

PROTOCOLO CENTRO AMERICANO PARA EL TRATAMIENTO DE
MEDULOBLASTOMA INFANTIL
GRUPO AHOPCA 2009

Asociación
Hemato-Oncológica Pediátrica.
Centroamericana / Rep. Dominicana.
(AHOPCA)



GUATEMALA:

DR. FEDERICO ANTILLON
DR. MAURICIO CASTELLANOS

HONDURAS:

DR. ARMANDO PEÑA
DRA. KARLA ALTAMIRANO
DRA. LIGIA FU
DRA. ROXANA MARTÍNEZ

EL SALVADOR:

DRA. SOAD FUENTES ALABI

NICARAGUA:

DR. ENRIQUE OCAMPO
DR. FULGENCIO BÁEZ
DRA. ROBERTA ORTIZ

COSTA RICA:

DRA. JESSICA GAMBOA

PANAMA:

DRA. SABINA AH CHU JIMENEZ

REPUBLICA
DOMINICANA:

DRA.

INVESTIGADORA PRINCIPAL: DRA. CAROLINA ARAMBÚ
TELEFONO: (504) 2355225, E-MAIL ingridcarolinaa@yahoo.com

ASESORES DE INVESTIGACION:
DRA. SABINA AH CHU JIMENEZ msahchu@hotmail.com
DRA. IVANNA BOTELHO ivanna.botelho@cehope.com.br

AGOSTO - 2009

GENERALIDADES

El Meduloblastoma es un tumor embrionario, con una predominante diferenciación neuronal, muy maligno y que asienta principalmente en el cerebelo. Se manifiestan de forma preferente en los niños y adolescentes, mostrando una tendencia a producir metástasis por medio del Líquido Cefalorraquídeo (LCR). Hoy sabemos que histológicamente pertenecen a la familia de los tumores cerebrales primitivos neuroectodérmicos (PNET)

Es el segundo tumor maligno del SNC más frecuente en menores de veinte años, con un pico de máxima incidencia en la primera década de la vida, entre los 3 y los 5 años y otro segundo pico entre los 15 y los 20 años. Otros autores reportan que su incidencia en la primera década de la vida es más marcada entre los 5 y 9 años

La localización típica, para los jóvenes, es la línea media y zona posterior del vermis cerebeloso, mientras que en el caso de los pacientes de mayor edad, se localiza más frecuentemente en los hemisferios cerebelosos. Hasta un 30 % de los pacientes presenta una siembra meníngea en el momento del diagnóstico. Entre un 30 a un 40% de los casos pueden tener diseminación leptomeníngea al diagnóstico. La relación masculino: femenino es de 2:1.

ETIOPATOGENIA

Poseen marcadores inmunohistoquímicos de células primitivas neuroepiteliales común con los demás tumores neuroectodérmicos primitivos del sistema nervioso central, como son el ependimoblastoma, el neuroblastoma y el pinealoblastoma. Entre 90 y 95% de los casos tienen presentación esporádica, y un 5% se asocia con desórdenes hereditarios y mutaciones de genes específicos, como pueden ser los casos asociados al síndrome de Gorling (nevo con carcinoma de células basales en piel y meduloblastoma), en el cual se evidencia una mutación del gen PTCH (gen supresor).

El otro desorden hereditario es el síndrome de Turcot (gliomas, meduloblastoma y dos formas de poliposis colónica) donde las alteraciones se expresan en el cromosoma 5. Además ataxia telangiectásica, síndrome de Li-Fraumeni y presencia de cromosomas extras en los grupos 6-12 y 4-5.

HISTOPATOLOGIA

Los tumores neuroectodérmicos indiferenciados del cerebelo se han denominado históricamente meduloblastomas, mientras que los tumores de histología idéntica en la región pineal se diagnostican como pineoblastomas y las lesiones corticales se han denominado neuroblastomas centrales o tumores neuroectodérmicos corticales primitivos. Existen aberraciones genéticas moleculares diferentes en las células tumorales de los meduloblastomas y en las de los tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales. Este tumor se origina generalmente en el cerebelo. Se puede diseminar contiguamente al pedúnculo cerebeloso, el piso del cuarto ventrículo, a la

espinas cervicales o encima de la tienda del cerebelo. Además, se puede diseminar a través del líquido cefalorraquídeo intracranialmente, a la médula espinal o ambos.

El meduloblastoma clásico es un tumor altamente celular, friable, compuesto de células con núcleo intensamente basofílico, de tamaños y formas variables, con citoplasma relativamente escaso y con abundantes mitosis. La presencia de rosetas de Homer Wright y pseudoroquetas pueden estar presentes. También se reportan grados variables de diferenciación glial y neuronal. Estos hallazgos son sugestivos de una neoplasia primitiva. Otra variante lo constituye una neoplasia con abundante estroma y apariencia nodular, descrita como desmoplásica. Una tercera variante es la descrita como de “células grandes” o como de “células grandes anaplásicas”, caracterizada por células grandes con núcleos grandes redondos, nucleolo prominente, mitosis y apoptosis abundantes y con pleomorfismo nuclear. Estos tumores son positivos para sinaptofisina y cromogranina. Además, pueden presentar amplificación del *myc* o *nmyc*. La nomenclatura de los tumores cerebrales pediátricos es polémica y potencialmente confusa. Algunos patólogos abogan por el abandono de las clasificaciones tradicionales basadas en la morfología, como “meduloblastoma”, en favor de una terminología que dependa más de las características fenotípicas del tumor. En un sistema así, el meduloblastoma se denomina tumor neuroectodérmico primitivo y luego se subdivide con base en la diferenciación celular. La clasificación más reciente de la Organización Mundial de la Salud de tumores cerebrales conserva el término “meduloblastoma” para los tumores indiferenciados de la fosa posterior. También mantiene categorías separadas para los tumores cerebrales neuroectodérmicos primitivos y los tumores pineales de células pequeñas redondas (pineoblastomas). La clasificación patológica de los tumores cerebrales pediátricos es un área especializada en periodo de evolución; se recomienda enfáticamente el examen del tejido diagnóstico por un neuropatólogo con experiencia en esta área.

La última clasificación de la OMS incluye al meduloblastoma dentro de los tumores embrionarios y los subdivide en los siguientes grupos:

Meduloblastoma	9470/3
Desmoplásico/Meduloblastoma nodular	9471/3
Meduloblastoma con nodularidad extensa	9471/3
Meduloblastoma anaplásico	9474/3
Meduloblastoma de células grandes	9474/3

CUADRO CLÍNICO

El meduloblastoma es un tumor básicamente de fosa posterior, predominante en el vermis cerebeloso en los niños y en los hemisferios cerebelosos en los adultos.

La presentación clínica más frecuente es un síndrome de hipertensión endocraneana, caracterizado por cefalea global matinal que se aumenta con el esfuerzo, visión borrosa, náusea y vómito que no mejoran con medicamentos corrientes, y compromiso del estado mental con confusión y desorientación. También se acompaña de síndrome cerebeloso, con ataxia, dismetría, reflejos pendulares y compromiso de pares craneales por infiltración directa del tumor a nivel del tallo y/o a la base del cráneo o por la misma hipertensión endocraneana, en especial paresia del sexto par y/o del segundo par, con diplopía y alteración de la agudeza visual por atrofia óptica.

ESTUDIOS DE EXTENSIÓN

La escanografía cerebral (TAC) con contraste es de utilidad, pero el estudio más sensible y específico es la resonancia magnética con gadolinio, que debe incluir la médula espinal para estadificación.

Todo paciente con meduloblastoma deberá ser evaluado mediante un examen de imágenes de todo el neuroeje, un análisis del líquido cefalorraquídeo siempre que no exista hipertensión endocraneana para detectar células tumorales libres en el espacio subaracnoideo. Dentro de los estudios de imagen, la tomografía computarizada simple y con contraste ha sido superada por el estudio de imagen de resonancia magnética simple y con gadolinio, siendo este último superior a la tomografía con emisión de positrones.

La imagen de resonancia magnética permite la localización anatómica de la lesión, las características tisulares del tumor y la vascularidad. Otras ventajas consisten en que presenta las imágenes en tres planos sin necesidad de mover al paciente, éstas se pueden observar sin emitir radiaciones y contrastadas con los tejidos blandos. Este método con gadolinio es también sensible para evaluar la metástasis subaracnoidea de la médula espinal. Por lo tanto, debe constituir una rutina la imagen de resonancia magnética de cráneo y columna.

Las imágenes revelan una masa medial o paramedial que realza el contraste y que frecuentemente comprime el cuarto ventrículo, con regiones de necrosis, hemorrágicas o con cambios quísticos, nódulos o patrón linear de realce del contraste en los ventrículos, en la superficie del cerebro o en el canal espinal.

La citología del líquido cefalorraquídeo es un examen mandatorio que debe hacerse preferiblemente durante el acto quirúrgico. Se deben tomar muestras de la región ventricular, por razón de los riesgos con la toma preoperatoria antes de liberar el flujo del líquido cefalorraquídeo. Debe repetirse 10 días luego de la cirugía.

Más o menos un 30% de los meduloblastoma exhiben compromiso metastásico o diseminación subaracnoidea.

Debido a que en algunas ocasiones el meduloblastoma se disemina fuera del sistema nervioso central, especialmente al hueso, puede que sea útil una exploración ósea con gammagrafía ósea, así como una biopsia de médula ósea en los pacientes sintomáticos o con niveles anormales de hemoglobina; otro estudio necesario es un gammagrama o ultrasonido hepático por la posibilidad de metástasis a este sitio.

ESTADIFICACIÓN

Hasta hace poco, el sistema de estadificación más comúnmente utilizado era el propuesto por Chang (Cuadro I). Este sistema estadifica al tumor mediante una evaluación clínico- quirúrgica. Sin embargo, algunos expertos están empleando sistemas de clasificación postoperatorios alternativos que se basan en impresiones quirúrgicas y estudios posoperatorios por imágenes. Los pacientes con enfermedad diseminada en el momento del diagnóstico tienen claramente un riesgo mayor de recaída . En nuestra experiencia, así como en la de muchos autores, el parámetro de metástasis es mucho más relevante que el tamaño del tumor o su extensión.

Cuadro I. Sistema de estadificación de Chang para meduloblastoma

Estadio	Definición
Tumor	
T1	Tumor de < 3 cm. de diámetro y limitada a la porción media del vermis, el techo del cuarto ventrículo y menos frecuente los hemisferios cerebelosos
T2	Tumor de > de 3 cm. de diámetro, invadiendo una estructura adyacente o parcialmente llenando el cuarto ventrículo
T3	Se divide en T3a y T3b
T3a	Tumor que invade dos estructuras adyacentes o que llenan completamente el cuarto ventrículo con extensión hacia el acueducto de Silvio, foramen de Magendie o el foramen de Luscka, produciendo hidrocefalia acentuada
T3b	Tumor que se origina del piso del cuarto ventrículo o del puente y que llena el cuarto ventrículo
T4	Tumor que se extiende a través del acueducto de Silvio para involucrar el tercer ventrículo o que se extiende a la porción superior del cordón cervical
Metástasis	
M0	Sin evidencia macroscópica de metástasis subaracnoidea o hematogena
M1	Células tumorales microscópicas en el líquido cefalorraquídeo
M2	Siembras nodulares presentes en el espacio subaracnoideo cerebral o en los ventrículos tercero o laterales
M3	Siembras nodulares en el espacio subaracnoideo espinal
M4	Metástasis fuera del neuroeje.

FACTORES PRONÓSTICOS

Entre los factores de mal pronóstico (Cuadro II) se encuentran la edad menor de tres años al momento del diagnóstico, la complicación del tronco encefálico, la resección subtotal y el tumor fuera de la fosa posterior. El tamaño del tumor es otro factor pronóstico importante. Los tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales también son neoplasias con pronóstico más desfavorable que los infratentoriales. La importancia pronostica de la complicación del tronco encefálico sigue en debate. Estas variables de pronóstico tienen que evaluarse en el contexto del tratamiento recibido. La variedad de células grandes anaplásicas también es de mal pronóstico. Los marcadores biológicos tales como TrkC, expresión C-MYC y HER2, pueden ser predictivos e independientes, pero aún no han sido incorporados en los esquemas de estadificación.

En la actualidad se utilizan dos variedades pronósticas:

Riesgo Promedio o Estándar:

Niños mayores de 3 años de edad con tumores de la fosa posterior.

Tumor extirpado totalmente o casi totalmente (<1.5 cm³ de enfermedad residual) y no

Tumores especificados T1, T2, T3a y M0.

Líquido Cefalorraquídeo negativo a los 10 días post cirugía.

En la mayoría de los autores más de 65% de los niños pertenece a este grupo.

Riesgo Alto:

Niños menores de tres años de edad (por restricción en el uso de la RT)

Resección subtotal (>1.5 cm³ de enfermedad residual)

Localización fuera de la fosa posterior

Líquido Cefalorraquídeo positiva después de 10 días de cirugía

Enfermedad mayor o igual a M1.

Enfermedad mayor o igual a T3b.

Variedad Histopatológica con Anaplasia

TRATAMIENTO

Muchas de las mejoras en la supervivencia del cáncer infantil se han logrado como resultado de pruebas terapéuticas que han durado muchos años en ser evaluadas y que han contribuido al mejoramiento de estos niños, con tasas de curación cada día mejores y aumento en la calidad de vida en los sobrevivientes.

Para determinar e implementar un tratamiento óptimo, se requiere la planificación del tratamiento por parte de un equipo multidisciplinario de especialistas en cáncer con experiencia en el tratamiento de tumores cerebrales infantiles.

CIRUGIA

El objetivo de la cirugía es diagnóstico. En primer lugar, lograr la resección completa, la citorreducción o la reopermeabilización de las vías de drenaje del líquido cefalorraquídeo, sin incrementar el déficit neurológico.

La mayoría de los meduloblastomas presenta hidrocefalia en el momento del diagnóstico. Se prefiere no hacer derivación ventrículo peritoneal o ventrículo atrial por el riesgo de diseminación extracraneal del tumor. Se realiza ventriculostomía transoperatoria para disminuir la presión intracraneana y para facilitar la resección quirúrgica, además del estudio citológico del líquido cefalorraquídeo.

La colocación de una derivación ventrículo-peritoneal en hipertensión endocraneana está indicada previa valoración del neurocirujano. En esta última instancia siempre se debe tener en mente la posibilidad de diseminación eventual de las células neoplásicas al peritoneo, lo cual condicionará un pronóstico desfavorable. Sin embargo, reportes recientes apoyados en los factores de riesgo analizados no parece influir en la supervivencia final y, por lo tanto, en el pronóstico.

Se practica un craneotomía suboccipital central o paramediana, según la localización del tumor, mediante técnica microquirúrgica; lo ideal es la resección macroscopicamente completa de la lesión, ya que es un factor pronóstico importante para la supervivencia. Especial importancia debe tener la resección de la infiltración del tumor a través de los recesos laterales del cuarto ventrículo o del tallo cerebral, para no lesionar los pares craneales.

Se informa mortalidad quirúrgica entre 0 y 8%.

QUIMIOTERAPIA

La quimioterapia es similar en niños y adultos, y se estratifica de acuerdo a los factores pronósticos, en grupos de alto y bajo riesgo.

Se ha demostrado que la quimioterapia es activa en pacientes con meduloblastomas recurrentes o metastásicos. Estudios aleatorios prospectivos indican que la quimioterapia adyuvante administrada durante la radioterapia y después de la misma, puede mejorar la supervivencia general para el subconjunto de niños con meduloblastoma que tienen factores pronósticos menos favorables. Los niños menores de tres años de edad son particularmente susceptibles al efecto adverso de la radiación en el desarrollo del cerebro. Se ha observado con frecuencia déficit de crecimiento y desarrollo neurológico. Por esta razón, se está estudiando la posibilidad de que la quimioterapia permita un retraso en la administración de la radioterapia; algunos resultados preliminares sugieren que la quimioterapia puede retardar y, algunas veces, evitar la necesidad de administrar radioterapia a niños con meduloblastoma..

Quimioterapia neoadyuvante (previa a la irradiación) Estudios recientes que han evaluado la función de la quimioterapia en pacientes de alto riesgo han determinado que el uso de la quimioterapia neoadyuvante (previa a la irradiación) en comparación con la quimioterapia posterior a la radiación en pacientes de alto riesgo tiene limitaciones. Un estudio de Grupo de Oncología Pediátrica (POG) pudo demostrar que exista una

diferencia en el resultado entre los pacientes de alto riesgo que reciben quimioterapia previa versus quimioterapia posterior a la RT con cisplatino, vincristina y etoposida. Sin embargo, los pacientes que recibieron cisplatino después de la terapia de radiación sufrieron una mayor ototoxicidad.

La Sociedad Alemana de Hematología y Oncología Pediátrica realizó un ensayo randomizado (HIT '91) confundida por el hecho de que los brazos de tratamiento no son equivalentes. Sin embargo, fue evidente que la terapia neoadyuvante en este estudio estuvo asociada con una mayor mielo toxicidad, que tuvo como resultado retrasos en el inicio de la RT y también interrupciones durante la RT durante la posterior radioterapia. Como resultado de esto, hubo más interrupciones en el tratamiento y, en general, un mayor tiempo de tratamiento.

Si bien han sido aplicados en situaciones selectas, incluida la quimioterapia mínimamente mielo supresora junto con la RT, los métodos estándar se han apartado de la quimioterapia previa a la irradiación para evitar retrasar el tratamiento regional definitivo con la radiación.

Quimioterapia adyuvante (posterior a la irradiación) Dados los resultados alentadores de los primeros ensayos clínicos, y para limitar el impacto de la irradiación cráneo espinal en el resultado del neurodesarrollo, en ensayos contemporáneos para pacientes de riesgo estándar se ha utilizado una dosis reducida de CSI más la quimioterapia adyuvante en un intento por mantener las tasas de cura con una mejor toxicidad.

El ensayo randomizado prospectivo realizado por el Grupo de Oncología Pediátrica para el meduloblastoma de riesgo estándar (COG-A9961) comparó un régimen basado en ciclofosfamida (citoxan, cisplatino y vincristina) con un régimen basado en CCNU (CCNU, cisplatino y vincristina) después de una dosis reducida de CSI (23,4 Gy), que tuvo como resultado tasas de supervivencia generales similares a cinco años del 81 por ciento ($\pm 2,1$ por ciento) y del 86 por ciento (± 9 por ciento), respectivamente.

En los países centroamericanos desafortunadamente no se cuenta con Lomustina (CCNU) como opción dentro de las drogas quimioterapéuticas que se disponen por tal razón se ha optado por utilizar un protocolo alterno para el tratamiento de Meduloblastoma con el cual se ha observado curvas de sobrevida aceptables para los pacientes que padecen de este problema.

Todos los pacientes deben ser evaluados previamente a iniciar quimioterapia y antes de cada ciclo de tratamiento mediante hemograma, pruebas de función renal incluyendo depuración de creatinina en orina de 24 horas o realización de clearance de creatinina, pruebas de función hepática, uroanálisis y audiometría, exámenes que se deben repetir al completar 400 mg/m^2 del cisplatino.

RADIOTERAPIA

Teniendo en cuenta la diseminación subaracnoidea de este tipo de tumor, la radiación debe incluir el cráneo y el canal raquídeo. Las fallas pueden presentarse por dosis inadecuada en el sitio del tumor primario (fosa posterior).

El refuerzo estándar en el meduloblastoma es a la fosa posterior completa; los patrones de fracaso indican que el uso a este sitio es indispensable y eficaz para evitar una recurrencia locorregional, a la vez que se relaciona con una toxicidad reducida. Según algunos autores, los intentos por disminuir la dosis de radioterapia a craneoespinal a 2340 cGy han resultado en aumento de la incidencia de recaídas leptomenígeas aisladas. Para Packer y colaboradores se debe instituir sólo en los casos de bajo riesgo (resección quirúrgica completa en mayores de 3 años), complementado con quimioterapia a base de nitrosoureas, vincristina y cisplatino por 48 semanas.

Técnica de Radioterapia

Se utilizan campos laterales opuestos, holoencefálicos (cráneo) cuyo límite inferior es C2-C3; se utilizan campos espinales directos posteriores para incluir todo el canal raquídeo; si el paciente es un niño mayor o un adulto, los campos espinales se deben separar por la ley de separación de campos. Todos los pacientes deben tener un inmovilizador personalizado para garantizar la exactitud del tratamiento.

La separación de campos holoencefálicos y espinal superior debe realizarse con la angulación del colimador. El ancho de los campos espinales debe garantizar la dosimetría adecuada al canal espinal, la separación de campos holoencefálicos y al espinal superior

Todos los pacientes deben ser simulados, tener placa verificadora semanal para garantizar la calidad del tratamiento y cuadro hemático semanal para vigilar la reserva de médula ósea.

PROTOCOLO DE MANEJO PARA PACIENTES PEDIÁTRICOS CON MEDULOBLASTOMA DE BAJO RIESGO Y ALTO RIESGO

OBJETIVOS

General

Establecer un protocolo unificado para el manejo del meduloblastoma de bajo y alto riesgo en pacientes pediátricos

Secundarios

Obtener una mejor caracterización epidemiológica de este tumor a nivel del grupo AHOPCA.

Definir el flujograma de manejo multidisciplinario en meduloblastoma

Mejorar la sobrevida de los pacientes con meduloblastoma teniendo un protocolo unificado y directrices definidas en los mismos.

Diseño General del Manejo

Este protocolo pretende agrupar a todos los pacientes con meduloblastoma. Cada paciente será sometido a un protocolo de diagnóstico, un estadiaje, y una recopilación de datos epidemiológicos, clínicos y psicosociales. Su manejo quirúrgico tenderá a la resección tan amplia como sea posible. Luego de la cirugía requerirá manejo de radio y quimioterapia.

Durante y al final del tratamiento, cada paciente deberá ser manejado y seguido por diversas subespecialidades según su evolución clínica, entre las cuales están:

Oncología
Neurocirugía
Radioterapia
Psicología
Patología
Neurología
Endocrinología
Trabajo Social

CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD PARA MEDULOBLASTOMA DE BAJO RIESGO

- ❖ Presencia de meduloblastoma de fosa posterior como lo determina la evaluación de patología.
- ❖ Edad igual o mayor a 3 años y menor o igual a 21 años al momento del diagnóstico.
- ❖ Presencia de enfermedad no diseminada, de acuerdo al estadiaje previo al tratamiento.** **Aunque el paciente haya tenido una craneotomía hace más de 4 semanas, puede considerarse la elegibilidad para radioterapia reducida siempre y cuando el estadiaje para enfermedad metastásica se repita y sea negativa, de modo que una referencia tardía no impida que un paciente sea elegible.**

- ❖ El residuo tumoral debe ser de 1.5 cm² o menos en el CAT postoperatorio o MRI contrastada, realizada antes de las 72 hr postquirúrgicas o entre los 21 a 28 días de operado.
- ❖ No debe haber evidencia de enfermedad metastásica en el cráneo, médula espinal o LCR. Se puede hacer la citología de LCR con líquido ventricular cuando la condición clínica contraindique la punción lumbar.
- ❖ No puede haber recibido quimio ni radioterapia anteriormente.
- ❖ Conteo adecuado de biometría Hemática

Antecedentes

El primer estudio que demostró el posible beneficio de la quimioterapia adyuvante fue realizado por el Children's Cancer Grupo el cual randomizó pacientes a tratamiento craneoespinal y refuerzo local o tratamiento similar de radioterapia más vincristina durante la radiación y CCNU y vincristina a continuación de la radiación. No hubo diferencia de supervivencia entre los dos brazos de tratamiento con un EFS a los 5 años de 50% en quienes recibieron radioterapia sola versus 59% en quienes recibieron además quimioterapia.

Estudios tanto del CCG como de la SIOP coincidieron en que las sobrevividas en pacientes de alto riesgo que recibieron quimioterapia, eran similares a las sobrevividas de pacientes de riesgo standard que recibieron radioterapia sola, sin embargo no hubo diferencia clara con la adición de quimioterapia para niños con enfermedad no diseminada

Cuando se ponen todos juntos, cerca de 140 niños han sido recientemente tratados con radiación craneoespinal y la combinación adyuvante de la combinación CCNU, vincristina y cisplatino durante y siguiendo a la radiación. La sobrevivida libre de enfermedad en este grupo de pacientes es aproximadamente de 80% a los tres años. En esos estudios, la mayoría de los pacientes no tenían enfermedad diseminada al momento del diagnóstico (120 de los 137 no eran diseminado al diagnóstico). Esto sugiere que la sobrevivida libre de progresión después de tratamiento con dosis reducida de radiación craneoespinal más quimioterapia adyuvante es igual o por lo menos no mejor que la vista en el tratamiento de niños con enfermedad no diseminada tratados con 3600 cGy de radiación craneoespinal sola.

Esos estudios también confirman hallazgos anteriores de la SIOP en los cuales se empleó CCNU y vincristina. En este estudio, los pacientes tratados con dosis reducidas de dosis craneoespinal y refuerzo local (3000 cGy al cerebro completo, 4500 cGy fosa posterior) les fue tan bien como aquellos tratados con dosis más altas, siempre y cuando se empleara quimioterapia.

Aún otra razón para considerar el uso de quimioterapia para todos los niños con meduloblastoma es la pregunta de las recaídas del sistema nervioso no central. En un estudio retrospectivo de Boston Children's Hospital, una relativa alta incidencia de recaídas al sistema nervioso no central se observó en niños que no habían recibido quimioterapia al momento del diagnóstico. Las recaídas aisladas extraneurales se observaron en 6 de 50 niños tratados con radioterapia postoperatoria sola. En

contradicción, recaídas aisladas no se observaron en 39 pacientes que recibieron radioterapia más quimioterapia.

En el estudio anteriormente mencionado del Children's Cáncer Grupo/Pediátrica Oncología interrogue empleando radioterapia sola, 5 de 123 desarrollaron recaída extra neural y otros 3, tuvieron recaída extra neural y a SNC. En la serie de Packer, de 63 pacientes tratados con radioterapia más quimioterapia, ninguno desarrolló recaída extra neural.

En un estudio en el que participaron tres instituciones utilizando ya sea 3600 cGy o 2400 cGy de radiación craneoespinal y un régimen de 3 drogas en 30 de 63 pacientes desarrollaron algún grado de Toxicidad audiológica. 35 pacientes requirieron omisión del Cisplatino durante el tratamiento. Cisplatinum 44% de los pacientes recibieron la dosis final prescrita de Cisplatino, pero la mayoría del resto, requiriendo algún tipo de modificación del cisplatino, no desarrollaron una toxicidad severa.

Debido a que en América Central no se consigue fácilmente el CCNU, el protocolo se ha modificado para incluir 3 ciclos de Cisplatino/VP16 y 3 ciclos de Ciclofosfamida y Vincristina.

Razonamiento para utilizar dosis reducida de radiación craneoespinal en Meduloblastoma

Como se dijo anteriormente, es muy cuestionable la evidencia de una tasa más alta de recaída en niños con meduloblastoma no diseminado, luego de tratamiento con 2340cGy. El estudio de CCG/POG muestra solo una diferencia sutil en la sobrevida cuando estas dos dosis de radiación son comparadas. El estudio de SIOP no demostró una diferencia en sobrevida. No hay dudas de que niños que reciben 3600 cGy de radioterapia craneoespinal tienen más riesgo de secuelas neurocognitivas y endocrinológicas. En niños menores de 7 años de edad, especialmente los menores de 5 años, los estudios prospectivos neurocognitivos han demostrado caídas en el cociente intelectual, tan alto como 30 puntos, e años después de completar la radioterapia.

Por la experiencia en niños con leucemia, las reducciones de la dosis craneoespinal, especialmente las dosis de 1899 cGy o más bajas, reducen las secuelas a largo plazo. También hay alguna evidencia, de relación en la dosis y la frecuencia de secuelas endocrinas. Existe además alguna evidencia entre la dosis y la frecuencia de secuelas endocrinas como la insuficiencia de Hormona de Crecimiento, y la dosis de radiación al hipotálamo. La reducción de la radioterapia a 2340 cGy de radiación craneoespinal. La sobrevida alentadora que se ha obtenido con esta dosis más quimioterapia, son las bases para el razonamiento de bajar la dosis de radiación craneoespinal. La dosis de 2340 cGy puede ser la primera base para poder empezar a reducir esta dosis.

De hecho, en un estudio con pacientes de meduloblastoma no diseminado, 7 de 10 pacientes estaban vivos y libres de enfermedad tres años después de tratamiento con 1800 cGy de radiación craneoespinal más CCNU, vincristina y cisplatino. En este estudio, la caída del QI después de 1800 cGy de radiación craneoespinal era significativamente menor que el que reporta dosis mayores a esta. Parte de la finalidad

de este estudio es determinar el progreso intelectual y la evolución endocrinológica de los pacientes tratados con 2340 cGy de radiación craneal y quimioterapia adyuvante para así tener información para otros estudios.

CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD PARA MEDULOBLASTOMA DE ALTO RIESGO

- ❖ Edad ≥ 3 años ≤ 18 años
- ❖ Presencia de meduloblastoma avanzado
- ❖ Presencia de tumores T3b o T4 según el sistema modificado de Chang
- ❖ $>1.5 \text{ cm}^3$ de residuo tumoral en CT o RM postoperatorio (estudios realizados con y sin contraste).
- ❖ Evidencia de metastasis al diagnóstico (M1-M3 de Chang)
- ❖ Presencia de metastasis extraneurales, confirmado por histología.
- ❖ TNEP Supratentorial o pineoblastoma.
- ❖ Disponibilidad de CT o MRI con y sin contraste ya sea dentro de las 72 hrs después de cirugía o dentro de los 21-28 días siguientes a la cirugía.
- ❖ No quimioterapia previa excepto esteroides.
- ❖ Función fisiológica adecuada, así :
 - creatinina sérica $<1.7 \text{ mg/dl}$
 - SGPT $< 1.5 \times \text{N}$ y bilirrubina $<1.5 \text{ mg/dl}$.
 - Criterios adecuados de hemograma (Hgb >10 , ANC $>1500/\mu\text{L}$, plaquetas $>100,000/\mu\text{L}$)

ANTECEDENTES

Naturaleza del problema

El meduloblastoma siendo el tumor maligno del sistema nervioso central más común en la niñez¹, no es curable con la sólo intervención quirúrgica². La adición de radioterapia con megavoltage a todo el neuroeje ha dado resultados dramáticos en cuanto al tratamiento, con reportes que sitúan la sobrevida en 40-50% a cinco años³. Sin embargo, un grupo significativo de niños, en particular aquellos con grandes tumores (Chang T3b y T4), residuo tumoral considerable ($>1.5 \text{ cm}^3$) y aquellos con metástasis, desarrollarán enfermedad recurrente. El tratamiento de estos niños con quimioterapia al momento de la recurrencia, produjo respuestas transitorias permitiendo así un manejo paliativo. Por otro lado, la adición de quimioterapia a la radioterapia convencional ha dado resultados de mejoría, sacando a relucir la importancia de buscar aproximaciones multidisciplinarias para el manejo de este tumor.

Papel de la quimioterapia

Quimioterapia para Meduloblastoma recurrente

La mayoría de los reportes que utilizan quimioterapia ya sea con uno o varios agentes han empleado respuesta clínica como criterio, haciendo difícil un análisis objetivo. Recientemente, la Sociedad Americana de Cáncer, en su reporte especial de tumores cerebrales recomienda el empleo de criterios de respuesta imagenológica⁴. Aún con esta limitación, una revisión de la literatura profundiza más en la necesidad del empleo

de quimioterapia. Los agentes individuales más activos reportados son vincristina, ciclofosfamida, y Cisplatino. Las combinaciones más efectivas son: Procarbaccina-CCNU-vincristina (PCV); mostaza nitrogenada –vincristina –prednisona -Procarbaccina (MOPP); procarbaccina-CCNU-vincristina-metilprednisolona-araC-hydroxyurea-cisplatino-DTIC (“8 en 1”); y vincristina-ciclofosfamida⁵⁻⁷, con el uso continuo de PCV limitado por la mielotoxicidad.

Quimioterapia Adyuvante

Algunos estudios señalan las ventajas del empleo de quimioterapia adyuvante. Desafortunadamente, la mayoría de los estudios son de un solo brazo, no randomizados y las series de pacientes son pequeñas (pudiendo estar inadecuadamente estadiados). Los datos tomados de estas series son difíciles de analizar. Mencionamos dos estudios randomizados grades: Uno de la Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica (SIOP) que compara cirugía/radiación a cirugía/radiación más vincristina-CCNU en 287 pacientes con meduloblastoma, notándose un beneficio en quienes reciben quimioterapia para ciertos subgrupos de pacientes. Niños que tuvieron resección menor que total ($p=0.005$), o compromiso del tallo ($p=0.004$), o eran menores de dos años al inicio del tratamiento ($p=0.1$), o tenían enfermedad avanzada (T3-T4) ($p<0.005$) son los que se benefician al recibir quimioterapia. Así mismo, otro estudio del Children’s Cancer Grupo (CCSG #942) compare cirugía/radiación a cirugía/radiación más vincristina, CCNU, y prednisona en 198 pacientes con meduloblastoma, notando una ventaja en sobrevivencia ($p=0.096$) para niños con enfermedad más avanzada (T3-T4) que recibieron quimioterapia,¹¹⁻¹² comparados con quienes no la recibieron. Se requerirían más estudios randomizados con agentes previamente considerados eficaces en estudios de fase II, para delucidar mejor el papel de la quimioterapia.

MANEJO INICIAL DEL MEDULOBLASTOMA

CIRUGIA

El inicio del manejo está basado en la resolución de aquello que condiciona la urgencia: la hipertensión endocraneal. Los pacientes mejoran con el uso de Dexametasona 4-6 mg cada 6 horas.

Pacientes con hidrocefalia se pueden mejorar con una ventriculostomía temporal externa que drene 3 a 5 ml/hr. Luego de la cirugía, aproximadamente el 60% de los pacientes pueden ver resuelta su hidrocefalia y no necesitarán una derivación permanente.

Los pacientes en los cuales pueda realizarse una cirugía – biopsia inicial con la intención de una resección lo más cercano al 100% siempre que la condición del paciente lo permita será la meta ideal buscada.

Con realización de la estadificación de Chang por el neurocirujano en el acto quirúrgico la cual es de gran importancia para el manejo posterior, así como pronóstico.

Es importante además hacer énfasis en el estudio citopatológico del líquido cefalorraquídeo. En esta etapa debe ya ser del conocimiento del oncólogo pediatra el

caso del paciente para indicar los estudios a seguir orientados a la estadificación y al inicio de un plan de tratamiento oncológico.

PLAN DE TRATAMIENTO ONCOLOGICO

EL ONCOLOGO CON LOS DATOS DEL PACIENTE DEFINIRA EL RIESGO Y NORMARA LAS PAUTAS EN LA QUIMIOTERAPIA APOYANDOSE CON EL EQUIPO MULTIDISCIPLINARIO SEGÚN AMERITE CADA PACIENTE.

Al momento del diagnóstico a todo paciente debe realizarse:

- ❖ Biometría hemática
- ❖ Pruebas de función renal: nitrógeno ureico, creatinina, depuración de creatinina en orina de 24 horas (en caso de poder realizarlos) y examen general de orina.
- ❖ Pruebas de función hepática: transaminasas oxaloacética y glutámico pirúvica, deshidrogenasa láctica, fosfatasa alcalina, bilirrubinas total, directa, indirecta, albúmina, globulina, tiempos de coagulación.
- ❖ Tipo y Rh sanguíneos, prueba cruzada.
- ❖ Serología de hepatitis, HIV (**Esto lo tenemos normatizado en Honduras con todos los pacientes que en algún momento pueden recibir hemoderivados**)
- ❖ Tomografía cerebral contrastada y de columna total y/o
- ❖ Resonancia Magnética con Gadolinio tanto cerebral como de la médula espinal completa (nota: debido a nuestras limitantes socioeconómicas este examen no siempre es posible realizarlo). **ES PREFERIBLE ESTE ESTUDIO**
- ❖ Audiometría o potenciales evocados auditivos.

Definición de Riesgo

Se considera **RIESGO PROMEDIO O ESTÁNDAR** a los pacientes que:

Niños mayores de 3 años de edad con tumores de la fosa posterior.

Tumor extirpado totalmente o casi totalmente (<1.5 cm³ de enfermedad residual) y no

Tumores especificados T1, T2, T3a y M0.

Líquido Cefalorraquídeo negativo a los 14 días post cirugía.

DEBEN REUNIR TODOS LOS CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD DE RIESGO BAJO

Y se considera **RIESGO ALTO** a los pacientes que:

Niños menores de tres años de edad (por restricción en el uso de la RT)

Resección subtotal (>1.5 cm³ de enfermedad residual)

Localización fuera de la fosa posterior

Líquido Cefalorraquídeo positiva después de 10 días de cirugía

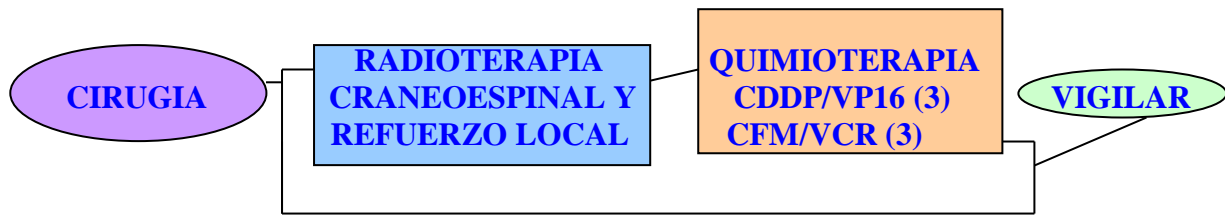
Enfermedad mayor o igual a M1.

Enfermedad mayor o igual a T3b.

Variedad Histopatológica con Anaplasia.

DEBEN REUNIR TODOS LOS CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD DE ALTO RIESGO

PLAN GENERAL DE TRATAMIENTO DE MEDULOBLASTOMA DE BAJO RIESGO



Plan General de Tratamiento para Meduloblastoma de Bajo Riesgo

Inicialmente los pacientes deberán ser intervenidos Quirúrgicamente y tener los requisitos de Riesgo Bajo.

Luego de la Cirugía los pacientes deberán esperar al menos 3 a 4 semanas para ser **ENVIADOS A RADIOTERAPIA.**

Luego recibirán Quimioterapia con Cisplatino y Etopósido (tres cursos) y Ciclofosfamida y Vincristina (tres cursos).

Dosis de Radioterapia:

Los pacientes recibirán 2340 cGy de radiación craneoespinal y 3240 cGy de radiación directa al sitio del tumor.

GUIAS DE RADIOTERAPIA:

Tiempo para efectuar la radioterapia

Todos los pacientes deben recibir irradiación al eje carnio-espinal seguidas de un refuerzo a la fosa posterior. Todos los pacientes deben empezar la radiación dentro de los 14- 28 días siguientes a la cirugía.

Equipo

Modalidad

Usualmente lo que se emplea es irradiación de fotones, pero también es posible emplear rayo de electrones con energía adecuada para irradiar la médula espinal.

Energía

El campo craneal debe ser tratado con fotones de megavoltage con energías en el rango de 4-6 MV. El refuerzo a fosa posterior debe recibir energía similar, pero para tumores situados centralmente, el refuerzo de fosa posterior puede darse con rayo de fotones de energía más alta. En esos casos, se debe someter un plan de sorosis, junto con la verificación de calidad del equipo. Fotones de energía entre 4 y 6 MV son los que generalmente se emplean para la irradiación espinal, pero también se pueden emplear electrones de energía adecuada.

Geometría

Todos los pacientes deben ser tratados con máquinas exocéntricas. Todas las máquinas tienen que tener una distancia mínima fuente a eje de 80 cm. Los tratamientos pueden darse con técnicas SSD fijas.

Simulador

Todos los pacientes deben ser simulados en un simulador dedicado a este fin.

Descripción anatómica del volumen de tratamiento

Volumen blanco: El volumen blanco para la parte inicial del tratamiento es el eje carnio-espinal completo lo cual significa que es todo el espacio subaracnoidea completo. El volumen blanco para el refuerzo, es la fosa posterior.

Eje craneoespinal: El eje craneoespinal comprende el cerebro completo así como la médula espinal y el saco tecol. El volumen de tratamiento al cerebro se debe extender anteriormente para incluir el lóbulo frontal completo incluyendo la región de la placa cribiforme. El tejido superior orbital de ve ser incluido en el volumen, pero no el globo posterior. El volumen de tratamiento se debe extender al menos 0.05 cm inferiormente debajo de la base del cráneo. El volumen debe extenderse inferiormente al borde superior del campo espinal.

El volumen de tratamiento espinal debe extenderse lateralmente para cubrir los recesos de los cuerpos vertebrales enteros, con al menos 1 cm en ambos lados. Debe extenderse superiormente al campo craneal e inferiormente 1-2 cm por debajo de la terminación del saco teca. Esta posición deberá ser determinada por RM sagital, y siempre será al menos tan baja como el borde inferior de S2, pero se puede extender a S4, se puede requerir un volumen “en espada” para obtener un margen de 1cm alrededor del espacio subaracnoideo al nivel del sacro. El objetivo es agarrar las raíces nerviosas en su salida de las foraminas.

Refuerzo de fosa posterior: este debe comprender la fosa posterior completa. Se recomienda emplear una RM sagital para identificar la posición del tentorio. El volumen de tratamiento debe incluir un margen de 1cm alrededor del tentorio. En ausencia de RM, el volumen de refuerzo debe extenderse superiormente 2 cm arriba del punto medio de un línea entre el foramen magno el vertex. El volumen debe extenderse anteriormente a las clinoides posteriores (el primario debe ser escudado a menos que el tumor se haya extendido a ésta rejón) e inferiormente a la unión C1-C2. El borde anterior a nivel de C1-C2 debe ser anterior al margen anterior del cuerpo vertebral.Si el tumor inicialmente se extendía excediendo el volumen anatómico, busque una segunda opinión.

Definición de Dosis

Todas las dosis deben ser especificadas en cGy con respecto a agua.

Inhomogeneidad Tisular: no se harán correcciones de inhomogeneidad para transmisión ósea.

Puntos de prescripción

Cerebro

Si el cerebro es tratado por campos opuestos paralelos, la dosis debe ser definida en un punto a lo largo del eje central entre los puntos de entrada laterales (plano medio), si se emplea una técnica independiente de la mandíbula o de bloqueo de medio rayo, la dosis debe ser especificada en un punto fuera del eje, el cual corresponde al punto de plano medio usado en el análisis para tratamiento convencional con planos opuestos.

Espinal

La dosis a la médula espinal debe ser prescrita a lo largo del eje central a una profundidad que representa el margen posterior de los cuerpos vertebrales como se determina en rayos x lateral de mesa cruzada o tomografía.

Fosa posterior

El punto de prescripción debe ser en el centro del volumen blanco, por ejemplo, a lo largo del eje central del campo opuesto, a medio camino entre los dos puntos. Note que la contribución de la dosis a la fosa posterior a partir del cerebro completo, debe ser considerada igual a la dosis de contribución del cerebro completo. No se debe hacer corrección de la disminución de la dosis.

Dosis de tratamiento total

Cerebro

La dosis total al punto de prescripción debe ser de 2340 cGy en 13 fracciones.

Médula espinal

La dosis total al punto de prescripción sera de 2340 cGy en 13 fracciones.

Fosa Posterior

La fosa posterior debe recibir un refuerzo de 3240 cGy en 18 fracciones al punto de prescripción. Esta dosis debe ser añadida nominalmente a la dosis nominal del cerebro completo para un total de 5580 cGy en 31 fracciones.

Consideración de tiempo dosis

Dosis diaria

La dosis diaria a los puntos de prescripción debe ser de 180 c Gy.

Fraccionamiento

Todos los campos de radiación deben ser tratados una vez al día y los tratamientos deben ser dados 5 días a la semana.

Descansos

No hay descansos planeados. Si la toxicidad hematológica (ANC < 500/ μ L o plaquetas < 50,000/ μ L) ocurriera durante el transcurso de la radioterapia, se postpondrá la radiación craneo-espinal hasta que las cuentas se recuperen. Generalmente el refuerzo en la fosa posterior puede ser administrado durante períodos de Toxicidad hematológica y posteriormente se reanudará la radiación craneoespinal.

Uniformidad de dosis y puntos de referencia

Cerebro y fosa

A lo largo del plan central, se requerirá una homogeneidad de +7%, -5% relativa a los puntos de prescripción

Médula espinal

La máxima variación de dosis a lo largo del eje longitudinal de la médula espinal debe ser +7%, -5%. Puede requerirse compensación tisular para lograr este grado de uniformidad. La dosis a la columna a nivel de C5 y L3 debe ser consignada

Técnicas de tratamiento

Posicionamiento del paciente

Para la irradiación craneo-espinal, el paciente tiene que estar en prono. El cuello debe estar suficientemente extendido para mantener la mandíbula fuera del rayo del campo espinal, pero no tanto como para exceder la especificación de uniformidad del campo espinal. Los accesorios de inmovilización como los sostenedores de cabeza o los moldes, se recomiendan. Para el refuerzo de fosa posterior el paciente puede estar en prono o supino.

Irradiación al cerebro completo

Se pueden emplear campos paralelos opuestos. Como alternativa, el centro del campo se puede colocar cerca de la línea que coincide con el campo espinal y utilizar técnica independiente de mandíbula o técnica de bloque de medio rayo. Este método disminuye la posibilidad de que haya sobreposición. La colimación del campo cerebral debe ser rotada para que coincida con la divergencia del campo espinal.

$$\text{El ángulo} = \tan^{-1} \frac{\text{largo espinal}/2}{\text{SAD}}$$

El lateral puede angularse posteriormente para evitar el cristalino contra lateral, pero si esto se hace hay que tomarse el cuidado de proveer suficientemente y adecuadamente a la placa cribiforme. Bloqueos divergentes a medida, usando al menos 5HVL se requerirán para dar adecuada forma al campo cerebral en la base de cráneo y alrededor de los ojos. El campo cerebral debe extenderse por lo menos 1 cm más allá de la periferia del cuero cabelludo.

Irradiación de la médula espinal

Preferiblemente el volumen espinal debe ser tratado con un campo posterior simple. Un SSD extendido es preferible al uso de puertos adyacentes, pero si estos se requirieran, el decremento del 50% deberá cruzar a la altura del margen posterior del cuerpo vertebral. Es preferible que la línea de coincidencia se coloque inferior a la médula espinal (debajo de T12) y se debe mover cada 900 cGy. Se requiere bloqueo customizado al borde inferior de la médula.

Campos que se superponen

Con el uso de rotación de colimador y en una técnica independiente de la mandíbula, los campos craneal y espinal pueden encontrarse superpuestos. Muchos radioterapeutas pueden no encontrarse cómodos si se deja un espacio entre craneo y columna. En este protocolo se permite un espacio de hasta 0.5 cm. La línea de coincidencia debe ser

removida dos veces durante el tratamiento carnio-espinal. También el borde de la línea de coincidencia que engrosa la penumbra, va a requerir ser dinámica, y nunca sobrepasar al campo del refuerzo de fosa posterior. Por eso se recomienda que la primera línea de coincidencia caiga justo arriba del hombro y la última que sea 2 cm más alta. Alternativamente la primera línea de coincidencia debe empezar al punto posterior y terminar en el punto inferior.

Soporte durante la irradiación

Hematología

Cuenta Hemática semanal. Si $ANC \leq 500/\mu L$, tundra que considerarse una interrupción o el uso de factores de crecimiento de colonias. Se reasume la radiación cuando la cuenta absoluta de blancos ha aumentado más del 10% en dos o arriba de $750/\mu L$. Si ANC es menos de $1000/\mu L$ y hay fiebre ($\geq 38^\circ C$), se considera una interrupción hasta que mejore. En este caso el refuerzo a fosa posterior puede seguir, pero no la irradiación craneoespinal.

Transfundir plaquetas si $<30,000/\mu L$, considerar el uso de filtros, reanudar la irradiación craneoespinal cuando el conteo suba a 50 000 o aumenta 10% en dos exámenes consecutivos.

Transfundir glóbulos rojos si la hemoglobina baja menos de 9 gm/dl, considere productos irradiados.

Gastrointestinal

Hay que pesar al paciente semanalmente y cualquier paciente con una pérdida de peso mayor al 10% deberá recibir apoyo nutricional. El apoyo nutricional agresivo sera provisto ha sea enteral o por un catéter central con hiperaluimentación.. Cada paciente debe hacerse un examen de magnesio antes de cada ciclo y el suplemento de magnesio si es necesario debe ser de 3 mEq/m²/día p.o. o IV dividido en tres dosis para mantener el magnesio a niveles normales.

Pneumocistis

Profilaxis con trimethoprim/sulfamethoxazole (5 mg/kg/dl de trimethoprim) en dos dosis divididas en 2 días consecutivos por semana durante radioterapia y por dos meses luego de la misma.

Varicela

Si el pacientes es seronegativo por varicela, se requierirá VZIG en el lapso de 72 horas de exposición a varicela.

Antieméticos

El antiemético preferido para estos pacientes es el ondansetrón (0.15-.020 mg/kg ó 5 mg/m²) suministrado ½ hora antes de la radioterapia. Por favor siga las normas de su departamento en cuanto al manejo agresivo con antieméticos.

La quimioterapia de mantenimiento empezará luego de un descanso de 6 semanas luego que finalizó la RT.

QUIMIOTERAPIA PARA MEDULOBLASTOMA DE BAJO RIESGO

Todos los pacientes que se definieron como BAJO RIESGO recibirán quimioterapia 6 semanas después de finalizar la RT.

La quimioterapia se ofrecerá inicialmente así:

FASE DE LA QUIMIOTERAPIA.

La fase de la quimioterapia consta de 6 ciclos. Tres ciclos de Cisplatino + VP 16 y 3 ciclos de Ciclofosfamida + Vincristina.

DOSIS DE MEDICAMENTOS

CISPLATINO 90 MG/M² IV DIA 1
ETOPOSIDO 150 MG/M² IV DIAS 3 Y 4

En los pacientes con **PESO MENOR DE 10 KG** se dará de la siguiente manera:

CISPLATINO 4 MG/KG IV DIA 1
ETOPOSIDO 6.5 MG/KG IV días 3 y 4
Los ciclos se darán cada 3 semanas SIEMPRE QUE el paciente tenga un conteo de Neutrófilos ≥ 1000 y plaquetas $\geq 100,000$.

Luego recibirán tres cursos con:

CICLOFOSFAMIDA 1 G/M² DIA 1
VINCRISTINA 2.0 MG/M² DIA 1

En los pacientes con **PESO MENOR DE 10 KG** se dará de la siguiente manera:

CICLOFOSFAMIDA 65 MG/KG IV DIA 1
VINCRISTINA 0.065 MG/KG IV DIA 1

Los ciclos de CFM + VCR se ofrecerán en intervalos de 4 semanas.

Modificación de la Dosis

Toxicidad Hematológica – No se realizarán modificaciones por toxicidad hematológica. En el caso de GB $<2000/\mu\text{l}$, CAN $<500/\mu\text{l}$ o plaquetas $<100,000/\mu\text{l}$, la quimioterapia se pospone hasta recuperación.

Toxicidad Renal –Es esencial asegurarse de que la función renal es adecuada antes de cada ciclo de cisplatino. Los niveles de creatinina se deben obtener antes de cada ciclo de cisplatino e incluso más frecuentemente si es necesario. Si la creatinina sérica es >2 veces l basal, la quimioterapia debe ser pospuesta hasta que el nivel llegue a <2 veces el valor basal.

Alteraciones de Electrolitos – Hipomagnesemia, hipo calcemia, y otras anomalías electrolíticas no deben producir retraso en la quimioterapia. En este caso, los déficits deben ser corregidos. La corrección de la hiponatremia, debe realizarse con cautela, debido al riesgo de causar mielinolisis pontina central.

Ototoxicidad

Para una caída de la agudeza auditiva de ≥ 30 decibeles a 4,000 – 8,000 Hz, se requiere disminución de la dosis de cisplatino a 50% red. Para una pérdida de ≥ 20 decibel a 500-3,000 Hz, una reducción del 50% de la dosis de cisplatino, es lo recomendado. Para ototoxicidad grado 3, también deberá reducirse el Cisplatino a 50%. Para ototoxicidad grado 4 se deberá suspender el Cisplatino y sólo reanudarse si hay un audiograma que demuestre mejoría.

Hipomagnesemia

Como consecuencia de la pérdida tubular de magnesio, causada por el Cisplatino, surge la hipomagnesemia la cual puede manifestarse como parestesia, calambres, debilidad y ocasionalmente desorientación, y convulsiones. Deberá suplementarse magnesio ya sea oral o IV

El tratamiento con vincristina y ciclofosfamida puede:

Producir neutropenia severa de corta duración (5-7 días) sin trombocitopenia significativa. No se modificará la dosis por neutropenia, con o sin fiebre. Hay que notificar al coordinador si hubiera infección que compromete la vida. La modificación de la dosis por trombocitopenia será:

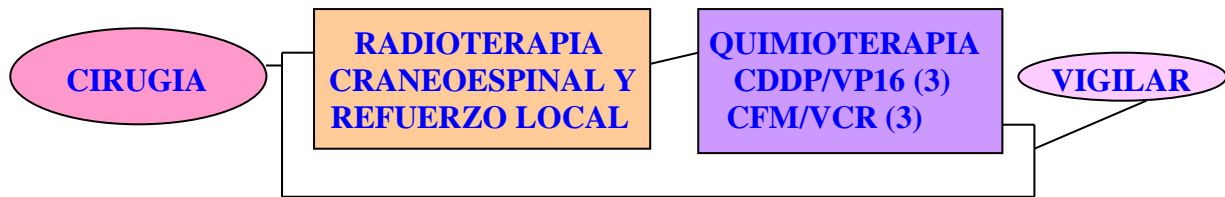
<u>Nadir</u>	<u>Dosis del próximo ciclo</u>
<20,000	Vcr-100%; Cyc – 75%

Para pacientes con conteos de plaquetas $\leq 20,000$, se recomienda la transfusión de plaquetas para prevenir sangrado potencial.

Cistitis hemorrágica: en caso de ocurrir, notificar al coordinador.

Una vez finalizados los cursos de Quimioterapia deberán realizarse sus estudios para iniciar vigilancia.

PLAN GENERAL DE TRATAMIENTO DE MEDULOBLASTOMA DE ALTO RIESGO



Plan General de Tratamiento para Meduloblastoma de Alto Riesgo

Los pacientes participantes deben empezar el tratamiento dentro de las 4 semanas siguientes a la cirugía. El tratamiento consistirá en 6 semanas de radioterapia, seguidas de 9 semanas de quimioterapia con Cisplatino y VP16, seguidas de 12 semanas de quimioterapia con vincristina y ciclofosfamida.

Guías de Radioterapia

La intención de este protocolo es tratar el eje craneoespinal con campos craneal y espinal; con campos separados para el refuerzo de fosa posterior/médula espinal.

Equipo

Modalidad

La irradiación con fotones es la que generalmente se usa, pero la irradiación con energía de electrones para tratar la columna se puede emplear siempre y cuando se haya documentado la dosimetría según las normas de QARC.

Energía

Se debe emplear radiación con megavoltage (Cobalto 60 o fuente de Rayos X, con energía nominal no menor de 4 MV y no mayor de 18 MV).

Geometría

Se deben emplear unidades de teleterapia de isocentro con una distancia fuente-a-eje (SAD) ≥ 80 cm. El tratamiento debe darse empleado técnicas de SSD fijo.

Calibración

Cada unidad de teleterapia utilizada en este protocolo debe tener su calibración verificada por los físicos del centro RPC.

Volumen de Tratamiento

Se irradiará todo el sistema nervioso central. Adicionalmente, la fosa posterior recibirá radiación adicional, y las metástasis visibles también recibirán boost.

El volumen a tratar consistirá en tres partes separadas: el cerebro completo, los contenidos del canal espinal, y el boost de fosa posterior. El cerebro completo se debe extender anteriormente para incluir todo el lóbulo frontal y la región de la placa

cribiforme. El volumen debe cubrir el tejido orbital superior, pero no la parte posterior del globo ocular, como en los protocolos de leucemia. Inferiormente, el borde del campo debe estar a un y medio centímetro debajo de la base del cráneo, y deberá haber una unión con el campo espinal.

El tratamiento espinal se extenderá lateralmente a ambos lados para cubrir los recesos de los cuerpos vertebrales completos, con un margen de por lo menos 1 cm en cada lado. El borde superior será la unión con el cerebro. El borde inferior del volumen a tratar será colocado después de revisar la MRI. El borde será de 2cm por debajo de la terminación del espacio subdural. Esto es cuando mínimo el borde inferior del segundo segmento sacral, pero puede estar tan abajo como en el borde inferior de S4. Si esto no se puede cumplir en un campo simple, habrá una unión entre los dos campos espinales. Metástasis espinales requerirán de boost con portal individual, incluyendo toda enfermedad visible, con margen de un cuerpo vertebral en cada lado de la lesión.

El borde inferior del boost de fosa posterior debe estar en el inter espacio C1-C2. Ya que el ápex del tentorio cerebelar está al menos a mitad de distancia entre el foramen magno y el magnum del vertex; el borde superior del boost será de por lo menos 1 cm superior a este punto medio. Anteriormente el tentorio está adherido a las clinoides posteriores y, por eso, el campo debe incluirlos. Este margen debe ser firme, con la intención de salvaguardar la pituitaria. Posteriormente, el margen tiende a caer. En casos en los cuales haya compromiso cerebral o de compromiso no contiguo, el volumen entero, con un margen de 2 cm debe ser tratado en continuidad con la fosa posterior cuando se irradia la misma.

Dosis de tratamiento

Puntos de prescripción (PP)—el PP para el cerebro completo (pp1) se obtendrá a lo largo del eje central del rayo opuesto el cual se encuentra a medio camino entre los dos puntos de entrada. Los PPs para el campo espinal (pp2) están a lo largo del eje central del eje del campo espinal en el margen anterior del espacio mediotorácico- subaracnoidea (margen posterior de los cuerpos vertebrales), mediante medición con una regla cruzada, en mesa de rayos X.El PP para el boost de fosa posterior (PP3) será tomado al punto a lo largo del eje central del rayo opuesto el cual está a medio camino entre los dos puntos de entrada. La dosis sera añadida nominalmente a la dosis del PP1 dirigida al campo cerebral total.

Definición de la Dosis: la dosis absorbida será descrita en rad. (cGy)-a-agua. Para este estudio no se harán correcciones de homogeneidad para hueso

Dosis a cerebro y contenido espinal

1. La dosis para el cerebro completo (PP1) para pacientes que sean M0-M1 será de 3520 cGy, administrados en 22 fracciones (160 cGy por fracción en 4 ½ semanas).
2. Para pacientes M2-M3 la dosis al cerebro completo (PP1) será 4000 cGy (160 cGy por fracción en 4 ½ semanas)
3. La dosis al contenido espinal 22 fracciones (160 cGy por fracción en 4 ½ semanas).
4. Para pacientes M0-M1, la fosa posterior (y/o extensión cerebral) recibirán un boost de 1800 cGy (10 fracciones a 180 cGy por fracción, en 2 semanas, para un total de 5320 cGy).

5. Para pacientes con estadio M2-M, la dosis a fosa posterior será 1440 cGy en 8 fracciones, a 180 cGy/fracción, para un total de 5440 cGy.
6. Metástasis espinales o cerebrales recibirán boost (cada en 3 fracciones de 160 cGy por fracción).

Consideraciones y modificaciones para dosis diaria y tiempo de dosis

La dosis diaria sera de 160cGy por fracción para el tratamiento craneoespinal, así como para el boost a las metástasis. El campo de fosa posterior sera tratado con 180 cGy por fracción. Todos los campos por volumen deberán ser tratados una vez al día cada día, cinco días por semana.

Los factores de tiempo-dosis (TDF) no se usarán para varios puntos de prescripción. En vez de esto se asumirá que el tumor tiene capacidad de duplicación de 5 a 7 días. Si el tiempo total de tratamiento se extendiera más allá de 51 días (como resultado de más de una semana de atraso durante el tratamiento, se dará una fracción adicional de 180 cGy al campo de boost de la fosa posterior. Si el tiempo total de tratamiento se extendiera más allá de 58 días (más de 2 semanas de atraso durante el tratamiento) , otra fracción de 180 cGy se dará al campo de la fosa posterior para lograr una dosis total de 5680cGy. En ninguna circunstancia se administrará una dosis total de más de 5680 cGy en 34 fracciones a la fosa posterior. La dosis craneoespinal no sera aumentada aún si se dieran atrasos. Si hubiera metástasis espinales y hubiera un retraso de más de dos semanas en el tratamiento, hay que avisar al médico radioterapeuta coordinador.

Si la Toxicidad hematológica (CAN<750/ μ l, plaquetas <50,000/ μ l) ocurriera durante el tratamiento de radioterapia, la irradiación craneoespinal se postpondrá hasta su recuperación. En muchos casos es preferible proceder con el boost de fosa posterior, retrasando la irradiación craneoespinal 1-2 semanas hasta recuperación hematológica.

No hay descansos planeados. El tratamiento se suspendería por alguna causa como una infección severa, y en estos casos siempre hay que avisar al médico coordinador.

Homogeneidad de las dosis y referencias fuera del eje. Requerimientos de uniformidad

En general se debe hacer un intento por minimizar las variaciones de la dosis de radiación sobre el volumen tumoral ya calculado. Las máximas variaciones permitidas para PP1 y PP3 serán de \pm 5%. Compensadores tisulares se puede emplear para alcanzar este nivel de uniformidad de dosis a lo largo del eje longitudinal del campo espinal, así como también la dosis a ciertas partes de los contenidos espinales cuando ocurra una variación de PP2 de más de 5%.

Puntos de referencia Off-Axis

Posterior Fossa

Durante el tratamiento al “cerebro completo”, la prescripción de dosis boost a fosa posterior, se considerará igual a PP1. Así, la dosis a fosa posterior sera la adición de PP1 y PP3, igual a 5320 cGy.

Médula espinal

Para verificar la homogeneidad de dosis a lo largo del eje longitudinal, la dosis a los contenidos espinales al nivel de la quinta vértebra cervical y la tercera vértebra lumbar será consignado. Los parámetros empleados para calcular la dosis en C-5 y L-3 serán consignados en la parte de abajo de RT-1 que está disponible para puntos de referencia fuera del eje.

Técnicas de Tratamiento

El cerebro completo y el boost de fosa posterior serán tratados por campos laterales paralelos opuestos.

A discreción del radioterapeuta tratante, puede haber un espacio entre el campo del cerebro completo (dos laterales opuestos) y el campo espinal posterior. Si esta fuera la técnica escogida, el ángulo del colimador para los campos laterales craneales deberán ajustarse de manera tal que el eje inferior del campo lateral sea paralelo al campo espinal divergente en el plano sagital. Puede hacerse una rotación del coach para alinear el eje inferior del campo lateral y el eje superior del campo espinal. A discreción el radioterapeuta tratante, la unión puede ser ajustada. En este último caso, el borde inferior del campo cerebral completo será el borde inferior de C2 para los primeros 800-1120 cGy. La localización de esta unión será movida caudalmente en 1-2 cm cada 800-1120 cGy (ej., por lo menos dos veces durante el tratamiento). Se puede emplear técnicas de colimación asimétrica si están disponibles.

El volumen espinal será tratado por un campo posterior directo.

Para lograr la homogeneidad requerida a lo largo del volumen espinal, pueden requerirse compensaciones. Para niños con columnas espinales más largas, puede ser necesario tratar dos campos espinales. Si es posible, sin embargo, es preferible tratar los contenidos espinales en un solo campo extendiendo el SSD. Si se usan dos campos pegados, un espacio de piel entre bordes adyacentes de estos campos deberá ser calculado de modo que el 50% de líneas de decremento para cada campo se encuentre al margen posterior del cuerpo espinal. Este espacio será obviado 1 a 2 cm caudalmente con los cambios de unión de la Sec.5.462.

El paciente debe ser tratado en prono, tanto para la dosis total cerebral como para el tratamiento espinal. El boost de la fosa posterior puede ser tratado ya sea en prono o en supino a discreción de los tratantes.

Los aparatos de inmovilización como moldes de cabeza, están permitidos. Se recomienda que el paciente sea inmovilizado en la misma posición para cada tratamiento. Puede requerirse anestesia.

Cuidando los tejidos sanos

Cerebro y médula espinal son por si mismos los órganos críticos en el campo a tratar. Debe excluirse los cristalinos del rayo primario, usando bloques 5HVL blocks.

QUIMIOTERAPIA PARA MEDULOBLASTOMA DE ALTO RIESGO

En los pacientes de **ALTO RIESGO** se continuara la quimioterapia de la siguiente manera:

DOSIS DE QUIMIOTERAPIA

CISPLATINO 90 MG/M² IV DIA 1
ETOPOSIDO 150 MG/M² IV DIAS 3, 4

Con intervalos de 3 semanas entre cada uno de los cursos, siendo en total 3 cursos.

VINCRISTINA 2 MG/M² IV DIA 1
CICLOFOSFAMIDA 1 G/M² IV DIAS 1 Y 2 EN INFUSION DE 2 HORAS

Con intervalo de 4 semanas entre cada curso siendo en total de 3 cursos.

En el caso de pacientes con **PESO MENOR DE 10 KG** se deberá ajustar las dosis en base a Kg de peso según se detalla:

CISPLATINO 4 MG/KG IV
VINCRISTINA 0.065 MG/KG IV
CICLOFOSFAMIDA 65 MG/KG IV
ETOPOSIDO 6.5 MG/KG IV

Las modificaciones de las dosis deberan ser consideradas en base a las planteadas en el protocolo de Bajo Riesgo de Meduloblastoma.

CONTROL DE IMÁGENES

Se deberá realizar estudios de imagen en los siguientes tiempos:

- ❖ Al momento del diagnostico.
- ❖ Después de la cirugía (esta puede realizarse en las primeras 72 horas post quirúrgicas).
- ❖ Después de la radioterapia (con un intervalo de 6 semanas al menos una vez que se finalizo la misma).
- ❖ Al finalizar tratamiento con un intervalo de 6 semanas luego de la ultima quimioterapia.

Guías de Manejo de Sostén

Dexametasona –Si el paciente ha iniciado esteroide preoperativamente, usar dexametasona 8 mg/m²/día en 3-4 dosis. La dexametasona debe ser suspendida antes de la cuarta semana de quimioterapia si es posible. Si no lo es, la dexametasona se empleará según el status del paciente. En todos los casos, debe ser registrado su uso y tratar de disminuir la dosis hasta suspenderla.

Profilaxis con Bactrim/Septa La dosis recomendada es de TMP 75mg/m² b.i.d. en 3 días secuenciales por semana, durante la quimioterapia.

Mesna y Cyclofosfamida el uso de Mesna está recomendado para prevenir la cistitis hemorrágica, según las normas ya previstas.

Productos irradiados Cualquier producto sanguíneo dado dentro de las tres semanas de la administración de ciclofosfamida, debe irradiarse para evitar la posibilidad de enfermedad injerto contra huésped.

CRITERIOS PARA EVALUAR RESPUESTA

Se evaluará la respuesta al tratamiento en base a los estudios de imagen los cuales se catalogaran de la siguiente manera:

Respuesta Completa: todos los pacientes en los que no se evidencia enfermedad, luego de la cirugía inicial, radioterapia y/o luego de quimioterapia.

Respuesta Parcial: todos los pacientes en los que luego de la resección quirúrgica exista imagen de un tumor residual, menor del 25% en comparación a la imagen del diagnóstico, habiéndose logrado esta luego de cirugía inicial, radioterapia y/o quimioterapia. La cual no puede ser resecada de segunda intención.

Mal Respondedor: todos los pacientes en los que pese a la cirugía, radioterapia y quimioterapia evidencian persistencia de enfermedad

CRITERIO DE RECAIDA

Recurrencia

En pacientes que han respondido completamente a la Terapia (incluyendo la cirugía), es la reaparición del tumor en cualquier sitio.

Enfermedad Progresiva (EP)

En pacientes con enfermedad residual detectable, un aumento de >25% en el área tumoral con un diámetro perpendicular máximo de cualquier tamaño en cualquier área, en comparación con las imágenes previas, con la imagen de máxima respuesta, o la aparición de tumor en sitios previamente no detectados.

INFORMACION DE LOS AGENTES EMPLEADOS

CISPLATINO (Cis-diamminedichroplatinum 11, CDDP, Palatino)

Origen y farmacología: Es similar a los agentes alquilantes bifuncionales y no es específico de fase, realice enlaces cruzados intra e inter ADN. Se concentra en el hígado y los riñones excretándose hasta un 45% en la orina, y en menor grado vía intestinal. Tiene una vida media inicial rápida de 25 a 79 minutos, con una fase secundaria de 58-73 horas. Su unión al líquido cefalorraquídeo es pobre debido a su unión a proteínas.

Formulación y estabilidad: Polvo liofilizado en viales de 10 y 50mg, con manitol y cloruro de sodio. Si se almacena protegido de la luz puede durar hasta un año. Reconstituir añadiendo 10ml ó 50ml de agua estéril a los viales de 10mg o 50mg respectivamente. La solución es estable a temperatura ambiente por 20 horas, **NO SE DEBE REFRIGERAR LA SOLUCIÓN RECONSTITUIDA.**

Toxicidad: La TLD aguda usualmente es la nefrotoxicidad, la cual ocurre entre 10 y 20 días después del tratamiento. La hidratación vigorosa y la diuresis inducida por manitol pueden reducir la incidencia. Hipo calcemia, y sobre todo hipomagnesemia, son situaciones que requerirán tratamiento. La reacción anafiláctica, aunque rara, puede ocurrir a los pocos minutos de la administración IV. **(El uso de Cisplatino intensifica la toxicidad por aminoglicósidos y debe usarse cautelosamente en aquellos casos en los cuales se empleen concurrentemente).** Si es posible, deben usarse otras alternativas de antibióticos. Dependiendo de la dosis y del esquema administrado de cisplatino, puede requerirse gluconato de magnesio antes de iniciar el tratamiento y en conjunto con el cisplatino. Otros efectos secundarios son la pérdida de la audición en frecuencias altas y tinnitus en los casos en los que se alcance la dosis de >200mg/M (por esto siempre se requiere una audiometría basal antes de tratamiento); mielosupresión moderada, inmunosupresión, náusea, vómitos, hiperuricemia, y neuropatía periférica, son otros efectos esperados. También se ha reportado toxicidad oftálmica, aunque es rara.

Ruta de administración: IV con infusión de manitol. Para disminuir el riesgo de hipomagnesemia debe darse sulfato de magnesio u otro suplemento de magnesio. Incluso puede llegar a ser necesaria la suplementación prolongada luego de terapia con cisplatino. (a juicio del investigador, se administrará suplementación con magnesio.) Es importante mantener alta la diuresis con buena hidratación y emplear antieméticos.

CICLOFOSFAMIDA (CTX, Cytosan)

Origen y farmacología: agente alquilante, relacionado a las mostazas nitrogenadas, el cual es bioquímicamente inerte hasta cuando se metabolice en sus componentes activos por las fofamidasa hepáticas. No es específico de fase. Este medicamento es excretado exclusivamente por el riñón luego de su administración parenteral. La vida media en plasma es de 4 a 6.5 horas, cuando se toma por vía oral, 25% puede pasar por las heces sin cambio.

Formulación y estabilidad: Su presentación oral es en tabletas de 25mg y 50mg. Su forma inyectable está disponible en cristales blancos a los que se ha añadido cloruro de

sodio en viales de 100 mg ,200 mg y 500mg. Todas las presentaciones son estables a temperatura ambiente que no exceda los 30 °C. Reconstituir con 5ml de agua estéril para los viales de 100mg. También disponible en viales de 1 y 2 g; los cuales se reconstituyen con 50ml y 100ml de agua estéril respectivamente. Descarte la solución a las 24 hrs de estar a temperatura ambiente, sin embargo si se refrigera puede estar estable hasta por 5 días (2°-8°c).

Toxicidad: La toxicidad dosis limitante es mielosupresión, primariamente leucopenia, con un nadir de 8-14 días. La terapia debe discontinuarse si ocurre cistitis hemorrágica. Y debe reinstaurarse si la hematuria se aclara. Otras reacciones adversa incluyen anorexia, náusea y vómitos, alopecia, secreción inadecuada de ADH, inmunosupresión y supresión gonadal, asociada a esterilidad, fibrosis pulmonar aunque rara. Las altas dosis por un período de tiempo corto pueden producir necrosis del miocardio, visión borrosa, cardiotoxicidad con arritmias. La disfunción gonadal puede estar relacionada a la dosis y la gónada prepuberal es menos susceptible, la función hormonal generalmente está preservada, particularmente en el macho, la fertilidad puede verse afectada (espermatogénesis en el macho, formación de folículos en la mujer).La esterilidad puede ser parcialmente reversible. Es posible, aunque incierto, que el efecto sea mayor sobre la gónada puberal.

Ruta de administración: infusión IV matutina, con fluidos IV. Cuando se da en horas de la tarde, es necesario vaciar la vejiga cada 2 horas hasta por 6 horas luego de recibir el medicamento. Administrarse al menos en 3 horas.

MESNA(sodium 2-mercaptothiol- sulfonato)

Origen y Farmacología: MESNA es un compuesto con la capacidad de inhibir la urototoxicidad de las oxazofosforinas, ifosfamida y ciclofosfamida. En el transcurso de 1 hora luego de administración, MESNA se oxida a Di Mesna, un compuesto totalmente inerte. Tiene poca o ninguna penetración tisular. Después de la filtración glomerular, Di MESNA se reduce en los túbulos renales nuevamente a MESNA, el cual inactiva a la oxazofosfamida, previniendo la toxicidad vesical. Después de 3 horas, cantidades insignificantes de MESNA estuvieron presentes en la orina de ratas que 100mg/kg en bolo IV.

Formulación y Estabilidad: Disponible en ampollas que contienen 100mg/4ml de solución con disodio edetato.025 mg e hidróxido de sodio para ajustar el pH 6.5 a 8.5 en agua para inyección. Deben guardarse las ampollas a temperatura ambiental controlada (15°-30°C). MESNA no es sensible a la luz, y las ampollas intactas permanecen estables hasta cinco años desde el momento en que se manufacturan. MESNA puede ser mezclado a continuación de una infusión intravenosa con menos de 5% de descomposición en 24 horas: 5% dextrosa, 5% dextrosa en 0.45 cloruro de sodio, 0.9% cloruro de sodio y lactato Ringer. MESNA se puede mezclar con ifosfamida pero es incompatible con cisplatino.

Toxicidad: A 60-70mg/kg IV diariamente x 4, se pueden encontrar: dolor abdominal, dolor de cabeza, dolor articular o de extremidades, dolor abdominal, letargo, diarrea e hypotension transitoria.

Ruta de administración: IV

SULFATO DE VINCRISTINA (VCR, Oncovin)

Origen y Farmacología: Sal de sulfato aislada de la Vinca rosea. Es un inhibidor de la mitosis, causando arresto de la división celular en metafase, se une al microtúbulo. Es específico de la fase S. Su vida media plasmática es trifásica con 0.85, 7.4, y 164 minutos para las tres fases. Se excreta en la bilis y en las heces. Pobre penetración a líquido cefalorraquídeo.

Estabilidad y formulación: **Disponible** en viales de 1mg/1ml o 5mg/5ml, conteniendo 10mg y 50mg de lactosa, respectivamente. Los viales intactos deben ser refrigerados y mantenidos lejos de la luz. Una vez abiertos, deben refrigerarse y usarse dentro de los diez días. Note: éste medicamento es sensible a la luz.

Toxicidad: La toxicidad dosis-limitante es la neuropatía periférica reversible incluyendo constipación y/o íleo paralítico, parálisis de cuerdas vocales y debilidad. Otros signos de neuropatía incluyen dolor en la mandíbula, dolor abdominal y pérdida de los reflejos tendinosos. Otras reacciones adversas incluyen mielosupresión mínima, inmunosupresión, alopecia, depresión de SNC (rara), síndrome de secreción inadecuada de (SIADH), convulsiones y ulceración local si se extravasa. **NOTA:** una disfunción hepática puede favorecer la toxicidad.

Ruta de Administración: bolo IV en ≤ 1 minuto. EVITE LA EXTRAVASACIÓN.

VP-16 (etoposide, Vepesid)

Origen y Farmacología: Es un derivado semisintético de la podofilotoxinas, que funciona como inhibidor de la mitosis pero no se enlaza con los microtúbulos. Sus principales efectos ocurren en S y G2 del ciclo celular. La vida media terminal es de 11.5 horas con un rango entre 3 y 15 horas, se excreta primariamente en la orina

Formulación y Estabilidad: Es una solución amarilla con pH de 3 a 4, disponible en viales estériles de 100mg (5ml). También existen los viales multidosis, de 20mg/cc/5cc viales, que no requieren preparación. Los viales intactos son estables por tres años en temperatura ambiental. Diluir con cloruro de sodium al 0.9%. D5W ¼ salina normal. La solución es estable por 48 horas a temperatura ambiental a una concentración 0.4 y por 96 horas a una concentración de 0.2. Dilución más allá de esto, disminuirá el tiempo de estabilidad. No refrigerar.

Toxicidad: La mielotoxicidad es usualmente la más dosis-limitante, con nadir de granulocitos que ocurren 7 a 14 días y nadir de plaquetas de 9 a 16 días luego de la administración. Ante una infusión muy rápida puede ocurrir hipotensión severa. VP-16 puede potenciar el daño a las mucosas por radioterapia. Se han dado casos de reacciones anafilácticas severas. Alopecia es algo esperado. No hay toxicidad acumulativa. Existen casos de Anemia Mieloide Aguda secundaria.

Ruta de Administración IV en 2 a 4 horas. Cuidado: puede haber hipotensión severa si se administra en menos de 30 minutos. Nunca debe darse en bolo rápido.

ANEXOS

Escala de Toxicidad

Sitio	Medida	Grado				
		0/Normal	1/Leve	2/Moderado	3/Severo	4/Inaceptable
A. Sangre	Blancos/ μ L	≥ 4.0	3.0-3.9	2.0-2.9	1.0-1.9	< 1.0
	RNA/ μ L	≥ 2.0	1.5-1.9	1.0-1.4	0.5-0.9	< 0.5
	Plaque/ μ L	normal	75.0-normal	50.0-74.9	25.0-49.9	< 25.0
	Hgb g/dL	normal	10.0-normal	8.0-10.0	6.5-7.9	< 6.5
	Lymph/ μ L	≥ 2.0	1.5-1.9	1.0-1.4	0.5-0.9	< 0.5
B. Médula ósea	Celularidad	normal	leve hipo $\downarrow 25\%$	mod. Hipo \downarrow 50%	marc hipo \downarrow 75% 3 sem para recuperar	Aplasia > 3 sem para recupera
C. Hígado	Trans Oxal	normal	$\leq 2.5 \times N$	2.6-5.0 x N	5.1-20 x N	20.0 x N
	Trans Piru	normal	$\leq 2.5 \times N$	2.6-5.0 x N	5.1-20 x N	20.0 x N
	Phos Alcal	normal	$\leq 2.5 \times N$	2.6-5.0 x N	5.1-20 x N	20.0 x N
	Bili total	normal	-	$< 1.5 \times N$	1.5-3.0 x N	3.0 x N
	Higado-clinico	normal	-	-	precoma	coma hepático
D. Páncreas	Amylase/Cr	normal	$< 1.5 \times N$	1.5-2.0 x N	2.1-5.0 x N	$> 5.0 \times N$
	Amylase	normal	$< 1.5 \times N$	1.5-2.0 x N	2.1-5.0 x N	$> 5.0 \times N$
	Glu mg/dL	normal	55-	40-54/161-	30-38/251-	$< 30/ >$
	Tam U/S y sonolunicenci aa	normal	64/116/160	250	600	500/ketoacid
		normal	normal aumentado	aumentado aum. localizado	aumentado aum. generalizado	seudociste hemorragico
E. Renal y genitourinario	Urea	< 20	20-30	40-50	60-70	80
	Creatinina	normal	$< 1.5 \times N$	1.5-3.0 x N	3.1-6.0 x N	6.0 x N
	Dep	normal	75%	50-74%	25-49%	$< 25\%$
	Creatinina	base	$\pm 10\%$	$\pm 20\%$	$\pm 30\%$	$\pm 40\%$
	Presión Art- sistólica	base	$\pm 5\%$	$\pm 10\%$	$\pm 15\%$	$\pm 20\%$
	Presión Art diastólica	negativo	1+ /o $< 3g/l$	2-3+ /o 3-	4+ /o $> 10g/l$	síndrome nefrotico
	Proteinuria	negativo	sólo micro	10g/l	macro, con coágulos	transfusión neces.
Hematuria	ninguna	mínimo	macro, sin coágulos	severo, no		
Vejiga-						

	frecuencia y disuria			moderado, responde a tratamiento	responde a tratamiento	incapacitado, con hemorragia severa
F. Gastrointestinal	Estomatitis Dolor abdom severidad tratamiento Estreñimiento Diarrea Nausea Vómito	ninguno ninguno - ninguno ninguno ninguno ninguno	Eritema, leve dolor Leve Ninguno Ileo leve ↑ 2-3 diap/día puede beber 1 x día	dolor/edema, no puede comer moderado requiere ayuda ileo moderado ↑ 4-6 diap/día o dolor moderado bebe poco 2-5 x día	no puede beber o comer moderado- severo requiere-no ayuda ileo severo ↑ 7-9 diap/día o dolor severo no bebe nada 6-10 x día	requiere soporte parenteral Severo hospitalizaci ón, sedación severa ileo > 96 horas ≥ 10 diap/día hemorrágico, soporte parenteral - > 10 x dia o IV Nec
G. Pulmonar	Cap vital PAO ₂ Funcional DLCO Clínico	normal 90 normal 100-75% ninguno	10-20% ↓ 80-89 taquípnea 74-65% FP anormal/sínt omas	21-35% ↓ 65-79 dísnea 64-55% dísnea con ejercicio	36-50% ↓ 50-64 requiere O ₂ 54-40% dísnea con actividad normal	51% < 49 ventilador nec < 40% dísnea al descanso
H. Cardíaco	Rítm Eco %FS %STI Isquemia Derr Pericar Función cardíaca Hipertensión Hipotensón	normal > 30 < 0.35 ninguno ninguno normal normal normal	Asyntomatic o/transitorio, no requiere tx 24-30 - no específico, onda-T planas derrame asintom, no req tx asintom/↓20 %, fr.<20% asint/transie nt, ↑20%, no req. tx no req. tx	recurrente/pe ristente,no requiere tx 20-24 <0.4 asintomático/ cambios EKG sugiere isquem pericarditis asintomático/ FE<80% de base recurrente/pe rsiste ↑20%, no req tx Tx, no hospitaliz.	requiere hospitali. <20 >0.4 angina/sin evidencia de infarto requiere drenaje fallo congestivo /responde a tx requiere tx Tx + hospital <48hrs después parar agente	hipotensión/ taqui ventricu/ fibrilación - - Infarto agudo Taponamient o/ drenaje urgente Fallo congestivo refractario o severo Crisis hipertensiva Tx + hospital > 48hrs después parar agente

Escala de Toxicidad

Sitio	Medida	Grado				
		0/Normal	1/Leve	2/Moderado	3/Severo	4/Inaceptable
I. Sistema Nervioso	Periférico Sensorial	ninguno	Parestesias leves,	perdida sensorial leve,	interfiere con función	-
	Motor	ninguno	reflejos disminuido	parsestecias leves	debilidad objetiva /función afectada	parálisis
	Central Cerebelar	ninguno	Debilidad subjetiva, no signos	leve deb objetiva/sin impedimento	ataxia locomotora	necrosis cerebelar
	CNS-general Dolor cabeza Cortical	ninguno ninguno ninguno	leve incoord/ disidioquinesis sueño/nerviosos Leve Leve somnolencia/ Agitacion	tremor intencional/ dismetria/ habla despacio/ nistagmo Confusión transitorio/moderado Somnolencia moderada/ agitación	convulsiones / sicosis severa, constante somniolecia severa/ agitación/ confusión/ halucinaciones	coma - coma/convulsiones/ sicosis tóxica
J. Piel	Piel	ninguno	Erupción aislado	urticaria/erupción aislada,	erupción generalizada, req. tx	exfoliación/úlceras,
	Alopecia	ninguno	eritema, asintomático leve pérdida	pérdida marcada o total		dermatitis
K. Alergia		ninguna	Dermatitis transitoria	broncoespasmo leve	broncoespasmo moderado, enf. de suero	hipotensión, anafiláxis
L. Coagulación	Fibrógeno TP TPP Hemorragia (clínica)	normal normal normal ninguna	0.99-.075 x N 1.01-1.25 x N 1.01-1.25 x N leve/sin transfusión	0.74-0.5 x N 1.26-1.5 x N 1.67-2.33 x N grave 1-2 transf x episodio	0.49-0.25 x N 1.51-2 x N 2.34-3 x N grave - 3-4 transf x episodio	≤ 0.24 x N 2 x N 3 x N masivo - > 4 transf x episodio
M. Audición	Objetiva	ninguno	Pérdida 20-40db	pérdida > 40db	pérdida > 40db a	pérdida > 40db y
	Subjetiva	ninguno	> 4 KHz pérdida en audiometría solo	4 KHz tinnitus, voz baja	2 KHz pérdida corregida con soporte auditivo	< 2 KHz sordera no corregible

N. Electrolitos	Na mEq/L K mEq/L Ca mg/dL Mg mEq/L	normal normal normal normal	↓ 130-134/ ↑ 146-149 ↓3.1- 3.4/↑5.5-5.9 8.4- 7.8/10.6- 11.5 1.4-1.2	125-129/150- 155 2.6-3.0/6.0- 6.4 7.7-7.0/11.6- 12.5 1.1-0.9	116- 124/156-164 2.1-2.5/6.5- 6.9 6.9-6.1/12.6- 13.5 0.8-0.6	< 115/> 165 <2.0 / > 7.0 ≤ 6.1/ ≥13.5 ≤ 0.5
O. Infección		ninguna	Leve	moderada	severa	riesgo de muerte
P. Fiebre		< 38°C	38° - 40°C	>40°C < 24hrs	>40°C > 24hrs	-
Q. Local		ninguno	Dolor	dolor/edema con inflamación/ flebitis	ulceración	cirugía plástica indicada
R. Humor		no cambios	Ansiedad o depresión leve	ansiedad o depresión moderada	ansiedad o depresión severa	ideas suicidas
S. Visión		no cambios	-	-	pérdida subtotal de la visión	Ceguera
T. Cambio peso		< 5%	5.0-9.9%	10.0-19.9%	≥ 20%	-
U. Desempeño total (Karnofsky %)		normal (90-100)	Restricción leve (70-<90)	ambulatoria al 50% (50-<70)	encamado o silla (30-<50)	ningún cuidado personal (<30)

HOJA DE CONSENTIMIENTO

Estoy en pleno conocimiento de que mi hijo(a) _____, ha sido diagnosticado con un **TUMOR DE SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (MEDULOBLASTOMA)** y se me ha indicado que con el objetivo de curar la enfermedad debe ser tratado de acuerdo a un plan de tratamiento establecido con cirugía, quimioterapia y radioterapia.

Los riesgos de este tratamiento de acuerdo a los medicamentos a utilizarse incluyen: náuseas, vómitos, caída del cabello, disminución de las defensas y plaquetas, anemia, mayor posibilidad de infecciones, pérdida de apetito, riesgo de problemas hepáticos y de una segunda malignidad e infertilidad. Todos estos riesgos del tratamiento serán observados por el equipo de trabajo muy de cerca con el fin de prevenirlos, cuando sea posible y tratarlos en caso de que ocurran. Ningún niño experimenta todas las complicaciones que se han escrito aquí, pero es frecuente que se presenten 2 o 3 de ellas. Efectos inesperados o desconocidos pueden ocurrir.

El beneficio de este tratamiento es el que puede aumentar la oportunidad de que mi hijo(a) se cure, sin embargo esto no se puede garantizar en todos los casos. Estoy consciente que de no recibir un tratamiento adecuado, la muerte de mi hijo(a) sería inevitable. Entiendo que el equipo de salud que participa en este tratamiento ha escogido el tratamiento más apropiado de acuerdo al nivel actual del conocimiento científico, para esta enfermedad.

Al firmar este documento, comprendo y acepto que los datos de mi hijo(a) así como su respuesta al tratamiento puedan ser registrados en un sistema computarizado y ser utilizados para reportar los resultados en publicaciones científicas, quedando en claro que mi hijo(a) no será identificado en forma personal.

También acepto de que en caso necesario, se realicen transfusiones de sangre o de derivados sanguíneos, habiéndome explicado que esta práctica terapéutica no está exenta de riesgos.

En caso que no quiera participar en este tratamiento puedo cambiar de idea y salir inmediatamente de él, sin que por esto pierda la relación con los médicos tratantes o el Hospital, quienes harán todo lo posible por tratar al paciente de la mejor manera. He leído toda la descripción del plan de tratamiento; cualquier cosa que yo no entendí me fue explicada por _____ y todas mis preguntas fueron contestadas a mi entera satisfacción.

Yo deseo que mi hijo(a) sea tratado de la manera que se me ha explicado.

Nombre _____

Firma _____

Dr. _____

Firma _____

Fecha: _____

**HOJA DE APLICACIÓN DE QUIMIOTERAPIA
MEDULOBLASTOMA
CDDP/ VP16 (INTERVALO 3 SEMANAS ENTRE CADA CURSO)**

NOMBRE:	EXPEDIENTE:
EDAD:	DR. (A):
SC:	CURSO: /3

LÍQUIDOS IV: (2000 – 2500 ML/M2/24 HORAS) (LOS LÍQUIDOS DEBEN MANTENERSE POR ESPACIO DE 4 DIAS) DISMINUYENDOSE ASI LOS RIESGOS DE DHE POR EMESIS SECUNDARIA AL CDDP.

SUERO MIXTO _____; _____ ML + _____ ML DE KCL IV + _____ ML DE GLUCONATO DE CALCIO (IGUAL DOSI DE KCL) + SULFATO DE MAGNESIO _____ ML (LA MITAD DE LA DOSIS DE KCL) CADA 8 HORAS, PASAR A _____ CC/HORA, LOS DIAS

(DEBEN INICIAR 6 HORAS ANTES DE LA QUIMIOTERAPIA)

QUIMIOTERAPIA: (EN LOS PACIENTES MENORES DE 10 KG VER RECOMENDACIONES DE DOSIS POR KG DE PESO)

- **ONDASETRON: (5 MG/M2/DOSIS IV CADA 8 HORAS, DIA 1 Y 2)**
_____ MG IV CADA 8 HORAS, LOS DIAS _____
- **SUERO FISIOLÓGICO 0.9% (400 ML/M2)** _____ ML IV A PASAR EN 1 HORA EL _____ PREVIO AL CISPLATINO.
- **DEXAMETASONA (0.25 MG/KG/DOSIS UNICA) IV** _____ MG 30 MINUTOS ANTES DEL CISPLATINO EL _____
- **DIAZEPAM (0.25 MG/KG/DOSIS UNICA)** _____ MG IV LENTO 30 MINUTOS ANTES DEL CISPLATINO
- **MANITOL AL 20% (30 MG/M2 DOSIS) IV** _____ ML, EN 30 MINUTOS PREVIO AL CISPLATINO.
- **CISPLATINO (90 MG/M2 IV DIA 1)** _____ MG + _____ ML DE SUERO FISIOLÓGICO AL 0.9% A PASAR EN 6 HORAS EL _____.
- **MANITOL AL 20% (30 MG/M2 DOSIS) IV** _____ ML, PASAR EN 1 HORA AL FINALIZAR EL CISPLATINO.
- **ETOPOSIDO (150 MG/M² IV DIAS 3 Y 4)** _____ MG + _____ ML (CUATRO VECES EL VALOR DEL VP 16) DE SUERO MIXTO AL 0.45% _____ A PASAR EN 4 HORAS _____.

**HOJA DE APLICACIÓN DE QUIMIOTERAPIA
MEDULOBLASTOMA
CFM/VCR (INTERVALO DE 4 SEMANAS ENTRE CADA CURSO)**

NOMBRE:	EXPEDIENTE:
EDAD:	DR. (A):
SC:	CURSO: /3

LÍQUIDOS IV: (2000 – 2500 ML/M²/24HORAS) (LOS LÍQUIDOS DEBEN DARSE POR ESPACIO DE 48 HORAS CUANDO RECIBE LA CFM)

SUERO MIXTO _____; _____ ML + _____ ML DE KCL IV CADA 8 HORAS, PASAR A _____ CC/HORA, LOS DIAS _____

(DEBEN INICIAR 2 HORAS ANTES DE LA QUIMIOTERAPIA)

QUIMIOTERAPIA: (EN LOS PACIENTES MENORES DE 10 KG VER RECOMENDACIONES DE DOSIS POR KG DE PESO)

- **ONDASETRON:** (5 MG/M²/DOSIS IV CADA 8 HORAS, DIA 1 Y 2)
_____ MG IV CADA 8 HORAS, LOS DIAS _____
- **ONCOVIN** (2 MG/M² IV DIA 1) _____ MG IV EN BOLO LENTO EL _____.
- **CICLOFOSFAMIDA** (1 G/M² IV DIAS 1 Y 2 EN INFUSION DE 3 HORAS) _____.
- **MESNA** (3 DOSIS DE 1/3 DE LA DOSIS TOTAL DE CFM) ASI:
 Hora 0 _____ MG (Junto con la CFM)
 Hora 3 _____ MG + _____ ML de SF 0.9% para 30 min
 Hora 6 _____ MG + _____ ML de SF 0.9% para 30 min

En caso de sangre en orina reportar con médico urgente

* Cada país según sus posibilidades debe indicar labstick en orina por turno durante se recibe ciclofosfamida.