

**PROTOCOLO DE TRATAMIENTO PARA GLIOMAS DE BAJO
GRADO EN MENORES DE 18 AÑOS**

GBG AHOPCA 2009

Guatemala: Federico Antillón

Mauricio Castellanos

Honduras: Armando Peña, Karla Altamirano, Ligia Fu,

Roxana Martínez

El Salvador: Miguel Bonilla

Soad Fuentes Alabi

Nicaragua: Fulgencio Báez

Enrique Ocampo

Costa Rica: Jessica Gamboa

Panamá: María Sabina Ah Chu

Investigadora Principal: María Sabina Ah Chu

(507)66916220; (507)512-9808

msahchu@hotmail.com

Co-investigadoras: Ingrid Carolina Arambu

ingridcarolinaa@yahoo.com

Ivanna Botelho

ivanna.botelho@cehope.com.br

Introducción	2
1 Aspectos quirúrgicos	4
2 Quimioterapia	4
3 Criterios de elegibilidad	7
4 Plan de tratamiento	9
5 Información de medicamentos	15
6 Medidas de sostén	16
7 Alergia al carboplatino	17
8 Evaluaciones previas al tratamiento	21
9 Criterios de respuesta	23
10 Criterios de suspensión	23
11 Guías Neuroquirúrgicas	24
12 Imágenes	26
13 Guías neuropsicológicas	27
14 Referencias	28
15 Anexos	30
Esquema simplificado	30
Checklist	33
Ordenes pre-escritas	35
Consentimiento informado	36
Toxicidades	38

Introducción

Los astrocitomas de bajo grado son el tumor cerebral más común de la niñez, correspondiendo al 36% de los tumores cerebrales infantiles. La mitad de los mismos ocurren en niños menores de 10 años de edad.

Los astrocitomas o gliomas, son un grupo heterogéneo, y en este trabajo nos referiremos en particular a los gliomas de bajo grado (GBG). Dentro de los GBG existen distintos comportamientos biológicos, es decir que tipos de gliomas, aún siendo de bajo grado, se comportan de maneras muy diferentes, y tienen sitios de origen diversos dentro del Sistema Nervioso Central (SNC). Los hay de pronóstico excelente como aquellos de localización en cerebelo, grupo en el cual la supervivencia está en el rango de 90% a los 10 años de seguimiento, mientras que aquellos que se asientan en el diencefalo tienen supervivencias que oscilan entre 40 a 70% a los cinco años, declinando a 11 a 50% a los diez años. Mientras más joven en niño, más la probabilidad de encontrar GBG en localizaciones en donde la resección tumoral no es posible, como lo es el hipotálamo y el quiasma óptico.

Dentro del grupo de GBG se encuentran otros subgrupos histológicos, caracterizados según los criterios de la Organización Mundial de la Salud (WHO), por mencionar los grupos: fibrilar, protoplásmico, gemihistocítico, mixto, pilocítico, Xantoastrocitoma, Astrocitoma subependimario de células gigantes.

Un subgrupo clínico al que hay que hacer alusión con frecuencia es el de los pacientes con Neurofibromatosis tipo I (NF1), quienes se caracterizan por ser un grupo de mayor riesgo de tener GBG de las vías ópticas, en particular del quiasma óptico, calculándose que aproximadamente el 40% de los tumores de SNC encontrados en estos pacientes, se asientan en el quiasma óptico; también hay que resaltar que en estos pacientes pueden darse regiones de intensidad anormal, detectables en Resonancia Magnética (RM) que pueden ser hamartomas, y que son muy difíciles de diferenciar de neoplasia, razón por la cual el tratamiento de niños con NF1, e imágenes sugestivas de tumor en SNC, debe ser siempre sometido a análisis cuidadoso.

Este protocolo se ha diseñado con la intención de ofrecer una opción de tratamiento a niños con GBG en quienes no es posible una resección total macroscópica, o bien, en quienes después de un intento de resección el tumor ha recidivado.

Resumen

Todos los niños con diagnóstico de glioma de bajo grado y otros gliomas, deberán ser sometidos a la mayor resección posible tratando de producir el menor daño neurológico.

Los niños con neurofibromatosis (NF) con diagnóstico radiográfico de lesiones de las vías ópticas, serán inicialmente sólo observados.

Sólo aquellos pacientes en quienes se haya podido realizar una resección completa, serán manejados únicamente con la observación. Pacientes en quienes quede residuo tumoral, sin importar el grado de resección al cual fueron sometidos (ver en este punto las definiciones), serán sometidos a manejo según el protocolo.

1. Aspectos quirúrgicos del manejo de los gliomas de bajo grado (GBG)

La cirugía ha sido siempre uno de los pilares del manejo de los gliomas, considerándose que hay una relación directa entre el grado de resección y la sobrevida. El pronóstico de los GBG totalmente resecados es excelente. Para fines de este protocolo pasemos a definir los grados de resección:

1. A Resección Macroscópica Total (Gross total resection)

La resección total se define como aquella en la cual se logra resecar toda la extensión macroscópicamente visible del tumor, y en la cual un control imagenológico postquirúrgico no muestra residuo tumoral.

Se considera que el 80% de los tumores infratentoriales y el 18% de los supratentoriales, son susceptibles de resección total ya que su localización es superficial. En porcentaje, la resección de más del 90% del tumor, se considera una resección macroscópicamente total.

1. B Resección Parcial

Cualquier resección menor al 90%, pero mayor al 10% se considera parcial. Para fines prácticos, si se logra resecar entre un 50 a un 90%, se considera "resección subtotal". Si se logra resecar entre un 10 a un 49%, se considera una "resección parcial" propiamente dicha.

Lamentablemente, aquellos gliomas que se extienden a regiones del cerebro como lo son el tallo, el área quiasmática-hipotalámica, el tálamo y los ganglios basales, resultan inaccesibles para una resección completa.

Se ha propuesto la resección subtotal radical para aquellos tumores que estén localizados en: tálamo, septum, hipotálamo y en el tallo dorsal cuando son exofíticos. En la actualidad hay protocolos que investigan la actual sobrevida de los tumores ubicados en estas localizaciones, aplicando el principio de una resección subtotal radical como único manejo. Otros investigadores proponen resecciones parciales seguidas de quimio o radioterapia.

1. C Biopsia: una resección de menos del 10% del tumor es una biopsia.

2. Quimioterapia para los Gliomas de Bajo Grado.

En 1977 Packer empezó a tratar a niños con gliomas de bajo grado de las vías ópticas con quimioterapia, estos eran niños de reciente diagnóstico y menores de 6 años de edad. El razonamiento se basa en que sólo 1 de 21 niños con gliomas en esta localización tuvieron un beneficio visual al recibir únicamente radioterapia. Además de considerar el deterioro neurológico y cognitivo que puede suceder hasta 10 años después, razones suficientes para procurar otra alternativa para este grupo de pacientes llevan al empleo de quimioterapia. La primera combinación empleada fue vincristina y actinomicina.

Friedman y colaboradores estudiaron la respuesta de tumores cerebrales al carboplatino, en niños con gliomas de bajo grado de las vías ópticas, quiasma, tercer ventrículo, tálamo y región temporal, observándose que en 13 casos, el 13% de los tumores permanecían estables en tamaño, e incluso disminuían en sus dimensiones, abriendo así el camino para el uso de esquemas que incluyeran el uso del carboplatino, por tiempo que osciló entre 3 y 68 meses (mediana 40 meses).

En los gliomas de Bajo Grado, los criterios de respuesta en estudios de fase II son diferentes, ya que enfermedad estable por tiempo prolongado se considera "respuesta".

2. A Carboplatino y Vincristina

Un estudio multiinstitucional estudió el uso de esta combinación de medicamentos en dosis de:

Vincristina 1.5 mg/m²

Carboplatino 175 mg/m²

Con frecuencia semanal. En este estudio participaron gliomas de bajo grado progresivo, recurrente y recientemente diagnosticado. En este estudio se observó como en el 67% de los casos de reciente diagnóstico el 62% tenían respuesta medible. 13 de 237 presentaron enfermedad estable, lo cual es en sí una respuesta. En aquellos pacientes con enfermedad recurrente, se observó que hubo 12 de 23 casos con respuesta objetiva, y 5 del grupo con enfermedad estable. Una reevaluación posterior demostró que al transcurrir el tiempo, se observó como en el 56% de los casos ocurrió una disminución en el tamaño del tumor, y en un 39% se logró enfermedad estable.

Adicionalmente se reportó alergia al carboplatino en 6 casos de 40 seguidos a largo plazo. La sobrevivencia a un año fue de 85+- 5% y a los 2 años de 76+- 8%.

En la actualidad se conducen estudios para determinar si la efectividad es similar empleando la vincristina y el carboplatino con periodicidad mensual, ya que logísticamente es difícil mantener el régimen semanal. Con este fin se han diseñado protocolos, en los que se ha ajustado la quimioterapia para realizarse una vez al mes, empleando dosis de carboplatino de 560 mg/m² ó 18.5 mg/kg en caso de niños que pesen <10kg.

Dado que en nuestro medio, las condiciones de salubridad y nutrición hacen todavía más impactante el efecto de la mielosupresión, para fines de nuestro tratamiento usaremos una dosis de carboplatino de 500 mg/m², la cual representa el 90% de la dosis empleada en la literatura, sometiendo al pleno la consideración de escalar la dosis hasta lograr los 560 mg/m² que sugiere el protocolo original.

2. B Otras opciones de quimioterapia

Hay varios otros agentes de quimioterapia que se han empleado además de los ya mencionados carboplatino y vincristina, a continuación pasaremos a discutir algunas de las otras opciones:

Tioguanina, Procarbina, CCNU y Vincristina: (TPCV)

Esta combinación se ha empleado en niños con GBG de las vías ópticas y del hipotálamo, lográndose enfermedad estable, e incluso dando una buena calidad de vida a niños que, aún si progresaron con este régimen, pueden recibir después radioterapia. Desde mediados de los años 80 se ha postulado que la tioguanina, suministrada antes del CCNU, aumenta el poder tumoricida de éste último. Procarbina es conocido por su efecto tumoricida en SNC, sin embargo, no se ha podido soslayar el hecho de la asociación de este medicamento a la aparición de segundas neoplasias, razón por la cual se precluye su uso en pacientes con NF, ya que en estas se ha asociado un mayor riesgo de leucemia mieloide secundaria, a su vez asociada a monosomía 7.

Temozolamida

Este es un agente de quimioterapia relativamente nuevo, el cual se caracteriza por ser eficaz en el tratamiento de los gliomas de alto grado. Un estudio de Quinn y colaboradores, realizado en pacientes adultos (JCO 21: 646-51,2003) mostró que temozolamida puede ser efectiva en gliomas progresivos de bajo grado, con respuestas completas en el orden de 24% y respuestas parciales en un 37%, y enfermedad estable en un 35%. Ante esta respuesta promisoriosa, se ha realizado ya un estudio en niños (Kuo et al, J Peds Hem Onc, 25: 372-78) en el cual de 13 pacientes evaluables, con GBG e mostraron respuesta parcial, 5 enfermedad estable y 4 con progresión. En este sentido, sería una opción interesante añadir la Temozolamida, medicamento que es oral, cuya administración es en casa, con la intención de estudiar si el mismo ofrece algún beneficio a los niños con GBG irreseccables y progresivos.

3. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

3. A Elegibilidad

Los pacientes deben tener enfermedad residual o progresiva para ser elegibles para este tratamiento. En caso de progresión, la misma tiene que estar basada en documentación clínica o radiológica, y ocurre por definición luego de cirugía.

También son elegibles pacientes en quienes la resección fue menor al 90% del tumor (es decir cuando la resección fue subtotal o parcial)

En el caso de resección menos que total, pero en los cuales el tumor residual se considera suficientemente grande por el médico tratante o en un área en la cual no va a ser posible una resección total, el tratamiento se puede iniciar inmediatamente luego de la cirugía.

3. B Histopatología

Deberán incluirse astrocitomas de bajo grado, es decir que, según la clasificación de WHO sea grado I o II, incluyendo

A. Tumores gliales

1. Astrocitomas

- a. Astrocitomas conocidos como de bajo grado (variantes: fibrilar, protoplásmico, gemistocítico, mixto).
- b. Astrocitoma pilocítico.
- c. Xantoastrocitoma pleomórfico.
- d. Astrocitoma subependimal de células gigantes.
- e. Astrocitoma desmoplásico infantil.

2. Oligodendrogliomas de bajo grado

3. Astrocitomas mixtos de bajo grado

- a. Oligo-astrocitoma

B. Tumores Neuronales:

1. Ganglioglioma (excluyendo a los que tienen componente anaplásico)
2. Ganglioglioma infantil desmoplásico

C. Tumor quiasmático hipotalámico sin confirmación histológica.

Anotaciones histopatológicas importantes:

- 1- Si sospecha que un tumor ha evolucionado de bajo a alto grado, hay que biopsiarlo
- 2- Tumores de quiasma que tengan extensión hacia otras regiones de la vía óptica, confirmados por resonancia magnética, pueden iniciar tratamiento sin confirmación histopatológica.
- 3- Los pacientes con Neurofibromatosis se incluirán si hay progresión de una lesión ya existente, confirmada por imágenes.
- 4- Este estudio está programado para incluir a menores de 18 años.

3. B Momento de inicio de tratamiento

Niños con tumores progresivos ya sea clínica o radiográficamente, deben iniciar el tratamiento lo antes posible dentro de las seis semanas siguientes a la evidencia de progresión. Niños recién diagnosticados que tengan menos de resección total, deben tratar de iniciar su tratamiento dentro de las seis semanas seguidas a la resección menos que total. Esto mismo se aplica a aquellos en quienes no se realizó biopsia, sino que se hizo el diagnóstico por imágenes, es decir aquellos niños, que sin tener NF1 se presentan con una lesión en quiasmática.

Si por alguna razón no se pudo iniciar el tratamiento dentro de las seis semanas, es preferible tomar una RMN antes de empezar, para así contar con un control imagenológico de base

Pacientes con neurofibromatosis y diagnóstico radiológico de lesión quiasmática-hipotalámica que progresó, deben ser enrolados en el estudio dentro de las seis semanas siguientes a esta evidencia. Si hay dudas sobre la progresión, es mejor repetir una RMN en un tiempo prudencial, para estar seguros de la progresión.

3. C. Imágenes pre tratamiento

Todos los pacientes deben contar con una RMN cerebral contrastada.

3. D. Tratamiento previo

Los participantes no deben haber recibido tratamiento previo, excepto diuréticos, corticosteroides o cirugía. Los esteroides deben disminuirse progresivamente.

3. E Requerimientos funcionales orgánicos

La creatinina sérica debe ser $< 1.5x$ valor normal para la edad o bien la depuración de creatinina debe ser $> 70\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$

4. PLAN DE TRATAMIENTO

Inducción

Los pacientes recibirán carboplatino/ vincristina en una dosis a las semanas 1, 4 y 7 es decir cada tercera semana por tres ciclos. Luego del tercer ciclo hay un descanso de tres semanas al cabo de las cuales se inicia el mantenimiento. Justo antes del inicio del mantenimiento se realiza un control imagenológico para evaluar la respuesta a la inducción.

Mantenimiento

Los pacientes con respuesta objetiva al tratamiento y aquellos con enfermedad estable tanto clínica como neuro-radiológica, continuarán el tratamiento de mantenimiento el cual consiste en una dosis de carboplatino y una dosis de vincristina las cuales se dar una vez al mes. Cada nuevo ciclo empieza a los 28 días de haber recibido la dosis anterior terminando a la semana 47

Los pacientes con enfermedad progresiva después de la inducción deberán ser evaluados por otras opciones y están fuera de este protocolo

4. A Administración de la Quimioterapia

Carboplatino

Hora -1 a 0: prehidratación con 300mL/m² D5½SN

Hora 0 a 1: Carboplatino 500 mg/m² en infusión IV en 60 minutos.

En 300 mL/m² D5 ½ N.S IV en 1 hr.

Hora 1 a 2: Post hidratación con 300mL/m² de D5 ½ N.S IV

Para niños menores de 10Kg se emplea 15 mg/kg de Carboplatino.

Vincristina

1.5 mg/m² (máximo 2mg) IV en bolo.

Para niños menores de 10Kg se emplea 0.05 mg/kg de Vincristina.

4-B Modificaciones de la terapia

Mielosupresión

No inicie carboplatino hasta que la cuenta absoluta de neutrófilos sea >1,000/μL y las plaquetas >100,000/μL.

Usar G-CSF 5/μg/kg SQ diariamente por 10 días empezando 1 día después del carboplatino y sólo según los recursos de la institución donde usted se desenvuelve y las normas de ASCO.

Disminuir el carboplatino en un 35% si

- La cuenta de plaquetas <25,000/ μ l por más de una semana

Nefrotoxicidad

Si la creatinina es mayor que el límite superior para la edad, determine una filtración glomerular o la depuración de creatinina. Si la depuración de la creatinina es menor de 75% del valor normal para la edad, entonces debe suspenderse el carboplatino hasta que se logre alcanzar este valor. Una vez reanude, debe hacerlo con una dosis reducida en un 25%.

Hepatotoxicidad

En caso de toxicidad grado 3-4, detenga la quimioterapia hasta que la toxicidad sea 1-2. Si se desconoce la etiología de la toxicidad es preferible que mientras se logra encontrar una causa, se reduzca la dosis tanto de vincristina como carboplatino en un 25%.

Neurotoxicidad

Convulsión: si la misma ocurre relacionada a vincristina, detenga la aplicación. Una vez estable el paciente, y en anticonvulsivos, entonces reasuma a 1.0 mg/m² (1.5 mg max). Si la convulsión no recurre, escale a dosis total. Para convulsión no asociada a vincristina, siempre y cuando se puede dilucidar la causa, mantenga la dosis completa.

Encefalopatía: Ni el carboplatino, ni la vincristina suelen causar encefalopatías. Sin embargo, al paciente que la presente, debe descartársele hidrocefalia, daño u obstrucción valvular, sobrehidratación, disminución demasiado rápida de los esteroides, SIADH, disfunción hipotalámica, hemorragia, toxicidad asociada a otros medicamentos. Mientras no se identifique una causa que tiene solución, la quimioterapia debe ser detenida por 2 semanas, y reinstaurarse cuando el paciente se encuentre substancialmente mejor, con una reducción

del 20% de la dosis tanto de carboplatino como vincristina.

Neuropatías periféricas: si las mismas están asociadas a vincristina, con un cuadro caracterizado por debilidad, parestesia, íleo, estridor, ptosis o alteraciones visuales: debe suspender la vincristina hasta que los síntomas se hayan mejorado notablemente. En el momento en que esto ocurre, reasuma con una dosis que equivale al 66% de la dosis original o bien a 1.0 mg/m^2 (1.5 max). Para dolor mandibular, constipación, leve caída del pie, no modifique la dosis a menos que el paciente se encuentre con mucha incomodidad. En este último caso, la vincristina se debe reducir al 80% de la dosis original o bien 1 mg/m^2 y escalar si el paciente tolera.

Reacción alérgica: pueden ocurrir en 10 a 30% de niños que reciben carboplatino frecuentemente. Estas reacciones incluyen enrojecimiento de la cara, urticaria, agitación, dolor abdominal, edema y algunas veces broncoespasmo que sólo en muy raras ocasiones llega a causar hipoxia o inclusive paro respiratorio. En consecuencia, todos los niños que están recibiendo carboplatino requieren ser monitorizados durante la infusión y una hora después. Un paciente que tenga compromiso respiratorio severo no deberá recibir este protocolo.

Ototoxicidad

Puede ocurrir una disminución de la agudeza auditiva en frecuencias que son requeridas para una conversación normal (500-4000Hz). Realmente la pérdida auditiva en un rango que sobrepasa los 4000 Hz, esto en realidad no debe afectar la adquisición o desarrollo del lenguaje. Si se evidencia en audiograma una caída de los valores de más de 20 decibeles en los rangos entre 500 y 4000 Hz, hay indicación para reducir la dosis de carboplatino en un 50%, y si la caída en estos rangos en algún momento evidencia ser de 40 decibeles o más, se debe suspender definitivamente el carboplatino y no se aplicará este protocolo al paciente.

ESQUEMA

La inducción consistirá 10 semanas de terapia seguidas de dos semanas sin quimioterapia. Sólo se interrumpiría la inducción en caso de:

Neurotoxicidad grado 3,

Nefrotoxicidad grado 2,

Toxicidad hematológica grado 4, o

Progresión tumoral.

ESQUEMA DE INDUCCIÓN

Carboplatino (CBDCA)

500 mg/m² en infusión IV en 60 minutos.

Vincristina (VCR)

1.5 mg/m² en bolo (0.05 mg/kg si pesa <12kg) máximo: 2.0 mg

Se empieza el mantenimiento cuando ANC > 10,000 y >100 000 plaquetas

VCR			VCR			VCR		
CBDCA			CBDCA			CBDCA		
Día								
0	7	14	21	28	35	42		
Semanas								
1			4			7		

Carboplatino (CBDCA)

500 mg/m² en 60 minutos las semanas 1,4 y 7.

Vincristina

1.5 mg/m² (0.05 mg/kg si pesa <12 kg) (máximo 2.0 mg) en bolo IV las semanas 1,4 y 7.

MANTENIMIENTO

Comienza en la semana 11, o cuando la ANC >1,000μL y las plaquetas están sobre 100 000/μL. Cada ciclo consiste en 1 dosis mensual de carboplatino y vincristina, se descansa por tres semanas, repitiéndose a las semanas 11, 15, 19,23. Se hacen imágenes de control a la semana 24, y se reanuda las semanas 27, 31, 35, 39,43 terminando a la semana 47.

MANTENIMIENTO

Carboplatino

500 mg/m² como infusión continúa IV en 60 minutos.

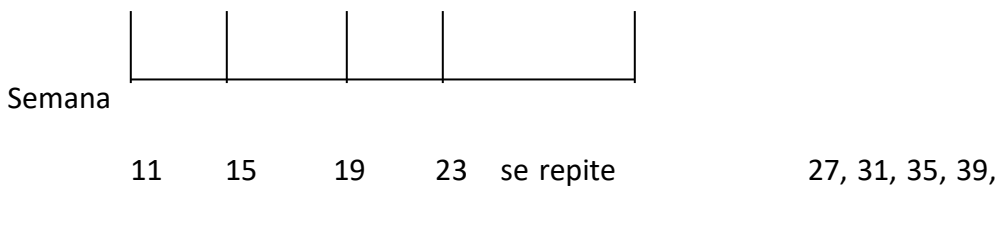
Vincristina

1.5 mg/m² (0.05 mg/kg si pesa <12kg) (máximo: 2.0mg) en bolo

Comenzar el siguiente ciclo cuando ANC > 1000 y plaquetas > 100000 para un total de 8 ciclos de mantenimiento

VCR VCR VCR VCR

CBDCA CBDCA CBDCA CBDCA



Carboplatino (CBDCA)

500 mg/m² IV en 60 minutos las semanas 11, 15, 19, 23,27, 31, 35, 39,43,47.

Vincristina (VCR)

1.5 mg/m² (0.05 mg/kg si pesa<12 kg) (máximo 2.0 mg) IV bolo las semanas 11, 15, 19, 23,27, 31, 35, 39, 43,47.

5. INFORMACION SOBRE LOS MEDICAMENTOS

5. A Vincristina, disponible comercialmente Formulación

Líquido amarillo, 1 mg, 2 mg, y 5 mg (viales).

Almacenamiento

Refrigerar. Proteger de la luz.

Estabilidad

Contenedores de dosis múltiples con preservativo, pueden ser estables 30 días después de abiertos si se refrigeran.

Toxicidad

Efectos neuromusculares, dolor de mandíbula, constipación, pérdida de los reflejos de los tendones profundos, caída de pie o de muñeca, parestesias, alopecia, convulsiones, dolor abdominal, mucositis, náusea y vómitos, hipersensibilidad, retención urinaria, atrofia óptica, ceguera, hiponatremia, SIADH, daño a tejidos si se extravasa. La administración intratecal produce la muerte.

5. B Carboplatino (Paraplatino) disponible comercialmente

Presentación

Polvo liofilizado de 50mg, 150mg y 450

Almacenamiento

A temperatura ambiente, protegido de la luz.

Reconstitución

El vial se deberá reconstituir con solución salina normal o agua estéril o dextrosa en agua, para lograr una concentración final de 10mg/ml. Es aceptable diluir hasta una concentración final de hasta 5 mg/ml con D/A5% o salina normal.

Estabilidad

La solución ya diluida no tiene bactericida, por lo que debe descartarse luego de 8 horas de haber sido preparada.

Toxicidades

Mielosupresión, náusea, vómito, pérdida de audición a frecuencias altas, parestesias, alteraciones transitorias de las pruebas de función hepática. Alteraciones de la creatinina sérica y de la depuración de creatinina, hipocalcemia, hipomagnesemia y proteinuria.

6. Medidas de sostén

6. A Apoyo transfusional

Deberá mantenerse un nivel de plaquetas en $> 30\ 000/\mu\text{L}$ y un hematocrito entre 20-25%, razón por la cual están justificadas las transfusiones.

6. B Fiebre y neutropenia

A discreción del equipo tratante, los pacientes pueden mantenerse profilácticamente con trimetropín sulfametoxazol, particularmente niños que usan esteroides, a dosis igual a 5mg/kg dividido en dos dosis al día, tomado por vía oral tres días de la semana.

Pacientes en quienes se presente ANC $<500/\mu\text{L}$ durante el tratamiento deberán ser cubiertos con antibióticoterapia de amplio espectro.

6. C Apoyo nutricional

Todo paciente que pierda el 10% o más de su peso corporal, requerirá apoyo nutricional el cual será enteral o parenteral según como lo dicte su condición.

6. D Apoyo con factores estimulantes de colonias.

Con este esquema de quimioterapia es poco probable que exista en algún momento la necesidad de factores estimulantes de colonias de granulocitos.

6. E Antieméticos

Antes de quimioterapia se requerirán antieméticos, entre los cuales se mencionan las opciones de:

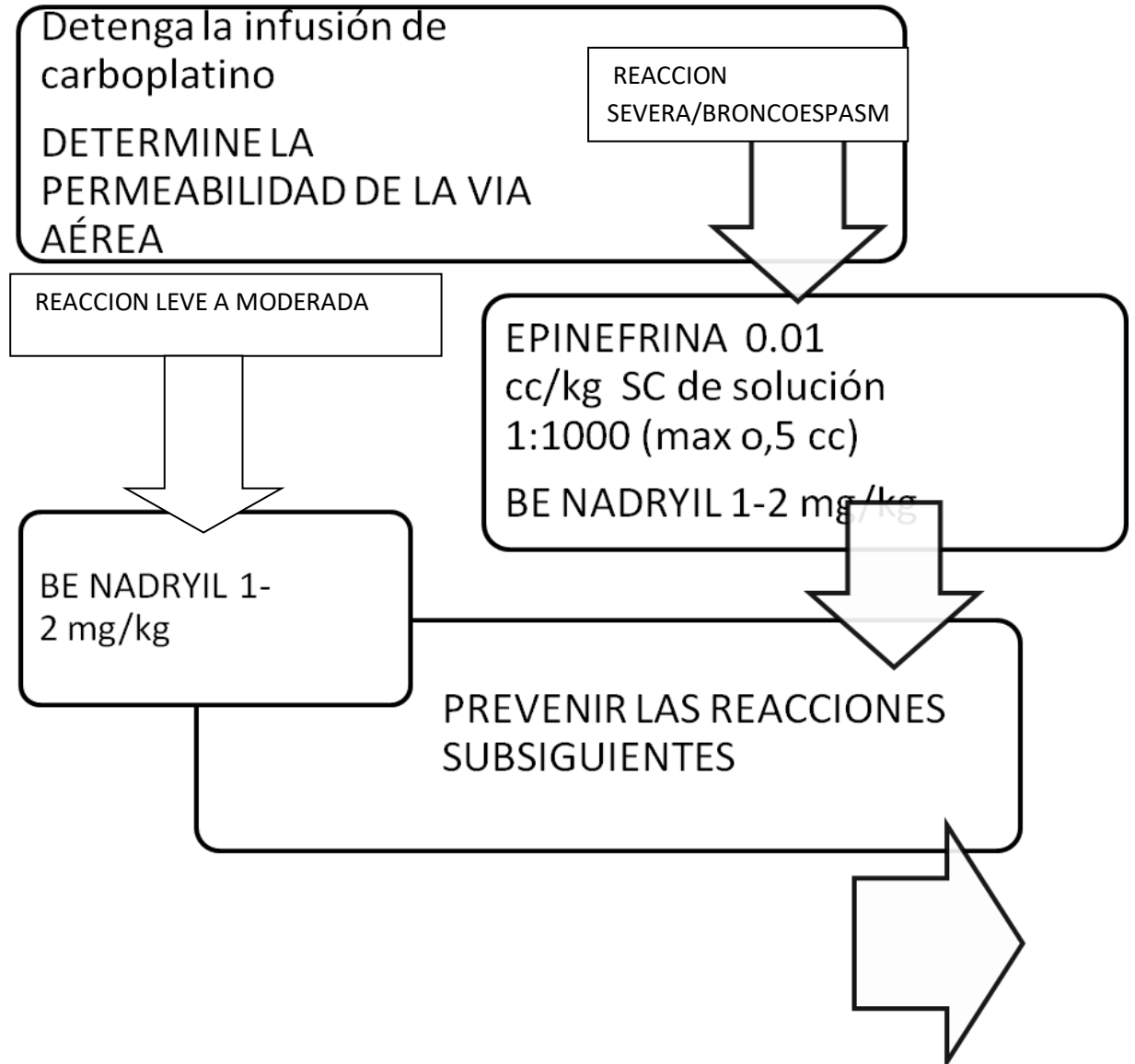
- Prometacina 0.25 MG/kg por dosis o 7.5-15.0 MG/m² q 6-8 horas PRN IV o PO.
- Algunos pacientes requerirán ondansetrón 0.15 mg/kg IV en 30 minutos antes y 4 horas después de quimioterapia.

7. En el caso de reacción alérgica a Carboplatino

Este medicamento debe darse siempre en un lugar en donde hay acceso a medidas de urgencia, y en el caso de una reacción alérgica se deberá proceder como sigue:

1. Detener la infusión de carboplatino
2. Vigilar la permeabilidad de la vía aérea
3. En caso de broncoespasmo severo, dar adrenalina 0.01 mg/kg (máximo 0,5 ml) de una solución 1:1000 SQ y repetir en 20 minutos si es necesario.
4. Para el tratamiento del broncoespasmo resistente se puede utilizar albuterol inhalado.
5. La duración de la reacción puede disminuir con el uso de Benadryl 1-2 mg/kg lentamente por IV, aunque su efecto no es inmediato.
6. Los glucocorticoides pueden ayudar a prevenir la recaída de reacción severa.
7. Pacientes con reacciones moderadas como urticaria o leve broncoespasmo deberán ser observados por un mínimo de 6 horas. Aquellos con reacción severa deberán hospitalizarse.

ALGORITMO DE TRABAJO EN CASO DE REACCION ALERGICA ASOCIADA A CARBOPLATINO



En caso de una reacción severa con broncoespasmo deberá procederse a desensibilización. En caso de una reacción leve a moderada, se observa y se premedica en la próxima administración con Benadryl y glucocorticoide.

ESQUEMA DE DESENSIBILIZACION ANTE EL ANTECEDENTE DE REACCION ALERGICA MODERADA A SEVERA ASOCIADA A CARBOPLATINO

Se premedica al paciente en la noche anterior con Prednisolona a 2 mg/kg oral; y una hora antes de la administración del medicamento se administrará Prednisolona 2 mg/kg oral y difenhidramina 1 mg/kg IV 30 minutos antes de la desensibilización.

Se administran dosis IV en bolo *cada 15 minutos*, contando este intervalo a partir de la finalización de la dosis precedente. Empezamos con 0.1 mg de carboplatino hasta llegar a los 15 mg. Si a la administración de 15 mg no ocurre reacción alérgica, se prosigue con 100 mg en una hora, y luego con 200 mg en la próxima hora, según se ve en la tabla:

Dosis (mg)	Concentración (mg/ml) empleando D/SSN	Velocidad de infusión	Dosis acumulativa
0.1	0.1	0.1mg/min	0.1
0.2	0.1	0.2mg/min	0.3
0.5	0.1	0.5mg/min	0.8
1	1	1mg/min	1.8
1	1	1 mg/min	2.8
2	1	1 mg/min	4.8
2	1	1 mg/min	6.8
3	1	1 mg/min	9.8
4	1	1 mg/min	13.8
5	1	1 mg/min	18.8
7.5	1	1 mg/min	26.3
10	1	1 mg/min	36.3
15	1	1 mg/min	51.3
100	1	100mg/hr	151.3
200	1	200mg/hr	351.3

Si se logra alcanzar 1 mg/min sin que ocurra una reacción adversa, en la subsiguiente se emplea el siguiente esquema de desensibilización:

Dosis	Velocidad de infusión	Dosis acumulada
1	1 mg/min cada 15 min	1
2.5	1 mg/min cada 15 min	3.5
5	1 mg/min cada 15 min	8.5
10	1mg/min cada 15 min	18.5
25	100mg/hr cada 15 min	43.5
50	100mg/hr cada 15 min	93.5
331	200mg/hr hasta completar la dosis total	425

El intervalo de 15 minutos entre dosis se cuenta a partir del final de la infusión precedente.

8. EVALUACIONES ANTES DEL INICIO DEL TRATAMIENTO

La evaluación del estado de la enfermedad y del compromiso tumoral implica hacer una síntesis de toda la información clínica, neurorradiológica y neuroquirúrgica de la cual se dispone antes de iniciar el tratamiento.

Sitios comprometidos

Compromiso cerebral

Deberá incluirse una descripción del status inicial de las estructuras cerebrales según lo muestran las imágenes, así como la descripción de las mismas que haga el neurocirujano antes y durante el momento de su intervención. El sitio primario es el lugar donde es más posible que se haya originado el tumor.

Compromiso espinal:

Se define como una evidencia inequívoca identificada en RMN aunque no existan síntomas clínicos que denoten su presencia

Compromiso de líquido cefalorraquídeo

Se define como presencia de alguna célula tumoral en el mismo en muestra tomada antes del inicio del tratamiento.

Los hallazgos que pudieran ocurrir durante la recurrencia no son parte del status inicial.

8. A El análisis de la presencia o ausencia de tumor se basará primordialmente en análisis de TAC o RMN

El área de tumor residual se obtiene midiendo las mayores dimensiones del tejido residual en medición antero-posterior, derecha-izquierda y supero-inferior, y luego calculando el producto de las dos de estas tres que resulten mayores. La medida debe incluir tumor sólido residual así como la totalidad del quiste y la pared únicamente, no se tomará en cuenta el refuerzo de la pared del quiste tumoral.

8. B Extensión de la resección del tumor

La extensión de la resección tumoral se basará en los hallazgos postquirúrgicos de la tomografía o la resonancia y además en la descripción que haga el neurocirujano. Las categorías son las siguientes:

Biopsia: extracción de tejido ya sea de manera abierta o por aguja, con la finalidad de establecer un diagnóstico, se extrae menos del 10% del tumor original.

Resección Parcial: extracción de un 10 a 49% de la masa tumoral.

Resección Subtotal: extracción de 50 a 90% de la masa tumoral.

Resección Macroscópica Total: no queda tumor visible al momento de la cirugía y esto se confirma mediante tomografía y resonancia.

9. CRITERIOS DE RESPUESTA Y RECAIDA

Las categorías de respuesta serán definidas como sigue:

Respuesta Completa (RC): Desaparición de toda enfermedad

Respuesta Parcial (RP): Reducción de al menos 50% de la lesión medible, en la ausencia de nuevas lesiones y sin progresión de ninguna lesión.

Respuesta Objetiva: Reducción de al menos un 25% del tumor en ausencia de nuevas lesiones y sin progresión de ninguna lesión.

Enfermedad Estable (EE): Disminución de menos de un 25% o aumento de menos de un 25% del tamaño de la lesión si se compara con las imágenes anteriores.

Respuesta Completa Sostenida (RCS): Ausencia continúa de tumor a lo largo del tiempo.

La recaída se define como sigue a continuación:

Recurrencia: En pacientes que habían tenido respuesta completa, es la presencia nueva de lesiones.

Enfermedad Progresiva: En pacientes que tenían enfermedad residual detectable es el crecimiento de tamaño de más de 25% en comparación con estudio previo inmediatamente anterior, o la reaparición de lesiones en lugares en los cuales antes hubo una respuesta completa.

10. CRITERIOS PARA SUSPENDER LA ADMINISTRACION DEL PROTOCOLO

Será imperativo suspender la administración del protocolo cuando:

Ocurren reacciones alérgicas a carboplatino, más serias que un rash, haciendo la salvedad que antes de la remoción del protocolo se intentará la de sensibilización.

Cuando la enfermedad progresa.

Si el paciente fallece.

11. GUIAS NEUROQUIRÚRGICAS

No hay un procedimiento neuroquirúrgico standard para los gliomas de bajo grado. La extensión de la resección dependerá de la localización del tumor en el cerebro, la infiltración a estructuras vecinas y la vascularidad. Cuando esto es posible, se intentará la resección completa, de otro modo se extraerá tanto tumor como sea posible.

Cuando una resección subtotal o parcial se considera peligrosa ya que pondría en peligro la vida del paciente, entonces se programa una biopsia para diagnóstico patológico, salvo en aquellos casos en los cuales las imágenes tomográficas y de resonancia pueden hacer a un paciente elegible a tratamiento sin confirmación histológica. En este último casos nos referimos a lesiones quiasmáticas que tienen continuidad con otras regiones de la vía óptica.

Uso de corticosteroides

Algunos pacientes con grandes tumores pueden requerir corticosteroides pre-operativos para reducir el edema peri operativo. Es preferible no iniciar el esteroide sino hasta después de la tomografía inicial, ya que los esteroides pueden afectar el refuerzo.

Los corticoides pueden ser continuados durante el período postoperatorio, y luego intentar bajar la dosis para suspender lo antes posible.

Consideraciones técnicas

Básicamente son dos las metas que persigue la cirugía: obtener tejido para diagnóstico y resecar la mayor cantidad posible de tumor de modo que no cause daños neurológicos. En el caso de que se demuestre tumor residual en las imágenes postoperatorias de tomografía o resonancia, se recomienda la re-exploración en un intento de resecar lo más que se pueda del tumor residual, antes de entrar el paciente a este protocolo.

Posicionamiento

Depende de cuál posición es cómoda para el cirujano.

Incisión de la duramadre

Cuando se realiza una craneotomía formal, se debe realizar una apertura amplia de la duramadre para así exponer el cerebro adecuadamente. Luego de abrir la dura, el cerebro debe inspeccionarse, determinando la extensión y localización del tumor para subsecuentemente poder realizar una buena descripción.

Examen de la leptomeninge

El neurocirujano debe examinar regionalmente la leptomeninge y determinar si existen nódulos metastásicos o infiltración subaracnoidea gruesa. Debe enviarse una muestra pequeña de aracnoides o duramadre a patología.

Al describir la presencia o ausencia de tumor leptomeningeo o endocraneal, el comentario debe restringirse a aquellas áreas directamente observadas durante la cirugía. Así, cuando la resección correspondió a un hemisferio cerebral, solamente es evaluable la leptomeninge supratentorial.

Agentes hemostáticos

Los clips metálicos no deben ser empleados para hemostasias ya que pueden causar artefacto al momento de la tomografía. Es importante tomar un tiempo para remover todo probable cuerpo extraño del sitio operatorio antes del cierre.

Cierre quirúrgico

Luego de la resección o biopsia, la dura debe ser cerrada, pero si no hay duramadre suficiente, será necesario tomar medidas como tomar tejido autógeno o un sustituto de dura para asegurar el cierre. Puede realizarse una cranioplastía, o emplear material artificial (metacrilato) a discreción del neurocirujano.

Procedimientos neuroquirúrgicos auxiliares

Los procedimientos quirúrgicos a parte de la resección, tienen que ser descritos, por ejemplo: evacuación de un hematoma o aspiración de un quiste. Igualmente procedimientos de derivación de hidrocefalia deben ser anotados, y es importante enviar muestra de líquido cefalorraquídeo para citología.

12 IMAGENES

La resonancia magnética es superior a la tomografía para la evaluación preoperatoria de niños con neoplasias cerebrales. El examen postoperatorio inmediato, entendiéndose aquel que se realiza dentro de las primeras 72 horas postoperatorias, puede ser ya sea una tomografía o una RMN, sin embargo, antes del primer ciclo de quimioterapia, es requisito haber realizado una RMN.

Antes del contraste

Se deben hacer imágenes sagitales T1 spin echo (TR 500-800mseg, 4-5 mm de espesor, 1-2 mm gap), imágenes axiales T2 (TR 2500-3000 mseg, TE 25-35/90-100 mg, 4-6 mm de espesor, 1-2 mm gap) del foramen magno al vertex.

Las imágenes coronales T2, a través del tumor, pueden ser útiles si el tiempo lo permite. Las imágenes T1 antes del contraste pueden realizarse en proyección axial, y se recomiendan en el postoperatorio para diferenciar sangre, se emplea gadolinio.

Post Contraste

Requiere imágenes en T1 en planos axial y coronal, de todo el tumor.

Gadolinio

La dosis de gadolinio será de 0.1 mmol/kg dadas en 1 a 2 minutos.

Se puede emplear un spin eco más rápido en el caso de tener que reducir el tiempo de examen en un paciente grave o apenas sedado, bajo los siguientes parámetros TR 2500-3000 msec, TE 17/119eff, echo tren 8, 1-2 excitaciones, 192 x 256 matrices. Las imágenes del postoperatorio inmediato pueden hacerse en decúbito

Los tumores de fosa posterior deberán incluir algún método de supresión del movimiento, como compensación de flujo, o presaturación espacial en el plano inferior. Las bandas de saturación vertical de 10 mm de espesor, posicionadas en seno transversal pueden ser útiles para disminuir los artefactos de flujo en la fosa posterior.

Frecuencia de exámenes posteriores

RMN o tomografía del cerebro son requisitos antes de cualquier intervención quirúrgica y preferiblemente dentro de las 72 horas que siguen a la cirugía si la condición del paciente lo permite.

Luego de completar la quimioterapia, el paciente tendrá RMN a intervalos de 6 meses durante un año, luego anualmente. Si se sospecha una progresión, es necesario hacer una RMN para documentar.

13.GUIAS NEUROPSICOLÓGICAS

El propósito es tener en cuenta factores que puedan influir en el futuro desenvolvimiento neuropsicológico de los pacientes con GBG. Se tomará en cuenta edad al diagnóstico, grado de malignidad, habilidades intelectuales previas al diagnóstico de la enfermedad, sitio del tumor, uso de radioterapia, quimioterapia.

Tiempo de evaluación

Los exámenes neuropsicológicos deberán realizarse dentro de los tres meses seguidos al diagnóstico, luego a los 24 y 42 meses. El seguimiento deberá perdurar de manera anual durante toda la vida, pero en particular para medir secuelas a largo plazo, se requiere evaluar formalmente al paciente 10 años después de finalizado el tratamiento.

14. REFERENCIAS:

1. Farwell J R, Dohrman G J, Flannery J T: Central nervous system tumors in children. *Cancer* 40: 3123-3132, 1977.
2. Gilles F and the Childhood Brain Tumor Consortium: A study of childhood brain tumors based on surgical biopsies from ten North American institutions: sample distribution. *J Neuro-Oncol* 6: 9-23, 1988.
3. Mundigers C M P W, Lippens R J J, Hoogenhout J et al: Astrocytoma in Childhood: survival and performance. *Pediatric Heatol Oncol* 7:121-128,1990.
4. Guthrie B L and Laws E R: Supratentorial low-grade gliomas. *Neurosurgery Clinics of North America* 1:37-48, 1990.
5. North C A, North R B, Epstein J a et al: Low-grade cerebral astrocytomas: survival and quality of life after radiation therapy. *Cancer* 66:6-14,1990.
6. Roker L et al: Revision of the World Health Organization classification of brain tumors for childhood brain tumors. *Cancer* 56: 1869-1886,1985.
7. Kleihues P, Burger P C, Scheithaur B W et al: World-Health Organization Interanation Histological Classification of Tumours: Histological Typing of Tumours of the Central Nervous System, 2nd Edition. Springer-Verlag, Berlin and Heidelberg, 1993.
8. Vandenberg S R, May E E, Rubenstein L et al: Desmoplastic supratentorial neuroepithelial tumors of infancy with divergent differentiation potential ("desmoplastic infantile gangliogliomas"). *J Neurosurg* 66:58-71,1987.
9. Taratuto A L, Monges J, Lylyk P et al: Superficial cerebral astrocytomas attached to dura. *Cancer* 54:2505-2512,1984.
10. Svensen S A, Mulvihill J J, Nielsen A: Longterm follow-up of von Recklinghausen neurofibromatosis: survival and malignant neoplasms. *N Engl J Med* 314:1010-1015,1986.
11. Pierce S M, Barnes P D, Loeffler J S et al: Definitive radiation therapy in the management of symptomatic patients with optic glioma. *Cancer* 65:45-52, 1990.
12. Listernick R, Charrow J et al: optic gliomas in children with neuro fibromatosis type 1. *J Pediatr* 114:788-92, 1989.
13. Moore, III B D, Ater J L, Needle M N, Slopis J, and Copeland D R: Brain tumors in children with neurofibromatosis-1: additional morbidity? *J Child Neuro*19:368-377, 1994.
14. Laws E R, Taylor W F, Clifton M B et al: Neurosurgical Managment of low-rade astrocytoma of the cerebral hemispheres. *J Neurosurg* 61:665-673, 1984.
15. Hoffiman H J: Supratentorial brain tumors in children. In Youman J R (ed.): *Neurological Surgery*. Philadelphia, W. B. Saunders, 1982.
16. FHumphreys R P: Posterior cranial fossa tumors in children. In Yuman J R (ed.): *Nedurogogical Surgery*. Philadelphia, W. B. Saunders, 1982.
17. Sheline G E: Radiation therapy of brain tumors. *Cancer* 39:873-881,1977.
18. Mercuri S, Russo a, Palma L: Hemispheric supratentorial astrocytomas in children. *J Neurosurg* 55:170-173, 1981.
19. Palma L, Russo A, Mercuri S: Cystic cerebral astrocytomas in infancy and childhood: long term results. *Childs Brain* 10:79-91,193.
20. Palma L, Guidetti B: Cytic pilocytic astrocytomas of the cerebral hemispheres. Surgical experience with 51 cases and long-term results. *J Neurosurg* 62:811-815, 1985.
21. Hirsch J F, Sainte Rose C, Pierre-Kahn A, Pfister A, Hoppe-Hirsch E: Benign astocytic and oligodendrocytic tumors of the cerebral hemispheres in children. *J Neurosurg* 70:568-572,1989.

22. Cohen M, Duffner P: Long term clinical effects of radiation and chemotherapy in brain tumors in children; pp. 308-327; Ed. Cohen M and Duffner P, Raven Press, NY, 1984.
23. Scanion P W, Taylor W F: Radiotherapy of intracranial astrocytomas: analysis of 417 cases treated from 1960 to 1969. *Neurosurgery* 5:301-308,1979.
24. Weir B, Grace M: The relative significance of factors affecting postoperative survival in astrocytomas, grades one and two. *Can J Neurol Sci* 3:47-50,1976.
25. Bernstein m, Hoffman h J, Holliday W C, Hedrick E B, and Humphreys R P: Thalamic tumors in children. Long-term follow-up and treatment guidelines. *J Neurosurg* 61:649-656,1984.
26. Page L K, Clark R: Gliomas of the septal area in children. *Neurosurgery* 8:651-655,1981.
27. Gillet G R, Symon L: hypothalamic glioma. *Surg Neurol* 28:291-300,1987.
28. Sutton L: Surgery as part of multidisciplinary management of diencephalic gliomas (abst). Sixth International symposium on Pediatric Neuro-Oncology, Houston, TX, May 18-21, 1994.
29. Stroink A R, Hoffman H J, Hendrick E B, Humphreys R P, Davidson G: Transependymal benign dorsally exophytic brain stem gliomas in childhood: diagnosis and treatment recommendations. *Neurosurgery* 20:439-444,1987.
30. Packer R J, Sutton L M, Bilaniuk L T et al: Treatment of chiasmatic/hypothalamic gliomas of childhood with chemotherapy: an update. *Ann Neurol* 23:79-85,1988.
31. Friedman H S, Krischer J P, Burger P et al: Treatment of progressive or recurrent brain tumors with carboplatin or iproplatin: a Pediatric Oncology Group randomized phase II study. *J Clin Oncol* 10:249-256, 1992.
32. Packer R J, Lange B, Ater J et al: Carboplatin and Vincristine for progressive low grade gliomas of childhood. *J Clin Oncol* 11:850-857, 1993.
33. Packer R J, Allen J C, Philips P et al: Efficacy of chemotherapy for children with newly diagnosed progressive low-grade gliomas. Child Neurology Society Meeting, October 2-8, 1994, San Francisco, CA (Abst. 435).
34. Edwards M S, Levin V A, Wilson C B: Brain tumor chemotherapy: an evaluation of agents in current use in phase II and III trials. *Cancer Treat Rep* 64:1179-1205, 1980.
35. Gajjar A, Heideman R L, Kovnar E H et al: Response of pediatric low grade gliomas to chemotherapy. *Pediatr Neurosurg* 19:113-121, 1993.
36. Petronio J, Edwards M S B, Prados M et al: Management of chiasmal and hypothalamic gliomas of infancy and childhood with chemotherapy. *J Neurosurg* 74:701-708, 1991.
37. Prados M, Levin V, Edwards M S B, Davis R L: Combination chemotherapy as primary therapy for pediatric low grade gliomas: BTRC Protocol 8422 (abst), Sixth International Symposium on Pediatric Neuro-Oncology, Houston TX, May 18-21, 1994.
38. Fujimoto S, Ogawa M, sakurai Y: Hypotetical mechanism of therapeutic synergism induced by the combination of 6-thioguanine and 3-[(4-amino-2-methyl-5pyrimidyl) methyl]-1-(2-chlorethyl)-1-nitrosourea hydrochloride. *Cancer Res* 42:7079-4085, 1982.
39. Bodell W J, Morgan W F, Rasmussen J, et al: Potentiation of BCNU-induced cytotoxicity in 9L cells by pretreatment with 6-thioguanine. *Biochem Phrmacol* 34:515-520, 1985.
40. Hunter K J, Deen D F, Marton L J: Differential response to 1, 3 -bis (2-chlorowthyl)-1-nitrosourea in drug resistant and -sensitive 9L rat brain tumor cells pretreated with alpha-difluoromethylornithine and 6-thioguanine. *Int J Cancer* 44:658-660, 1989.
41. Rodriguez L A, Prados M, Silver P et al: Reevaluation of procarbazine for the treatment of recurrent malignant central nervous system tumors. *Cancer* 64:2420-2423, 1989.
42. Weinkam R J, Shiba D A: Metabolic activation of procarbazine. *Life Sci* 22:937-946, 1978.
43. Kaldor J M, Day N E, Clarke E a et al: Leukemia following Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 322:7-13, 1990.
44. Lee PWH, Hung BKM, Woo EKW, Tai PTH, Choi DTK: Effects of radiation on neuropsychological functioning in patients with nasopharyngeal carcinoma. *J Neurol, Neurosurg, Psychiatr* 52:488-492, 1989.
45. Al-Mefty O, Kersh JE, Routh A, Smith RM: The long term side effects of radiation therapy for benign brain tumors in adults. *J Neurosurg* 73:502-512, 1990.

46. Roman DD, Sperduto PW: Neuropsychological effects of cranial radiation: Current knowledge and future directions. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 31:983-998, 1995.
47. Epstein MA, Packer RJ et al: Vascular malformation with radiation vasculopathy after treatment of chiasmatic/hypothalamic glioma. *Cancer* 70:387-893, 1992.
48. Kestle J, Hoffman HJ et al: Moyamoya phenomenon after irradiation for optic glioma. *J Neurosurgery* 79:32-35, 1993.
49. Painter MJ, Chutorian AM et al: Cerebrovasculopathy following irradiation in childhood. *Neurology* 25: 189-194, 1975.
50. Menera R B, After J L, Leeds N et al: Treatment outcome and neurological, neuroendocrine and neuro behavioral profile of children with supratentorial midline brain tumors (abst.). sixth international Symposium on Pediatric Neuro-Oncology, Houston, TX, May 18-21, 1994
51. Kovalik J J et al: Radiation therapy for gliomas of the optic nerve and chiasm. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 18:927-932, 1990.
52. Junny P, Cure H, Mohr M et al: Low grade supratentorial astrocytomas: management and prognostic factors. *Cancer* 72:1973-45, 1994.
53. Lund a, Skovby F: Optic gliomas in children with neurofibromatosis type 1. *Eur J Pediatr* 150:835-838, 1991.
54. Yo Dy et al *J pediatr Hematology – oncology*. 23: 349-52, 2001.
55. Friedman et al. *JCO*, 20: 2251-2258.
- 56 Successful Desensitization to Carboplatin in patients with systemic hypersensitivity reactions: Ch Broome, R, Svchiff, H Friedman. *Medical & Pediatric Oncology* 26:105-110 (1996)**

15. ANEXOS

15. A Esquema simplificado

Semana	Medicamento	Dosis	
Inducción			MRI antes de inicio de quimioterapia
1	Vincristina Carboplatino	1.5 mg/m ² (0.05 mg/kg si pesa <12 kg) (máximo 2.0 mg) en bolo 500 mg/m ²	
4	Vincristina Carboplatino		
7	Vincristina Carboplatino		
Mantenimiento			
11	Vincristina Carboplatino	1.5 mg/m ² (0.05 mg/kg si pesa <12 kg) (máximo 2.0 mg) en bolo 500 mg/m ²	
15	Vincristina Carboplatino		

19	Vincristina Carboplatino		
23	Vincristina Carboplatino		A las 24 semanas (6 meses) debe hacerse MRI
27	Vincristina Carboplatino		
31	Vincristina Carboplatino		
35	Vincristina Carboplatino		
39	Vincristina Carboplatino		
43	Vincristina Carboplatino		
47	Vincristina Carboplatino		A las 48 sem (1 año) debe hacerse MRI

15. B CHECKLIST

IP: María Sabina Ah Chu

ID del paciente: _____

ID de médico participante _____

Fecha de llenado de formulario: _____

Persona que lo llenó: _____

VERDADERO	FALSO	valor	fecha	
				Nuevo diagnóstico de Glioma de Bajo Grado (GBG) Pueden incluirse pacientes previamente tratados
				Glioma de Bajo Grado con Progresión <input type="checkbox"/> Pérdida visual progresiva <input type="checkbox"/> Progresión por imágenes <input type="checkbox"/> Progresión clínica
				Bilirrubina menor o igual a 3 x valor normal
				Transaminasa glutámico-pirúvica menor o igual a 3xvalor normal
				Transaminasa oxalacética menor o igual a 3x valor normal
				Creatinina sérica menor o igual a 3x valor normal para la edad (según se especifica en la pág. 8 del protocolo)
				Electrolitos en rango normal
				GBG cuya resección fue \leq 90%

Para tumores de TALLO CEREBRAL

Son elegibles para este protocolo gliomas de tallo cerebral exofíticos siempre y cuando

- Las imágenes sean consistentes con este diagnóstico
- La sintomatología tenga una duración de 6 meses o más
- Exista material tumoral que confirme el diagnóstico

TODO PACIENTE INCLUIDO EN ESTE PROTOCOLO DEBE INGRESAR A POND

De identificación en POND _____

Elegibilidad según criterio histológico (Todos los casos deben ser Gliomas de Grado 1 ó 2)	Confirmado	Fecha de diagnóstico histológico	No fue biopsiado* (aplica en tumores de vía óptica diagnosticados por imagen, no abordables quirúrgicamente)	
Tumor quiasmático hipotalámico sin confirmación histológica* (según página 8 de protocolo). Estos casos deben ser presentados al investigador principal				
<p>Astrocitomas fibrilar</p> <p>Astrocitoma protoplásmico</p> <p>Astrocitoma gemihistocítico</p> <p>Astrocitoma de bajo grado mixto</p> <p>Astrocitoma pilocítico</p> <p>Astrocitoma pilomixoide</p> <p>Xantoastrocitoma pleomófrico.</p> <p>Astrocitoma subependimal de células gigantes.</p> <p>Astrocitoma desmoplásico infantil.</p> <p>Oligodendrogliomas de bajo grado</p> <p>Oligo-astrocitoma</p> <p>Ganglioglioma</p>				

Ordenes Médicas

Fecha	Hora	Peso:	SC:
		Antecedente de Alergia ____No ____Si Detalle:	
		Laboratorios	
		a. Biometría Hemática: GB, valor: Hb: Plaquetas:	
		ORDENES	
	Hr -1 – 0	a. D ₅ A½NS a 100 mL/m ² /hr = _____ ml/hr empezando 1 hr	
		Antes de quimioterapia, durante y 4 hr después.	
	Hr 0	b. Vincristina 1 mg/m² x _____m ² = _____mg IV push (Max 2 mg)	
	Hr 0 – 1:	Carboplatino dosis = (AUC) ____ x [(0.93 x _____ GFR ml/min/m ²) + 15]	
		= 500 mg/m² x _____ m ² = _____ mg.	
		Preparar la dosis de carboplatino en 100 mL de SSN y administrar en 1 hr	
		6. Medidas de sostén	
		a. Ondansetron 0.45 mg/kg x _____kg = _____mg IV empezando 30 min	
		Antes de quimioterapia	
		b. Difenhidramina 0.5 mg/kg/dosis x _____ kg = _____ mg IV Q8hrs	
		PRN por nausea o vómito. (Max dosis = 50 mg)	
		c. Lorazepam 0.04 mg/kg/dosis x _____ kg = _____ mg IV Q8hrs PRN	
		Por náusea o vómitos. (Max dosis = 2 mg)	

15. C. Modelo de consentimiento informado

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Su niño (a) ha sido diagnosticado con un tumor llamado GLIOMA DE BAJO GRADO.

Dicho tumor puede aparecer en distintas regiones del cerebro y algunas veces en otras partes del sistema nervioso. En la naturaleza de este tumor está la peculiaridad de que, aunque es benigno (es decir, que no se riega rápido a otras partes del cuerpo, y su crecimiento es lento), generalmente aparece en regiones del cerebro a las cuales es muy difícil llegar, razón por la cual en muchas ocasiones no se puede ofrecer una cirugía que saque el tumor por completo.

Hoy en día se sabe que el carboplatino y la vincristina son sustancias de quimioterapia que tienen efecto en los gliomas de bajo grado, disminuyendo la velocidad con que sus células crecen, y en ocasiones deteniendo su crecimiento, y es por eso que las empleamos en este protocolo que proponemos administrar una vez al mes a su niño(a).

Este tratamiento consiste en colocarle una dosis de Carboplatino y una de Vincristina, por la vena a su niño(a) una vez cada tres semanas en las primeras tres ocasiones, luego será una vez cada cuatro semanas hasta que se cumplan doce meses de tratamiento.

Existen otras opciones de tratamiento como lo es la radioterapia. También existen otros esquemas de manejo, como lo es la administración semanal de los mismos medicamentos empleados en este protocolo; así como también existen otros agentes de quimioterapia que se pueden emplear para el tratamiento de este tumor. La opción que le proponemos como tratamiento se ha elegido como la más adecuada, pero en caso necesario usted puede discutir otras alternativas con su médico tratante.

Dentro de los medicamentos empleados, el Carboplatino, puede producir disminución de los glóbulos blancos, lo cual a su vez puede hacer al paciente propenso a sufrir infecciones, pueden disminuir las plaquetas, lo cual puede producir sangrados, puede en algunos casos dar alergias, las que a su vez pueden ser leves, como una hinchazón en la cara, con picazón, o ronchas, pero que en otros casos ha llegado a producir agitación, apretazón en el pecho con dificultad para respirar. Todos estos efectos secundarios ya han sido estudiados, y se tomarán las medidas en todos los casos para procurar ya sea que no ocurran, o para manejarlas tempranamente si ocurrieran.

Por otra parte la Vincristina, la otra sustancia de quimioterapia que empleamos, puede producir que se le adormezcan los dedos, o que ocurra la sensación de no poder levantar un pie, o una mano, o dolor en la mandíbula, o enlentecimiento del intestino. Todo ello está dentro de lo que ya se ha estudiado y en la gran mayoría de los casos son procesos reversibles.

En el caso de que usted no aceptara este tratamiento o cambiara de opinión y decidiera retirar a su niño del mismo, se mantendría la atención a su niño(a) y no cesará la disponibilidad del hospital a atenderle en sus necesidades.

Examinaremos en la consulta externa realizando pruebas de laboratorio y de imágenes a su niño (a) para conocer cómo se encuentra a lo largo del tiempo.

He leído y comprendido todo lo aquí escrito, y me han sido respondidas mis preguntas antes de dar mi aprobación para el inicio del tratamiento.

Nombre del niño _____

Nombre del padre ó la madre ó el representante legal que da consentimiento _____

De identificación del padre ó la madre ó el representante legal que da el consentimiento _____

Firma de la persona que provee la información aquí contemplada _____

Firma de un testigo _____

Fecha de firma _____

**CHILDRENS CANCER GROUP
TOXICITY AND COMPLICATIONS CRITERIA**

SITE	MEASURE	GRADE				
		0/WNL	1 (Mild)	2 (Moderate)	3 (Severe)	4 (Unacceptable)
A. BLOOD	1. WBC/ul	≥4.0	3.0 - 3.9	2.0 - 2.9	1.0 - 1.9	<1.0
	2. ANC/ul	≥2.0	1.5 - 1.9	1.0 - 1.4	0.5 - 0.9	<0.5
	3. PLT/ul	WNL	75.0 - normal	50.0 - 74.9	25.0 - 49.9	<25.0
	4. HGB g/dl	WNL	10.0 - normal	8.0 - 10.0	6.5 - 7.9	<6.5
	5. LYMPHS/ul	≥2.0	1.5 - 1.9	1.0 - 1.4	0.5 - 0.9	<0.5
B. MARROW	1. CELLULARITY	normal	mildly hypo. 25%↓	mod. hypo. 50%↓	marked hypo. 75%↓ 3 wks to recovery	aplastic >3 wks to recovery
C. LIVER	1. SGOT	WNL	≤2.5 x N	2.6 - 5.0 x N	5.1 - 20.0 x N	>20.0 x N
	2. SGPT	WNL	≤2.5 x N	2.6 - 5.0 x N	5.1 - 20.0 x N	>20.0 x N
	3. ALK. PHOS-PHATASE	WNL	≤2.5 x N	2.6 - 5.0 x N	5.1 - 20.0 x N	>20.0 x N
	4. TOTAL BILI	WNL	--	<1.5 x N	1.5 - 3.0 x N	>3.0 x N
	5. LIVER-CLIN.	WNL	--	--	precoma	hepatic coma
D. PANCREAS	1. Amylase/Cr. Cl.	WNL	<1.5 x N	1.5 - 2.0 x N	2.1 - 5.0 x N	>5.0 x N
	2. Amylase	WNL	<1.5 x N	1.5 - 2.0 x N	2.1 - 5.0 x N	>5.0 x N
	3. Glu mg/dl	WNL	55-64/116-160	40-54/161-250	30-39/251-500	<30/>500/ketoacid
	4. Ultrasound size & sonolucency	normal normal	normal increased	increased incr. localized	increased incr. generalized	pseudocyst hemorrhagic
E. RENAL AND GENITO-URINARY	1. BUN	<20	20 - 39	40 - 59	60 - 79	≥80
	2. Creatinine	WNL	<1.5 x N	1.5 - 3.0 x N	3.1 - 6.0 x N	>6.0 x N
	3. Creatinine Clearance	WNL	75%	50 - 74%	25 - 49%	<25%
	4. Blood pressure--systolic	baseline	±10%	±20%	±30%	±40%
	5. Blood pressure--diastolic	baseline	±5%	±10%	±15%	±20%
	6. Proteinuria	neg	1+/ or <3 g/l	2-3+/ or 3-10 g/l	4+/ or >10 g/l	nephrotic synd. trans. req'd
	7. Hematuria	neg	micro only	gross, no clots	gross + clots	incapacitating, with severe hemorrhage
	8. Bladder--frequency & dysuria	none	slight	moderate, responds to Rx	severe, no response to Rx	
F. GASTRO-INTESTINAL	1. Stomatitis	none	erythema, or mild soreness	painful/edema can eat	cannot eat or drink	requires parenteral or enteral support
	2. Abdominal pain: severity treatment	none --	mild not required	moderate required--helps	moderate-severe required--no help	severe hospitalization, heavy sedation
	3. Constipation	no chg	mild ileus	mod. ileus	severe ileus	ileus >96 hrs
	4. Diarrhea	none	↑2-3 stools/day	↑4-6 stools/day or mod. cramps	↑7-9 stools/day or severe cramps	↑≥10 stools/day bloody, parenteral support required
	5. Nausea Vomiting	none none	reasonable intake 1x/day	decreased intake 2-5x/day	no sig. intake 6-10x/day	-- >10x/d or IV req'd
G. PULMONARY	1. Vital cap.	WNL	10 - 20%↓	21 - 35%↓	36 - 50%↓	>51%
	2. p AO ₂	>90	80 - 89	65 - 79	50 - 64	<49
	3. Functional	normal	tachypnea	dyspnea	O ₂ required	assist vent.
	4. DLCO	100 - 75%	74 - 65%	64 - 55%	54 - 40%	<40%
	5. Clinical	no chg	abn PFTs/asympt.	dyspnea on sig. exert.	dyspnea at N activ.	dyspnea at rest

SITE	MEASURE	GRADE				
		0/WNL	1 (Mild)	2 (Moderate)	3 (Severe)	4 (Unacceptable)
H. CARDIAC	1. Card. Rhythm	WNL	asympt./transient no Rx required	recur./persist. no Rx required	requires treatment	hypotens./V tach/ fibrillation
	2. Echo: %FS %STI	>30 <0.35	24 - 30 --	20 - 24 <0.40	<20 >0.40	-- --
	3. -Ischemia	none	non-specific T-wave flattening	asymptomatic/EKG chg sugg ischemia	angina/without evidence of infarct.	acute myocardial infarction
	-Pericard. Effusion	none	asympt. effusion no Rx required	pericarditis	drainage required	tamponade; drainage urgently required
	4. Card. function	WNL	asymptomatic/ ↓ej. fr. <20%	asymptomatic/ej. fr. <80% baseline	mild CHF/ responds to Rx	severe or refractory CHF
	5. Hypertension	no chg	asympt./transient ↑20%, no Rx. req.	recur./persist. ↑20%, no Rx. req.	requires therapy	hypertensive crisis
6. Hypotension	no chg		no Rx. req'd.	Rx but no hosp.	Rx + hosp. <48 hrs after stop agent	Rx + hosp. >48 hrs after stop agent
I. NERVOUS SYSTEM	1. Peripheral: Sensory	no chg	mild paresthasias, loss tendon reflex	mod. sensory loss, mod. paresthasias	interferes with function	--
	Motor	no chg	subj. weakness/no obj. findings	mild obj. weakness/ no signif. impair	obj. weakness/ function impair	paralysis
	2. Central: Cerebellar	no chg	slight incoordination/ dysidiadokinesis	intention tremor/ dysmetria/slurred speech/nystagmus	locomotor ataxia	cerebellar necrosis
	CNS -general -headache	no chg no chg	drowsy/nervous mild	confused transient/mod/severe	seizures/psychosis severe, unrelenting	comatose --
	Cortical	no chg	mild somnolence/ agitation	mod. somnolence/ agitation	severe somnolence/ agitation/confusion/ hallucination	coma/seizures/ toxic psychosis
J. SKIN	1. Skin	no chg or WNL	scattered eruption or erythema, asympt.	urticar/scattered erupt, sympt.	generalized eruption, req. Rx	exfol/ulcer dermatitis
	Alopecia	no loss	mild hair loss	marked/total hair loss	--	--
K. ALLERGY		none	transient rash	mild bronchospasm	mod. bronchospasm, serum sickness	hypotension, anaphylaxis
L. COAGULATION	1. Fibrinogen	WNL	0.99 - 0.75 x N	0.74 - 0.50 x N	0.49 - 0.25 x N	≤0.24 x N
	2. PT	WNL	1.01 - 1.25 x N	1.26 - 1.50 x N	1.51 - 2.00 x N	>2.00 x N
	3. PTT	WNL	1.01 - 1.66 x N	1.67 - 2.33 x N	2.34 - 3.00 x N	>3.00 x N
	4. Hemorrhage (Clin)	none	mild/no transf	gross - 1-2 trans/ episode	gross - 3-4 trans/ episode	massive - >4 trans/ episode
M. HEARING	1. Objective	no chg	20-40 db loss >4 KHz	>40 db loss >4 KHz	>40 db loss 2 KHz	>40 db loss <2 KHz
	2. Subjective	no chg	loss on audiometry only	tinnitus, soft speech	loss correctable with hearing aid	deafness not correctable
N. ELECTROLYTES	1. Na mEq/l	WNL	↓130-134/ ↑146-149	125-129/150-155	116-124/156-164	<115/>165
	2. K mEq/l	WNL	↓3.1-3.4/↑5.5-5.9	2.6-3.0/6.0-6.4	2.1-2.5/6.5-6.9	<2.0/>7.0
	3. Ca mg/dl	WNL	8.4-7.8/10.6-11.5	7.7-7.0/11.6-12.5	6.9-6.1/12.6-13.5	≤6.1/≥13.5
	4. Mg mEq/l	WNL	1.4 - 1.2	1.1 - 0.9	0.8 - 0.6	≤0.5
O. INFECTION		none	mild	moderate	severe	life threatening
P. FEVER		<38°C	38° - 40°C	>40°C <24 hrs	>40°C >24 hrs	--
Q. LOCAL		none	pain	pain/swelling with inflammation/ phlebitis	ulceration	plastic surgery indicated
R. MOOD		no chg	mild anxiety or depression	moderate anxiety or depression	severe anxiety or depression	suicidal ideation
S. VISION		no chg	--	--	subtotal vision loss	blindness
T. WEIGHT CHANGE		<5.0%	5.0 - 9.9%	10 - 19.9%	≥20%	--
U. PERFORMANCE (KARNOFSKY %)		normal (90-100)	mild restriction (70-<90)	ambulatory up 50% (50-<70)	bed or wheelchair (30-<50)	no self care (<30)

15. D. Modelo de consentimiento informado

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Su niño (a) ha sido diagnosticado con un tumor llamado GLIOMA DE BAJO GRADO.

Dicho tumor puede aparecer en distintas regiones del cerebro y algunas veces en otras partes del sistema nervioso. En la naturaleza de este tumor está la peculiaridad de que, aunque es benigno (es decir, que no se riega rápido a otras partes del cuerpo, y su crecimiento es lento), generalmente aparece en regiones del cerebro a las cuales es muy difícil llegar, razón por la cual en muchas ocasiones no se puede ofrecer una cirugía que saque el tumor por completo.

Hoy en día se sabe que el carboplatino y la vincristina son sustancias de quimioterapia que tienen efecto en los gliomas de bajo grado, disminuyendo la velocidad con que sus células crecen, y en ocasiones deteniendo su crecimiento, y es por eso que las empleamos en este protocolo que proponemos administrar una vez al mes a su niño(a).

Este tratamiento consiste en colocarle una dosis de Carboplatino y una de Vincristina, por la vena a su niño(a) una vez cada tres semanas en las primeras tres ocasiones, luego será una vez cada cuatro semanas hasta que se cumplan doce meses de tratamiento.

Existen otras opciones de tratamiento como lo es la radioterapia. También existen otros esquemas de manejo, como lo es la administración semanal de los mismos medicamentos empleados en este protocolo; así como también existen otros agentes de quimioterapia que se pueden emplear para el tratamiento de este tumor. La opción que le proponemos como tratamiento se ha elegido como la más adecuada, pero en caso necesario usted puede discutir otras alternativas con su médico tratante.

Dentro de los medicamentos empleados, el Carboplatino, puede producir disminución de los glóbulos blancos, lo cual a su vez puede hacer al paciente propenso a sufrir infecciones, pueden disminuir las plaquetas, lo cual puede producir sangrados, puede en algunos casos dar alergias, las que a su vez pueden ser leves, como una hinchazón en la cara, con picazón, o ronchas, pero que en

otros casos ha llegado a producir agitación, apretazón en el pecho con dificultad para respirar. Todos estos efectos secundarios ya han sido estudiados, y se tomarán las medidas en todos los casos para procurar ya sea que no ocurran, o para manejarlas tempranamente si ocurrieran.

Por otra parte la Vincristina, la otra sustancia de quimioterapia que empleamos, puede producir que se le adormezcan los dedos, o que ocurra la sensación de no poder levantar un pie, o una mano, o dolor en la mandíbula, o enlentecimiento del intestino. Todo ello está dentro de lo que ya se ha estudiado y en la gran mayoría de los casos son procesos reversibles.

En el caso de que usted no aceptara este tratamiento o cambiara de opinión y decidiera retirar a su niño del mismo, se mantendría la atención a su niño(a) y no cesará la disponibilidad del hospital a atenderle en sus necesidades.

Examinaremos en la consulta externa realizando pruebas de laboratorio y de imágenes a su niño (a) para conocer cómo se encuentra a lo largo del tiempo.

He leído y comprendido todo lo aquí escrito, y me han sido respondidas mis preguntas antes de dar mi aprobación para el inicio del tratamiento.

Nombre del niño _____

Nombre del padre ó la madre ó el representante legal que da consentimiento _____

De identificación del padre ó la madre ó el representante legal que da el consentimiento _____

Firma de la persona que provee la información aquí contemplada _____

Firma de un testigo _____

Fecha de firma _____

