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)	
de muslo derecho	1 (8.3%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)	
de tobillo izquierdo	1 (8.3%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)	
isquifemoral derecho	1 (8.3%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)	
Tratamiento de primera línea				0.017
Ciclofosfamida 2.2g/m ² , Actinomicina 15mg/Kg, VINCR	1 (8.3%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)	
Ifosfamida 3g/ m ² , Doxorubicina 35 mg/m ²	7 (58.3%)	7 (70.0%)	0 (0.0%)	
Ifosfamida 3g/ m ² , Doxorubicina 35 mg/m ²	2 (16.7%)	0 (0.0%)	2 (100%)	
Actino 0				
Vincristina 1.5 mg/ m ² IFM 3 g/m ²	1 (8.3%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)	
Doxorrubicina 30 mg/m ² Vincristina 1.5 mg/ m ² IFM 3 g/m ²	1 (8.3%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)	
Etoposido 150 mg/m ²				

Los resultados se presentan en frecuencias y porcentajes absolutos y en Medianas (rango) p≤.05

Tabla 2. Tratamiento de segunda línea, respuesta RECIST 1.1, toxicidad y meses de seguimiento de los pacientes pediátricos con tumores sólidos recidivantes sometidos a tratamiento de segunda línea con BVoit en el INP, según sexo.

	Total N= 12 (100.0%)	Sexo		p
		Masculino n=10 (83.3%)	Femenino n=2 (16.7%)	
Tratamiento de segunda línea				
B-VOIT	12 (100.0%)	10 (100.0%)	2 (100.0%)	0.753
Respuesta RECIST 1.1				
Actualmente vigilancia	1 (8.3%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)	
Progresión de la enfermedad actualmente 3era línea TX	2 (16.7%)	2 (20.0%)	0 (0.0%)	
actualmente 4ta línea TX	1 (8.3%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)	
Defunción	8 (66.7%)	6 (60.0%)	2 (100.0%)	
Toxicidad hematológica				0.488
Neutropenia	10 (83.3%)	8 (80.0%)	2 (100%)	
No	2 (16.7%)	2 (20.0%)	0 (0.0%)	
Toxicidad no hematológica				0.608
Colitis neutropénica	3 (25.0%)	3 (30.0%)	0 (0.0%)	
Diarrea secretora	3 (25.0%)	2 (20.0%)	1 (50.0%)	
Diarrea secretora/ colitis neutropénica	2 (16.7%)	2 (20.0%)	0 (0.0%)	
Sepsis	1 (8.3%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)	
Sepsis/ colitis neutropénica	2 (16.7%)	1 (10.0%)	1 (50.0%)	
No	1 (8.3%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)	
Meses de seguimiento	25 (5-60)	37 (6-60)	15 (6-24)	0.485

Los resultados se presentan en frecuencias y porcentajes absolutos y en Medianas (rango) $p \leq 0.05$

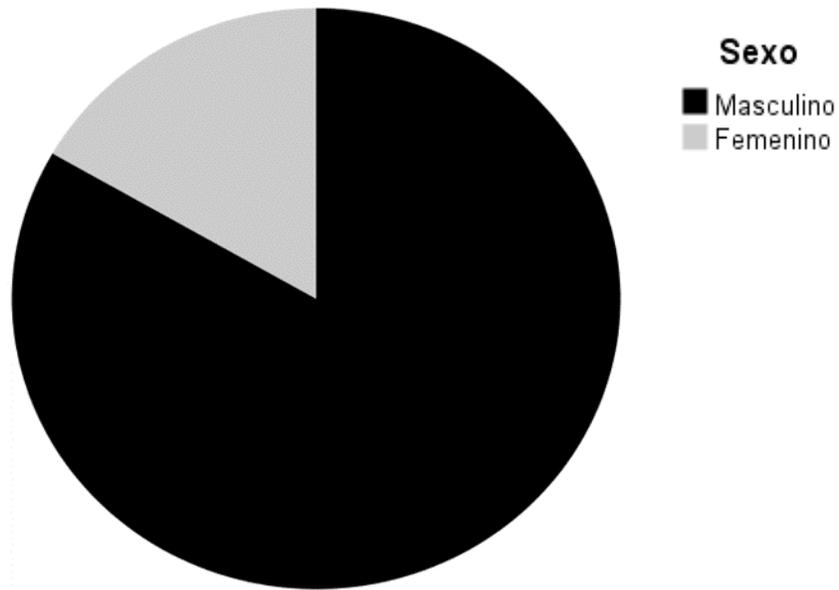


Figura 1. Distribución por sexo de los pacientes pediátricos con tumores sólidos recidivantes sometidos a tratamiento de segunda línea con BVoit en el INP

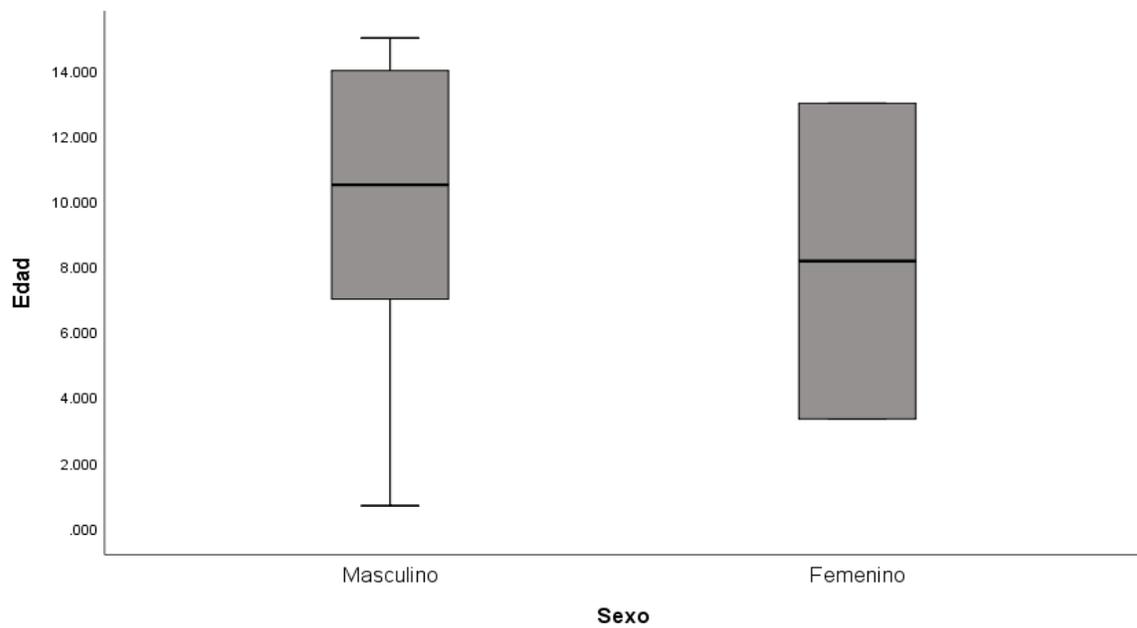


Figura 2. Edad de pacientes pediátricos con tumores sólidos recidivantes sometidos a tratamiento de segunda línea con BVoit en el INP, según sexo.

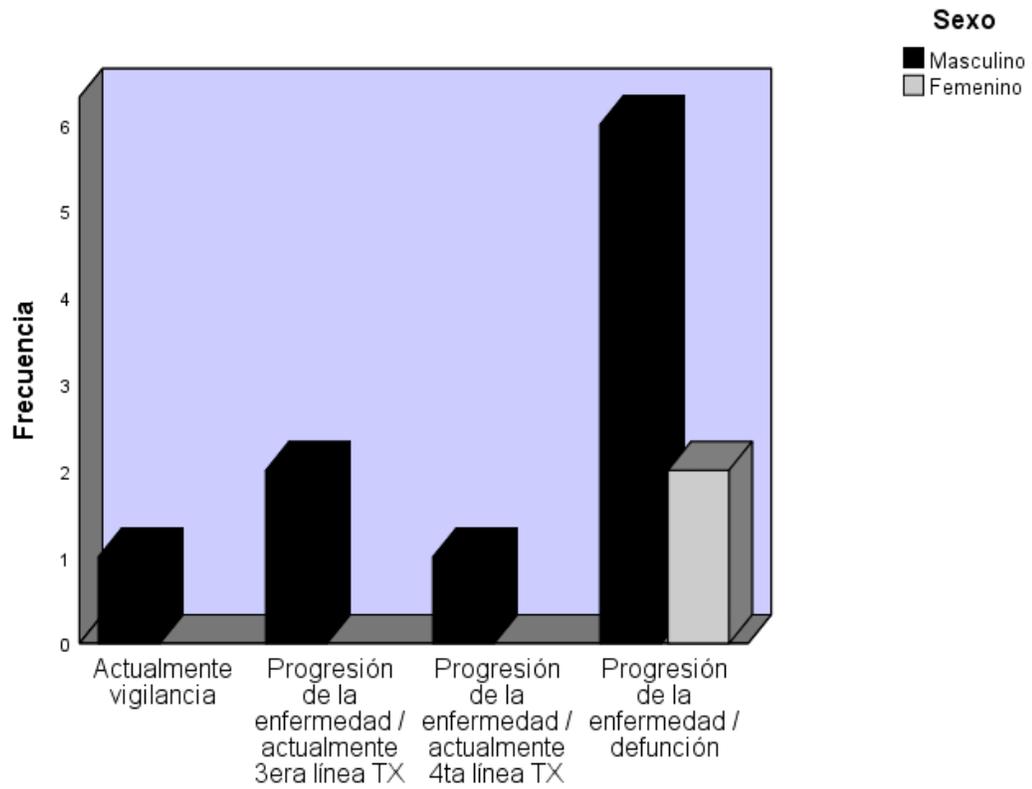


Figura 3. Respuesta RECIST 1.1 a segunda línea de tratamiento de pacientes pediátricos con tumores sólidos recidivantes sometidos a tratamiento de segunda línea con BVoit en el INP, según sexo.

DISCUSIÓN

El pronóstico de los tumores sólidos pediátricos refractarios o en recaída es infausto, y actualmente no existen tratamientos estandarizados para este tipo de situaciones. Lo anterior ha impulsado la búsqueda de alternativas con agentes farmacéuticos y enfoques terapéuticos novedosos, buscando la sinergia entre medicamentos capaces de favorecer la salud del paciente y con toxicidad tolerable.¹

La sinergia de vincristina-irinotecán-temozolomida y bevacizumab es una opción de especial interés, ya que ha producido resultados alentadores en pacientes infantiles y jóvenes con diversos tumores sólidos recidivantes/refractarios, con un perfil de toxicidad aceptable, no obstante, se requieren más estudios al respecto.³⁰

Al evaluar la eficacia de las nuevas terapias, el estándar de oro para los puntos finales del ensayo es un resultado clínico, tal como la supervivencia general. Sin embargo, estos puntos finales pueden no ser prácticos, por lo que los puntos finales basados en imágenes suelen emplearse como sustitutos, especialmente debido a que las imágenes suelen emplearse para monitorear la respuesta al tratamiento en la práctica clínica. Por tal motivo, los métodos de medición y los instrumentos requieren ser tanto precisos como exactos.² Los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos RECIST (versión 1.1), son un conjunto de reglas que definen la carga tumoral global al inicio y la respuesta tumoral objetiva y la progresión de la enfermedad después del tratamiento sistémico.⁴⁵

Por lo que la presente investigación tiene por objetivo evaluar la respuesta (RECIST 1.1) al tratamiento de segunda línea con BVoit (vincristina-irinotecán-temozolomida y bevacizumab) en pacientes pediátricos con tumores sólidos.

Se incluyeron 12 pacientes con tumores sólidos recidivantes ingresados al departamento de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría sometidos a tratamiento de segunda línea con BVoit (durante el periodo enero 2015-mayo 2021).

En el presente trabajo, todos los individuos fueron sometidos a tratamiento de segunda línea con BVOIT, presentándose la respuesta RECIST 1.1. de progresión de la enfermedad en 11 pacientes. El 66.7% de los pacientes falleció, el 16.7% de individuos se encuentran actualmente en tratamiento de 3era línea y uno en tratamiento de cuarta línea y un paciente diagnosticado con rabdomiosarcoma alveolar primario de masticador izquierdo, se encuentra en vigilancia. No se encontró relación entre la respuesta y el sexo, esto debido al tamaño de muestra, por lo que se sugiere aumentarla en posteriores estudios, además, no fue posible evaluar la relación respecto al tipo de tumor con la respuesta por la cantidad limitada de pacientes incluidos en el estudio.

Respecto a estos resultados, se ha reportado en la literatura que pacientes con sarcoma de Ewing con tratamiento previo intenso con tumores sólidos refractarios/recidivantes, al recibir el régimen de vincristina, irinotecán y temozolomida (VIT) en segunda línea, mostraron un efecto favorecedor y bien

tolerado,²⁰ y se ha observado la disminución en el tamaño del tumor. Sin embargo, en los pacientes con sarcoma de Ewing, en el presente estudio, únicamente dos pacientes padecieron sarcoma de Ewing, el primero extraesquelético primario de muslo derecho metastásico a pulmón y el segundo extra axial (radio izquierdo) metastásico a pulmón, ganglios linfáticos y hueso, ambos pacientes desarrollaron progresión de la enfermedad y fallecieron. Por su parte, Wagner *et al.*, (2013)⁹ evaluaron la seguridad y viabilidad de agregar bevacizumab a VOIT para niños y adultos jóvenes con tumores recurrentes, y si bien, observaron respuestas tumorales en el sarcoma de Ewing, mencionan que el beneficio de agregar bevacizumab sigue sin estar claro.

En la presente investigación, únicamente un paciente con rabdomiosarcoma alveolar primario de masticador izquierdo se encuentra en vigilancia. Al respecto, se sabe que el bevacizumab es un anticuerpo neutralizante monoclonal humanizado que se une a las cinco isoformas del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y tiene un efecto antiangiogénico²¹ y se ha reportado que la inhibición de la angiogénesis reduce el crecimiento tumoral en muchos modelos *ex vivo* de neoplasias malignas en adultos y niños, incluido el rabdomiosarcoma (RMS),²²⁻²⁴ lo cual concuerda con los resultados tratamiento con VBOIT. No obstante, el resto de los pacientes con rabdiosarcoma alveolar dorsal, metastásico a pulmón y alveolar nasal desarrollaron progresión de la enfermedad y posteriormente fallecieron.

Entre otros trabajos que han demostrado la efectividad de estos agentes, se encuentran los realizados por Venkatramani *et al.*, (2013)³² quienes reportan que el irinotecán administrado en combinación con vincristina, temozolomida y bevacizumab en niños con tumores sólidos refractarios logra una actividad antitumoral alentadora, con porcentajes de un 42% de los pacientes pediátricos y además con un 16.5% de los pacientes con enfermedad estable.

Respecto a los efectos adversos, en el presente estudio se presentó neutropenia en el 83.3%, La toxicidad no hematológica, se observó en once individuos. Dentro de los cuales, se encuentran colitis neutropénica, diarrea secretora y sepsis. Al respecto, si bien se ha considerado que la combinación de las drogas vincristina, irinotecán, y temozolomida, conocido como régimen VOIT es considerado seguro y con efectos secundarios tolerables incluso para pacientes pediátricos, y es útil para tratar diversos cánceres; Wagner *et al.*, (2013)⁹ tras evaluar la seguridad y viabilidad de agregar bevacizumab a VOIT para niños y adultos jóvenes con tumores recurrentes, y empleando dosis de vincristina (1.5 mg / m² el día 1), irinotecán oral (90 mg / m² los días 1-5), temozolomida (100-150 mg / m² los días 1-5) y bevacizumab (15 mg / kg el día 1) en ciclos de 3 semanas, que se repitieron hasta por seis ciclos, reportaron la presencia de diarrea asociada a irinotecán, por lo cual emplearon como profilaxis la cefixima. Además, mencionan que fue necesario reducir la dosis de la temozolomida de 150 a 100 mg / m² / día, lo que mejoró la tolerabilidad. Por su parte, Venkatramani *et al.*, (2013)³² evaluaron la dosis máxima tolerada y la toxicidad limitante de la dosis de irinotecán administrado en combinación con vincristina, temozolomida y bevacizumab en niños

con tumores sólidos refractarios. Los resultados de este trabajo revelaron que el Irinotecán 50 mg / m² / día durante 5 días fue la dosis máxima tolerada cuando se combinó con vincristina, temozolomida y bevacizumab.

Finalmente, Hernández-Marqués¹ reportan que la toxicidad asociada a irinotecán y temozolomida, se presentó en el 28% de los pacientes pediátricos con tumores sólidos en recaída o refractarios, siendo fue principalmente de tipo gastrointestinal, apareciendo diarrea en el 56%, seguido de la neutropenia en un 19%, trombocitopenia en un 12%, toxicidad hepática 9% y anemia en el 6%.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

El 83.3% de los pacientes pertenecieron al sexo masculino.

La mediana de la edad de los pacientes fue de 10.5 años, siendo la edad mínima de 8 meses y la edad máxima de 15 años.

De acuerdo con la respuesta RECIST 1.1. a la segunda línea de tratamiento con VBOIT, se observó progresión de la enfermedad en 11 de 12 pacientes, el paciente restante se encuentra en vigilancia.

El 66.7% de los pacientes falleció, el 16.7% de individuos se encuentran en tratamiento de tercera línea y un paciente en tratamiento de cuarta línea.

Se presentó neutropenia en el 83.3% de los pacientes.

La toxicidad no hematológica, se observó en once individuos, particularmente la colitis neutropénica se presentó en el 25%, la diarrea secretora en un 25%, el 16.7% de los individuos padecieron tanto diarrea secretora como colitis neutropénica, en el 8.3% se detectó sepsis y en el 16.7% sepsis acompañada de colitis neutropénica.

La mediana de seguimiento fue de 25 meses.

No se observó diferencia respecto a las variables estudiadas con el sexo.

Se recomienda aumentar el tamaño de muestra, incluyendo pacientes de años anteriores para lograr evaluar la influencia del tipo de tumor y variables sociodemográficas y clínicas sobre el nivel de respuesta al tratamiento de segunda línea con BVoit Así como la tolerancia al tratamiento con base en los diversos tipos de tumores

BIBLIOGRAFÍA

1. Hernández-Marqués, C. *et al.* Irinotecán y temozolomida en tumores sólidos pediátricos en recaída o refractarios. *Anales de Pediatría* **79**, 68–74 (2013).
2. Goldmacher, G. V. & Conklin, J. The use of tumour volumetrics to assess response to therapy in anticancer clinical trials: Tumour volumetrics in clinical trials. *British Journal of Clinical Pharmacology* **73**, 846–854 (2012).
3. Öztürk, Ç. *et al.* Laparoscopic resection of a residual retroperitoneal tumor mass of nonseminomatous testicular germ cell tumors. *Surg Endosc* **26**, 458–467 (2012).
4. Tirkes, T. *et al.* Response Criteria in Oncologic Imaging: Review of Traditional and New Criteria. *RadioGraphics* **33**, 1323–1341 (2013).
5. Therasse, P. *et al.* New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors. *Journal of the National Cancer Institute* **92**, 12 (2000).
6. van Persijn van Meerten, E. L., Gelderblom, H. & Bloem, J. L. RECIST revised: implications for the radiologist. A review article on the modified RECIST guideline. *Eur Radiol* **20**, 1456–1467 (2010).
7. Nishino, M., Jagannathan, J. P., Ramaiya, N. H. & Van den Abbeele, A. D. Revised RECIST Guideline Version 1.1: What Oncologists Want to Know and What Radiologists Need to Know. *American Journal of Roentgenology* **195**, 281–289 (2010).
8. Tran, S., DeGiovanni, P., Piel, B. & Rai, P. Cancer nanomedicine: a review of recent success in drug delivery. *Clinical and Translational Medicine* **6**, (2017).

9. Wagner, L. *et al.* Pilot study of vincristine, oral irinotecan, and temozolomide (VOIT regimen) combined with bevacizumab in pediatric patients with recurrent solid tumors or brain tumors: VOIT With Bevacizumab for Recurrent Pediatric Tumors. *Pediatr Blood Cancer* **60**, 1447–1451 (2013).
10. Friedman, G. K., Spiller, S. E., Harrison, D. K., Fiveash, J. B. & Reddy, A. T. Treatment of Children With Glioblastoma With Conformal Radiation, Temozolomide, and Bevacizumab as Adjuncts to Surgical Resection. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* **35**, e123–e126 (2013).
11. Vredenburgh, J. J., Desjardins, A., Reardon, D. A. & Friedman, H. S. Experience with irinotecan for the treatment of malignant glioma. *Neuro-Oncology* **11**, 80–91 (2009).
12. Bouffet, E., Capra, M. & Bartels, U. Salvage chemotherapy for metastatic and recurrent ependymoma of childhood. *Childs Nerv Syst* **25**, 1293–1301 (2009).
13. Silverman, J. A. & Deitcher, S. R. Marqibo® (vincristine sulfate liposome injection) improves the pharmacokinetics and pharmacodynamics of vincristine. *Cancer Chemother Pharmacol* **71**, 555–564 (2013).
14. Newlands, E. S., Stevens, M. F. G., Wedge, S. R., Wheelhouse, R. T. & Brock, C. Temozolomide: a review of its discovery, chemical properties, pre-clinical development and clinical trials. *Cancer Treatment Reviews* **23**, 35–61 (1997).
15. Minniti, G. *et al.* Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma in elderly patients. *J Neurooncol* **88**, 97–103 (2008).
16. Quirt, I., Verma, S., Petrella, T., Bak, K. & Charette, M. Temozolomide for the Treatment of Metastatic Melanoma: A Systematic Review. *The Oncol* **12**, 1114–1123 (2007).

17. Yung, W. K. A. *et al.* Multicenter Phase II Trial of Temozolomide in Patients With Anaplastic Astrocytoma or Anaplastic Oligoastrocytoma at First Relapse. *JCO* **17**, 2762–2762 (1999).
18. Nicholson, H. S. *et al.* Phase 2 study of temozolomide in children and adolescents with recurrent central nervous system tumors: A report from the Children's Oncology Group. *Cancer* **110**, 1542–1550 (2007).
19. Nicholson, H. S. *et al.* Phase I study of temozolomide in children and adolescents with recurrent solid tumors: a report from the Children's Cancer Group. *JCO* **16**, 3037–3043 (1998).
20. Büyükkapu Bay, S. *et al.* Vincristine, irinotecan, and temozolomide treatment for refractory/relapsed pediatric solid tumors: A single center experience. *J Oncol Pharm Pract* **25**, 1343–1348 (2019).
21. Ferrara, N., Hillan, K. J., Gerber, H.-P. & Novotny, W. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov* **3**, 391–400 (2004).
22. Myers, A. L., Williams, R. F., Ng, C. Y., Hartwich, J. E. & Davidoff, A. M. Bevacizumab-induced tumor vessel remodeling in rhabdomyosarcoma xenografts increases the effectiveness of adjuvant ionizing radiation. *Journal of Pediatric Surgery* **45**, 1080–1085 (2010).
23. McCrudden, K. W. *et al.* Anti-VEGF antibody in experimental hepatoblastoma: Suppression of tumor growth and altered angiogenesis. *Journal of Pediatric Surgery* **38**, 308–314 (2003).

24. Rowe, H., O'Toole, M. & Kayton, L. Anti-VEGF Antibody Suppresses Primary Tumor Growth and Metastasis in an Experimental Model of Wilms' Tumor. *Journal of pediatric surgery* **35**, 30–33 (2000).
25. Tewari, K. S. *et al.* Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240). *The Lancet* **390**, 1654–1663 (2017).
26. Pujade-Lauraine, E. *et al.* Bevacizumab Combined With Chemotherapy for Platinum-Resistant Recurrent Ovarian Cancer: The AURELIA Open-Label Randomized Phase III Trial. *JCO* **32**, 1302–1308 (2014).
27. Friedman, H. S. *et al.* Bevacizumab Alone and in Combination With Irinotecan in Recurrent Glioblastoma. *JCO* **27**, 4733–4740 (2009).
28. Venkatramani, R., Malogolowkin, M. H. & Mascarenhas, L. Treatment of multiply relapsed wilms tumor with vincristine, irinotecan, temozolomide and bevacizumab: Wilms Tumor VITB Therapy. *Pediatr Blood Cancer* **61**, 756–759 (2014).
29. Gururangan, S. *et al.* Efficacy of bevacizumab plus irinotecan in children with recurrent low-grade gliomas—a Pediatric Brain Tumor Consortium study. *Neuro-Oncology* **16**, 310–317 (2014).
30. Papageorgiou, G. I., Tsakatikas, S. A., Fioretzaki, R. G. & Kosmas, C. Notable response of a young adult with recurrent glioblastoma multiforme to vincristine-irinotecan-temozolomide and bevacizumab. *Anti-Cancer Drugs* **32**, 330–336 (2021).

31. De Pascuale, M. D. *et al.* Bevacizumab Combined with Chemotherapy in Children Affected by Hepatocellular Carcinoma: a Single-center Experience. *AR* **37**, 1489–1494 (2017).
32. Venkatramani, R. *et al.* A Phase I Study of Vincristine, Irinotecan, Temozolomide and Bevacizumab (Vitb) in Pediatric Patients with Relapsed Solid Tumors. *PLoS ONE* **8**, e68416 (2013).
33. Bomgaars, L. R. *et al.* Phase II Trial of Irinotecan in Children With Refractory Solid Tumors: A Children's Oncology Group Study. *JCO* **25**, 4622–4627 (2007).
34. Vassal, G. *et al.* A Phase I Study of Irinotecan As a 3-Week Schedule in Children With Refractory or Recurrent Solid Tumors. *JCO* **21**, 3844–3852 (2003).